

*Azərbaycan Tibb Universiteti, Ağciyər xəstəlikləri kafedrası*



# LATENT VƏRƏM İNFEKSIYASI

*Qədimova Zülfü Şaiq qızı  
Tibb üzrə fəlsəfə doktoru*

Vərəm mikobakteriyalarının insan orqanizminə daxil olunmasının nəticələri:

VMB-nin tam  
eliminasiyası

Yoluxma → *latent infeksiya*

Yoluxma → vərəm xəstəliyinin inkişafı

Vərəmdən sağalandan sonra insan orqanizmində qalıq əlamətlərinin olması («rentgen pozitiv şəxslər») → *latent infeksiya*

Vərəmin residivi

- ❑ Latent vərəm infeksiyası olan şəxsdə vərəmin başqa əlamətləri olmadan yalnız dayanıqlı «müsbət» immun reaksiyalar aşkar olunur.
- ❑ LVİ-nin səbəbi orqanizmdə yatmış («dormant») vəziyyətdə olan vərəm mikobakteriyaların və VMB-nin L-formasıdır.
- ❑ «Dormant» – yatmış formalar olduqca ləng bölünürlər sanki parabiyoz vəziyyətindədirlər (oksigen təziqindən və NO konsentrasiyasından asılıdırlar)
- ❑ L-formalar – hüceyrə divarının bir hissəsini və ya tam itirmiş formalardır (səthi antigenlərini-epitoplarnı itiriblər)
- ❑ Bu şəkildə transformasiya etmiş bakteriyaların adını L-forma qoyublar çünki onlar Lister adına Londonda yerləşən institutda aşkar olunub.
- ❑ Bir müddətdən sonra təsdiq olunub ki, M.tuberculosis də belə transformasiyaya uğraya bilər.

10-illiklər ərzində LVI-sının orqanizmin təkrar yoluxması zamanı vərəmdən qorunmasına kömək etməsi haqqında fikirlər irəli sürülüb (bu elmi araşdırmalar keçən əsrin 20-ci illərdən başlayıb və indiyə kimi davam edir). Bu zaman LVI-sı vaksinasiya olunmuş şəxslərdə vərəmə qarşı yaranmış immun cavabla müqayisə edilir və vərəm yükü çox olan toplumlarda LVI-nin aktiv vərəmdən qorunmasında müsbət rolu vurğulanır.

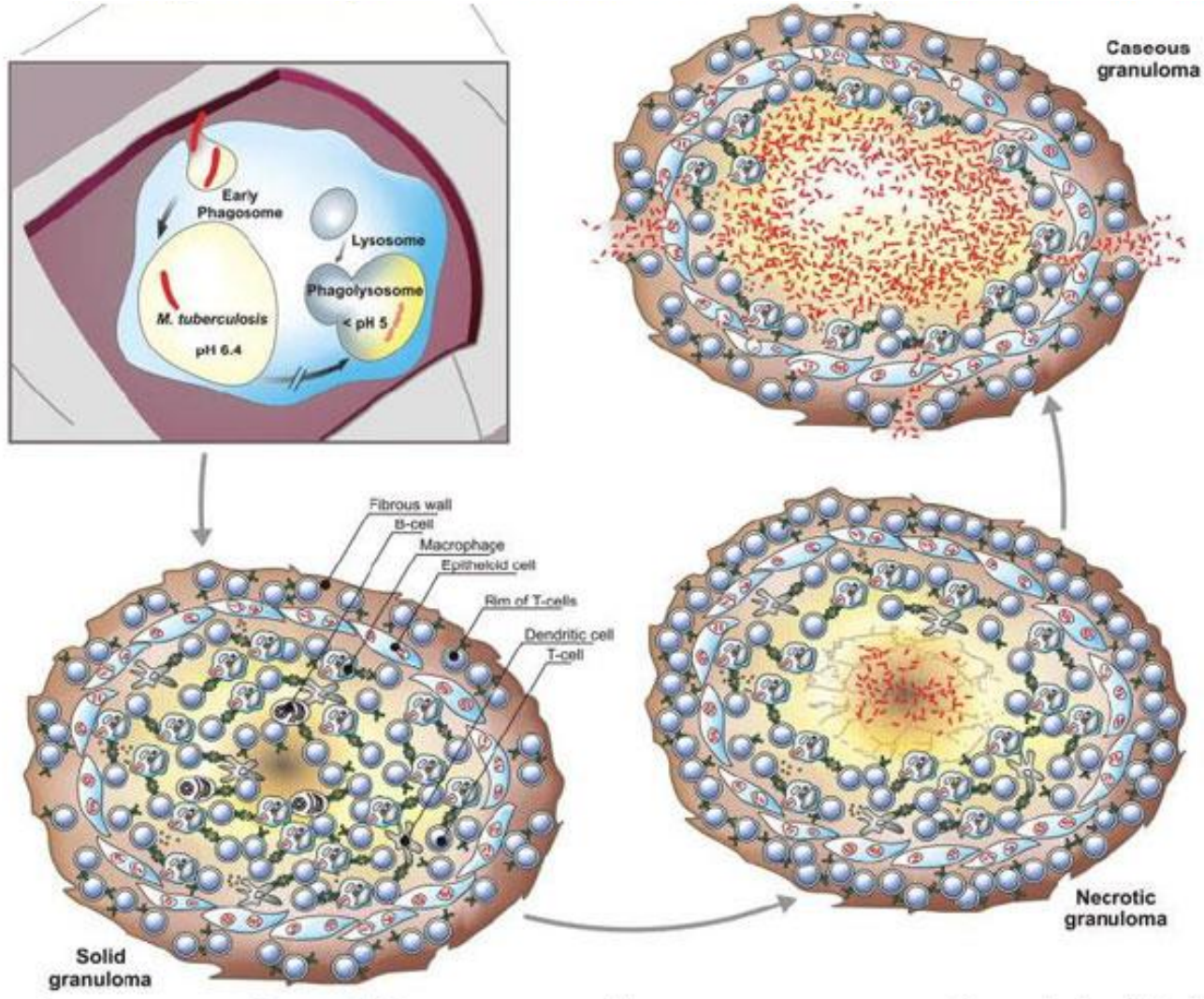
Lakin başqa fikirlərə görə LVI-nin bu cəhətdən «müsbət» rolu toplumda HIV infeksiyasının və başqa, immun sistemə təsir edən faktorları (pis qidalanma, sosial faktorlar və s.) nəzərə alsaq LVI-sının nəyinki «müsbət» rolu hətta əksinə «mənfi» təsiri aşkarlanır.

Bunu sübut etmək üçün LVI-sı zamanı vərəm mikobakteriyalarının insan orqanizmində hansı formalarda olmasına fikir verməliyik.

VMB 10 illiklərlə insan orqanizmində əmələ gəlmiş qranulyomaların tərkibində saxlanıb qorunma qabilyyətinə malikdirlər. Bu histopatoloji strukturlar həm qorumada, həm də vərəmin patogenezdə iştirak edirlər.

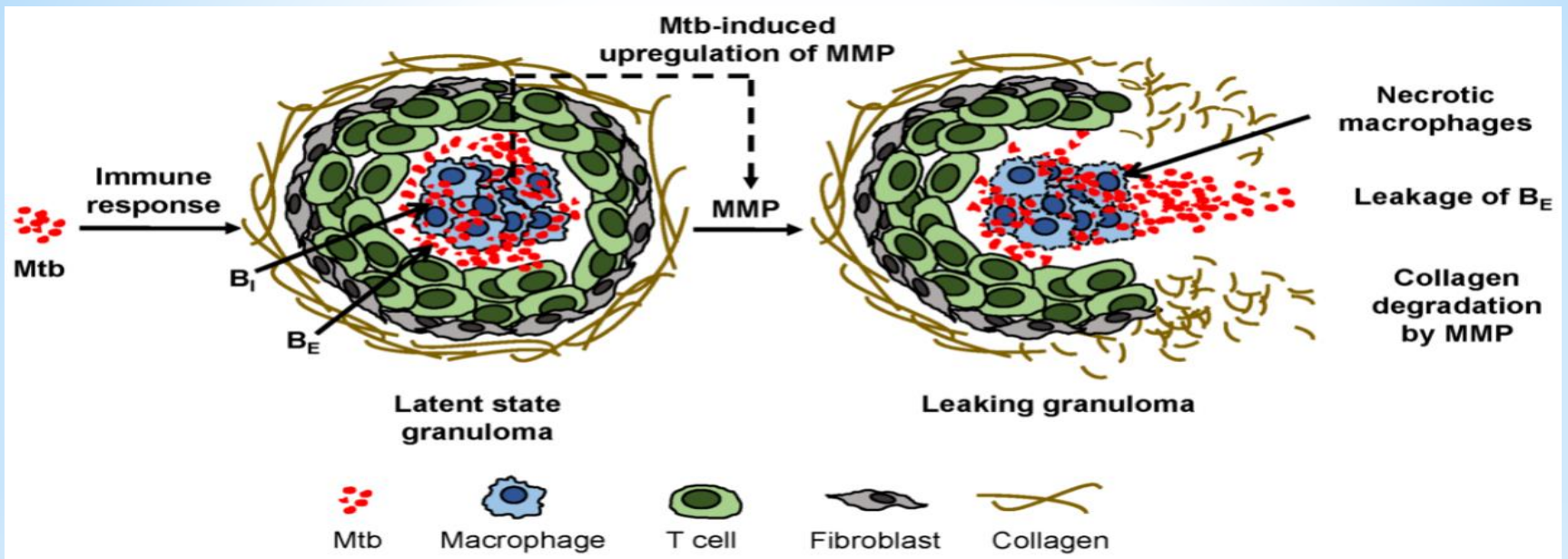
Axır vaxtlar araşdırmaların çoxunda latent infeksiyası olan şəxslərdə təkrar yoluxma nəticəsində aktiv vərəmin yaranmasının yüksək riski göstərilir.

## ***DORMANT VƏZİYYƏTDƏ OLAN M.TUBERCULOSIS-IN TRASKRIPTOMU***



***Latent infeksiya zamanı mikobakteriyanın əsas lokalizasiyası yeri***

Gengenbacher & Kaufmann,  
FEMS Microbiol Rev (2012)



VMB ağciyərdə immun cavab törədir. Bu immun cavab nəticəsində granuloma adlanan hüceyrə aqreqasiyası yaranır. Granulyomanın tərkibində VMB yatmış («dormant») şəkildə latent vərəm infeksiyası kimi saxlanılır. Qranulyomaların tərkibində makrofaqlarda yerləşən VMB-rı matriks metalloproteinazanın aktivləşməsini stimülə edir (qırıq oxla göstərilib) və bu da qarnulyomanın ətrafında yerləşən kollagenin deqradasiyasına gətirir, nəticədə qranulyoma nekrotik, dağılan qranulyomaya çevrilir və VMB ekstrasellulyar yerləşir.

***YOLUXMA ZAMANI İNSAN ORQANİZMİNDƏ YERLƏŞƏN  
VƏRƏM MİKOBAKTERİYALARI***

Dinamik sistem  
kimi xarakterizə  
oluna bilər

Bu sistemdə biri-birinə  
qarşılıqlı çevrilən  
populyasiyaarası  
«kultivasiya olunmayan»

Çubuqvari

polisellüyar

keçid formalar  
mövcuddür

Subpopulyasiya  
keçidləri  
mərhlələrənin  
dəyişməsi  
orqanizmin  
immun cavabının  
inşafı  
mərhləsinə  
uyğundur.

# *VƏRƏM MİKOBAKTERİYALARININ POLİSELLYULAR FORMALARININ ƏMƏLƏ GƏLMƏSİ*

1.Vərəm mikobakteriyalarının dormant kulturalarında ölçüləri 1 mkm-dən kiçik tək-tək yerləşən hüceyrələr üstünlük təşkil edir.

2.Kulturanın dormant vəziyyətdən aktiv bölünüb artan formaya keçməsi zamanı onun subpopulyasiya strukturu təməl dəyişikliyə uğrayır

3.Yalnız kifayət say hüceyrə assosiyasiyası əmələ gəlməsindən sonra (7-9-cü gün) kultura loqarifmik bölünmə mərhələsinə keçir. Bölünmə ilə eyni zamanda hüceyrə aqreqasiyası prosesləri davam edir və bu da kulturaya xarakterik heterogenlik verir



# *VƏRƏM MİKOBƏKTERİYASININ L-FORMASININ YARANMASI*

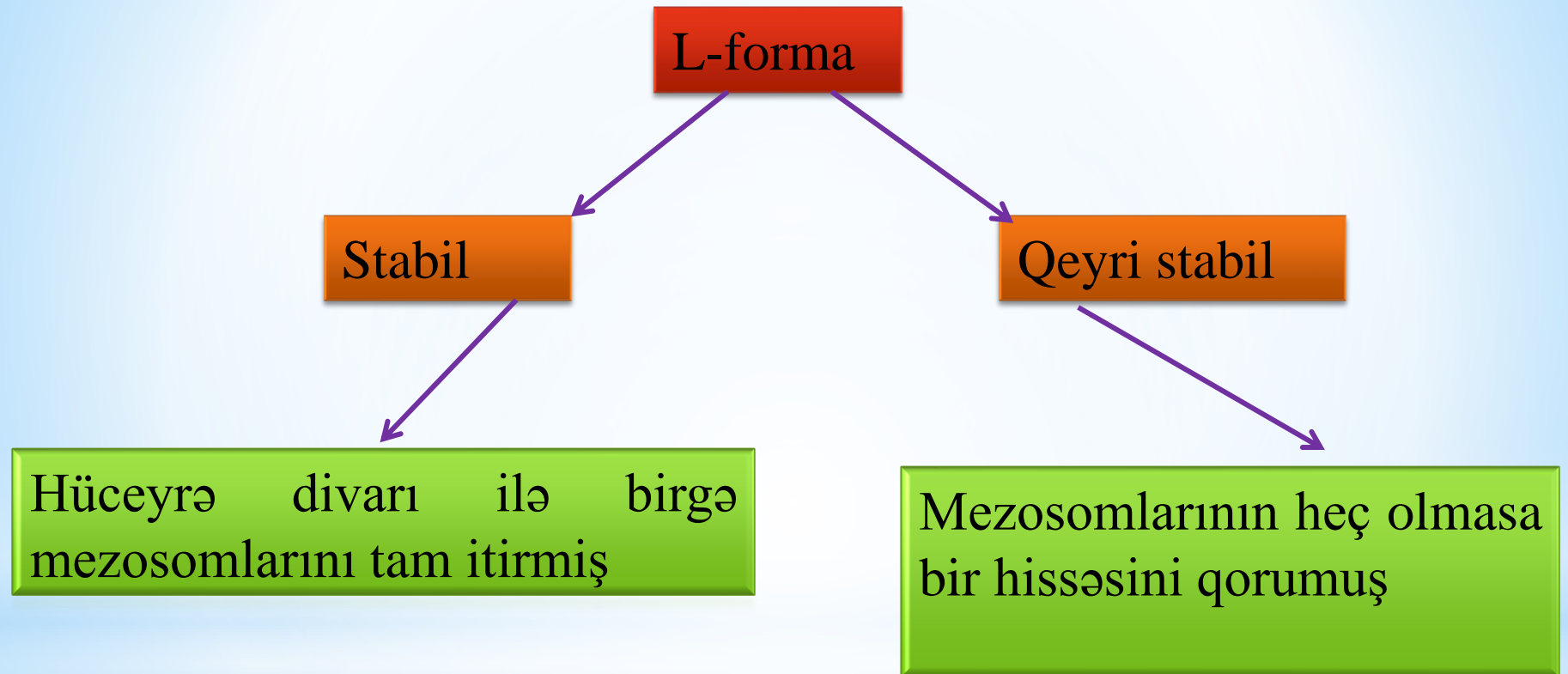
**1.Spontan**

**2.Vərəm əleyhinə  
dərmanlarla induksiya  
olunur**

**3.D-tsiklik serinlə  
induksiya olunur**

*Hüceyrə divarının  
sintezinə təsir edirlər*

Hüceyrə divarının olmaması L-forma mikobakteriyalara nazik saplara bənzər konfigurasiya alıb bakterial filtrlardan keçmək imkanını verir.



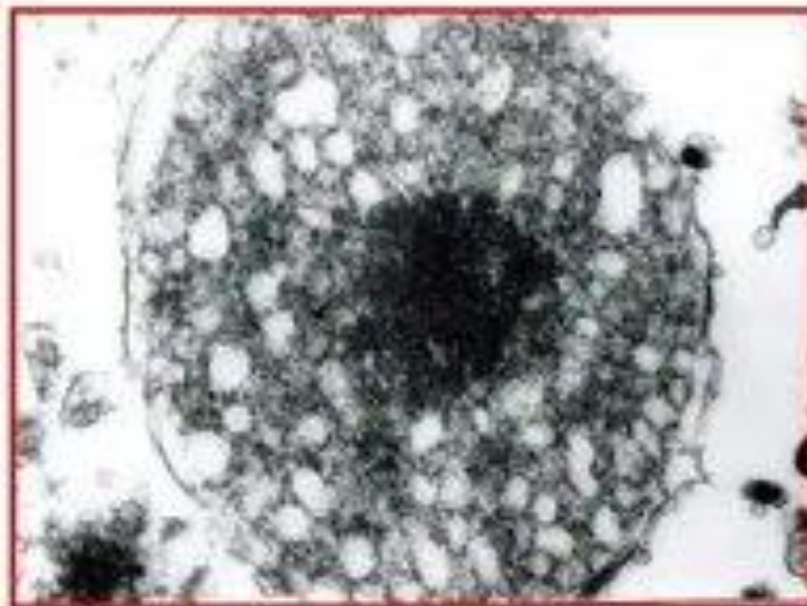
# *VƏRƏM MİKOBAKTERİYASININ ELEKTRON MİKROSKOPİYASI*



Tipik VMB. Elektroqramma 20 000 böyütmə

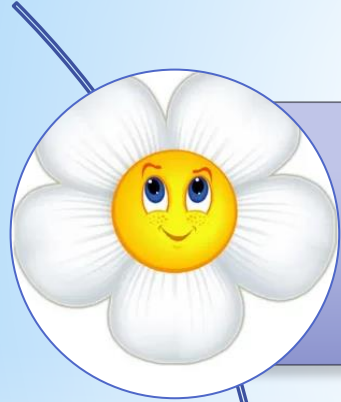


L-forma VMB. 30 000 böyütmə

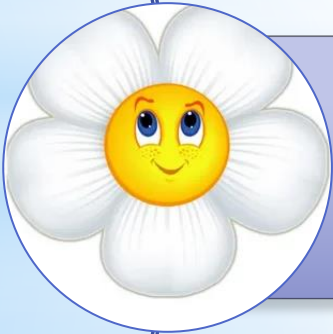


L-forma VMB. 35 000 böyütmə

# ***VƏRƏM MİKOBAKTERİYALARININ L-FORMARININ AŞKARLANMASININ XÜSUSİYYƏTLƏRİ***



**1.İnkişafı üçün xüsusi qidalı mühitlər tələb edirlər**



**2.Metabolik aktivlikləri adi bakterial formalara nisbətən aşağıdır**



**3.PCR müayinədə materialın fiziki parçalanması tələb olunur (Hüceyrə divarının itirilməsinə görə L-forma mikobakteriyaların hüceyrə membranaları kompensator olaraq gözəçarpan səviyyədə qalınlaşır və bu da PCR müayinəsi üçün DNT-nin əldə edilməsini çətinləşdirir**

1. Vərəmli pasientlərdə aşkar olunan mikobakteriyalar arasında *L-forma* mikobakteriyalar vegetativ formalara nisbətən daha çox tapılır.

2. Ağciyərdən kənar vərəmdə qan dövranı vasitəsilə vərəm mikobakteriyaları daha çox *L-forma* şəklində yayılır.

3. *L-forma* vərəm mikobakteriyaları eritrositlərin üzərinə yapışa bilər və ya eritrositlərin içərisində gizləne bilər.

Klinik müayinələr və laborator heyvanlar üzərində aparılan eksperimentlər aşağıdakı xəstəliklərin və vəziyyətlərin L-forma mikobakteriyalarla əlaqəsini göstərir:

Ağciyər xərçəngi	xüsusilə adenokarsinoma 34,38% hallarda aşkar olunub
Burun-udlaqda patoloji vəziyyətlər	86% hallarda aşkar olunub
Xronik prostatit	32% hallarda aşkar olunub
Sonsuz kişilərin spermasında	L-forma mikobakteriyaların spermatozoidlərə adgeziyası spermatozoidlərin hərəkətliliyini ləngidir

- ❖ Latent vərəm infeksiyasına axır vaxtlar çox böyük diqqət yetirilir. ÜST 2035-ci ilə qədər vərəmin global epidemik problem kimi ləğv olunmasını stratejik istiqamət kimi bəyan edib.
- ❖ Vərəm xəstəliyinin yayılmasının azalması latent infeksiyası olanların preventiv terapiyasına əsaslanmalıdır. Beləliklə, yoluxmuş şəxslərin ümumi sayı azalacaq, vərəmin yeni hadisələrinin əmələ gəlməsinin qarşısı alınacaq.
- ❖ Əldə edilmiş məlumatlara əsasən LVI-nin aşkarlanıb müalicə olunması aktiv vərəmin inkişafı riskini 90% azalda bilər və beləliklə potensial infeksiya mənbələrinin sayı da azalacaq

## *LATENT VƏRƏM İNFEKSIYASI*

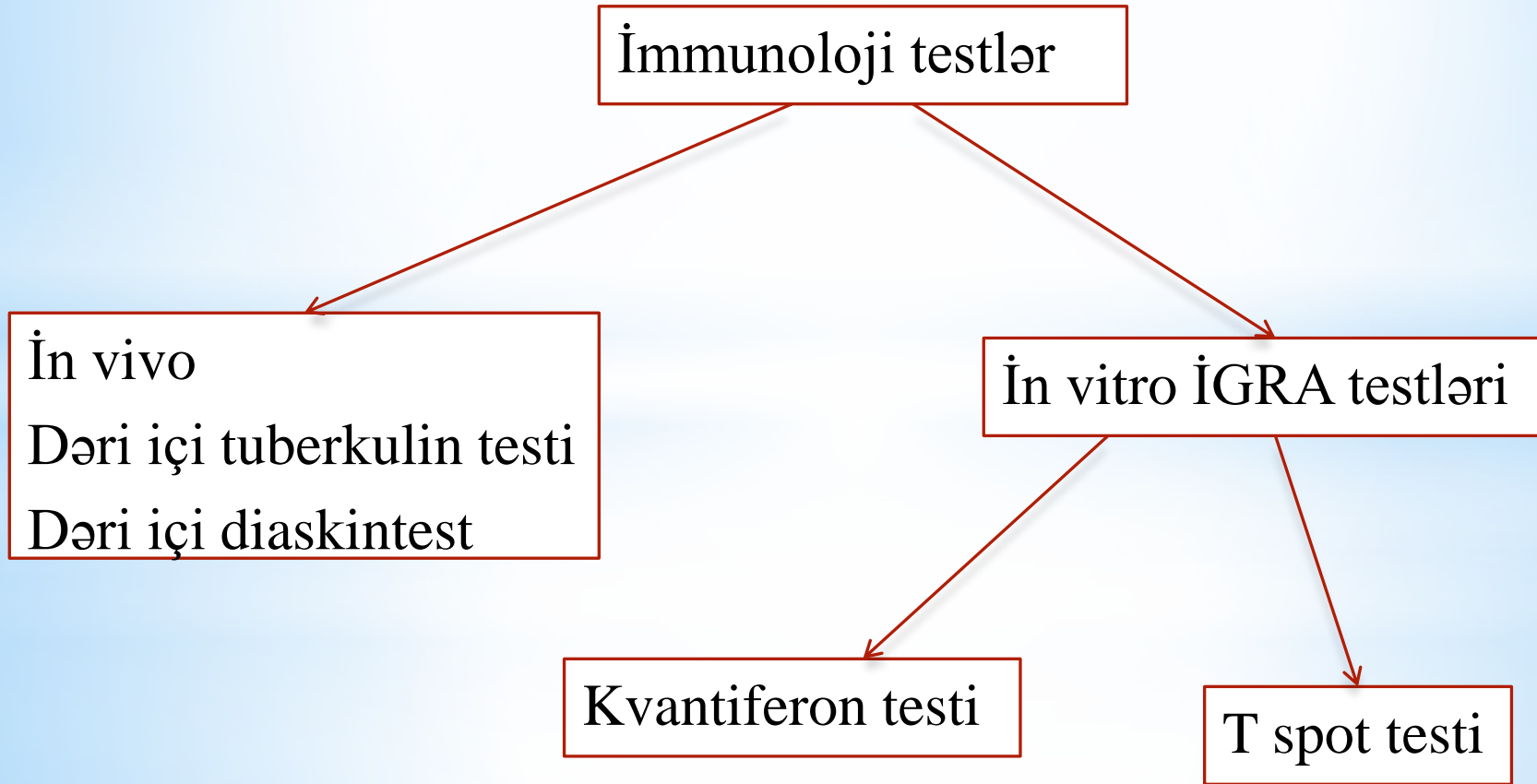
Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı Latent vərəm infeksiyasının aşkarlanmasını və onun aktiv vərəmə çevrilməsinin profilaktikasını vərəm əleyhinə tədbirlər arasında prioritet istiqamət olmasını bəyan edib.

Dünya əhalisinin  $\frac{1}{4}$  Latent vərəm infeksiyasının daşıyıcısıdır. Bu şəxslər aktiv vərəm xəstələrinə çevrilmək üçün əsas kontingentdir. LVİ olan şəxslərdə aktiv vərəmin inkişafı riski 5-10 %-dir.



# *LATENT VƏRƏM İNFEKSİYASI*

Postvaksinal allergiyanı çıxmaq şərtilə LVI-sı aktiv vərəm prosesinin əlamətləri olmadan pozitiv immunoloji testlərilə xarakterizə olunan vəziyyətdir.



# ***TUBERKULİNDİAQNOSTİKA***

Tuberkulindiaqnostikasının vərəm infeksiyasının aşkarlanmasında rolu danılmazdır, lakin tuberkulindiaqnostikanın spesifikliyi vaksinasiya olunmuş uşaqlarda, postvaksinal və infeksiyon allergiyanın differensiasiyasında aşağıdır, xəstə şəxslərdə, vərəmdən sağalmışlarda və sadəcə olaraq yoluxmuşlarda eyni cavab göstərə bilər.

Bunun səbəbi tuberkulinin 200-dən çox antigenlərdən ibarət olmasıdır. Bu antigenlər həm *M.humanum*, *M.bovis* növlərində, həm başqa qeyri vərəm-atipik mikobakteriyalarda və KJB vaksin ştamında mövcuddurlar.

# *İmmunoloji dəri içi Mantu testi*

Tuberkulin (PPD) və rəm allergeni

200-dən artıq antigenlərin qarışığı:

M.Tuberculosis-in

M.Bovis-in

KJB ştamının

Atipik (qeyri rəm) mikobakteriyaların

Latent və aktiv mikobakteriyaların

Həssaslıq ↑

Spesifiklik ↓

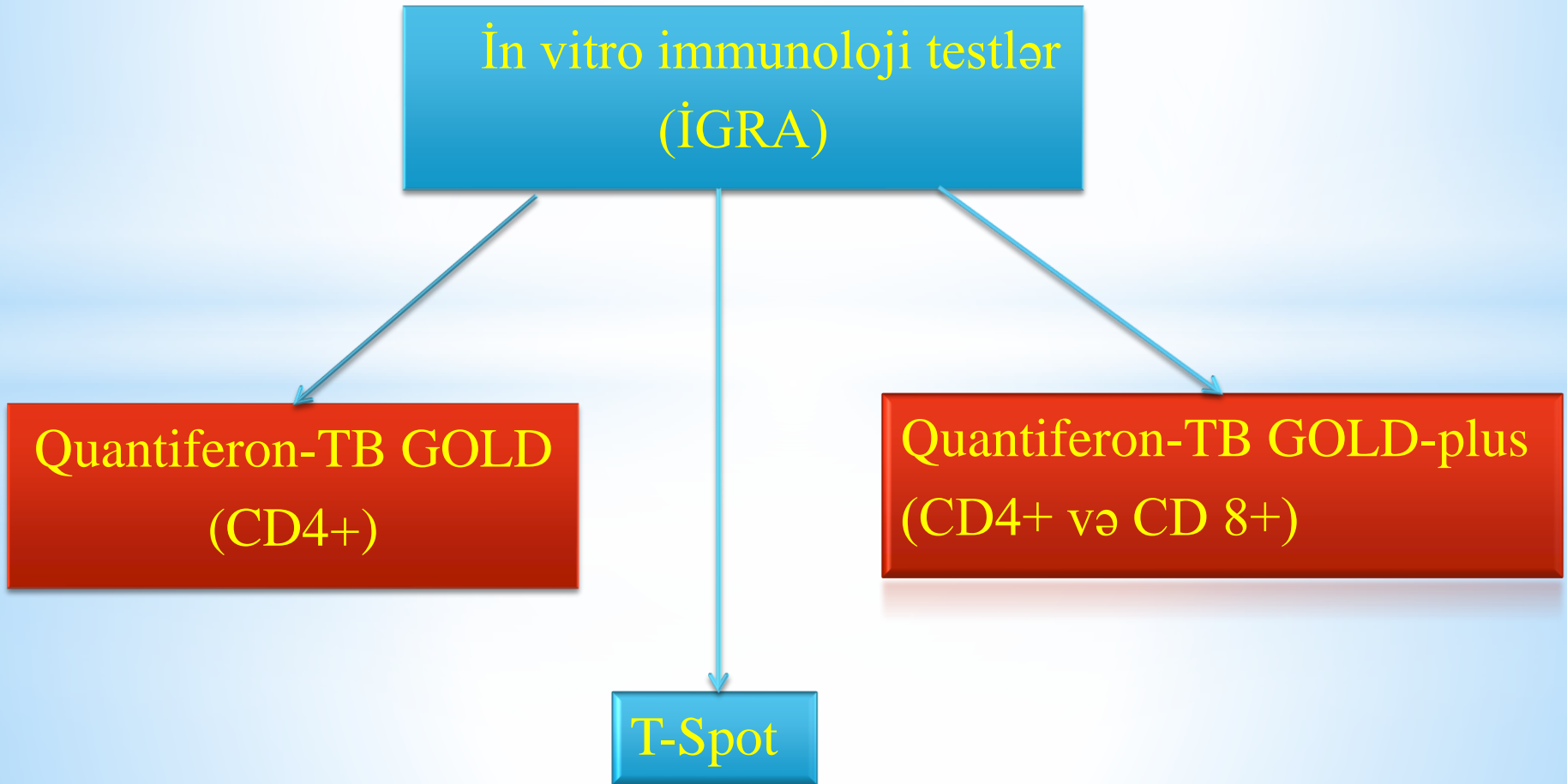
# *VƏRƏM MİKOBAKTERİYASININ GENOMUNUN DEŞİFRƏSİ*

1998-ci ildə *M.tuberculosis* in genomunun deşifrəsindən sonra *M.tuberculosis*-in ayrı-ayrı yalnız onun üçün spesifik olan zülalların vərəmin diaqnostikası üçün istifadəsi mümkün oldu. *M.tuberculosis*-in genomunda 4000-dən çox zülallar kodlaşdırılıb və infeksiyanın müxtəlif mərhələlərində ekspressiya olunan genlərin profili dəyişə bilər.

MBT-nin RD1 zonasında kodlaşdırılmış antigenlər ESAT-6 və CFP-10 mikobakteriyanın artıb çoxalması zamanı ekspressiya olunur, *M.bovis* KJB ştamında və atipik mikobakteriyaların çoxunda (istisna *M.kansasii*, *M.szulgai* və *M.marinum*) yoxdur. Bu iki antigen VMB virulentliyi ilə bağlıdır.

# *İGRA TESTLƏRİ*

Aktiv vərəm mikobakteriyalarında ekspressiya olunan antiqenlər əsasında İGRA testləri işlənib hazırlanıb.



## ***İGRA testlərinin müsbət cəhətləri:***

- pasiyent analizə görə yalnız 1 dəfə həkimin yanına gəlir
- əvvəl aparılmış KJB vaksinasiyasından asılı deyil.
- atipik mikobakteriyalara reaksiya vermir (istisna M.kansasii, M.szulagai, M.marinum)
- buster effekt yaratmır
- Spesiflik ↑
- Həssaslıq ↑

## ***Çatışmayan cəhətləri:***

- latent və aktiv infeksiyanı fərqləndirə bilmir. (Halbuki CFP-10 və EAST 6 aktiv, bölünən VMB-nin antigenləridir ?!)
- hər hansı bir başqa diaqnostik vasitə kimi klinik araşdırmanı əvəz edə bilməz
- bahalıdır
- xüsusi təchiz olunmuş laboratoriya və təcrübəli personal tələb olunur
- təcrübəli flebotomist tələb edir (xüsusilə körpə uşaqlarda)

## ***İ İGRA TESTLƏRİ- «QIZIL STANDARTDIR»?***

Axır vaxtlar İGRA testlərindən birisinin-kvantiferon testinin vərəmin diaqnostikasında «qızıl standart» adlandırılmasına cəhdlər göstərilir. İn vitro testlərin üstünlüyünü prosedurun təhlükəsizliyində, aparılma vaxtının məhdud olmamasında da görürlər.

Lakin prosedurun təhlükəsizliyini bəyan etdikdə kvantiferon testinin aparılması üçün (və xüsusilə uşaqlarda) təcrübəli flebotomist tərəfindən aparılması zərurətini unudmaq lazım deyil. Vaxt məhdudiyyətinə qalanda immunoloji testlərin hamısının aparılması üçün əks göstərişlər və vaxt məhdudiyyəti mövcuddur.

Bunlar: kəskin infeksiyalar və somatik xəstəliklər, xronik infeksiya və somatik xəstəliklərin kəskinləşməsi, bəzi dərmanların qəbulu, qısa müddət əvvəl istənilən vaksinasıyanın olunması.

## *İĞRA TESTLƏRİ- «QIZIL STANDARTDIR»?*

İmmunoloji reaksiyaların hamısının (həm in vivo, həm in vitro) nəticələrinə hamiləlik, HIV-infeksiya, helmintoz təsir edir.

İĞRA testlərinin interpretasiyasının obyektiv olması haqqında irəli sürülən iddia da o qədər də düzgün deyil. Çünki bu testlərin instruksiyasına baxsaq aydın olacaq ki, test çox mürəkkəbdir, çox etaplıdır və bəzi olduqca vacib olan mərhələlər avtomatlaşdırılmayıb və yüksək dərəcədə personalın kvalifikasiyasından asılıdır.

Və nəhayət, bu testlər dəriiçi testlərə nisbətən çox bahalıdır və beləliklə skrining üçün istifadə oluna bilməzlər.

Praktikada ölkələrin çoxunda kvantiferon testi Mantu testinin əvəzinə deyil tuberkulin testi ilə parallel aparılır.



## ***DIASKINTEST***

EAST-6 və CFP-10 antigenlərin istifadəsi əsasında dəri immunoloji testinin aparılması üçün yeni reagent Diaskintest hazırlanıb. Bu genetik dəyişdirilmiş *Esherichia coli* tərəfindən produksiya edilən rekombinant CFP-10-EAST-6-dır (rekombinant vərəm allergeni).

Diaskintestin aparılması texnikası dəriiçi Mantu testinin aparılması ilə eynidir.

DST və İGRA testlərin nəticələri müqayisədə yüksək uyğunluq göstəirir.

# *İmmunoloji dəri içi Diaskintest*

Preparat Diaskintest

Rekombinant vərəm allergeni

2 zülal:

CPF-10 və ESAT-6

Aktiv (bölünən) M.tuberculosis-in zülalları

Spesifiklik ↑

Həssaslıq ↑

# ***DIASKİNTESTƏ QARŞI ANERGIYA***

- ✓ VMB ilə yoluxmamış şəxslərdə
- ✓ Uğurlu müalicənin tamamlanmasında (prosesin involyusiyasında)
- ✓ Vərəmin ağır gedişində (immunpatoloji vəziyyətdə)
- ✓ Yoluxmanın erkən mərhələsində («latent mikorbizm») və LVI-s1 aktivləşmə mərhələsində olmayanda
- ✓ İmmun çatışmamazlıqda müşayiət olunan yanaşı xəstəliklər olanda (immün kompromentasiyalı şəxslərdə)

# LVİ-nin MÜALİCƏSİNƏ DAİR ÜST-nin TÖVSIYYƏLƏRİ

*WHO consolidation guidelines on tuberculosis. Module 1:*

*Prevention (2020)*

İİV statusu olanlarda:

6-9 ay hər gün izoniazid

3 ay hər həftə rifapentin+ izoniazid

3 ay hər gün izoniazid+ rifampisin

1 aylıq rejim hər gün rifapentin və izoniazid

4 ay hər gün rifampisin (alternativ kimi)

# LVİ-nin MÜALİCƏSİNƏ DAİR ÜST-nin TÖVSIYYƏLƏRİ

*WHO consolidation guidelines on tuberculosis. Module 1:*

*Prevention (2020)*

Vərəmlə yoluxmanın yüksək riski olan şəraitdə İİV infeksiyası ilə yaşayan böyüklər və yeniyetmələr LVİ-ya görə testinin nəticəsi məlum olmayan və ya «müsbət» olanlarda ən azı 36 ay hər gün izoniazidlə profilaktik terapiya.

(ARV terapiyasının aparılmasında immunsupressiya səviyyəsindən, hamiləlikdən asılı olmayaraq).

İİV statusundan asılı olmayaraq ailəvi kontakt pereventiv müalicə üçün göstəirşdir.

# **LVİ-nin MÜALİCƏSİNƏ DAİR ÜST-nin TÖVSIYYƏLƏRİ**

*WHO consolidation guidelines on tuberculosis. Module 1:*

*Prevention (2020)*

MDR vərəmin profilaktik müalicəsi ftorxinolonlar (moksifloksasin, levofloksasin başqa preparatlarla ya onlarsız (məs. etambutol, etionamid) 6,9,12 ay (farmakokinetika haqqında hamiləlik zamanı və südəmə uşaqlarda təhlükəsizlik haqqında məlumat yoxdur).

MDR vərəmli xəstələr ilə kontakda olan şəxslərin müalicəsi individual olmalıdır və dərmanlara qarşı rezistentlik haqqında dürüst informasiyaya əsaslanmalıdır.



**DIQQƏTİNİZƏ GÖRƏ  
MİNNƏTDARAM**

