

Тема лекции

**ВОЗБУДИТЕЛИ
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
(МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ
ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА)**

Патогенные микобактерии

Представители семейства микобактерий *Mycobacteriaceae* имеют вид тонких, иногда ветвистых палочек, чем напоминают гриб. Медленный рост на питательных средах также сближает их с грибами. Эти особенности объясняют название семейства, рода- *Mycobacterium*.

Микобактерии кислото-щелоче- и спиртоустойчивы, что обуславливается наличием в оболочках их клеток жировосковых веществ.

Род *Mycobacterium* включает более 40 видов. По патогенным свойствам этот род подразделяют на три группы:

- а) патогенные;
- б) условнопатогенные;
- в) сапрофиты.

Наиболее частые возбудители туберкулеза (МБТ-комплекс) - патогенные микобактерии *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, а микобактериоза - условно-патогенные микобактерии *M. avium*, *M. kansasii*, *M. microti*.

Все микобактерии имеют форму тонких, коротких или длинных прямых или искривленных палочек длиной 1,0-4,0 и диаметром 0,3-0,6 мкм, неподвижны, спор и капсул не образуют, грамположительны, обладают большим полиморфизмом. В старых культурах наблюдаются нитевидные, ветвящиеся формы, нередко встречаются зернистые формы (зерна Муха).

Международная рабочая группа по таксономии род *Mycobacterium* подразделяет на 3 группы:

1. медленнорастущие, которые при оптимальных условиях дают на плотных средах рост видимых колоний через 7 дней и более (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*, *M. gastri* и др.);
2. быстрорастущие, дающие на плотных средах рост колоний в течение менее 7 дней (*M. phlei*, *M. vaccae*, *M. diernhoferi*, *M. smegmatis*, *M. fortuitum* и др.);
3. организмы, предъявляющие особые требования к питательным средам или не культивируемые in vitro (*M. leprae*, *M. lepraemurium*, *M. haemophilium*).

Данные микроорганизмы являются возбудителями туберкулеза, лепры и микобактериозов.

Туберкулез (от лат. *tuberculum* — бугорок) — **первично** хроническое заболевание человека и животных, сопровождающееся поражением различных органов и систем.

Основу патологического процесса составляет образование специфических гранул, являющихся воспалительной реакцией тканей, в виде узелка или бугорка.

1882 г – Р. Кох установил бактериальную природу туберкулеза, обнаружив в туберкулезных очагах *M. tuberculosis* при окраске метиленовым синим и получил чистую культуру бактерий на кровяной сыворотке.

1890 г. – Р. Кох получил туберкулин.

1911 г. - Р. Кох за открытие возбудителя туберкулеза был удостоен Нобелевской премии.

Возбудители:

M. tuberculosis (человеческий вид - в 92% случаев туберкулеза),

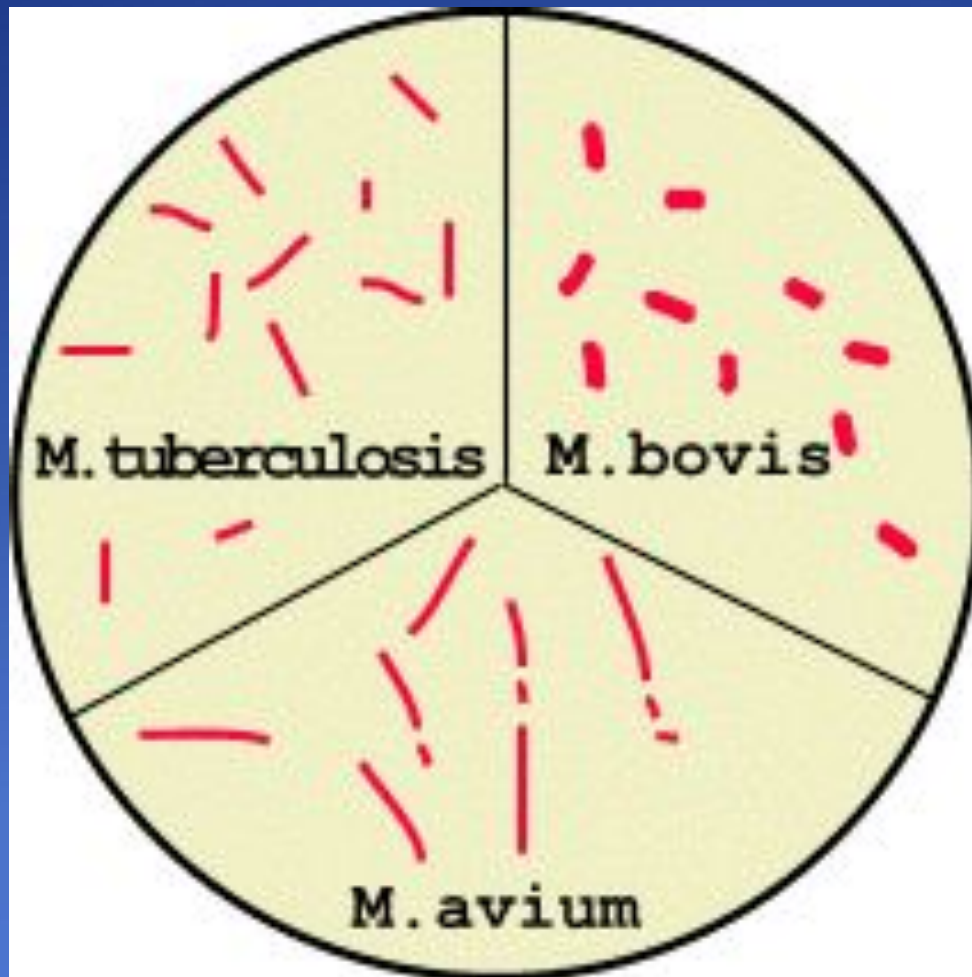
M. bovis (бычий вид - в 5% случаев),

M. africanum (в 3% случаев).

Актуальность проблемы обусловлена широким распространением туберкулеза.

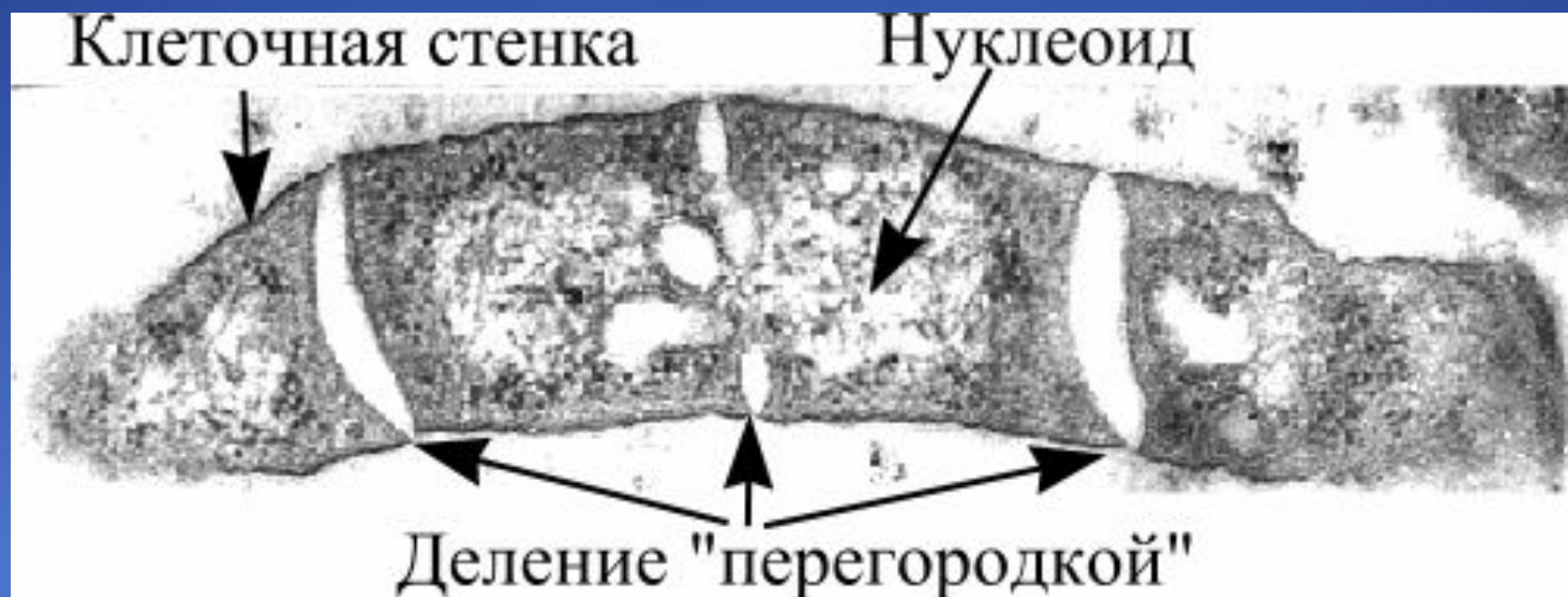
В связи с бурным ростом заболеваемости ВОЗ в 1993 г. объявила туберкулез проблемой «всемирной опасности».

Туберкулезные палочки
в чистой культуре (рисунок)

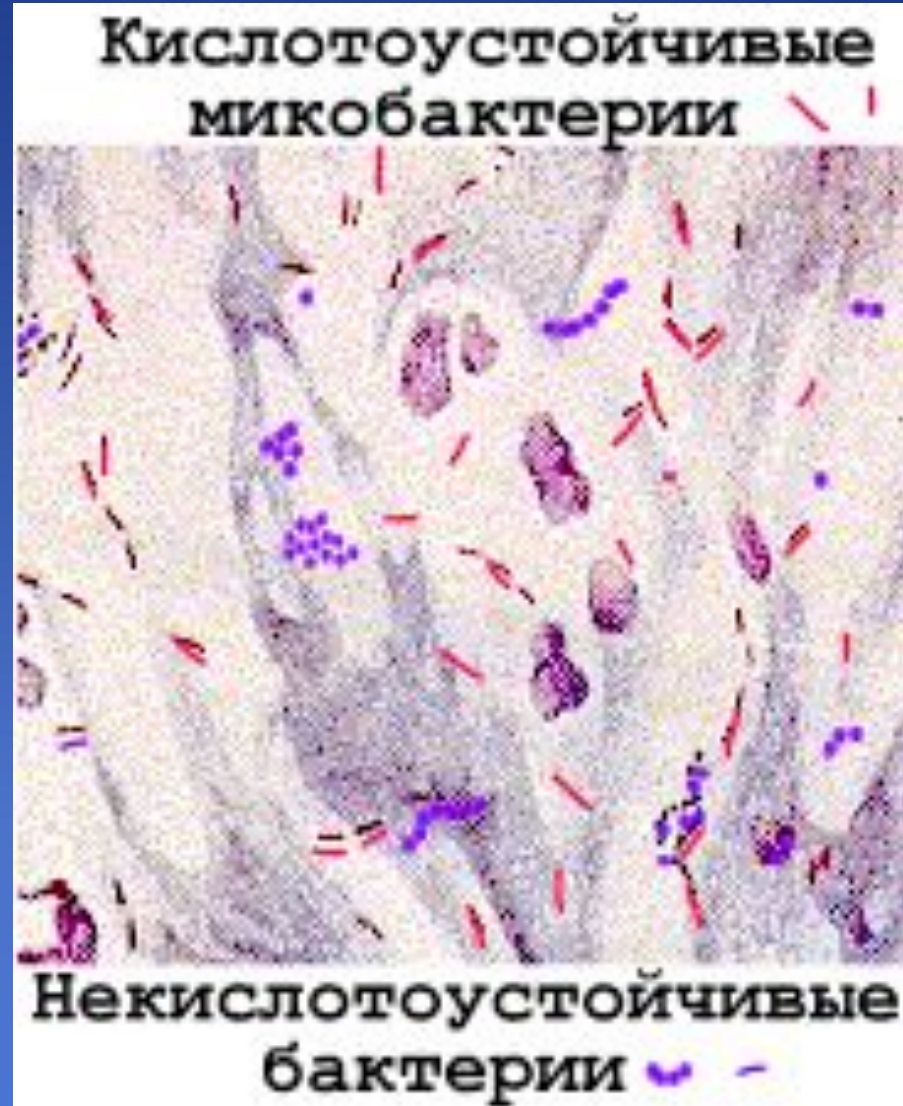


Электроннограмма ультратонкого среза делящейся клетки *M. tuberculosis*

Деление происходит путем формирования перегородки деления с последующим расхождением клеток (препарат Д.Д. Меньшикова).



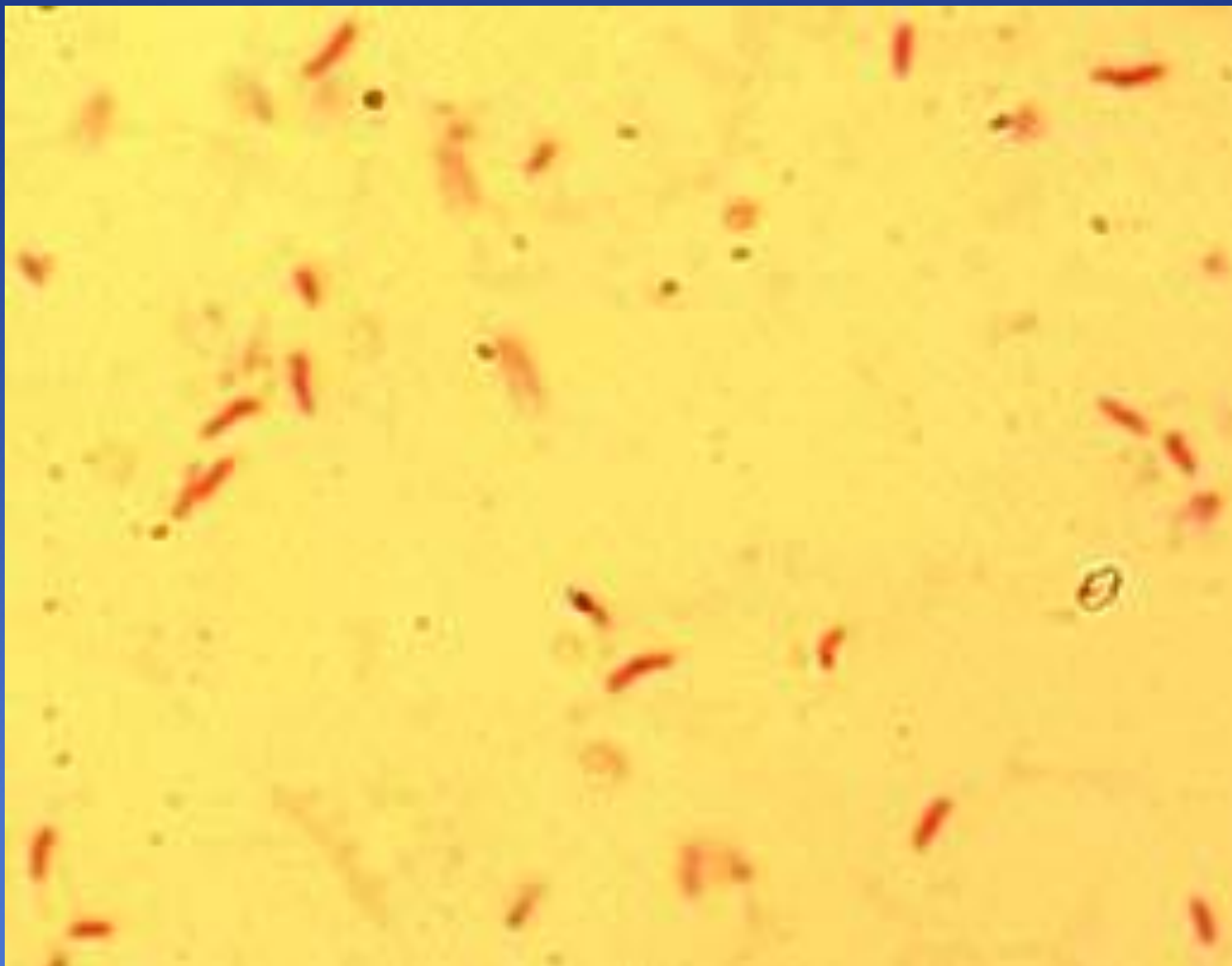
M. tuberculosis в мазке из мокроты (окраска по Цилю-Нельсену)



Рост микобактерий туберкулеза



Мазок чистой культуры *M.bovis* (окраска по Цилю-Нельсену)



Корд-фактор *M. tuberculosis*: палочки, расположены в виде "косы", жгутов



Биохимические свойства.

Возбудители туберкулеза обладают разнообразной биохимической активностью, что позволяет дифференцировать их. У них обнаружены ферменты аминотрансферазы, эстеразы, трегаллазы и ферменты типа амидаз. Внутриклеточное дыхание микобактерий осуществляют оксидоредуктазы, из которых особый интерес представляют каталаза и пероксидаза, так как с ними связана вирулентность возбудителей туберкулеза и лекарственная устойчивость.

Устойчивость в окружающей среде.

Благодаря наличию липидов, микобактерии обладают гидрофобной клеточной стенкой, что делает их более устойчивыми в окружающей среде к действию неблагоприятных факторов. Из всех неспорообразующих бактерий микобактерии являются самыми устойчивыми к действию неблагоприятных факторов в окружающей среде. Они образуют некультивируемые формы, длительно сохраняющиеся во внешней среде. Высушивание мало влияет на их жизнеспособность в патологическом материале (мокроте и т. д.).

Эпидемиология

Туберкулез распространен повсеместно и является социальной проблемой здравоохранения. Росту заболеваемости туберкулезом способствуют не только неблагоприятные социально-экономические факторы, наличие штаммов с множественной лекарственной устойчивостью к антибиотикам.

Основным источником инфекции является больной туберкулезом органов дыхания, выделяющий микробы в окружающую среду с мокротой. Основным механизмом заражения при туберкулезе — воздушный (аэрогенный) с воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями передачи инфекции. Входными воротами — слизистая оболочка полости рта, миндалины, бронхи и легкие.

Реже заражение туберкулезом происходит пищевым путем при употреблении термически не обработанных мясо-молочных продуктов (характерно для *M. bovis*, чаще поражающая детей). Возможен контактный путь передачи инфекции от больных туберкулезом через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки при использовании инфицированных предметов обихода.

Известны случаи заражения людей при уходе за больными животными. Описаны редкие случаи заражения у хирургов, патологоанатомов, мясников. Возможен трансплацентарный путь передачи, но, как правило, не реализуется.

Организм человека обладает высокой устойчивостью к действию патогенных микобактерий, поэтому большое значение для возникновения заболевания имеют длительность контакта с источником инфекции, массивность инфицирования, вирулентность микобактерий и снижение резистентности макроорганизма.

К 40 годам 70-90 % людей инфицированы, но лишь у 10 % из них развивается первичный туберкулез. У остальных лиц первичная туберкулезная инфекция протекает без клинических признаков, проявляясь лишь в выраже туберкулиновых проб.

Инкубационный период от 3 недель до 1 года и более (до 40 лет). Возбудитель долгосохраняется в «дремлющем» состоянии в фагоцитирующих клетках регионарных лимфатических узлов.

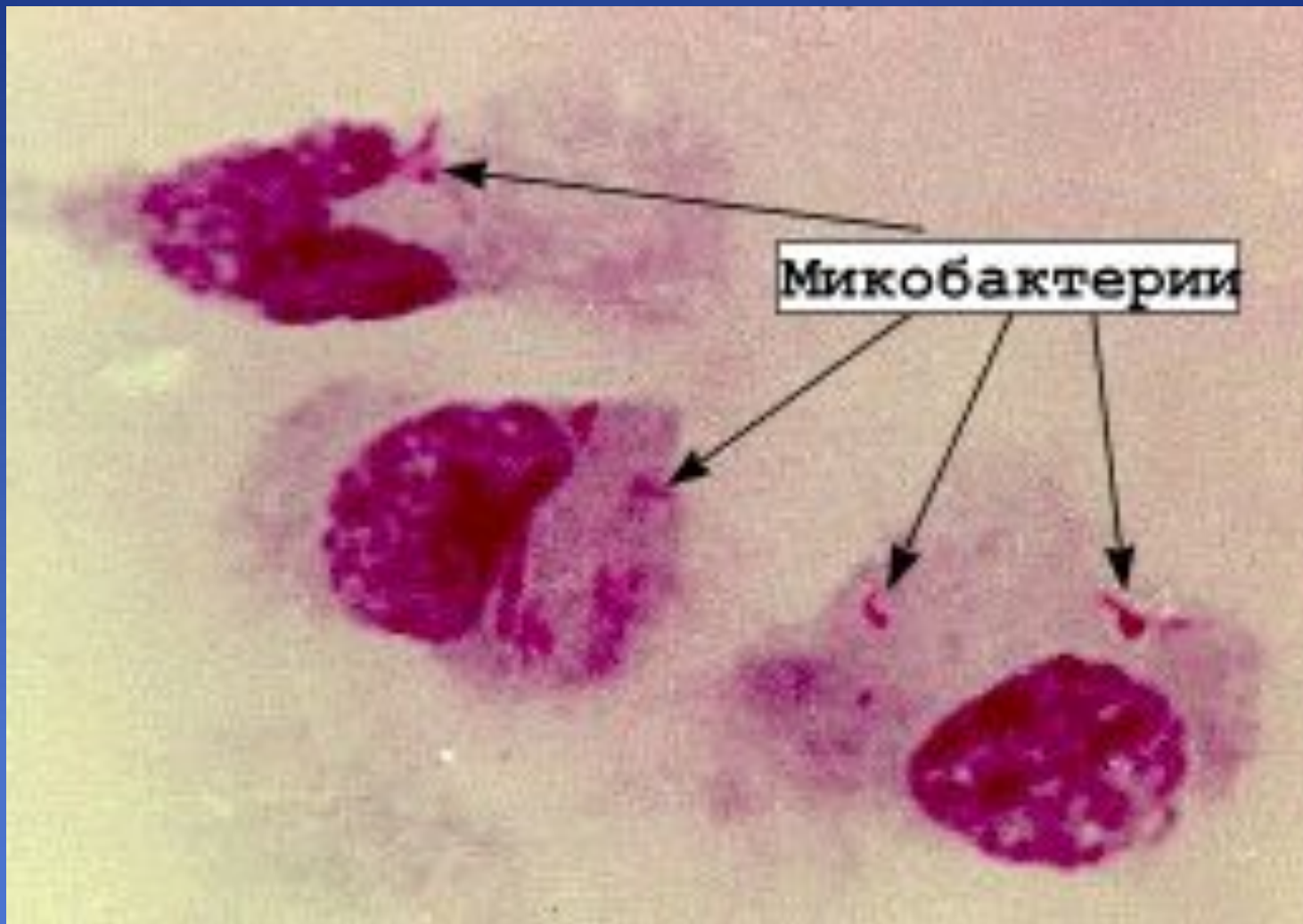
Выделяют:

1. первичный туберкулез
2. диссеминированный туберкулез
3. вторичный туберкулез (является следствием активации старых эндогенных очагов или в результате нового экзогенного заражения возбудителями туберкулеза (суперинфекция)).

Первичный туберкулёз возникает у ранее неинфицированных людей и характеризуется выраженными токсико-аллергическими осложнениями и некротическими изменениями в тканях, возникающими на фоне высокой чувствительности макроорганизма к возбудителям туберкулеза. Наблюдается гематогенная диссеминация.

Вторичный туберкулёз возникает у ранее инфицированных людей, процесс локализуется, как правило, в одном органе. Не характерна гематогенная диссеминация.

Незавершенный фагоцитоз микобактерий (окраска по Цилю-Нильсену)



Клинические проявления туберкулеза разнообразны.

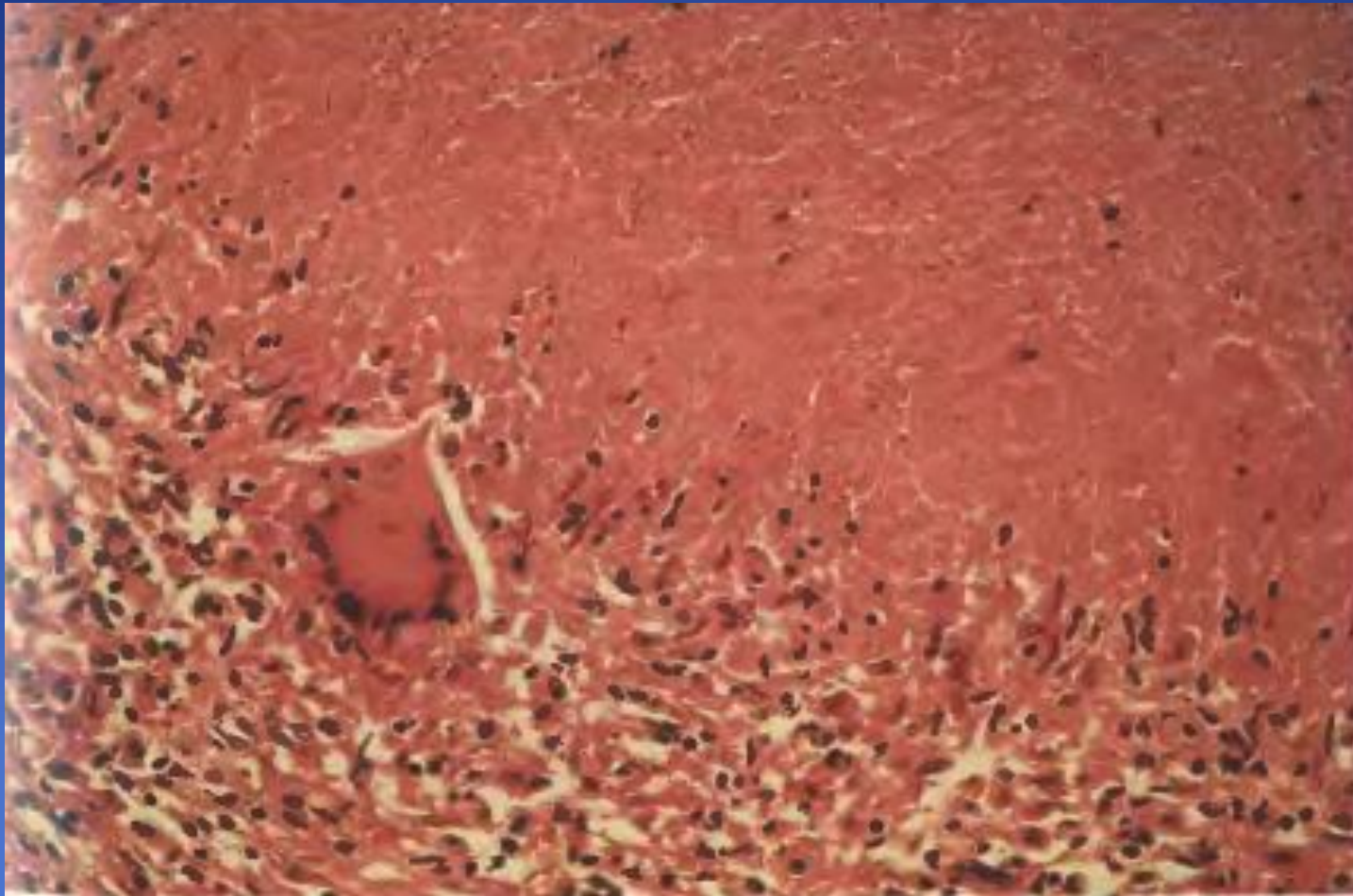
Различают 3 клинические формы заболевания:

- первичная туберкулезная интоксикация у детей и подростков;
- туберкулез органов дыхания;
- туберкулез других органов и систем.

Чаще всего возникает туберкулез органов дыхания (легких и внутригрудных лимфатических узлов), так как возбудители туберкулеза обладают сродством к хорошо аэрируемой легочной ткани, а лимфатическая система бедна липазами и фосфоорилазами, обуславливающими устойчивость к микобактериям. Он проявляется субфебрильной температурой тела, кашлем с мокротой, кровохарканьем, одышкой и другими симптомами.

Симптомов, характерных только для туберкулеза, нет. В отличие от *M. tuberculosis*, *M. bovis* чаще поражает детей и вызывает такие внелегочные формы заболевания, как туберкулез периферических лимфатических узлов и мочеполовых органов, туберкулез костей и суставов, сопровождающиеся лекарственной устойчивостью к изониазиду.

Туберкулезная гранулема: гистологический препарат



Первичный туберкулезный комплекс



Туберкулезный лимфаденит



Туберкулез кожи



Антибиотикотерапия — это основной метод лечения больных туберкулезом.

В настоящее время по степени эффективности противотуберкулезные препараты делятся на 3 группы:

группа А — изониазид и рифампицин, а также их производные; *группа В* — стрептомицин, канамицин, этионамид (протионамид), этамбутол, пиразинамид, флоримицин, циклосерин, производные фторхинолонов; *группа С* — ПАСК и тиацетозон (тибон).

Последняя группа препаратов в экономически развитых странах и в России не применяется. Получены препараты, превосходящие рифампицин по лечебным свойствам (рифапентин и рифабутин), а также комбинированные препараты (рифатер, рифанг и т. д.).

При раннем и своевременном выявлении больных прогноз благоприятный. Положительные результаты отмечаются в 97-99 % случаев. Большинство больных перестают быть источником инфекции в течение 2 недель с момента соответствующей противотуберкулезной терапии благодаря снижению количества выделяемых этими больными возбудителей и прекращению у них кашля. Абациллирование мокроты у большинства больных наступает в течение первых 2—4 месяцев лечения.

Микробиологическая диагностика.

Материал для исследования: мокрота, слизь с задней стенки глотки, промывные воды бронхов и желудка, моча, спинномозговая жидкость, плевральный экссудат, гной из абсцессов и др.

Больной собирает мокроту в чистую баночку или карманную плевательницу. Лучшие результаты дают исследования мокроты, выделенной больным в течение полусуток.

На баночку наклеивают бумажку с фамилией и инициалами больного, заполняют специальный сопроводительный бланк (фамилия и инициалы больного, диагноз, группа диспансерного учета, цель исследования) и направляют в лабораторию.

В микробиологической диагностике туберкулеза используют бактериоскопический, бактериологический и биологический методы, а также комплекс иммунологических исследований.

Бактериологический метод

Все материалы для исследования бактериологическим методом, как правило, содержат постоянную микрофлору, что практически делает невозможным выделить микобактерии в чистой культуре без предварительной обработки материалов. Исключением из этого правила является стерильно взятая спинномозговая жидкость.

С целью уничтожения сопутствующей микрофлоры и гомогенизации мокроты, гноя и других материалов применяют 10% раствор серной кислоты или 10% раствор трехзамещенного фосфорнокислого натрия 1:1.

Жидкие материалы центрифугируют 30-40 мин, осадок обрабатывают серной кислотой в течение 20-30 мин, устанавливают рН среды в пределах 7,2-7,6 и высевают на среду Левенштейна - Йенсена и среду Фиин-2.

Определение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза

Лекарственную устойчивость микобактерии туберкулеза определяют с помощью бактериологических методов перед началом лечения, затем спустя 3 мес и далее при продолжающемся выделении бактерий туберкулеза через каждые 6 мес. Это делают путем выращивания микобактерии на питательных средах с различным содержанием препарата, к которому определяют устойчивость, и на тех же средах без добавления его (контроль).

Определение лекарственной устойчивости может быть:

- а) прямое - посев соответственно обработанного патологического материала (мокрота, гной и т.д.) на среды, содержащие лекарственные препараты;
- б) не прямое - пересев предварительно выделенных чистых культур микобактерий туберкулеза на среды, содержащие лекарственные препараты.