

# Туберкулез, микобактериозы

***Кафарская Людмила Ивановна***



*Р. Кош.*

# Туберкулез

**Туберкулез – первично хроническое инфекционное заболевание человека и животных, сопровождающееся повреждением различных органов и систем.**

**Чаще всего поражаются легкие от лат. *tuberculum* — бугорок, англ. *Tuberculosis*, Устаревшее название туберкулёза лёгких – чахотка. Социальное заболевание.**

**ВОЗ -2млрд.людей инфицированы, ежегодно заболевают 9 млн., 3 млн. умирает.**

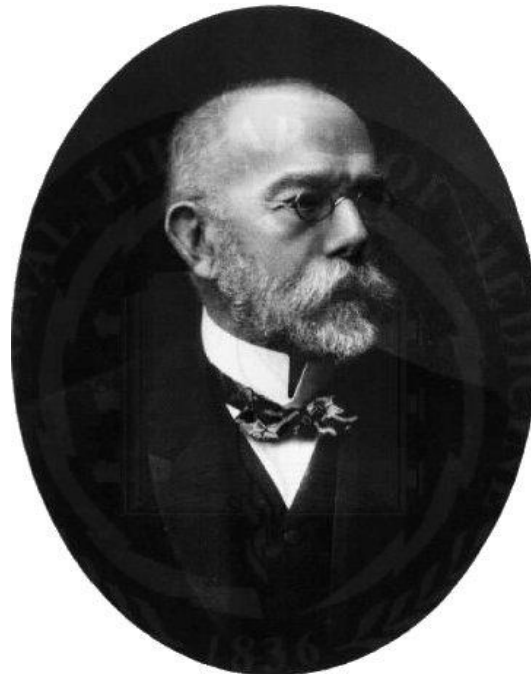
**В РФ – смертность 18 на 100 000 жителей , ежегодно умирает 25 000 человек**

**В 2004 году у 16 400000 зарегистрирована активная форма**

**Чаще болеют мужчины**

# Туберкулез

- **Бактериальная природа туберкулеза Р.Кохом в 1882г. В 1911 удостоен Нобелевской премии**



*R. Koch.*

# Туберкулез - таксономия

**Подотдел 4: Бактерии с высоким % содержания G+C**

**Порядок Actinomycetales**

**Подпорядок Corynebacterineae**

**Семейство Mycobacteriaceae**

**Род Mycobacterium**

*Группа медленно растущих микобактерий*

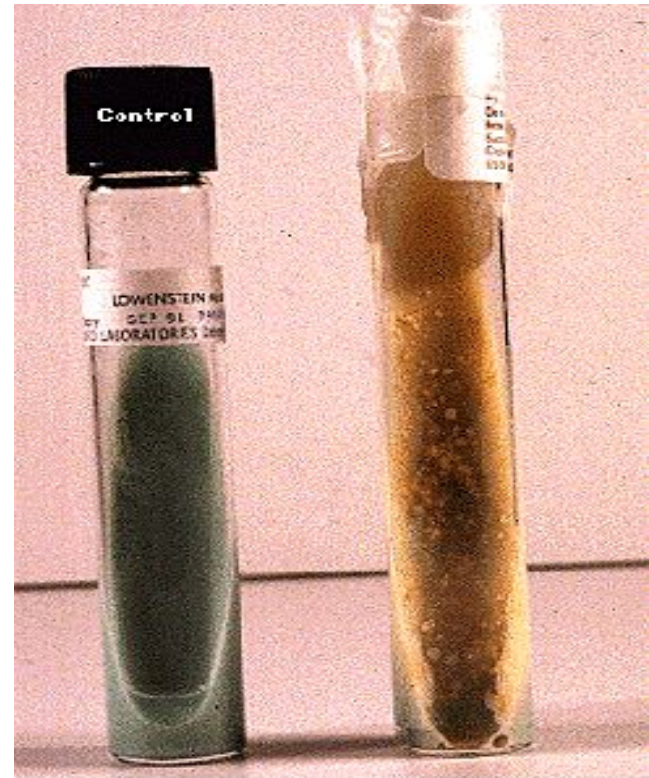
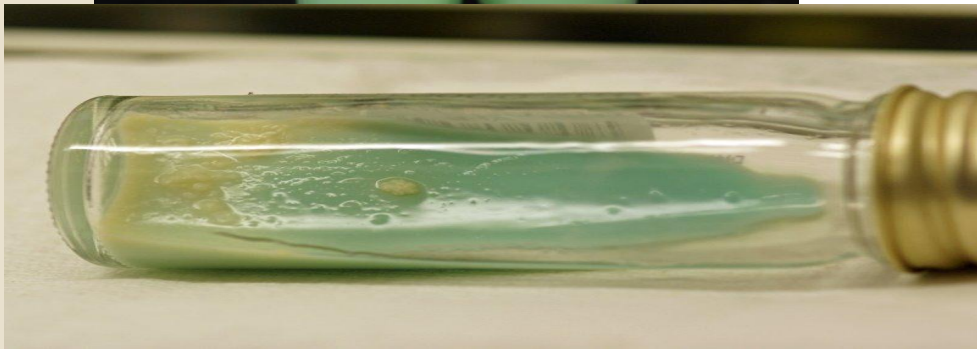
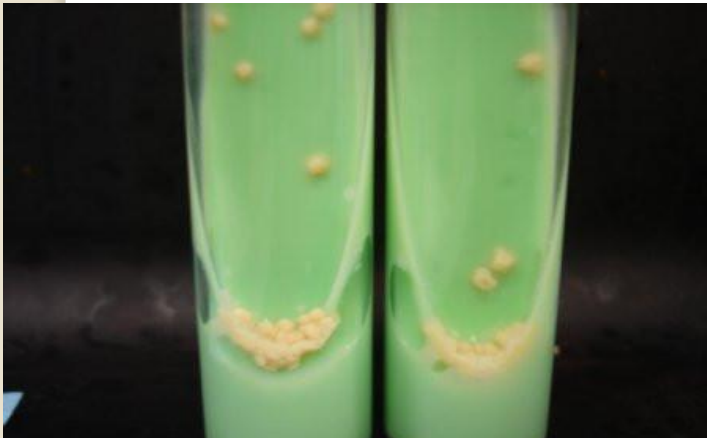
- 1. *M. tuberculosis*** – основной возбудитель туберкулеза человека
- 2. *M. bovis*** – возбудитель туберкулеза **KPC**, возбудитель туберкулеза человека
- 3. *M. africanum*** - возбудитель туберкулеза человека
- 3. *M. leprae*** – возбудитель лепры
- 4. *M. avium complex*** (около 20 видов) – возбудители микобактериозов.

Микобактерии - грам+ прямые или изогнутые бактерии, способные образовывать нитевидные и мицелиальные структуры, кокки, L-формы ( выраженный полиморфизм)  
По Цилю-Нильсену окрашены в красный цвет.

Аэробный тип метаболизма.

# *M. tuberculosis* – основной возбудитель туберкулеза.

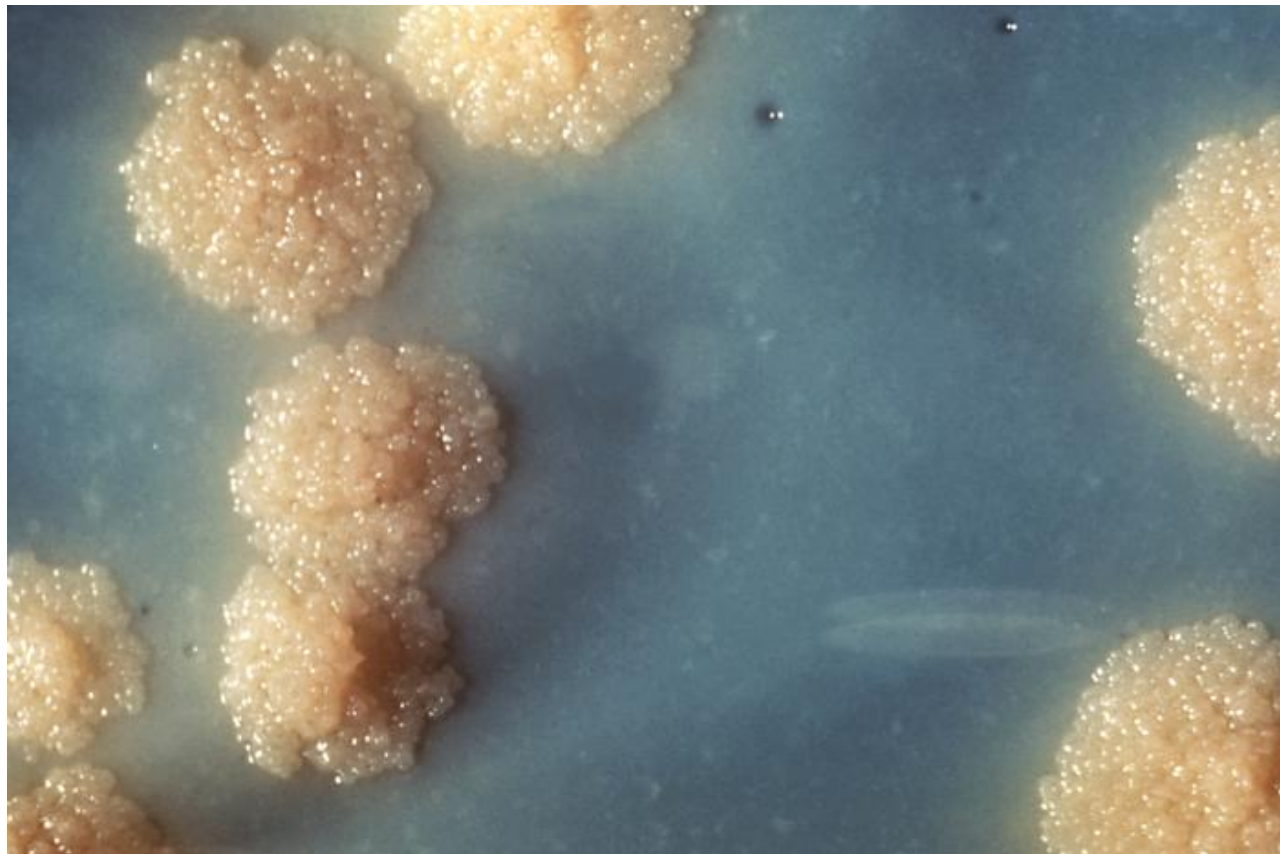
Культуральные св-ва. Медленный рост (недели) в аэробных и факультативно-анаэробных условиях на плотных яичных средах Ловенштейна-Йенсена, Финна2 (сухой морщинистый налет кремового цвета – придает гидрофобность – «цветная капуста»), жидких синтетических средах с белком и ицеринном, факторами роста (витамины группы В, аспарагиновая к-ты



*Mycobacterium tuberculosis*  
Löwenstein-Jensen media



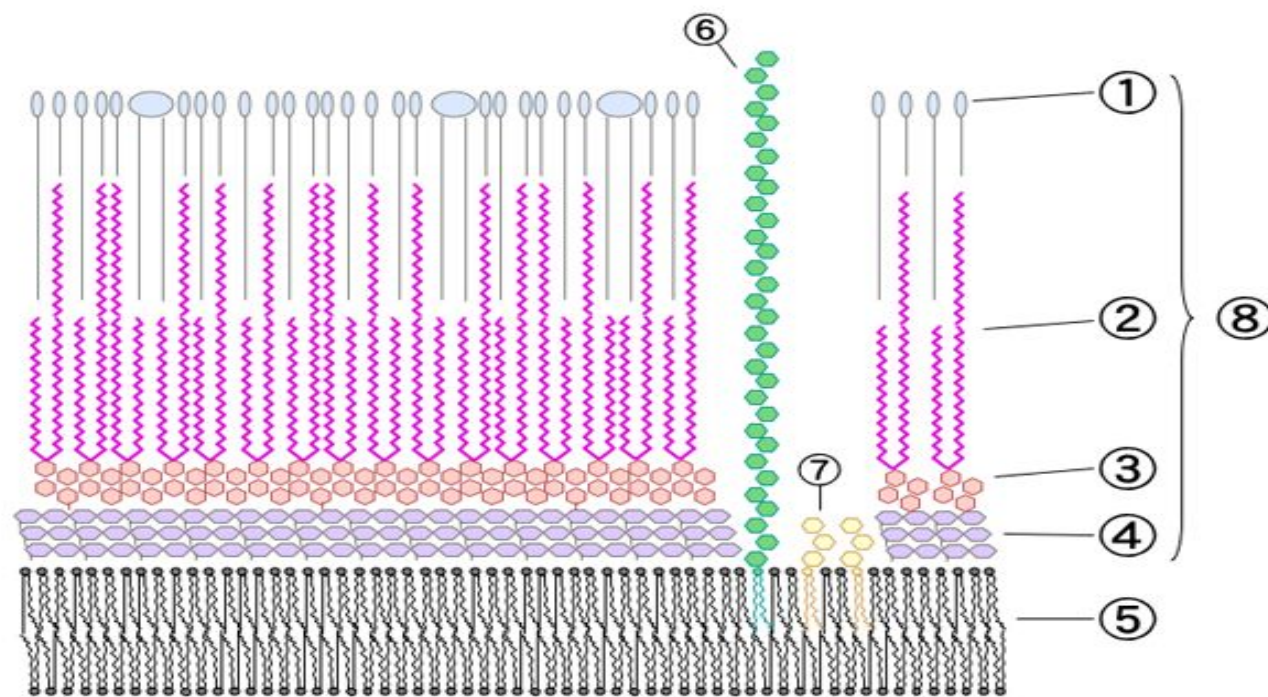
# Микобактерии



# Туберкулез – строение МБТ

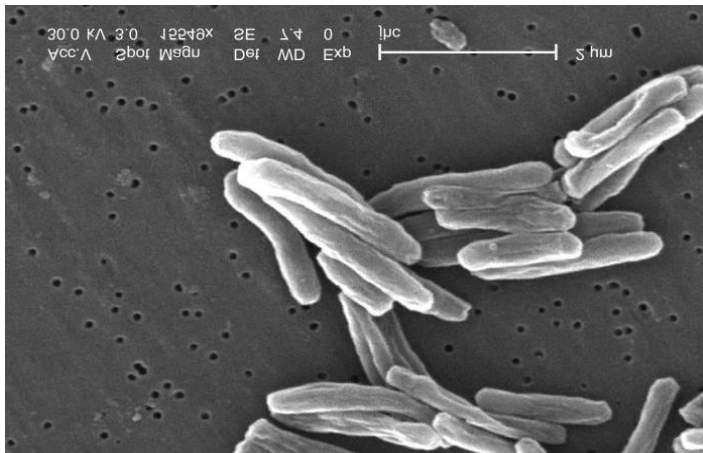
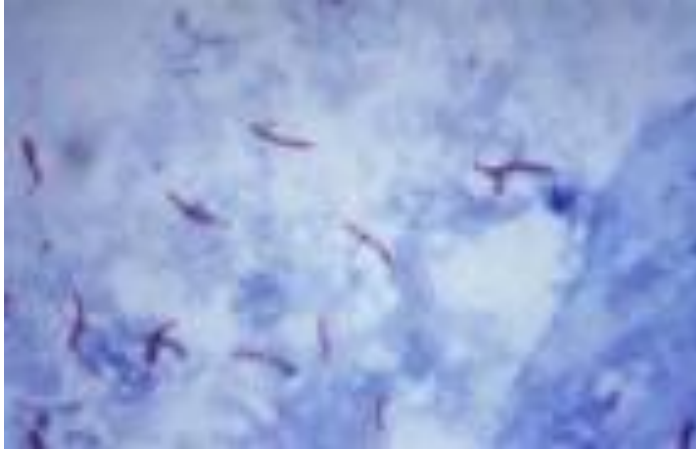
- Прокариоты, нет высокоорганизованных органелл.
- Форма –слегка изогнутая или прямая палочка.
- Неподвижны, не образуют капсул и спор.
- Клеточная стенка по своему химическому составу отличается от Г+, но содержит и обычные компоненты.
- Липидов 40% ( жирные к-ты, воска, сульфолипиды, миколовые кислоты. –
- Комплекс- пептидогликан-арабиногалактат-миколовая кислота – прочный каркас.
- Высокое содержание липидов обеспечивает устойчивость к кислотам, спиртам, щелочам, дезинфицирующим средствам, высушиванию и солнечным лучам, патогенность.

клеточная стенка микобактерии  
2-миколовые кислоты 3- арабиногалактан  
4-пептидогликан, 5-ЦПМ,





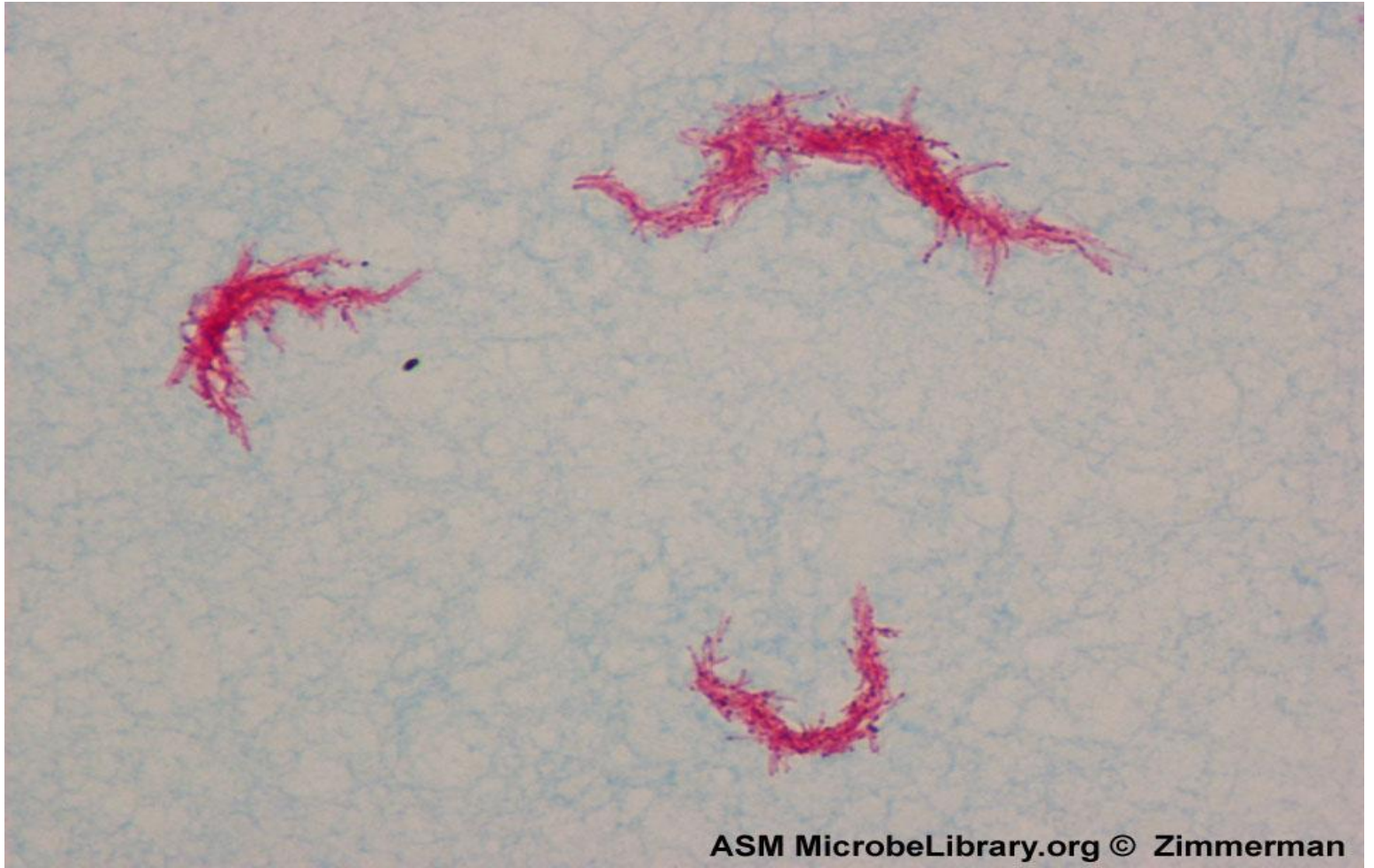
# Туберкулез - таксономия



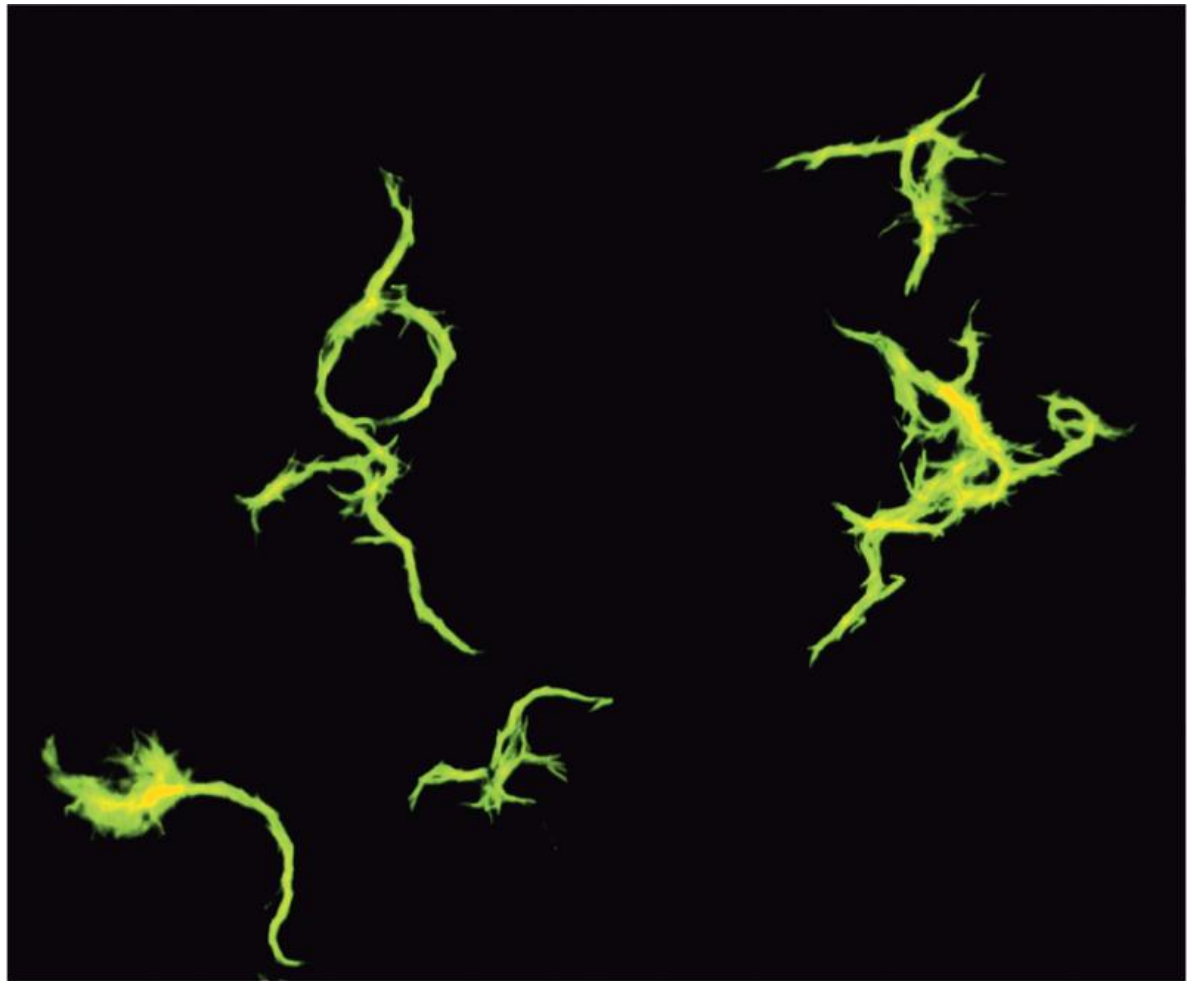
# Туберкулез – факторы патогенности

- Не продуцируют токсины.
- Компоненты клеточной стенки.
- Полисахариды -15% сухой массы вещества
- Липидные фракции клеточной стенки
- 1. Корд-фактор- основной фактор патогенности, токсический гликолипид, эфир трегалозы и миколовой кислоты ( обуславливает кислотоустойчивость)
- Фактор адгезии, колонизации, антифагоцитарный фактор, препятствует слиянию фагосомы с лизосомой, токсическое воздействие на митохондрии.
- Располагается на поверхности, способствует гидрофобности.
- Располагается в виде жгутов.

# Корд-фактор



# Корд-фактор



# Туберкулез – факторы патогенности

- Воск –Д- пептидогликолипид, содержит миколовые кислоты, антифагоцитарный фактор.
- Нарушает проникновение нутритивных факторов.
- Тормозят миграцию лимфоцитов
- Сульфолипиды – располагаются в наружном слое, способствуют выживанию внутри макрофагов, угнетают выделение лизосомальных ферментов
- Ацетонрастворимые липиды – усиливают иммуносупрессивные свойства микобактерий,
- При участии туберкулина модифицируют мембраны клеток организма, цитотоксические клетки разрушают их, принимая за инфицированные.



# Туберкулез – факторы патогенности

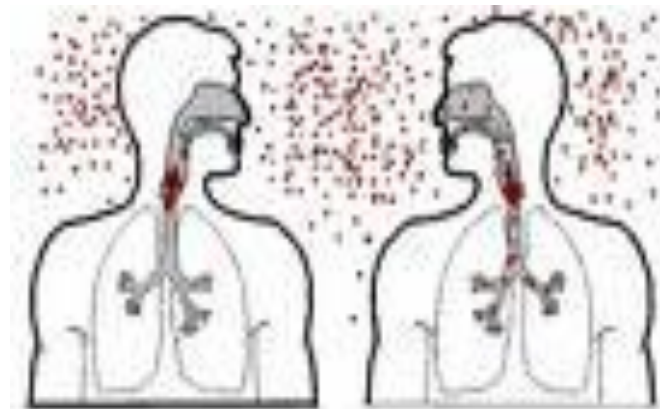
- **Белковые компоненты микобактерий.**
- Туберкулин – высвобождается при распаде микобактерий.
- Не токсичен для здоровых людей.
- Основной антиген, против него направлен иммунный ответ.
- Токсичен для инфицированных и больных, у которых развилось состояние ГЗТ.
- Имеет сходство с антигенами главного комплекса гистосовместимости, чем больше сходство тем более восприимчив человек к туберкулезу ( генетическая предрасположенность к туберкулезной инфекции).
- Встраивается в липосомы ацетонрастворимых липидов, модификация клеточных мембран.

# Туберкулез – устойчивость во внешней среде

- Липиды придают гидрофобность и устойчивость во внешней среде.
- Из всех неспорообразующих наиболее устойчивы микобактерии.
- Устойчивы к высушиванию
- При отсутствии солнечного света жизнеспособность месяцы, при рассеянном свете 1,5 месяца.
- В речной воде 7 месяцев
- Устойчивы к дез.растворам.
- Под воздействие УФО – 3 минуты.
- При кипячении 5 минут
- Пастеризация – 30 минут

# Эпидемиология

- Распространен повсеместно, социальная проблема здравоохранения.
- Основной источник инфекции – больной туберкулезом человек (природный резервуар *M.tuberculosis* –)
- *Больные сельскохозяйственные животные – играют второстепенную роль (природный резервуар M.bovis ).*
- *Основной механизм заражения аэрогенный .*
- *Входные ворота – слизистая полости рта, миндалины, бронхи.*
- *Реже пищевым путем – не обработанные термически молочные продукты, чаще поражает детей.*



# Предрасположенность

- Не всегда развитие хронических форм туберкулеза связано со снижением функций иммунной системы.
- Генетическая предрасположенность к туберкулезу, связана с особенностями функционирования системы внутриклеточного клиренса фагоцитов,
- с дефектами системы гуморальных факторов резистентности слизистых оболочек,
- с определенными белками, экспрессируемыми генами главного комплекса гистосовместимости (HLA I и II классов) Вероятно, определенную роль играют также половые гормоны, так как туберкулезом и аспергиллезом чаще болеют мужчины (69-75%)

# Предрасположенность

- Одним из факторов генетической предрасположенности к туберкулезу является **дефект системы поверхностно-активных молекул (сурфактантов)**, к которой относят маннозо-связывающий белок (МСБ), белки-сурфактанты А и Д, коллектины и пентраксины.
- **Сурфактанты** поддерживают стабильность альвеол и функционирование легких, обладают прямым антимикробным действием, ингибируют рост бактерий за счет увеличения их проницаемости и доступности для связи с коллектинами, которые впоследствии облегчают фагоцитоз бактерий



# Предрасположенность

- Мутации в трех разных генах, связанных с продукцией и функционированием сурфактантов, приводят к дефициту этих белков и связаны с рядом острых и хронических болезней легких
- **Пентраксины** – это суперсемейство консервативных белков, имеющих циклическую мультимерную структуру.
- Было показано, что животные с инактивированным геном, кодирующим длинный пентраксин Ptx3, являются чувствительными к инфекции

# Роль клеток врожденной системы иммунитета в защите от внутриклеточных патогенов

- Макрофаги и полиморфноядерные нейтрофилы (ПМН) могут распознавать, связывать и интернализировать клетки *M. Tuberculosis*.
- Основным лигандом TLR на поверхности *M. tuberculosis* является арабиноманан, который распознается TLR2. Распознавание консервативных структур патогенов клетками врожденного иммунитета зачастую осуществляется не непосредственно TLR, а через образование комплексов с белками-посредниками ( сурфактантами легких SP-A и SP-D)

# Распознавание микобактерий макрофагами и участие в противоинфекционном иммунитете

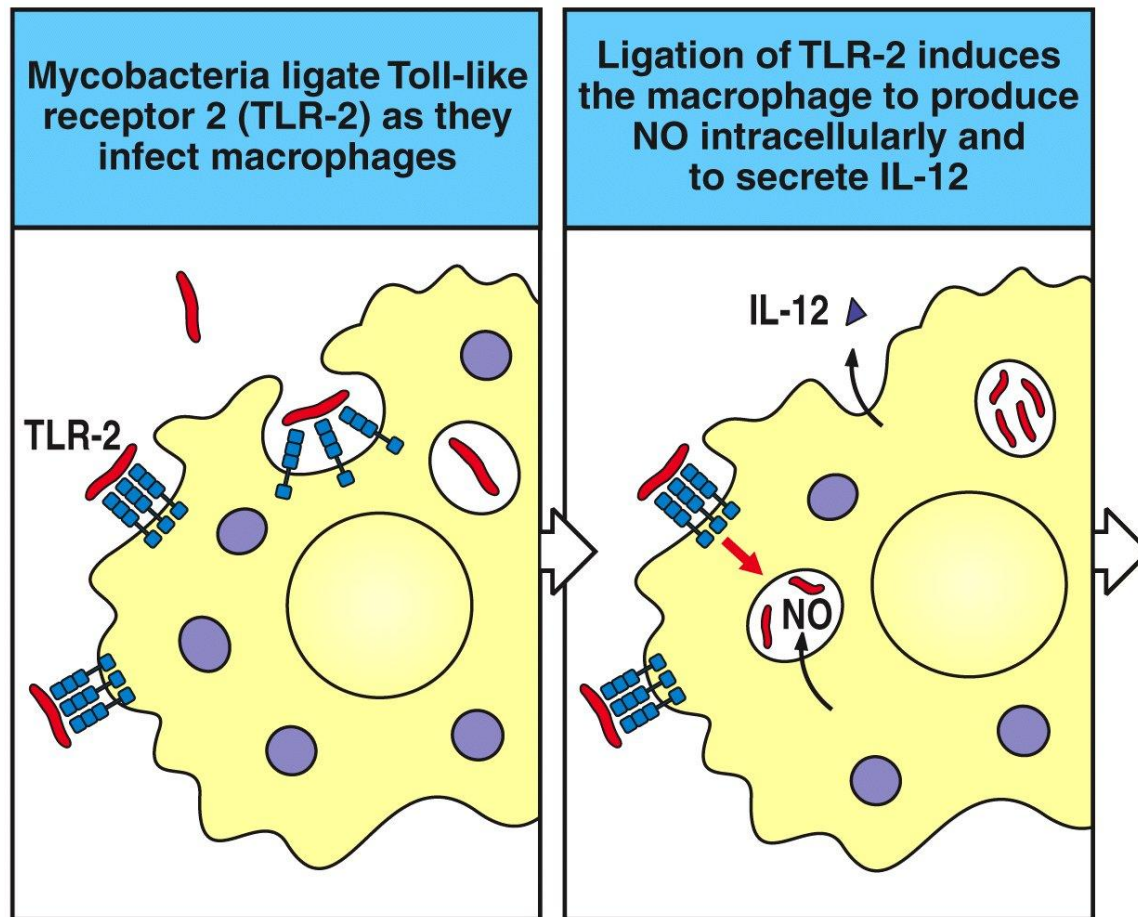


Figure 11-15 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Роль клеток врожденной системы иммунитета в защите от внутриклеточных патогенов

- *M. Tuberculosis* персистируют внутри эндосом макрофагов.
- Формирование фагосомы запускает процесс созревания фаголизосомы, который контролируют  $Ca^{2+}$  и регуляторы движения органелл вокруг малых GTP(guanosine triphosphatases)-связывающих белков Rabs и эффекторных молекул активируемого каскада, таких как липидные киназы, молекулы, связанные с органеллами, и аппарат слияния мембран.

## Роль клеток врожденной системы иммунитета в защите от внутриклеточных патогенов

- Микобактерии туберкулеза нарушают Rab-контролируемое движение мембран и препятствуют созреванию фагосомы на стадии, когда патоген для лизосомальных ферментов недоступен, но имеет возможность получать факторы питания.
- Этот процесс, называемый «арестом созревания фагосом», является критичным для выживания *M. tuberculosis*.

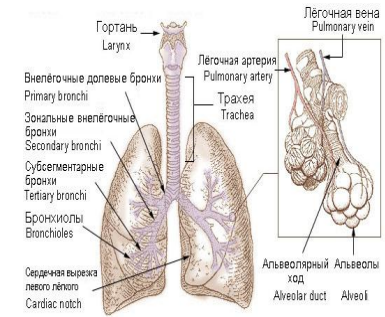


- Способность Мф убивать внутриклеточные патогены (*M. Tuberculosis*) зависит от генетической устойчивости связана с геном *bcg*. Ген кодирует макрофагальный белок, связанный с естественной устойчивостью макрофагов (Natural resistance-associated macrophage protein 1, *Nramp1*) к внутриклеточным патогенам. *Nramp1* является насосом, выкачивающим двухвалентные катионы, такие как  $Fe^{2+}$  и  $Ni^{2+}$ , из эндосом в цитозоль за счет обмена на протоны. *Nramp 1* экспрессирован в клетках макрофагально-моноцитарной линии.
- Его основная роль связана с устойчивостью фагоцитов именно к внутрифагосомальным патогенам

# Эпидемиология

- Возможен контактный через поврежденные кожные покровы и слизистые
- При уходе за больными животными.
- Заражение хирургов и пат.анатомов.
- Трансплацентарный не реализуется, вследствие тромбоза кровеносных сосудов плаценты. Возможно при заглатывании амниотической жидкости.
- 70% взрослого населения инфицировано, у 10% развивается первичный туберкулез.
- Инкубационный период 3-8 недель до 1 года.

# Патогенез



В развитии заболевания выделяют

Первичный туберкулез, диссеминированный и вторичный

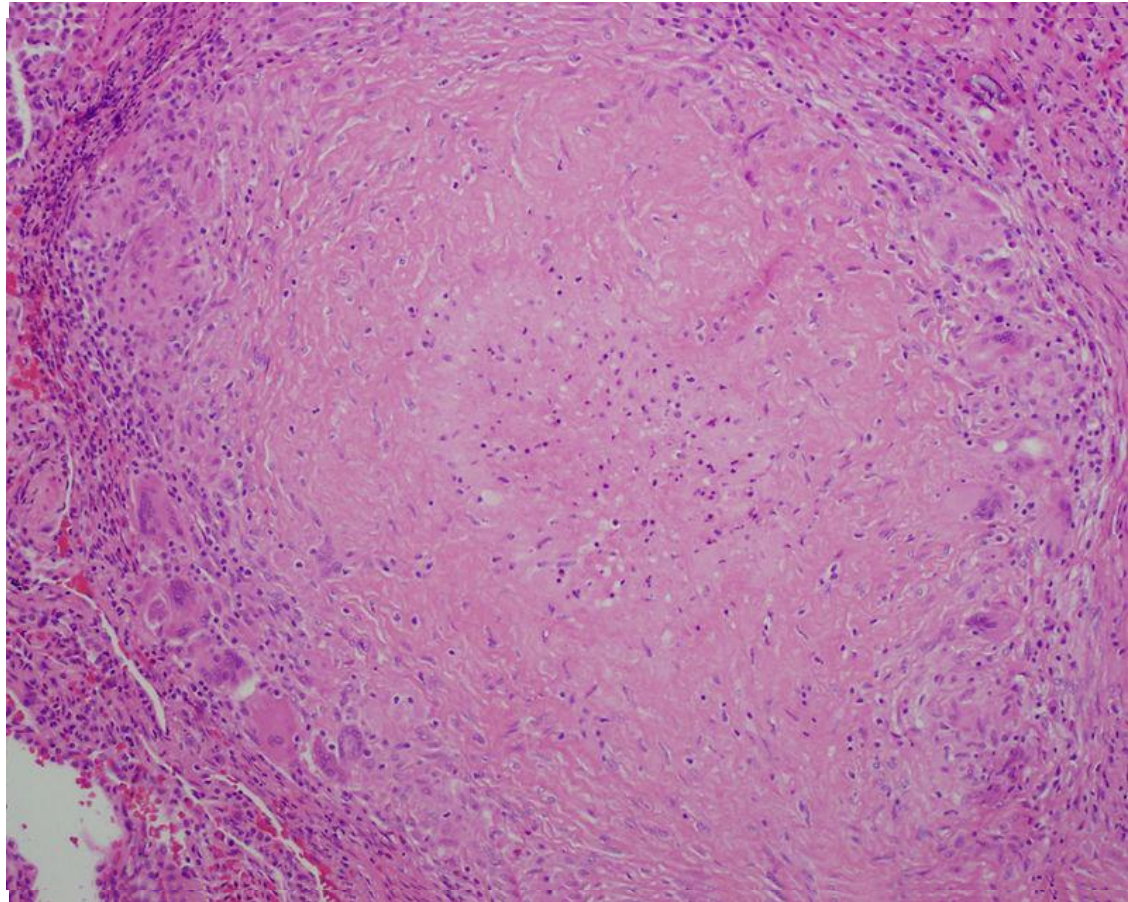
Микобактерии проникают в дыхательный тракт до альвеол, где фагоцитируются альвеолярными макрофагами, незавершенный фагоцитоз(за счет корд-фактора)..

В месте массивной гибели зараженных фагоцитов наблюдается формирование гранулем и казеозного некротического материала. Формирование гранулем является способом, выработанным иммунной системой для ограничения дальнейшей диссеминации патогена. Туберкулезный специфический воспалительный очаг (бугорок) формируется на фоне ГЗТ –первичный аффект

# Патогенез

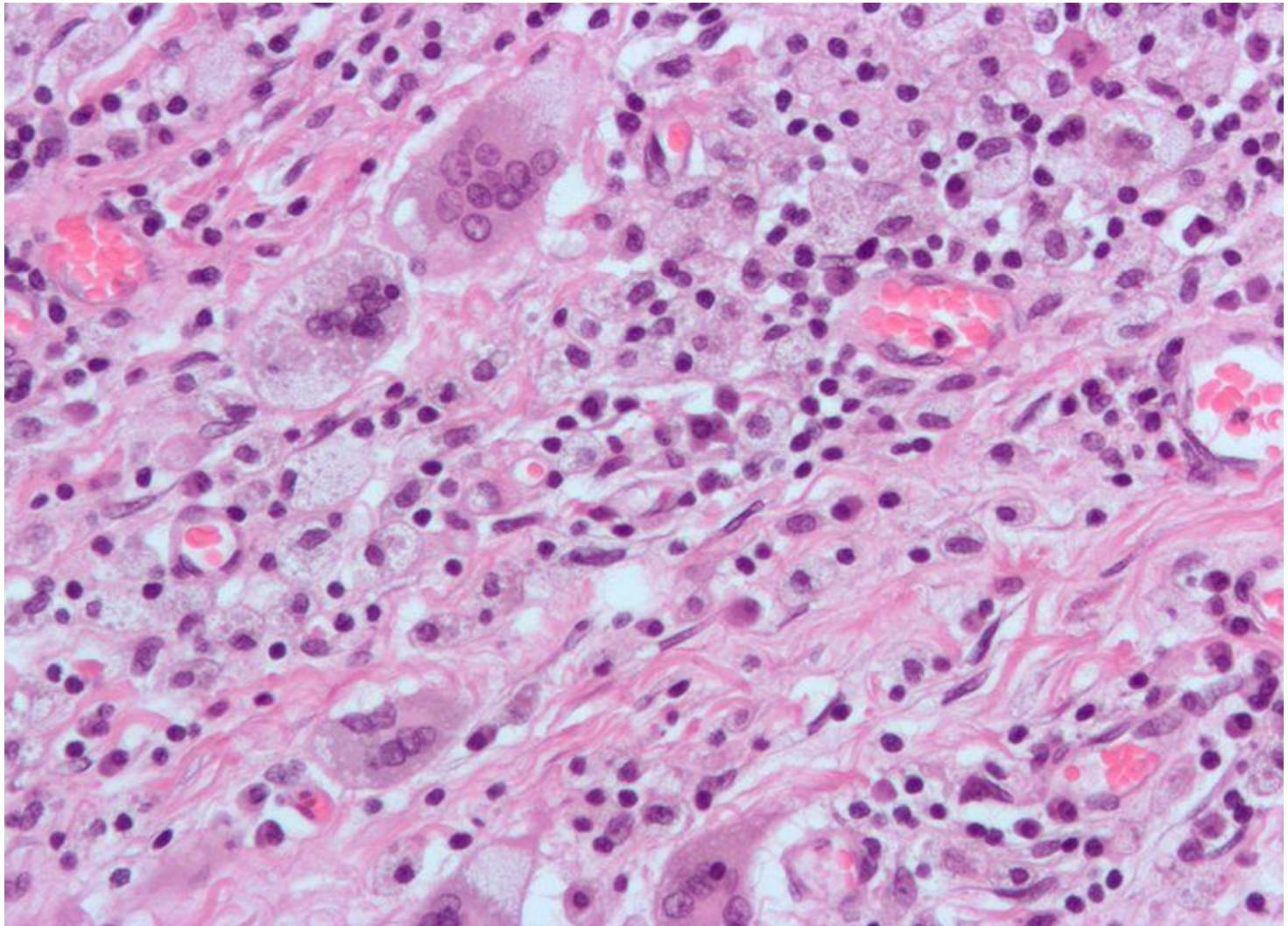
- Воспаление распространяется на лимфатические пути и региональный лимфатический узел – первичный комплекс:
- Грануломатозный воспалительный очаг+лимфангоит+лимфаденит.
- Гранулема содержит
- В центре – творожистый некроз, окружен эпителиоидными клетками и клетками Пирогова-Лангханса (гигантские многоядерные клетки, трансформированные макрофаги, участвуют в ограничении зоны воспаления).
- Периферия лимфоидные клетки и нейтрофилы.

# Гранулема



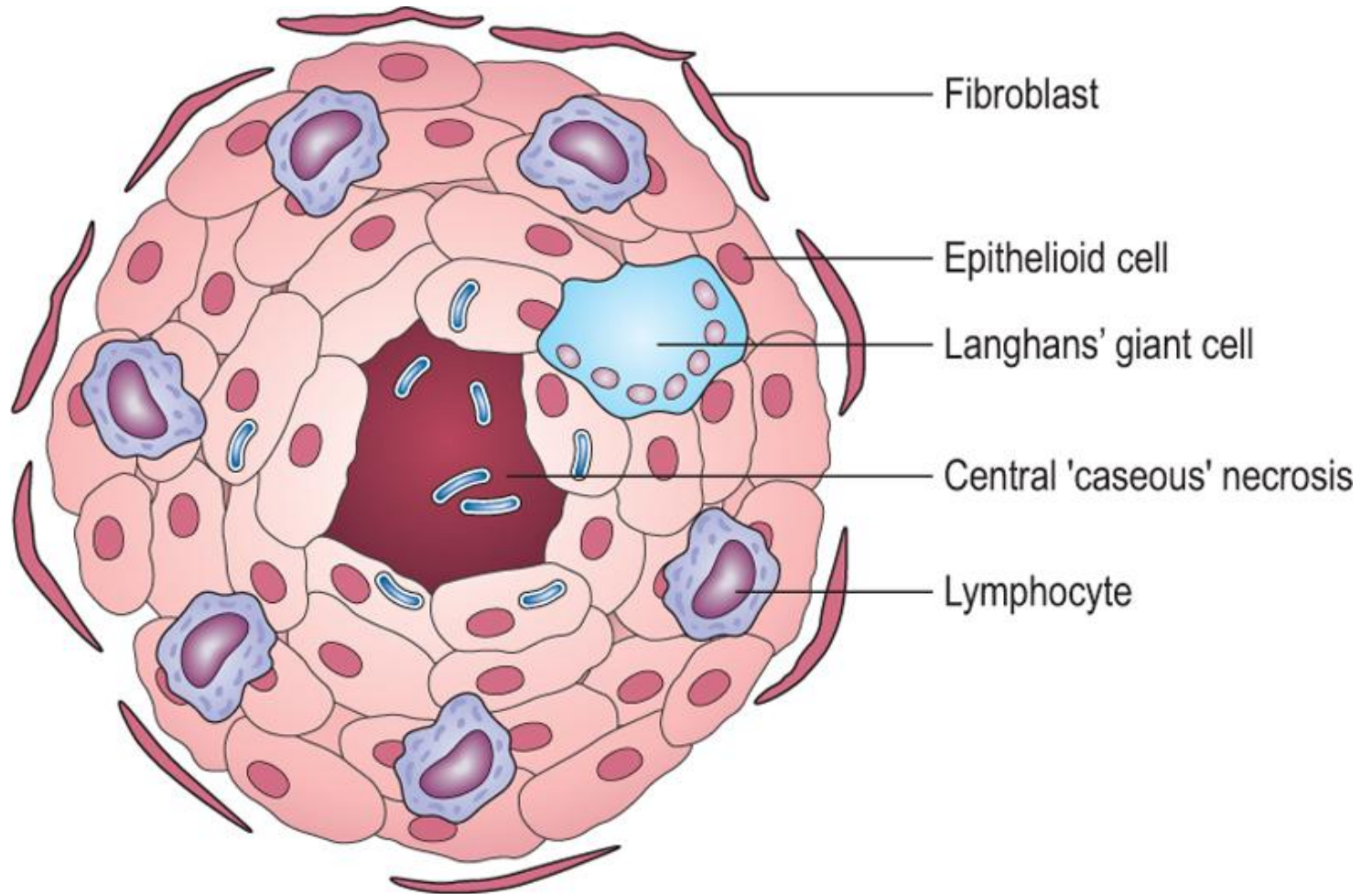


# Гигантские клетки





# Гранулема



# Патогенез

- При заживлении очага творожистые массы кальцинируются, вокруг образуется капсула из соединительной ткани, внутри жизнеспособные бактерии(L –формы).
- Заживший очаг – Гона, формируется в легочной ткани и грудных лимфоузлах.
- При снижении резистентности – формы трансформируются в высоковирулентные формы, активация процесса, развитие *вторичного туберкулеза (эндогенная инфекция)*.
- *Возможна экзогенная – суперинфекция.*

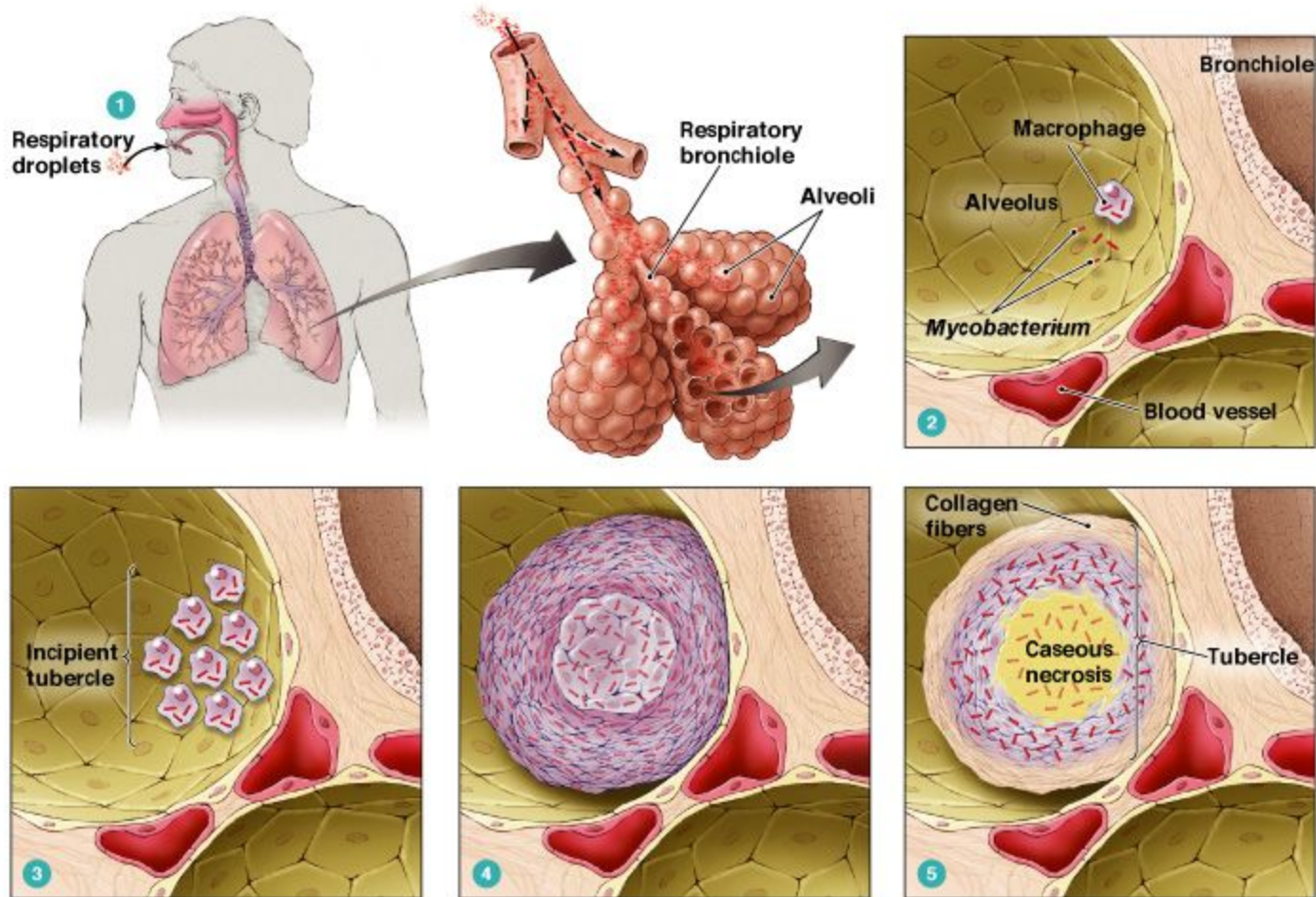
# Очаг Гоно



- **Первичный туберкулез возникает у ранее неинфицированных, характеризуется токсико-аллергическими осложнениями, некротическими изменениями в тканях.**
- **Характерна гематогенная диссеминация.**
- **Вторичный – в иммунном организме у ранее инфицированных людей, процесс локализуется чаще в одном органе.**
- **Не характерна гематогенная диссеминация.**
- **Противотуберкулезный иммунитет нестерильный инфекционный, длительная персистенция L форм.**
- **Проявляется через 6-8 недель после попадания микобактерий в макроорганизм.**
- **Основная роль принадлежит клеточным факторам.**

# Туберкулез

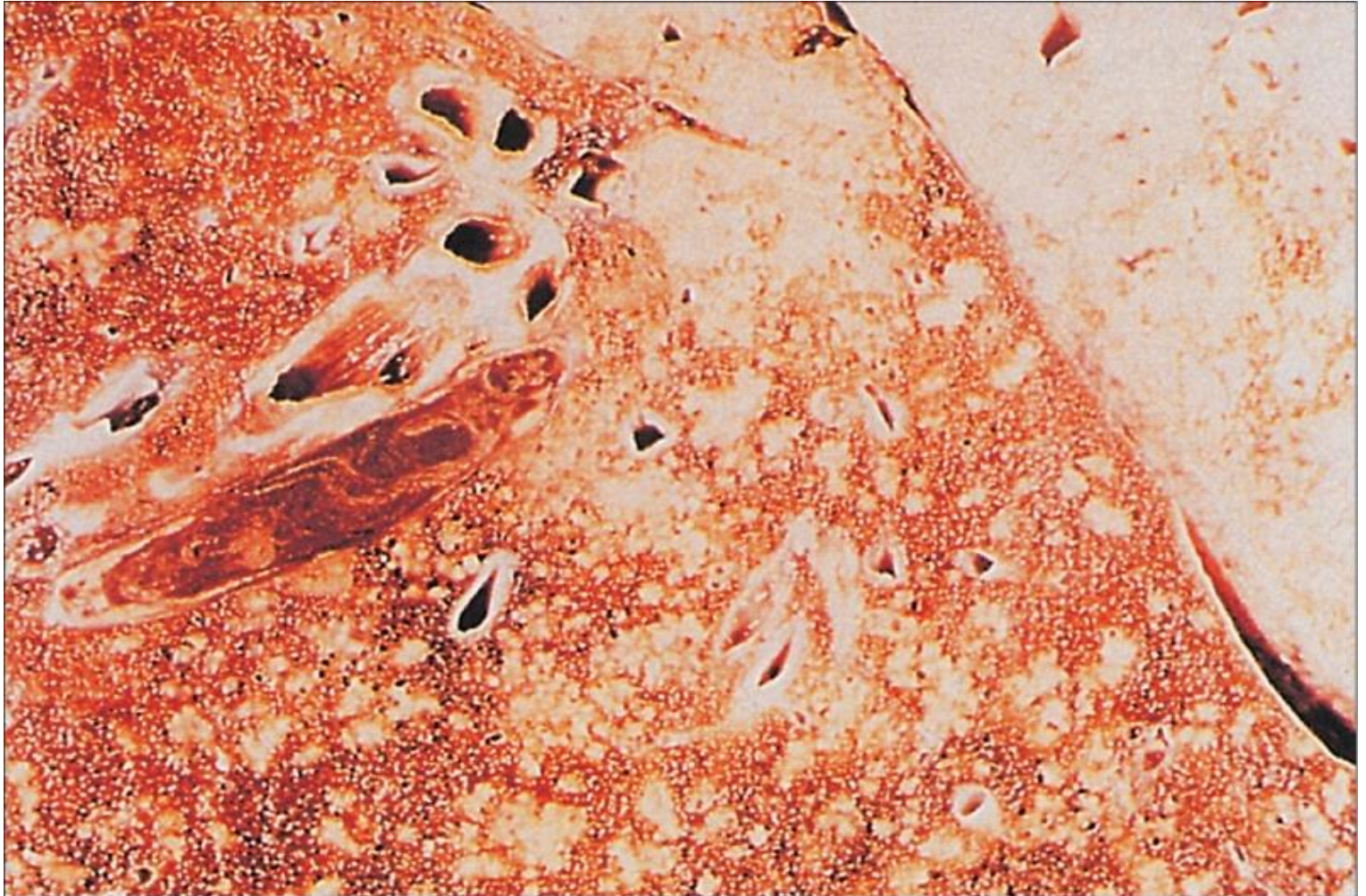
## Первичная инфекция



(a) Primary tuberculosis infection



# Миллиарный туберкулез





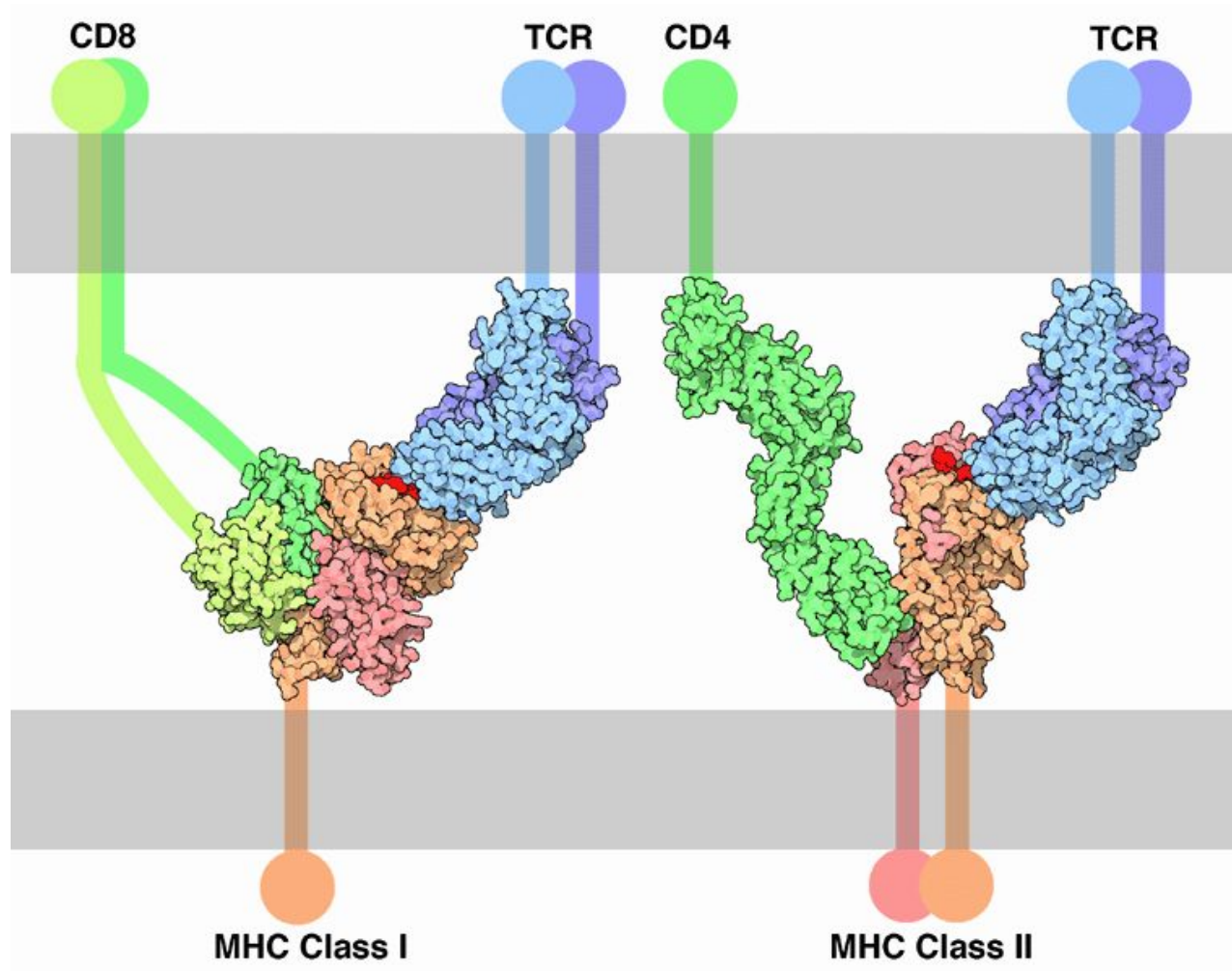
# Туберкулез - каверна



# туберкулез

- В основе клеточного иммунитета (ГЗТ) лежит эффективное взаимодействие макрофагов и лимфоцитов. Особое значение имеет контакт макрофагов с T-хелперами (CD4+) и T-супрессорами (CD8+). Макрофаги, поглотившие МБТ, экспрессируют антигены микобактерий (в виде пептидов) и выделяют в межклеточное пространство интерлейкин -1 (ИЛ-1), который активизирует T-лимфоциты (CD4+).

# Туберкулез



формирование  
гранулемы

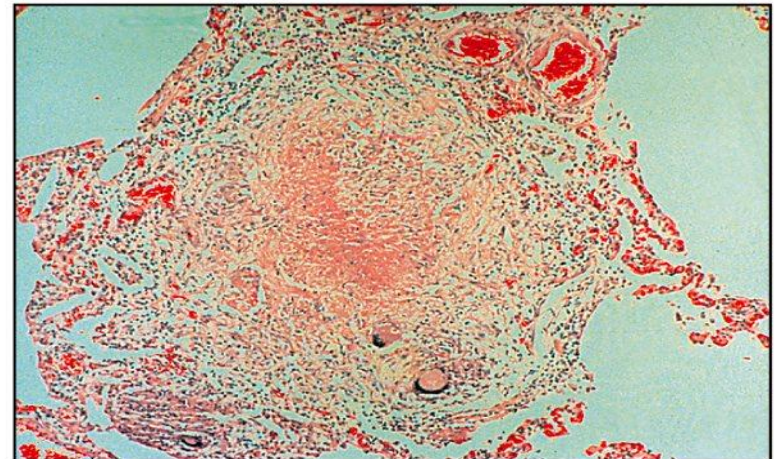
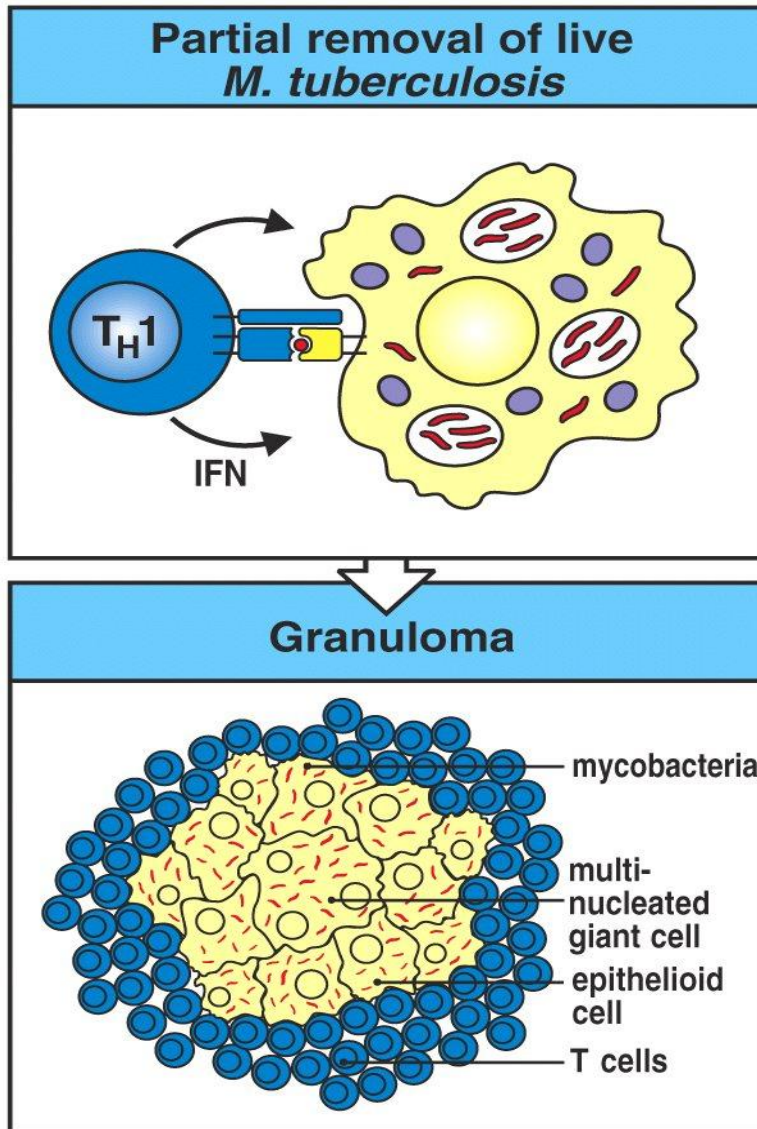


Figure 8-42 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

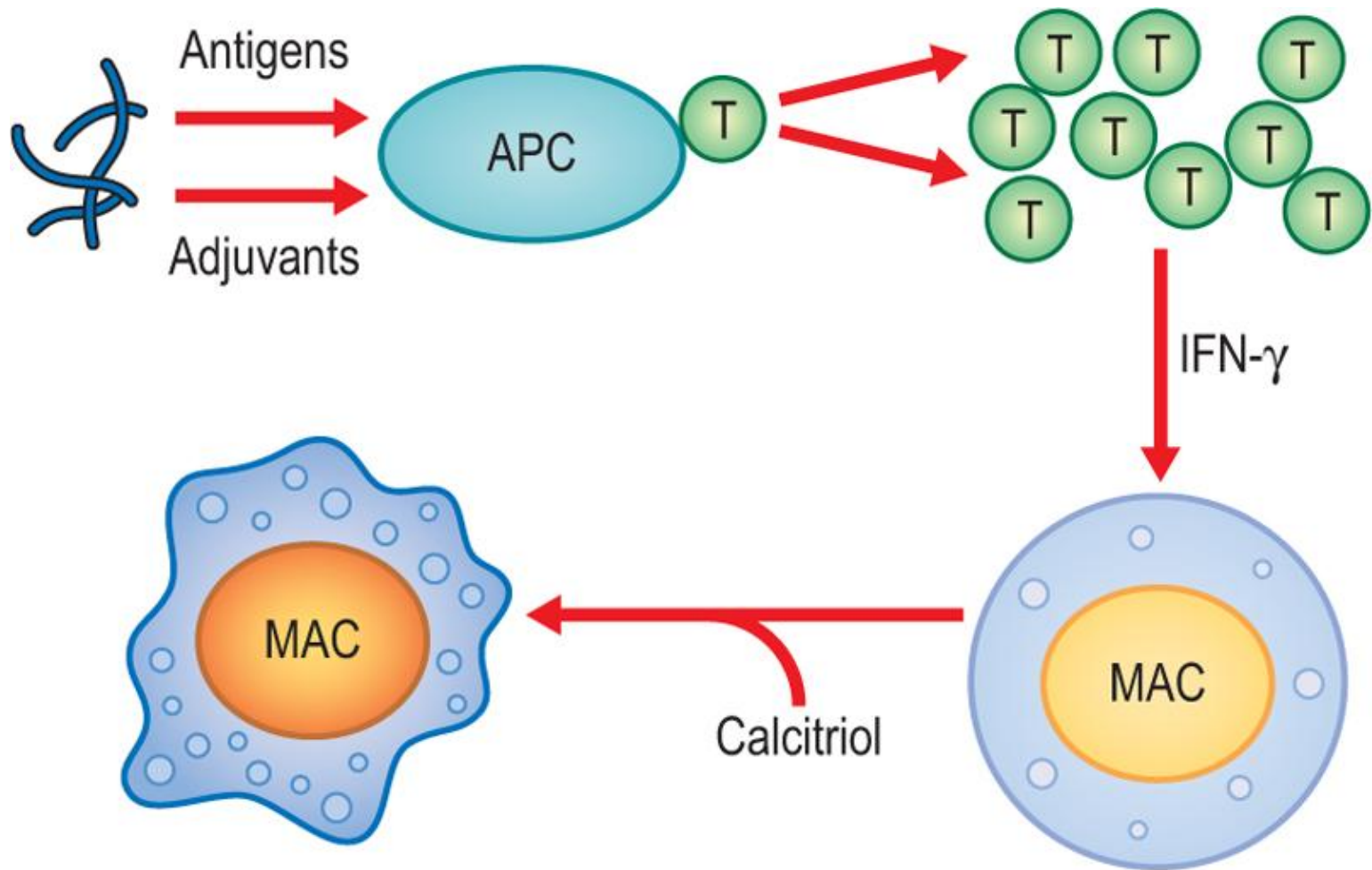
# Иммунитет

- T-хелперы (CD4+) взаимодействуют с макрофагами.
- Сенсibilизированные Т-лимфоциты (CD4+ и CD8+) выделяют хемотаксины, гамма-интерферон, ИЛ-2, активируют миграцию макрофагов в сторону расположения МБТ, повышают ферментативную и общую бактерицидную активность макрофагов
- Но выработка В-лимфоцитами опсонизирующих антител, которые обволакивают микобактерии и способствуют их склеиванию, усиливает фагоцитоз.

# Иммунитет

- Активированные макрофаги вырабатывают активные формы кислорода и перекись водорода (кислородный взрыв), образуется оксид азота – NO.
- Разрушительное действие МБТ на фаголизосомы ослабевает, и бактерии разрушаются лизосомальными ферментами.
- Выделяемые макрофагами медиаторы активируют также В-лимфоциты, ответственные за синтез иммуноглобулинов, однако их накопление в крови на устойчивость организма к МБТ не влияет.
- Выраженный клеточный ответ формируется через 8 недель.





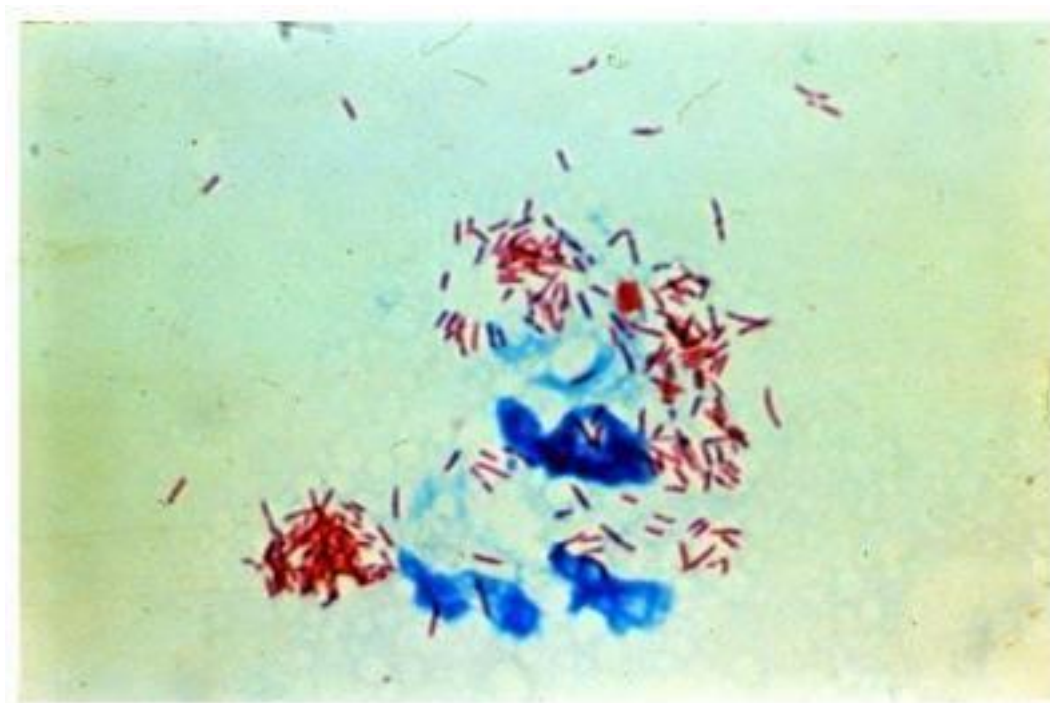
# Профилактика

- **БЦЖ — Бацилла Кальмета—Герена** (*Bacillus Calmette—Guérin*) —вакцина против, туберкулеза, приготовленная из штамма *Mycobacterium bovis*.
- В 1928 г. вакцина была принята Лигой Наций.
- С 2006 года некоторые страны прекратили массовую вакцинацию
- В США вакцинируют только мигрантов.
- В РФ 3-7 день ,7лет,14 лет.

# лечение

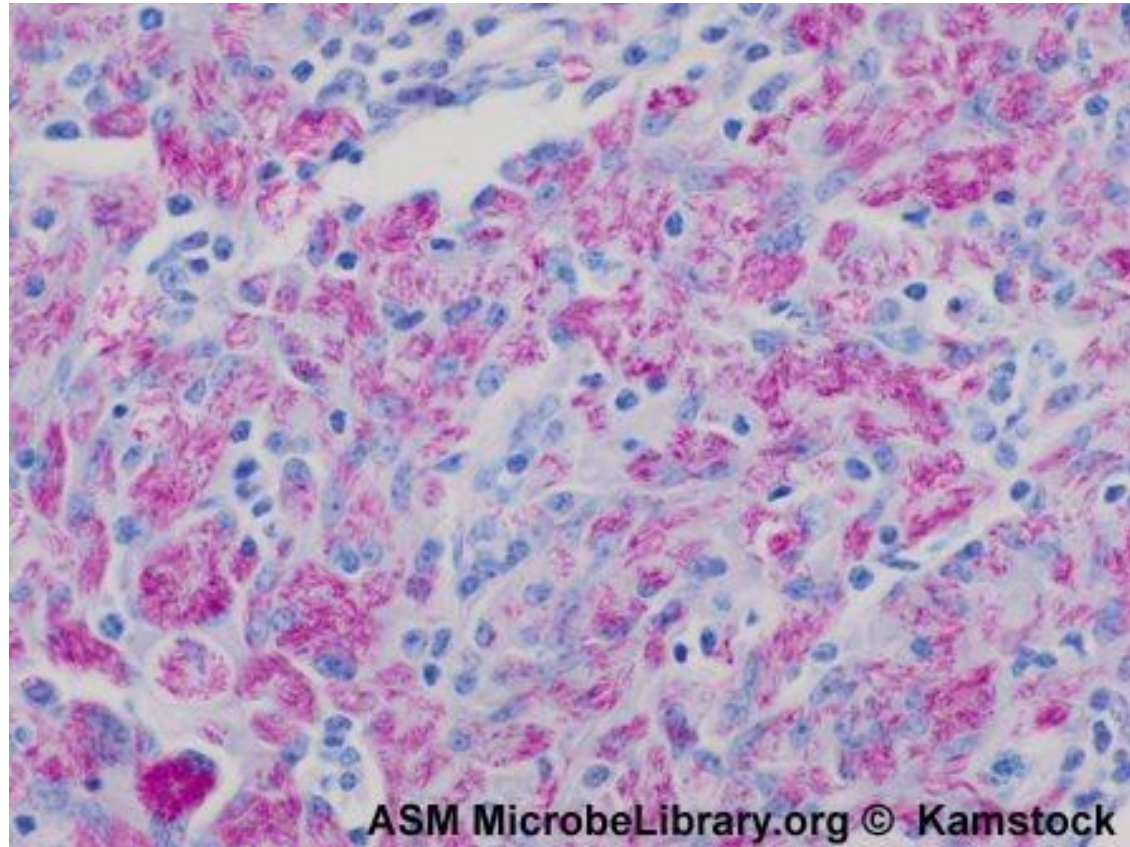
- рифабутин или рифампицин
- стрептомицин или канамицин
- изониазид или фтивазид
- пиразинамид либо этионамид

# Диагностика – прямая микроскопия

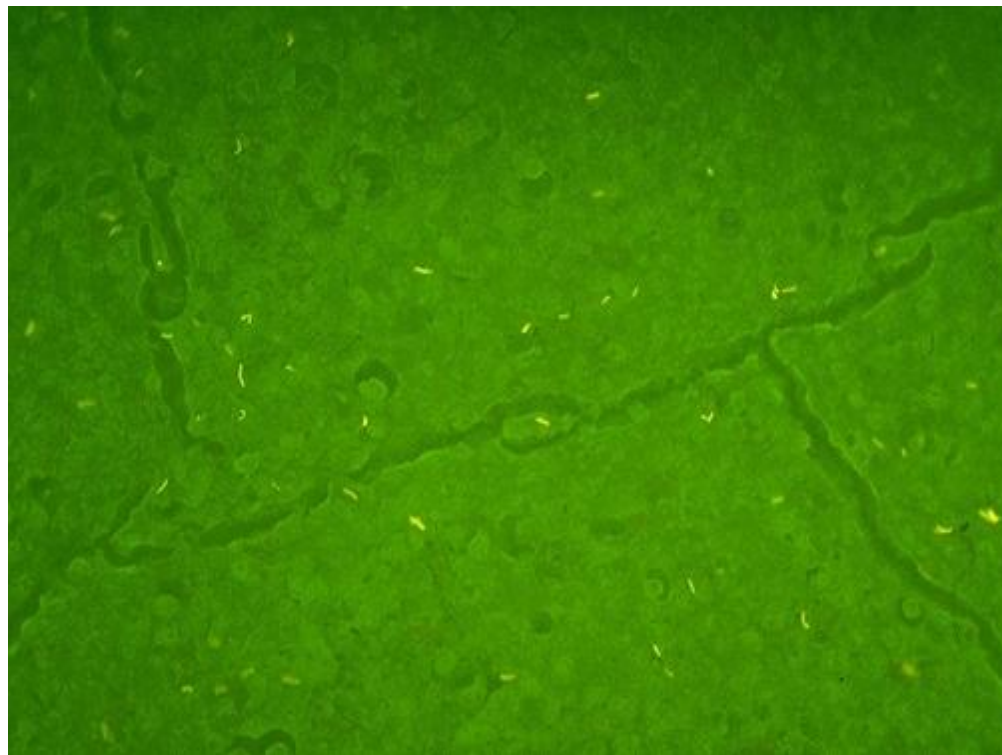


らい菌（赤く棒状のもの、皮膚スミア検査、1000倍拡大）

# Мезентериальные лимфоузлы



**Микроскопия люминесцентная  
основана на способности липидов микобактерий  
поглощать люминесцентные красители и  
светиться в люминесцентном микроскопе**

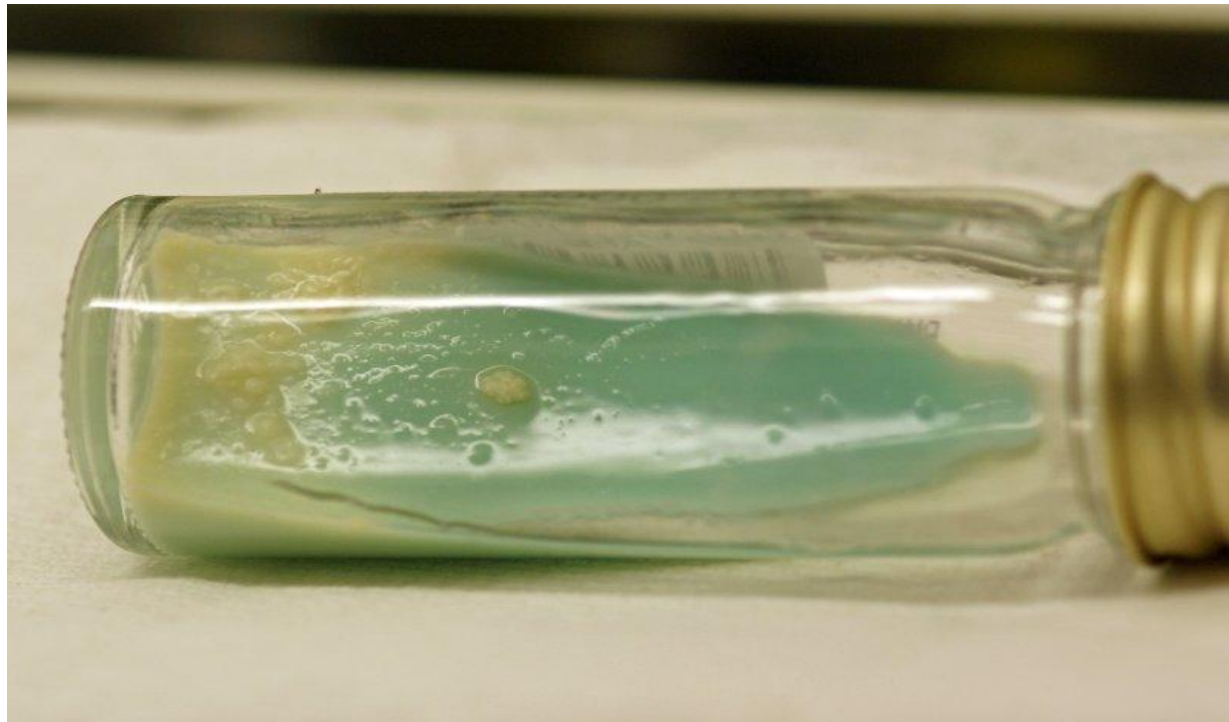






# Диагностика туберкулеза

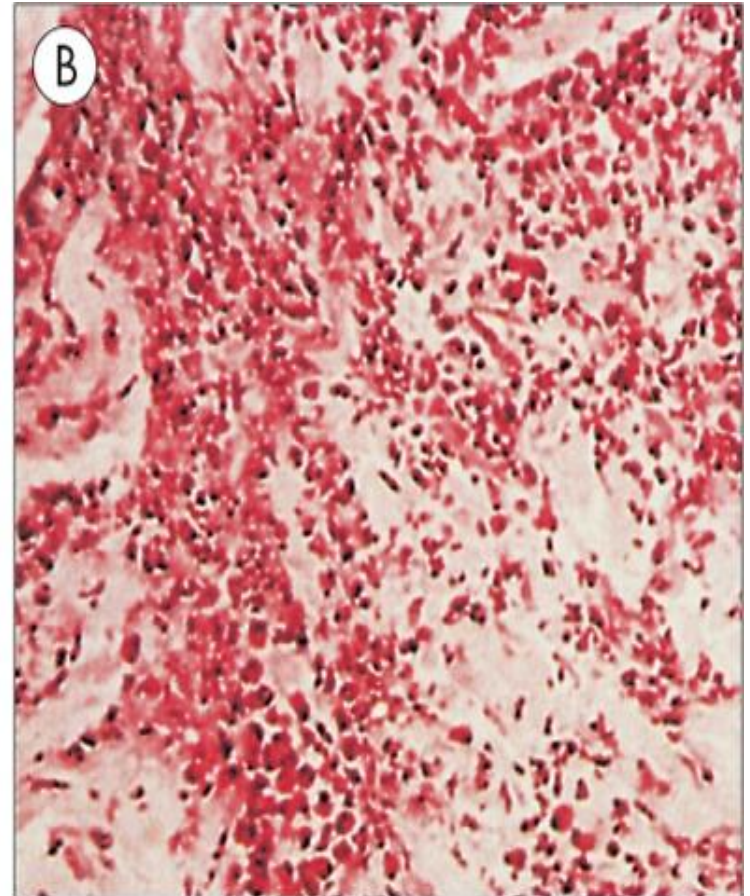
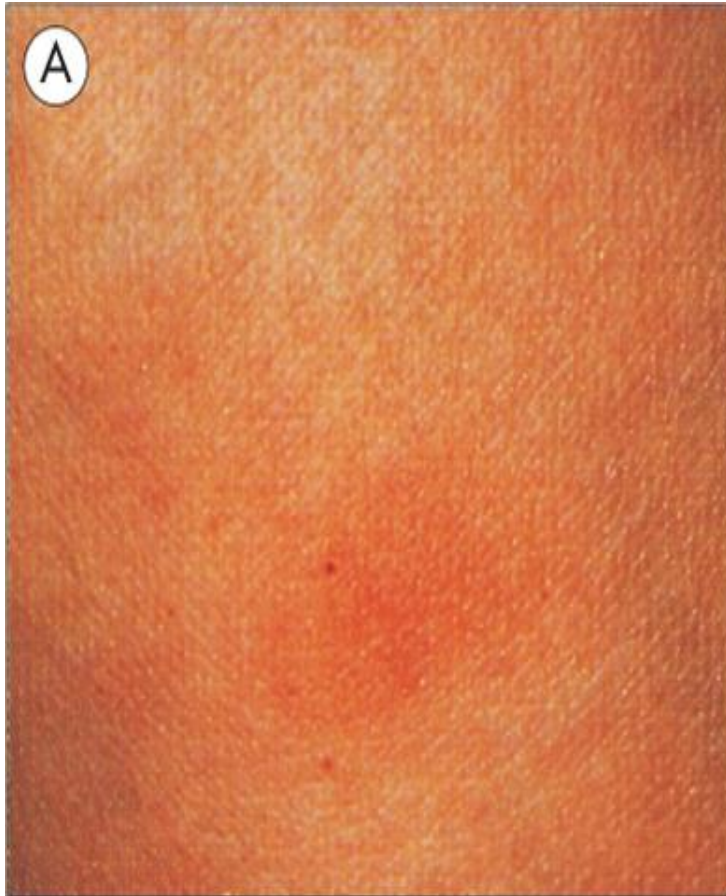
- Бактериологический метод –  
трудоемкость и длительность 5-6 недель



# Диагностика – кожно-аллергическая проба Манту







# Микобактериозы-сходные с туберкулезом заболевания, вызванные условно-патогенными микобактериями.

- 1. Медленнорастущие фотохромогенные (*M. marinum*) – пигмент на свету –бассейновая гранулема, инфекция распространяется вдоль лимфатических сосудов, у больных с иммунодефицитами-изъязвления.





# Микобактериозы

- 2. Медленнорастущие скотохромогенные – в темноте желтые пигменты (*M. scrofulaceum*)-
- Основная причина лимфаденитов у детей.
- Могут поражать кости и мягкие ткани.
- 3.-медленно растущие нехромогенные микобактерии (*M. avium complex*).
- Описаны поражения кожных покровов, мышечной ткани, костного скелета.
- 4. Быстрорастущие как ското, так и фотохромогенные микобактерии (*M. fortuitum*).

# Микобактериозы

