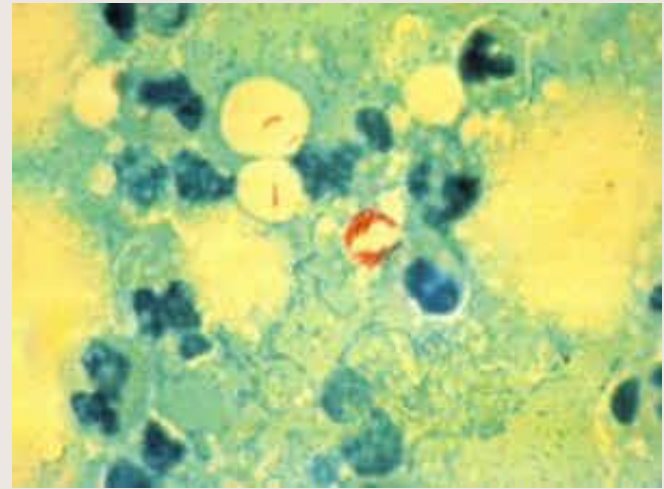
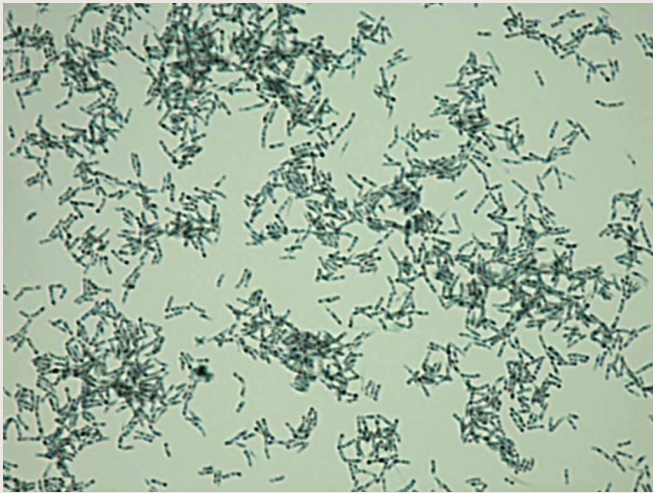


**КАФЕДРА МІКРОБІОЛОГІЇ, ВІРУСОЛОГІЇ ТА
ІМУНОЛОГІЇ**

**ЗБУДНИКИ ДИФТЕРІЇ ТА
МІКОБАКТЕРІОЗІВ
(ТУБЕРКУЛЬОЗ, ЛЕПРА)**



Проф. С.І. Климнюк

Коринебактерії, які здатні викликати захворювання людини

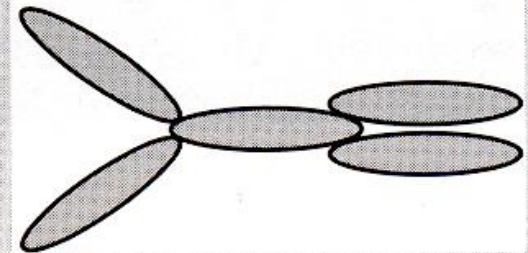
Corynebacteria	Хвороби
<i>C. diphtheriae</i>	Дифтерія
<i>C. ulcerans</i>	Дифтероподібні захворювання на фоні імунодефіциту
<i>C. jeikeum</i> (група JK)	Септицемія, інфекції м'яких тканин
<i>C. urealyticum</i> (група D2)	Інфекції сечових шляхів
<i>C. minutissimus</i>	Еритразма. Опортуністичні інфекції
<i>C. xerosis</i>	Опортуністичні інфекції
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	Ендокардит. Опортуністичні інфекції
<i>C. haemolyticum</i> (<i>Arcanobacterium</i>)	Хронічні тонзиліти, ураження шкіри

Дифтерія (грец. diphtheria – шкіра, плівка) - гостре інфекційне захворювання, що викликається токсигенними коринебактеріями дифтерії, передається повітряно-крапельним шляхом, характеризується місцевим фібринозним запаленням переважно слизових оболонок рото- і носоглотки, гортані, а також явищами загальної інтоксикації, ураженням серцево-судинної, кортико-адrenalової та нервової систем

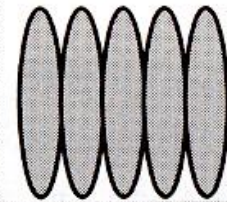


Arrangements of *C. diphtheriae* cells
(1000 × magnification)

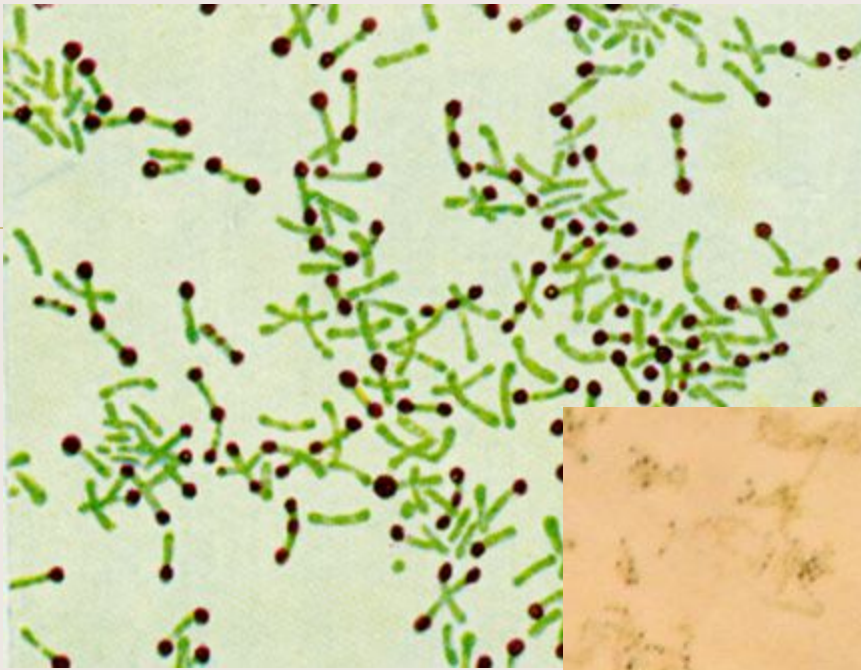
A "Chinese letters"



B Palisades

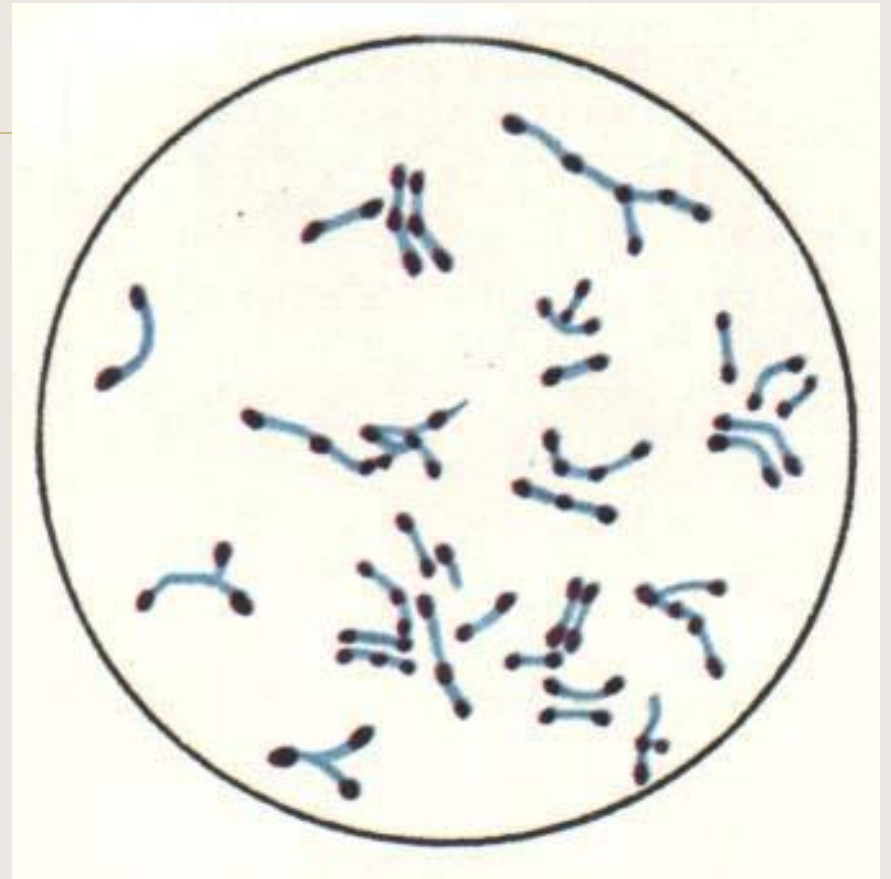
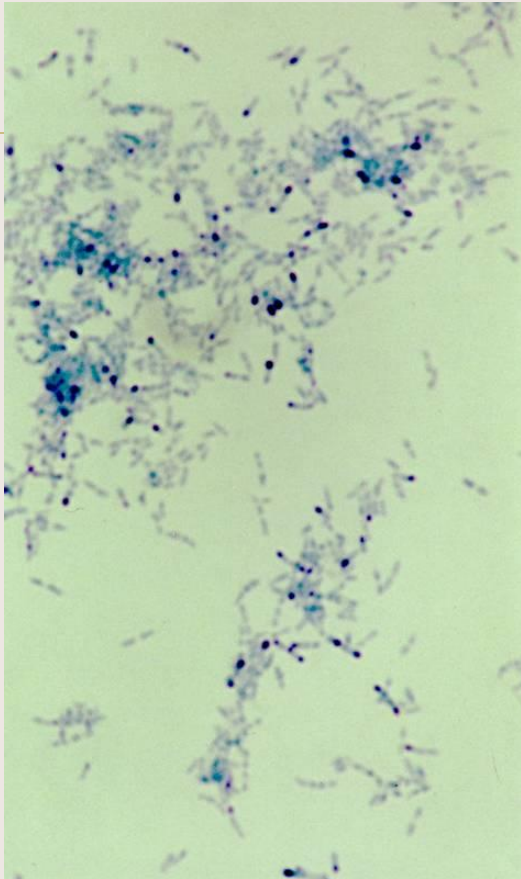


Corynebacterium diphtheriae, забарвлення за
Грамом



*Corynebacterium
diphtheriae*,
зabarвлення за
Нейссером





Corynebacterium diphtheriae,
зabarвлення за Лефлером



Біовар *gravis* (1)



Біовар *mitis* (2)



Біовар *intermedius* (3)

***C. diphtheriae* var. *Belfanti* (4)**

Біохімічні властивості коринебактерій

Види коринебактерій	Ге-мо-ліз	Фермен-тація са-харози	Понов-лення нітратів	Же-ла-ти-наза	Уре-аза	Цис-ти-наза	фермен-тація крох-малю
<i>C. diphtheriae</i>	<u>+</u>	—	+	—	—	+	<u>+</u>
<i>C. pseudo-diphthericum</i>	—	—	+	—	+	—	—
<i>C. xerosis</i>	—	+	+	—	—	—	—
<i>C. ulcerans</i>	+	—	—	+	+	+	+

Диференційно-діагностичні ознаки збудників дифтерії

Збудник	Токсигенність	Ферментація					Відновлення нітратів у нітрити
		цис-ти-ну	глю-кози	саха-рози	кро-хма-лю	се-чо-вини	
<i>C. diphtheriae</i> var. <i>Gravis</i>	V	+	+	-	+	-	+
<i>C. diphtheriae</i> var. <i>mitis</i>	V	+	+	-	-	-	+
<i>C. diphtheriae</i> var. <i>Intermedius</i>	-/+*	+	+	-	-	-	+
<i>C. diphtheriae</i> var. <i>belfanti</i>	-/+*	+	+	-	-	-	-

Антигенна будова *C. diphtheriae*

K – антиген – термолабільний, білковий
(58 сероварів)

O – антиген – термостабільний, має
ліпідні і полісахарідні фракції.

Фактори патогенності *C. diphtheriae*

Некротоксин – викликає некроз клітин в місці локалізації збудника.

Екзотоксин - гальмує синтез білку на рибосомах.

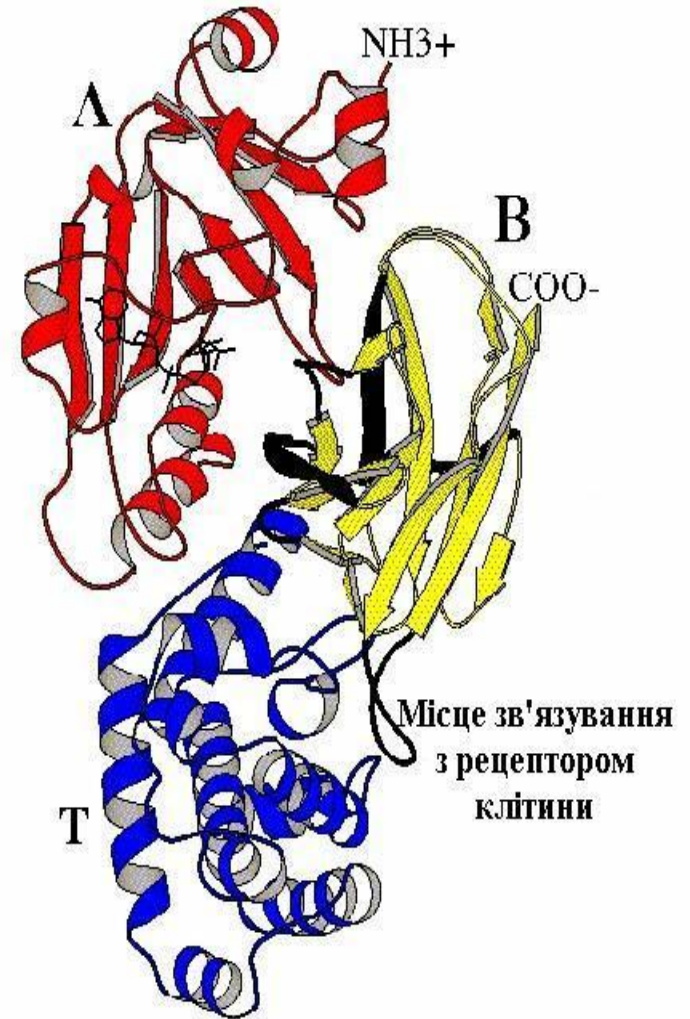
Сукцинатдегідрогеназа, ДНКаза, нейрамінідаза, гіалуронідаза – руйнують біополімери, порушують проникливість тканин.

Дифтерійний токсин незвичайний: чутливі до нього організми гинуть при його концентрації 100-150 нг/кг маси тіла. Він є єдиним поліпептидним ланцюгом.

Складається з трьох структурно-функціональних доменів: 1) каталітичний домен – N-кінцева АДФ-рибозилтрансфераза, гальмує елонгацію білкових молекул на рибосомах;

2) трансмембранний домен – полегшує проходження каталітичного домену крізь клітинну мембрану;

3) домен зв'язування з рецептором еукаріотичних клітин.



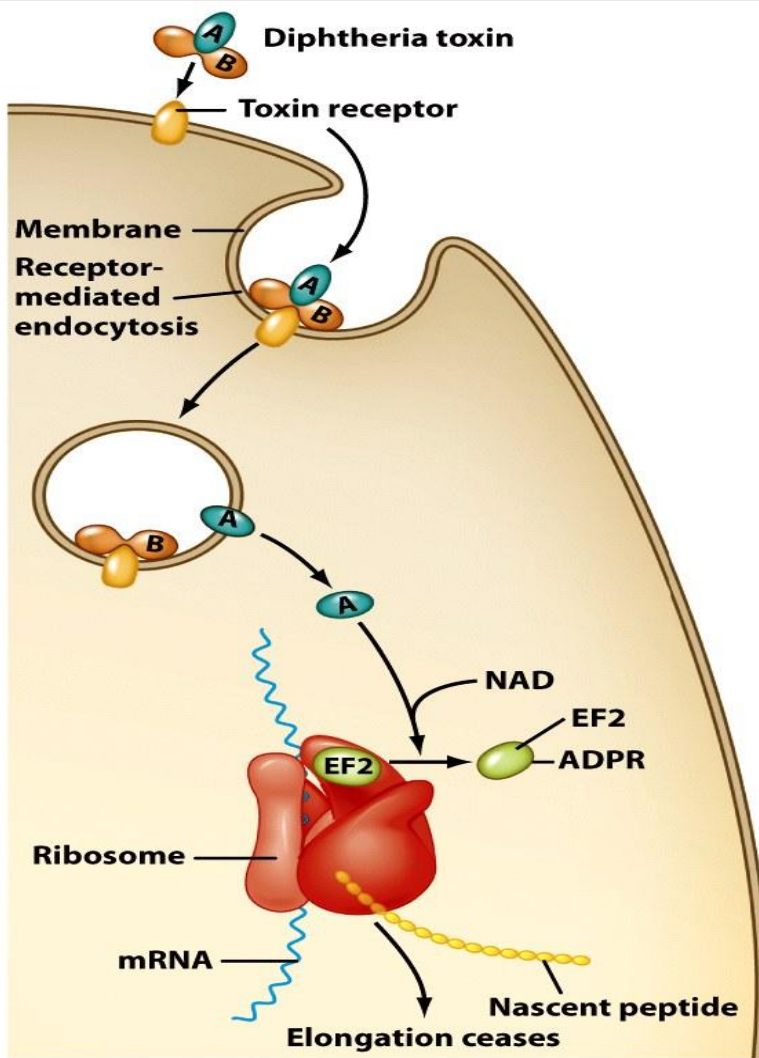
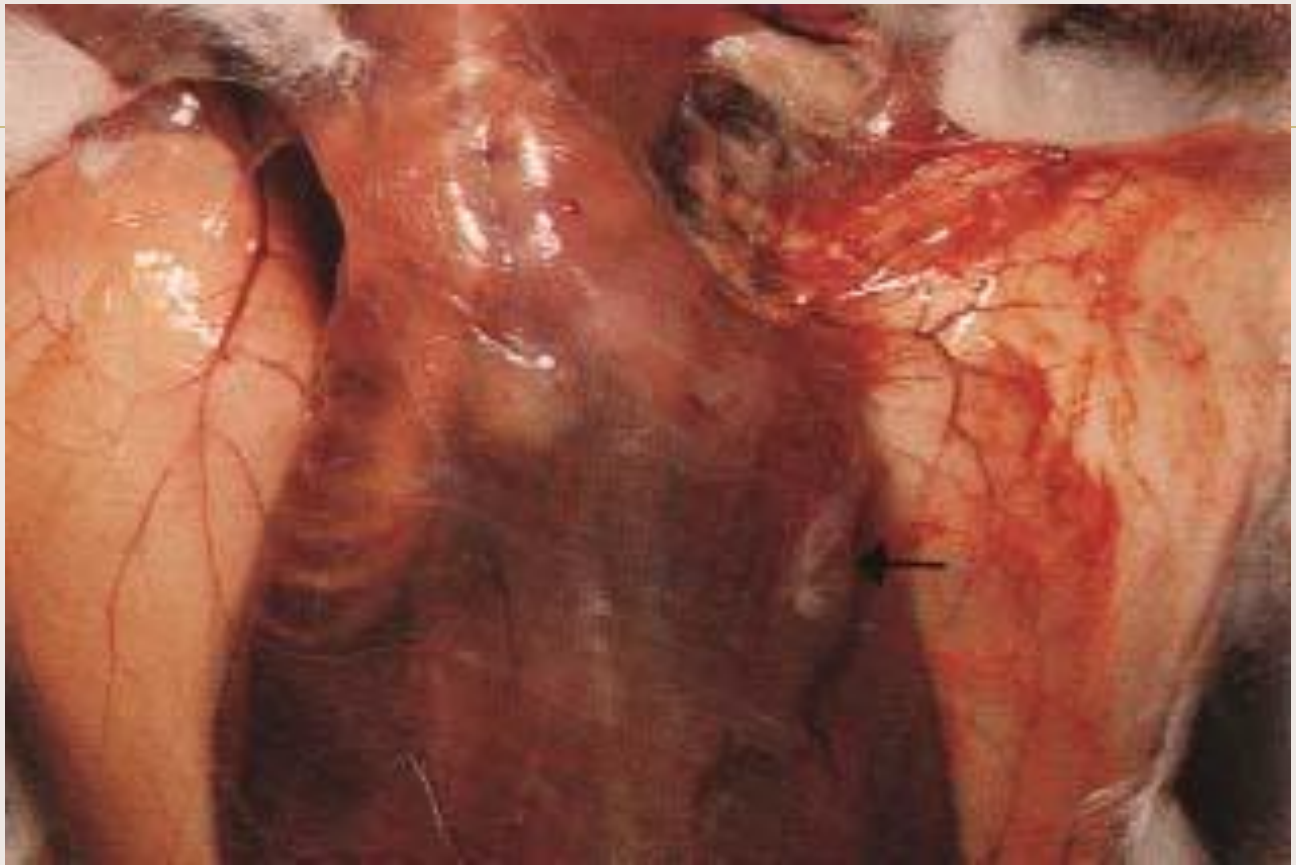


Figure 25.22 Microbiology: An Evolving Science
 © 2009 W. W. Norton & Company, Inc.

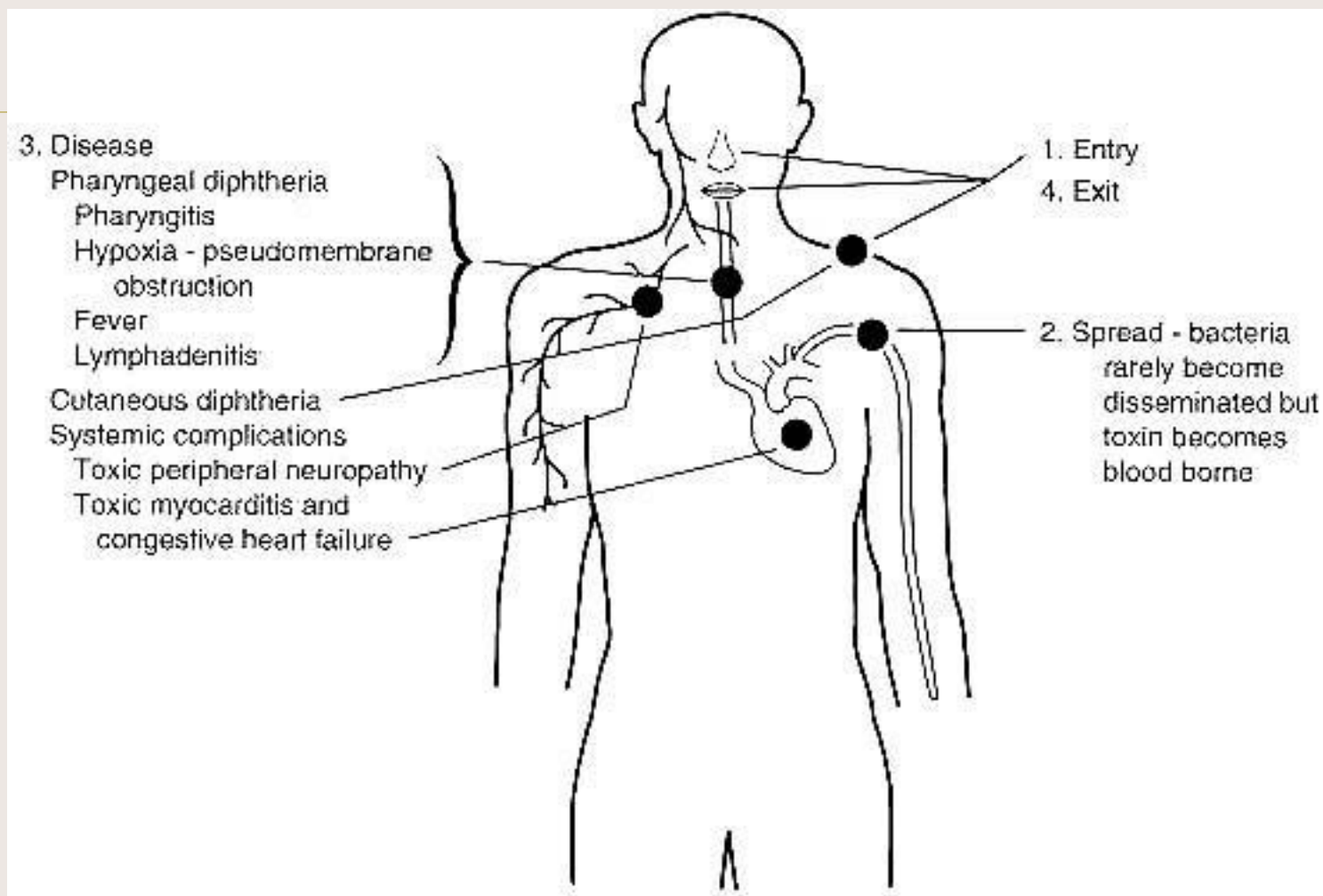
DLM – найменша кількість токсину, яка викликає загибель морської свинки вагою 250-300 г на 4-5 добу при внутрішньочеревинному введенні.



Дифтерійний фаг з tox+ генами



Реакція на введення токсину



Патогенез захворювання



Дифтерія ротоглотки



Плівки на мигдаликах



Дифтерія носа



**10 y/o boy with
severe diphtheria**

- ◆ conjunctivitis
- ◆ pharyngeal membrane
- ◆ bull neck
- ◆ severe myocarditis
- ◆ all vaccines contraindicated





Дифтерія гортані



Дифтерія шкіри



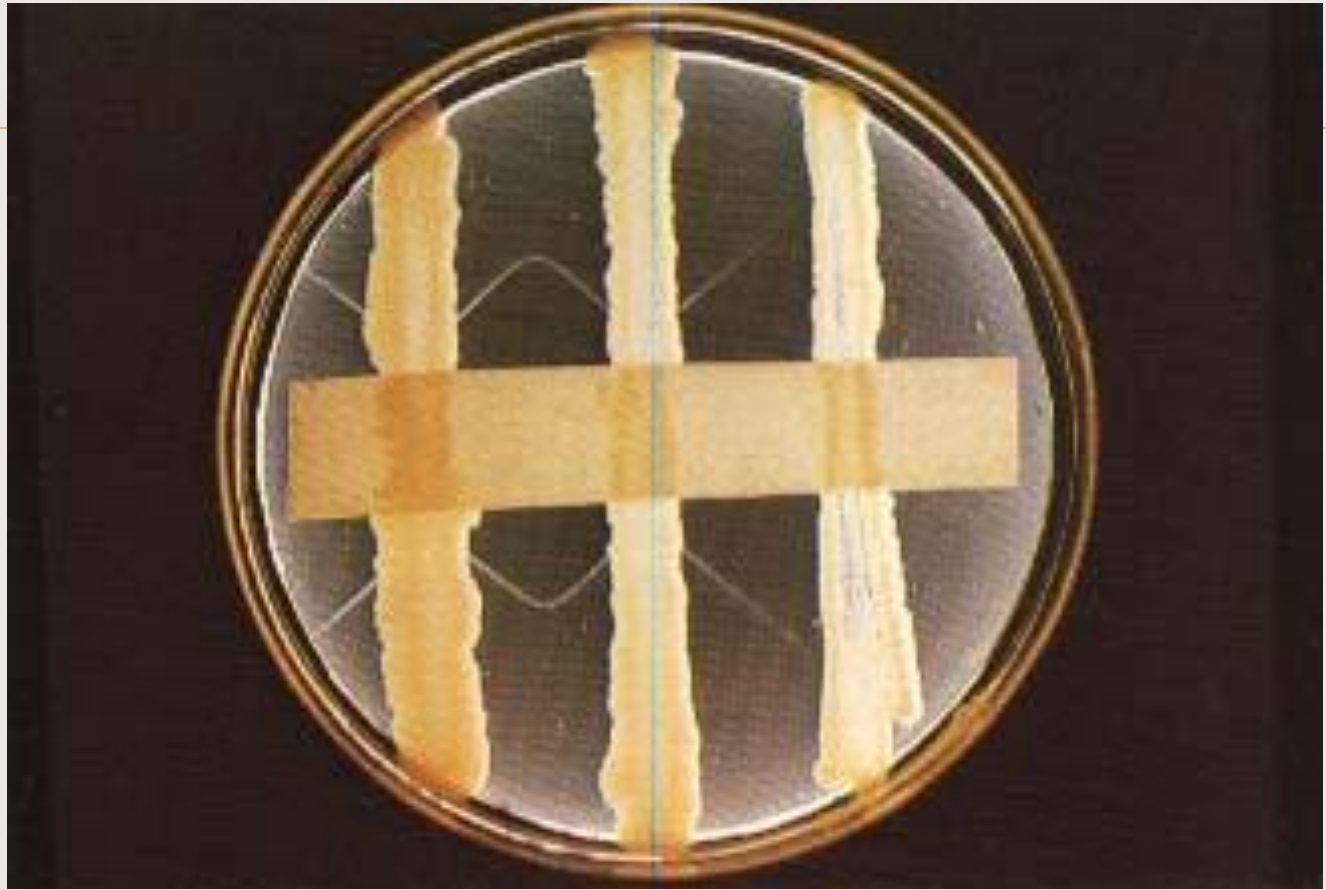
Мікроскопічна картина при некротичній ангіні
Симановського-Плаута-Венсана

Методи визначення токсигенності коринебактерій

Метод	Тривалість	Необхідність виділення чистої культури
Біологічний, на гвінейських свинках і кролях	≥ 3 діб	+
Реакція імунопреципітації в агарі	≥ 3 діб	+
Імуноферментні методи	1 доба	—
Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)	6-8 годин	—

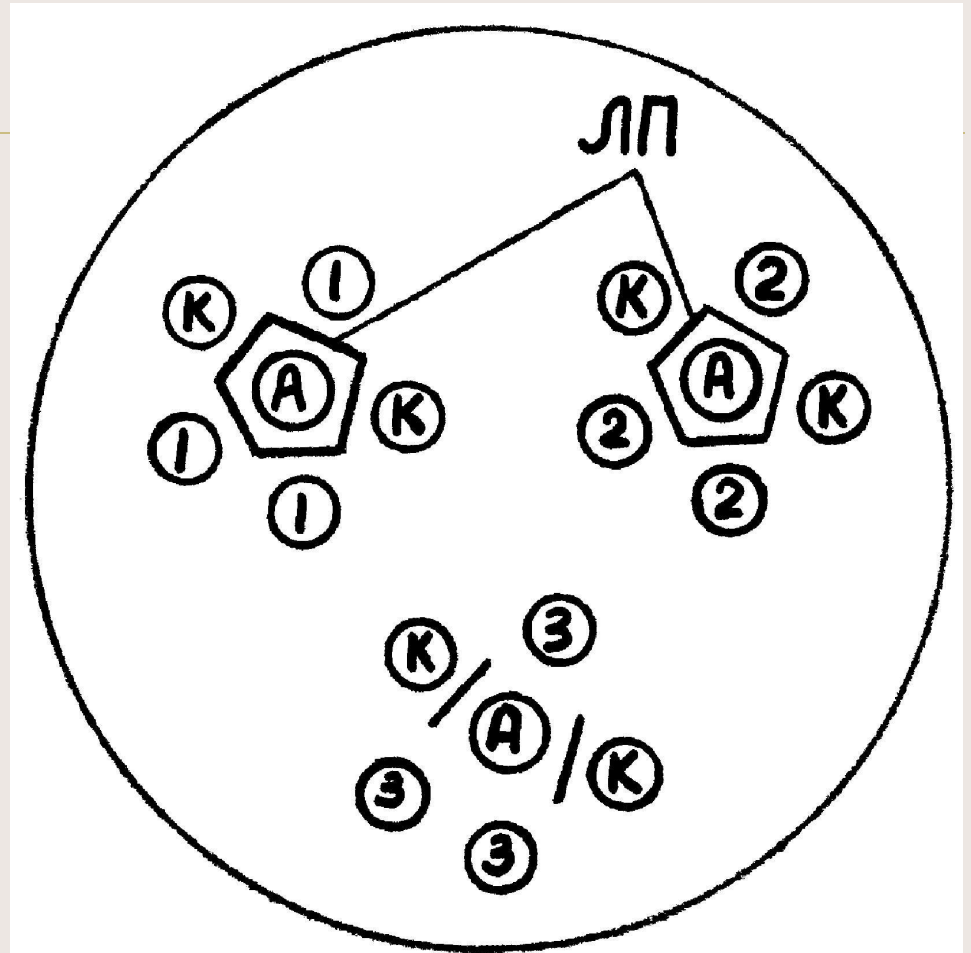


Внутрішньошкірний тест для визначення токсигенності дифтерійних паличок

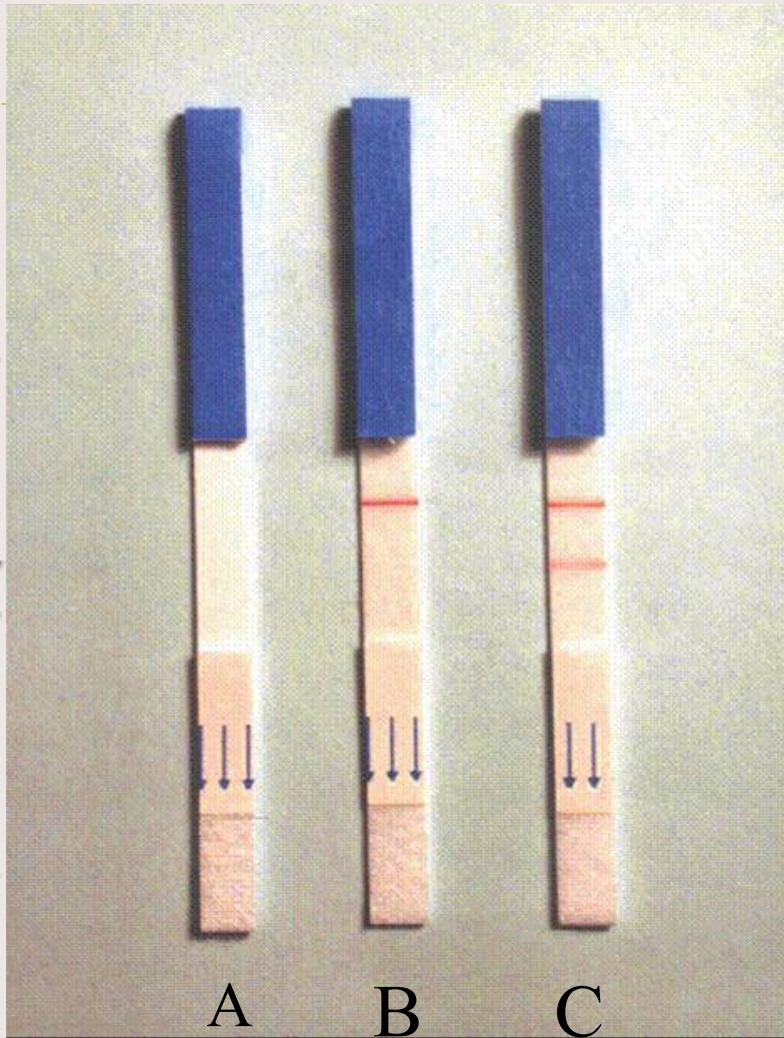


Визначення токсигенності дифтерійних паличок

Визначення
токсигенності
дифтерійних
паличок



Імунохроматографічний тест (найчутливіший)



- A. Вихідний вид смужки
- B. Негативний результат (токсин не виявлено, але реакція пройшла успішно – є контрольна риска)
- C. Позитивний результат (виявлено дифтерійний ТОКСИН)

Збудники туберкульозу

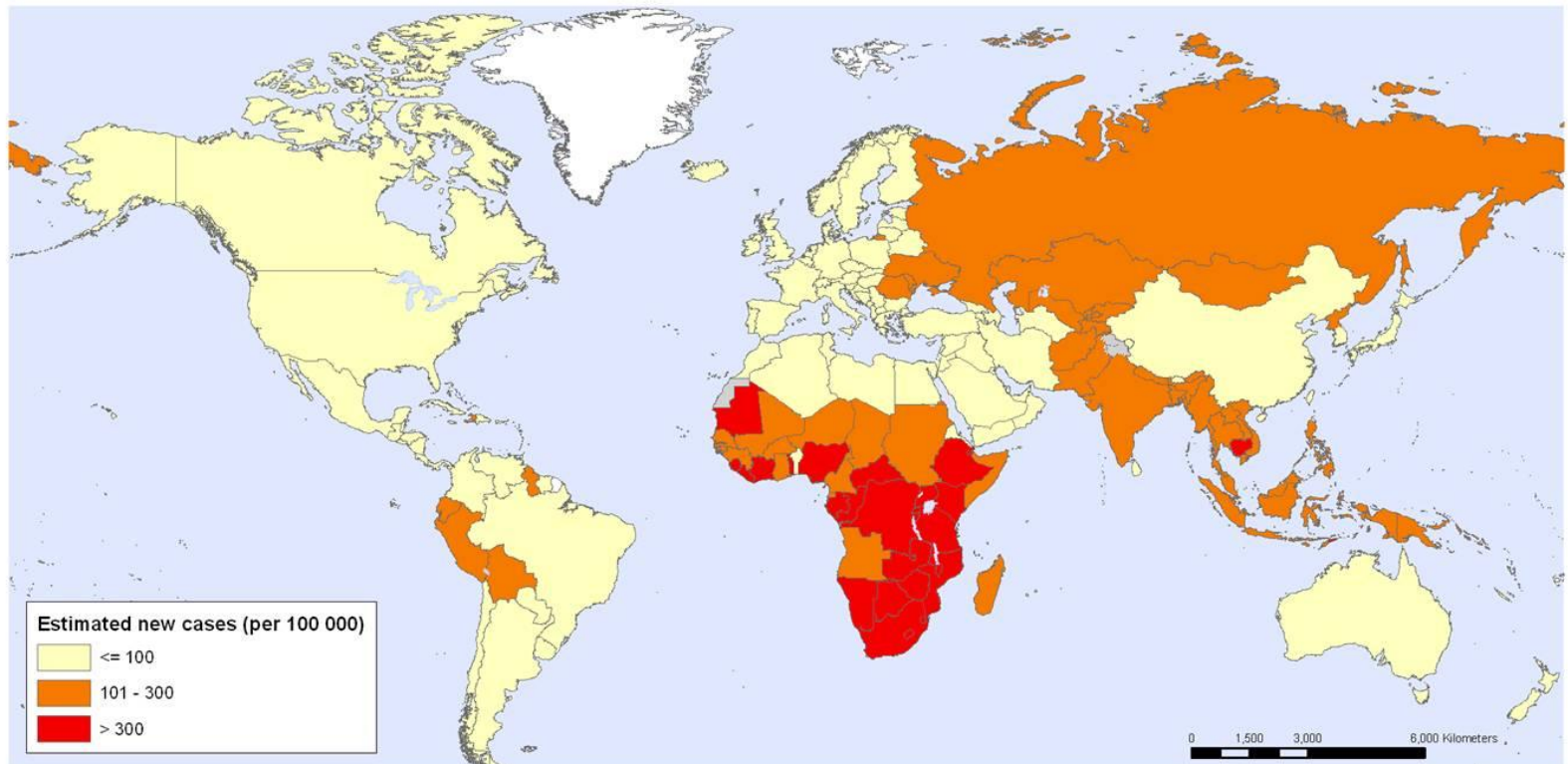
Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium bovis

Mycobacterium africanum

Розповсюдження туберкульозу

Tuberculosis, estimated new cases, 2006



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Public Health Information
and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization



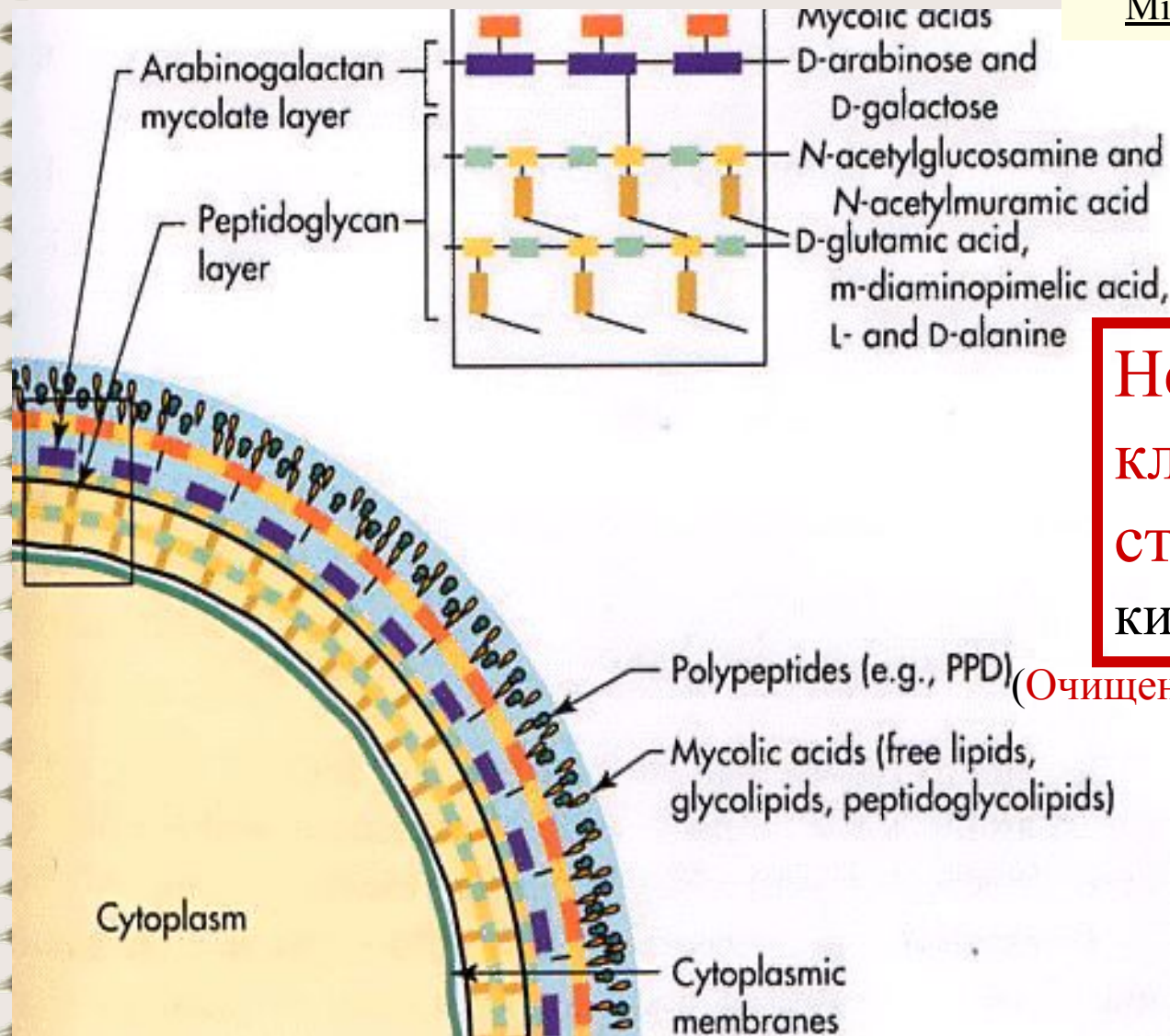
© WHO 2008. All rights reserved

Групи роду *Mycobacterium* за міжнародною класифікацією

- повільно ростуть на щільних середовищах (понад 7 діб): *M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.africanum*, *M.microti*, *M. kansasii*, *M. marinum* та інші;
- швидко ростуть на щільних середовищах (менше 7 діб): *M. phlei*, *M. smegmatis*, *M. fortuitum*;
- вимагають особливих живильних середовищах або не культивуються *in vitro* (*M. leprae*, *M. lepraemurium*).

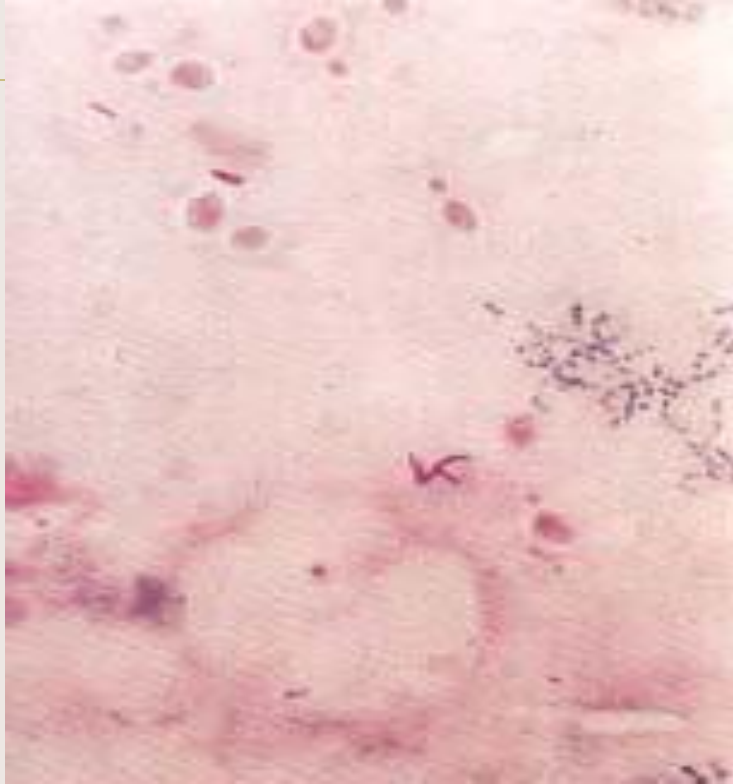
Клітинна стінка *M. tuberculosis*

Міколові кислоти

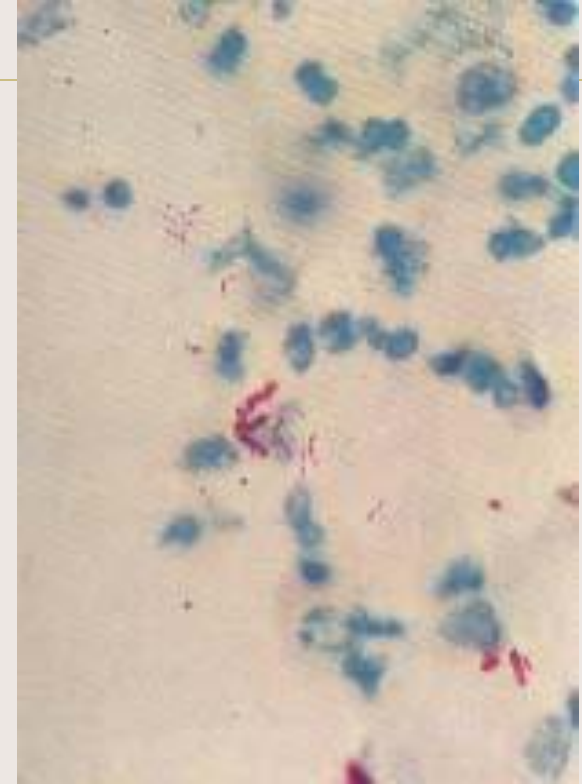


Незвичні ліпіди
клітинної
стінки: (міколова
кислота та ін.)

Збудники туберкульозу

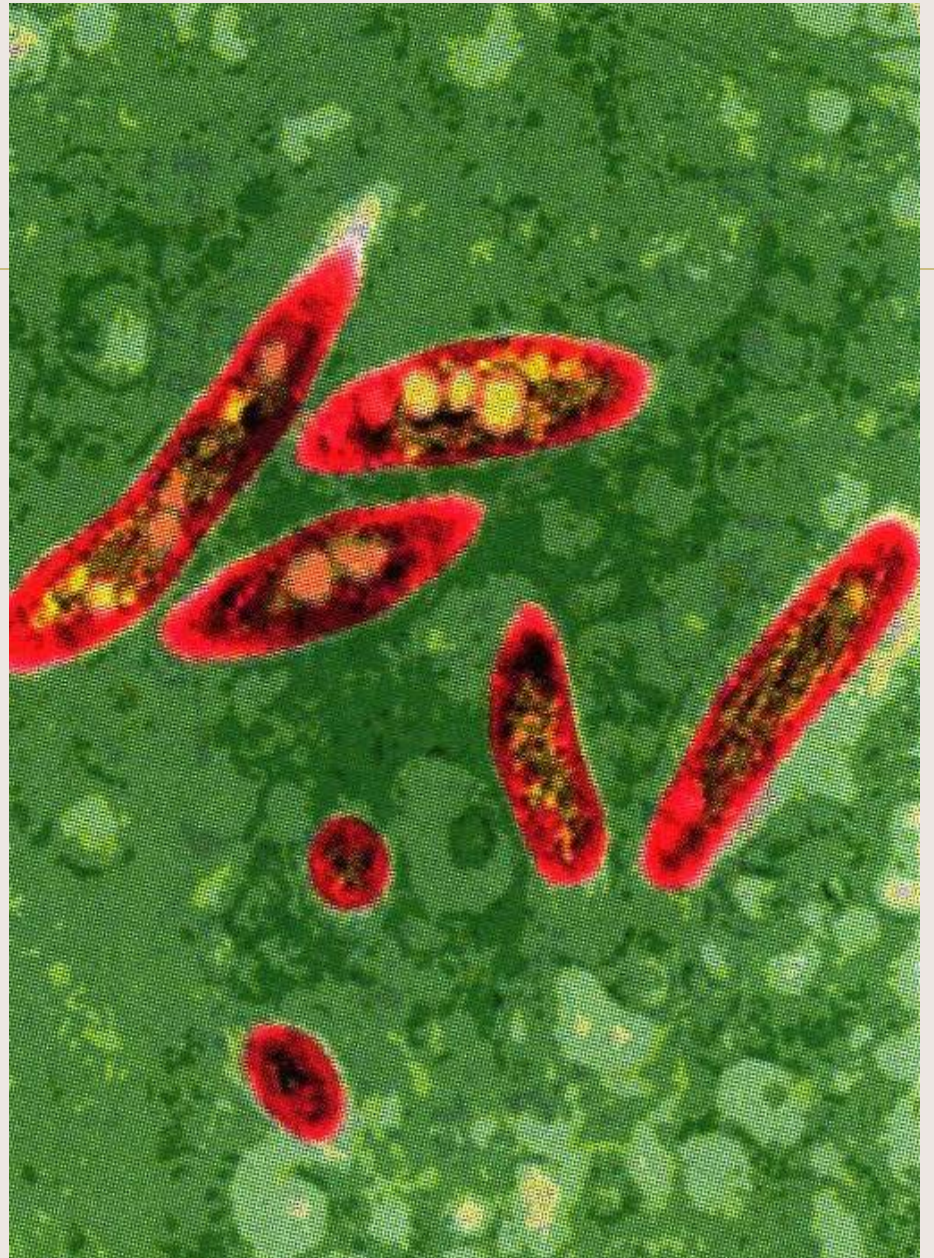


Mycobacterium tuberculosis у мазках із харкотиння



Mycobacterium tuberculosis у мазках із сечі

**Зерна Муха в
цитоплазмі
мікобактерій**





Mycobacterium tuberculosis у мікрокультурі (корд-фактор)

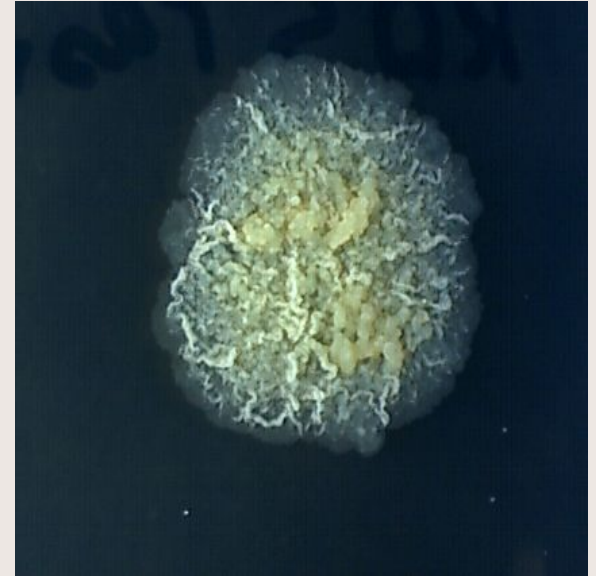
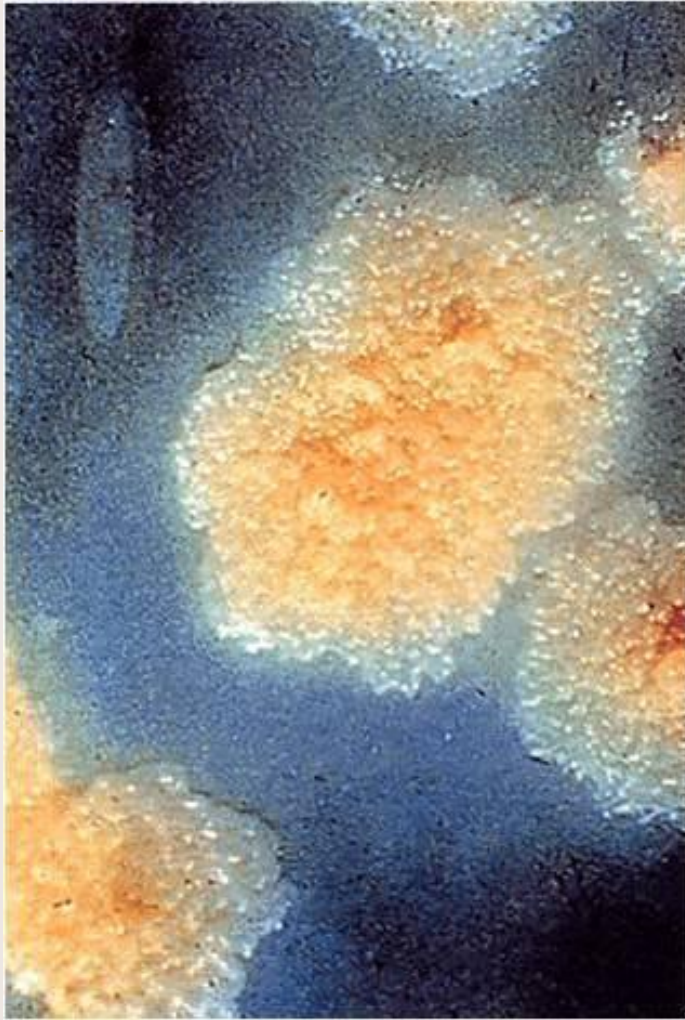
Гліколіпід: трегалоза та 6,6-диміколат

Форми мінливості збудників туберкульозу (морфовари)

- Ті, які фільтруються
- Зернисті
- Кокоподібні
- Ниткоподібні
- Розгалужені
- Колбоподібні
- “Сині” некислотостійкі
- L-форми бактерій

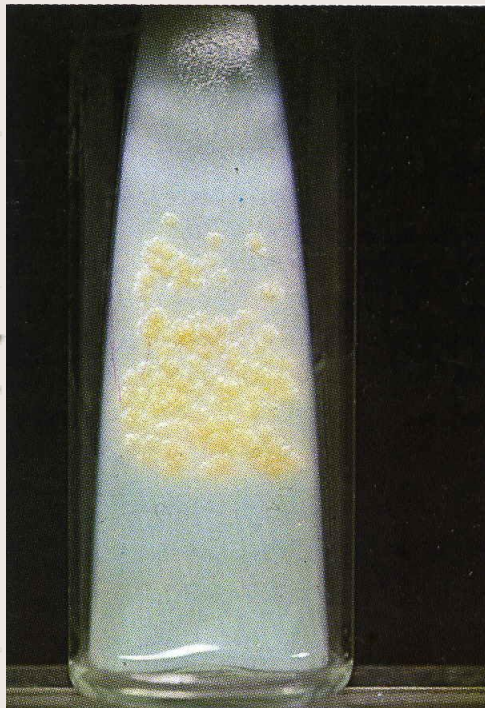


Ріст туберкульозних паличок у рідкому живильному середовищі

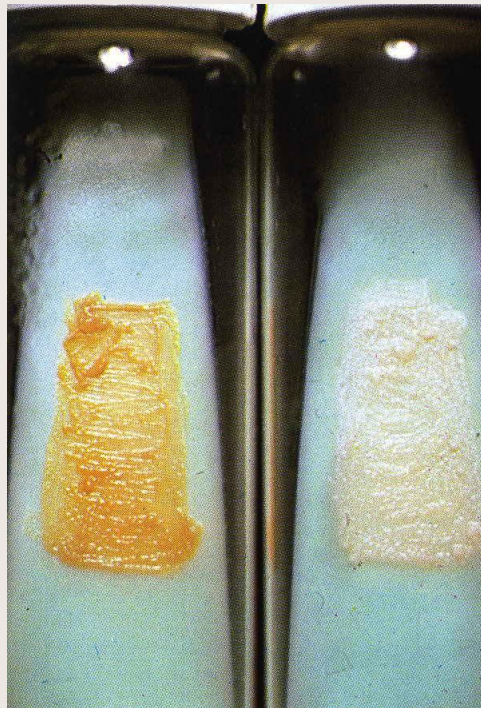


Ріст туберкульозних паличок на середовищі
Левенштейна-Йєнсена

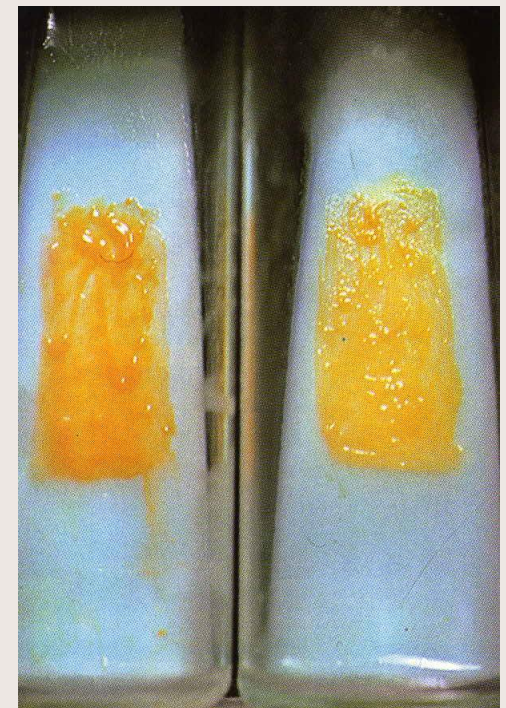
Культуральні властивості мікробактерій



M. tuberculosis



M. kansasii
(фотохромогенна)



M. gordonae
(скотохромогенна)



Mycobacterium tuberculosis у мікрокультурі
(дія корд-фактора)

Фактори патогенності мікобактерій

- **Корд-фактор** (трегалоза-6-6-диміколанд) – руйнування мітохондрій клітин, гальмування міграції лейкоцитів, утворення хронічних гранульом
- **Ліпіди і сульфатліпіди** - гальмування продукції лізосомальних ферментів фагосоми, токсичний вплив на клітину
- **С-мікозиди** - утворення захисного екрану навколо мікобактерій
- **Туберкулін** - алерген

Стойкість збудника туберкульозу

Молоко

60 °С – 1 година

70 °С – 30 хвилин

90-95 °С – 5 хвилин

Харкотиння

100 °С – 5 хвилин

Сторінки книжок при кімнатній температурі –
3 місяці

Вуличний пил – 2 тижні

Сир, масло – 250 діб.

Основні ознаки *M. tuberculosis* (ВООЗ, 1997 р.)

- Повільний ріст
- Ріст лише при температурі 35-37 °С
- Немає пігменту
- Позитивний ніациновий тест
- Відновлює нітрати в нітрити
- Каталазонегативність при 68 °С (прогрівання 30 хв)
- Відсутність росту на середовищі, що містить паранітробензойну кислоту

Механізми передачі туберкульозу

- Повітряно-краплинний
- Аліментарний
- Контактний
- Трансплацентарний (рідко)

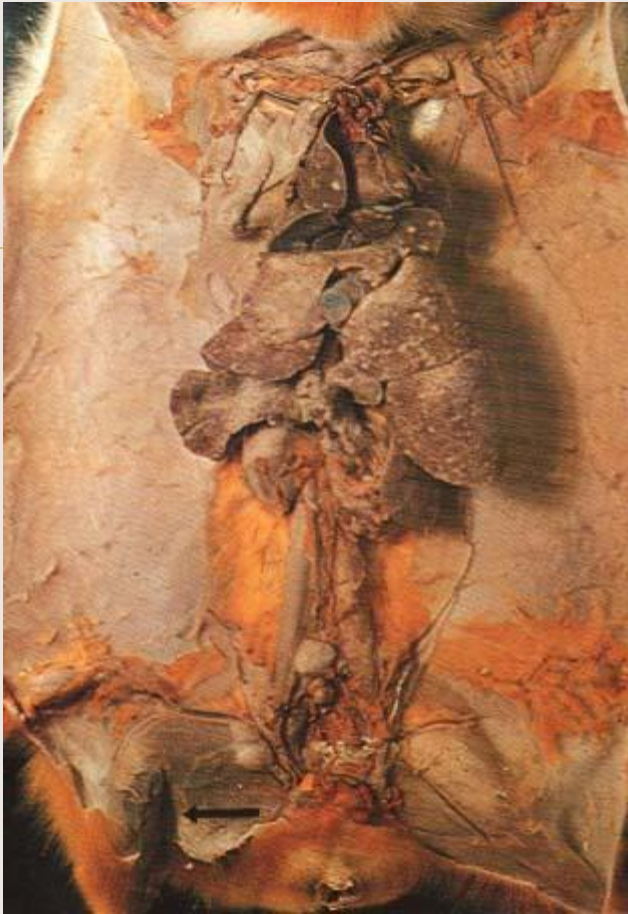
Передача



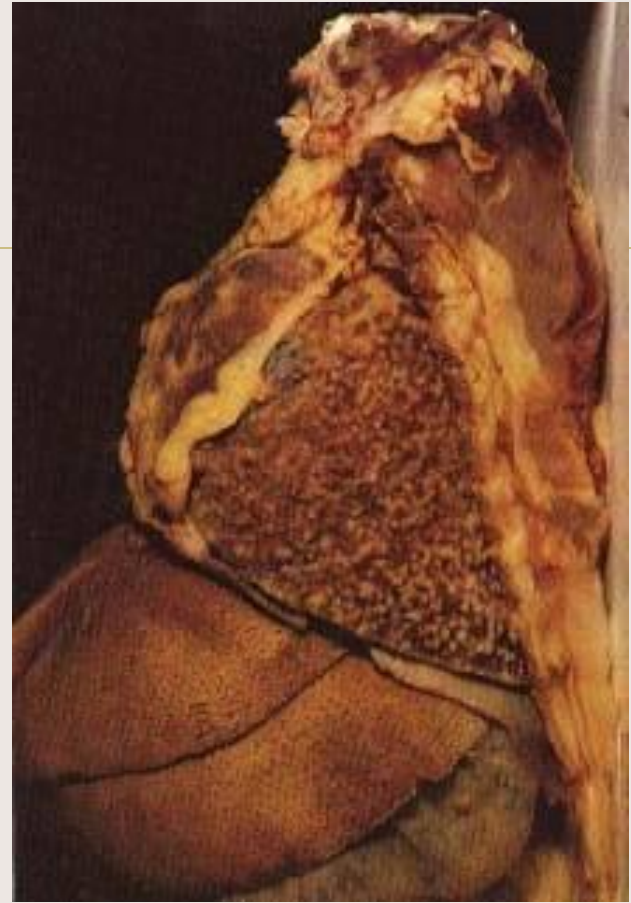
Одна крапля = 3 бактерії
Протягом 5 хвилин = 3000
крапель = 9000 мікробів!

Форми позалегеневого туберкульозу

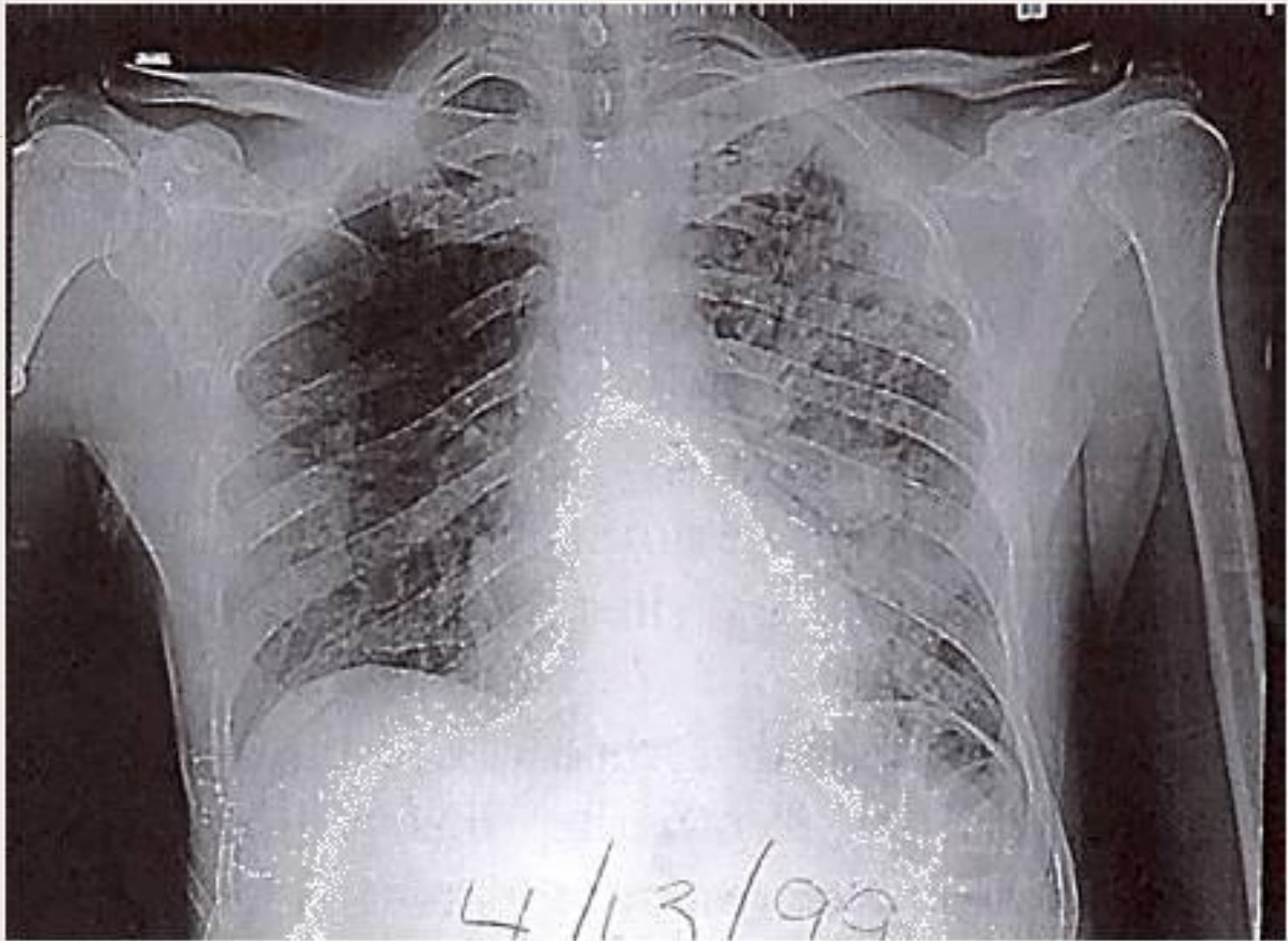
- Туберкульозний менінгіт
- Туберкульоз нирок і сечовивідних шляхів
- Туберкульоз жіночих статевих органів
- Туберкульоз чоловічих статевих органів
- Туберкульоз кісток і суглобів
- Туберкульоз ока
- Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів
- Туберкульоз шкіри
- Туберкульоз брижових лімфатичних вузлів, кишківника, туберкульозний перитоніт



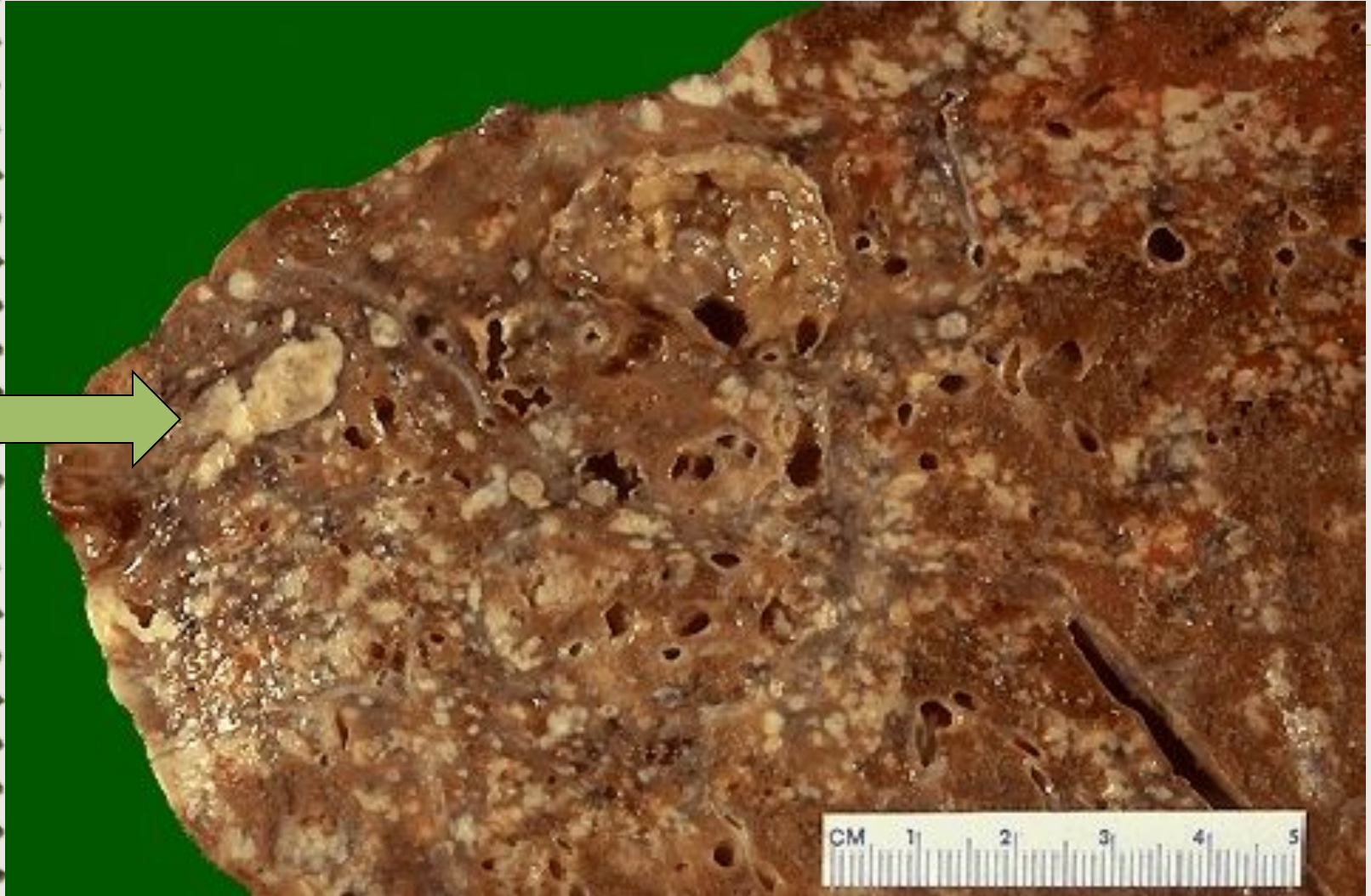
Туберкульоз у
гвінейських свинок

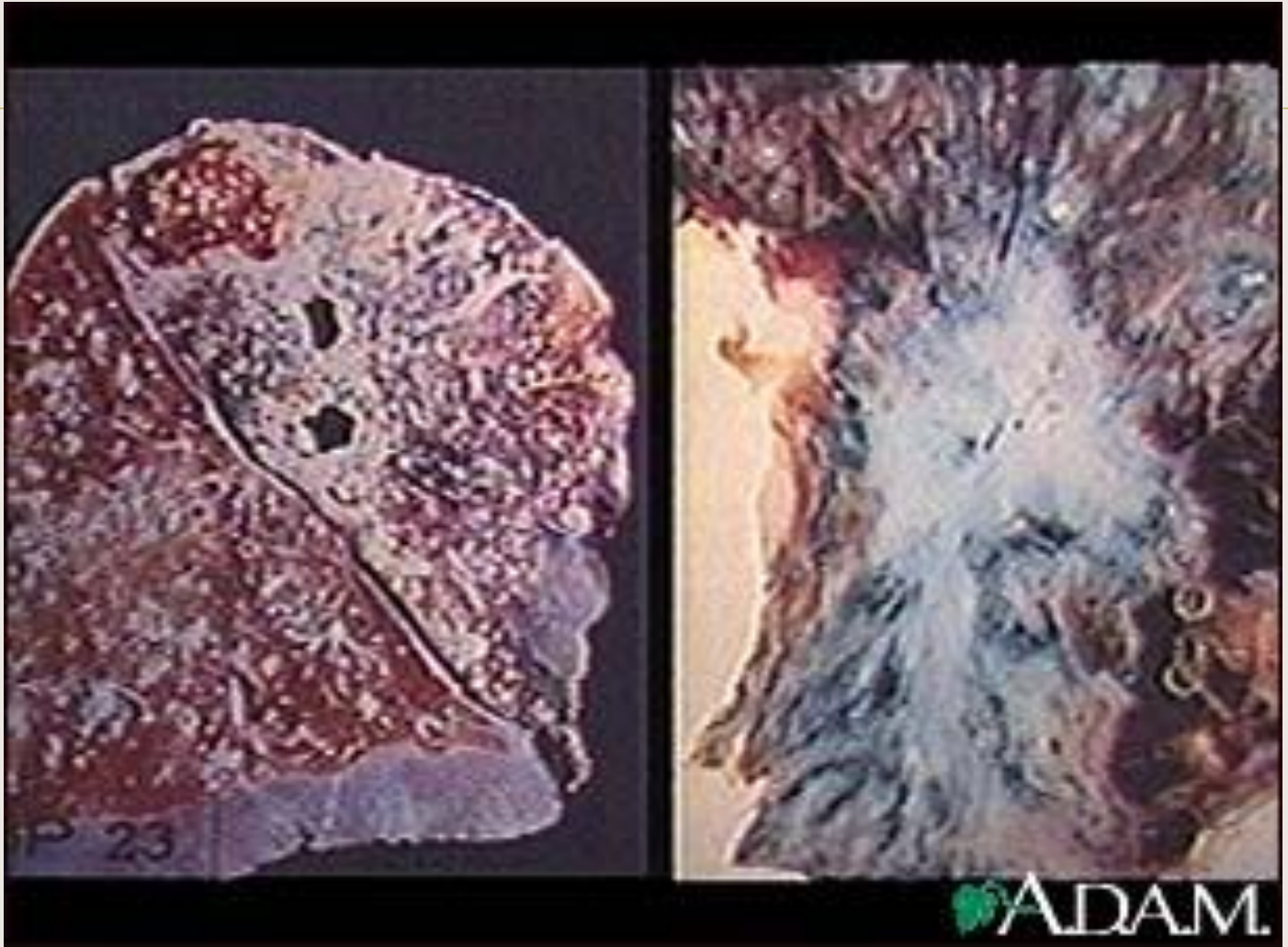


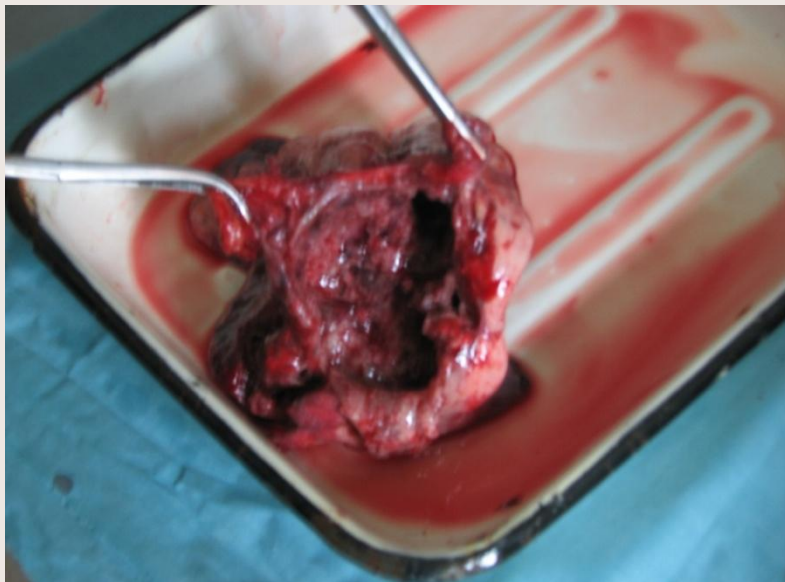
Туберкульоз у
кроликів



Казеозный некроз







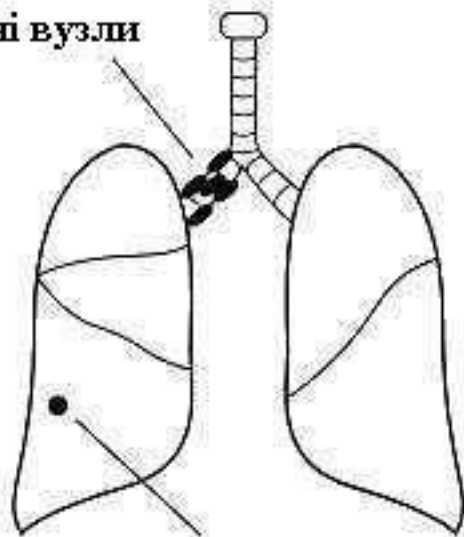
Каверна



Туберкулома

Первинний туберкульоз

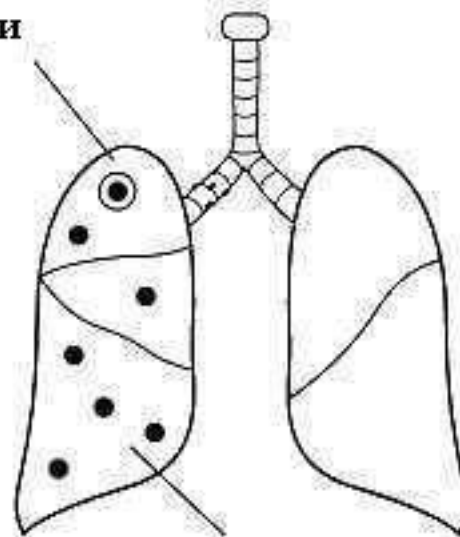
Лімфатичні вузли



Первинне вогнище

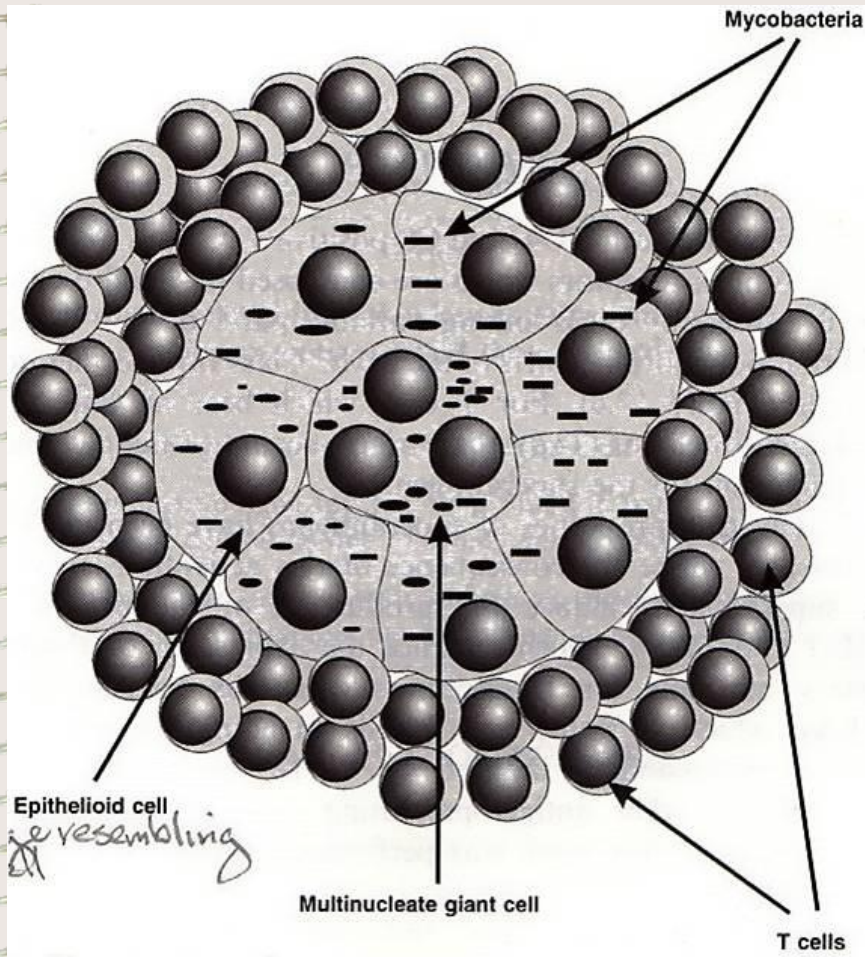
Вторинний туберкульоз

Каверни

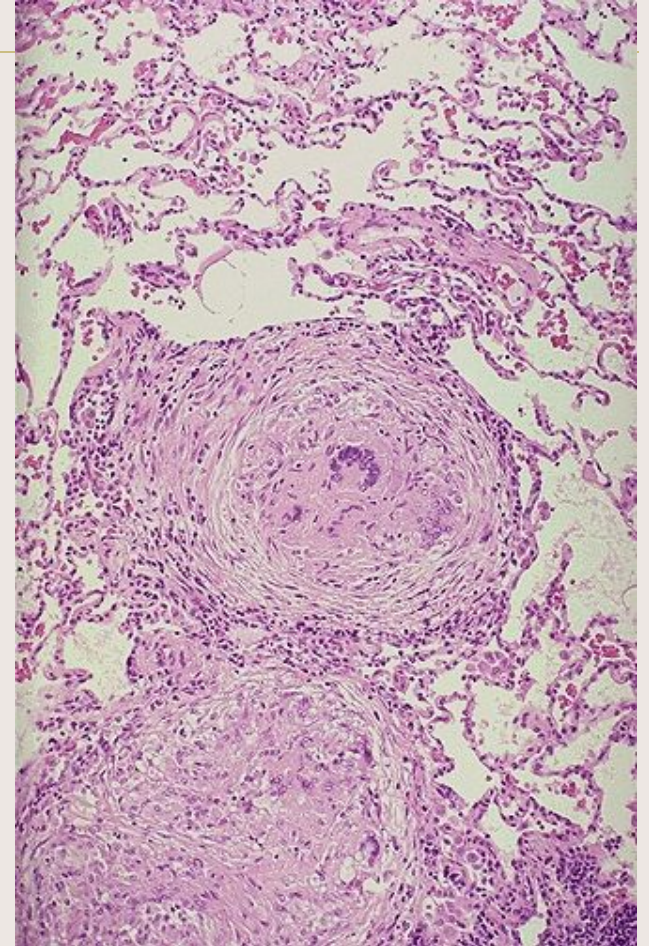


Міліарні ураження

Механізм формування туберкульозу

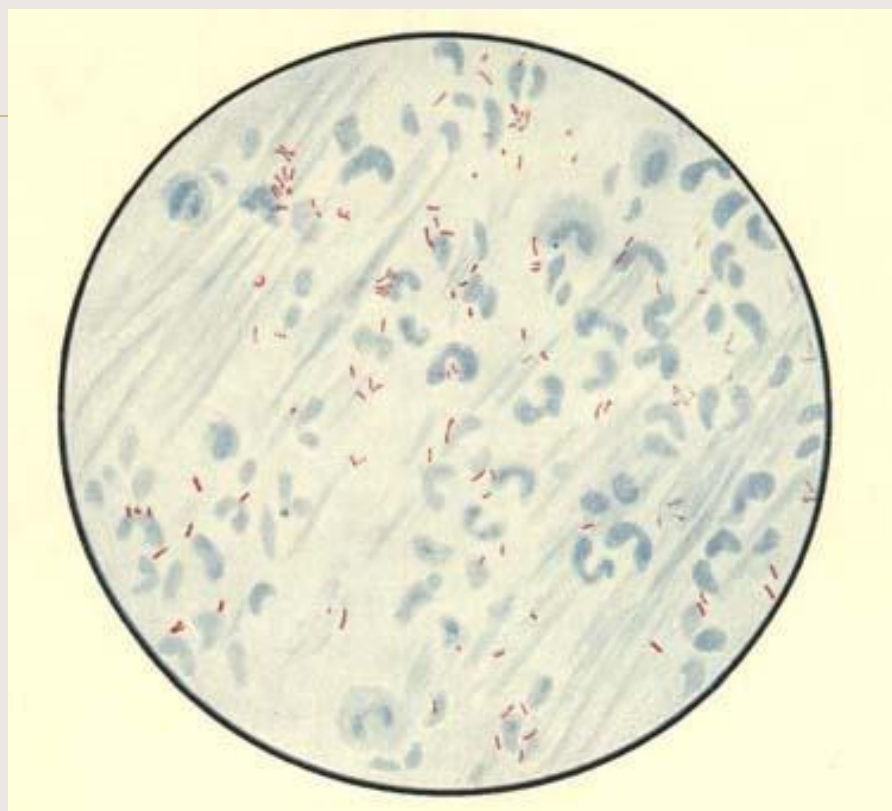


Гранульома



Методи лабораторної діагностики туберкульозу

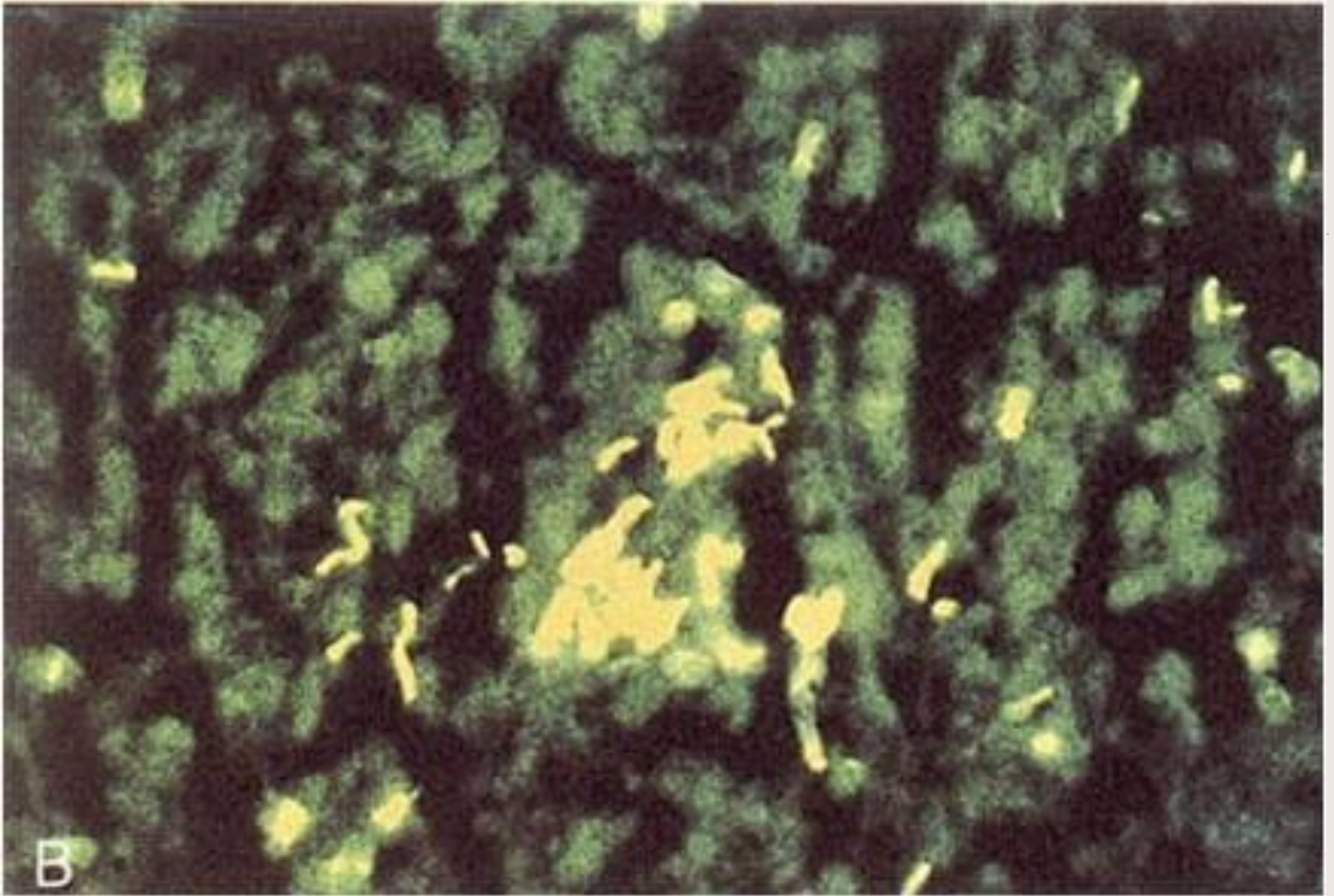
- **Бактеріоскопічний** (фарбування за Ціль-Нільсеном). Чутливість 5-10 тис. мікобактерій в 1 мл харкотиння, тривалість 20-30 хв.
- **Культуральний** (класичний, радіометричний ВАСТЕС 460). Чутливість – 20-100 мікобактерій в 1 мл матеріалу, тривалість 2-8 тижнів.
- **Експрес-діагностика** (ПЛР, ДНК-зонди) Чутливість – 10 і більше м/о на мл. Тривалість 1,5-2 години.
- **Алергодіагностика** (проба Манту)
- **Серологічні тести** (ІФА, РНГА, РЗК та ін.)
- **Біологічний метод** (морські свинки, кролі) – найчутливіший (1-5 м/о на мл).



Мікобактерії туберкульозу



Mycobacterium tuberculosis у мікрокультурі



M. tuberculosis (PIΦ)

Туберкулін — діагностичний препарат, що застосовується для виявлення алергічної реакції в осіб, інфікованих туберкульозними бактеріями.

Вперше отримано Р. Кохом.

Випускають: **рідкий туберкулін**, або альттуберкулін Коха (АТК), - отримують шляхом випаровування рідкого середовища, на якій вирощувалися бактерії туберкульозу;

сухий туберкулін очищений (ППД) - за допомогою додавання до фільтрату бактерій обложників білок хімічних речовин, з наступною очисткою;

рідкий туберкулін очищений (PPD-L) - шляхом стандартних розведень сухого очищеного туберкуліну.

Застосовують для туберкулінових проб, за допомогою яких виявляють осіб, що підлягають щепленням проти туберкульозу, як метод ранньої діагностики і оцінки перебігу туберкульозного процесу.



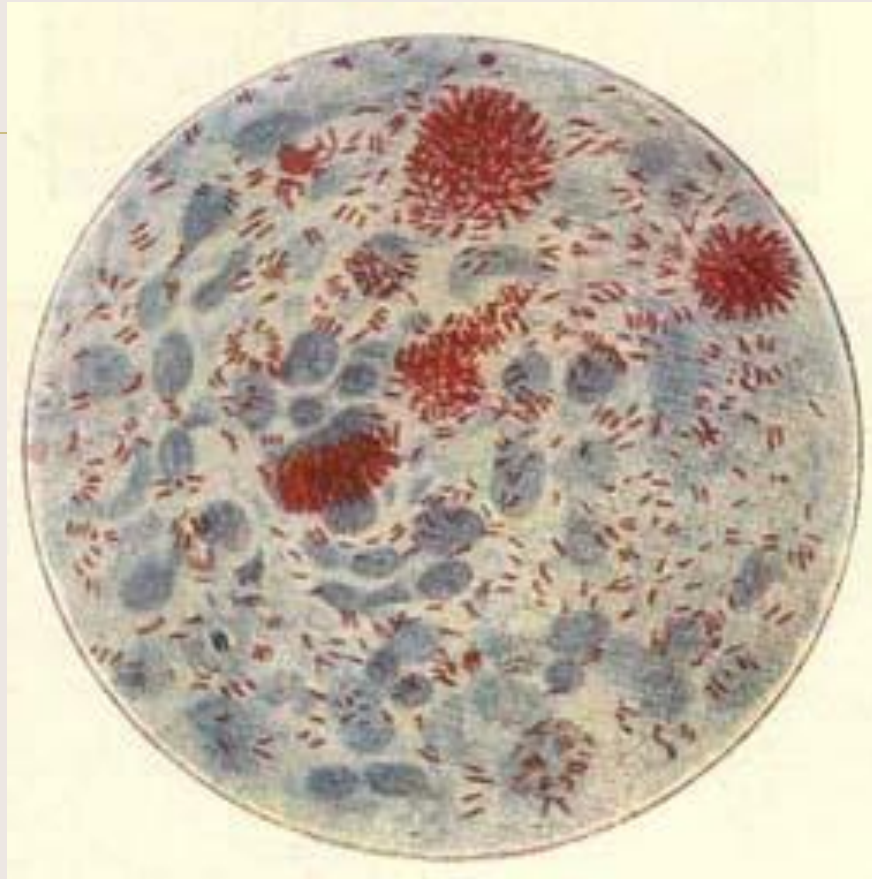
Туберкулінова проба Манту



M. kansasii



M. xenopii

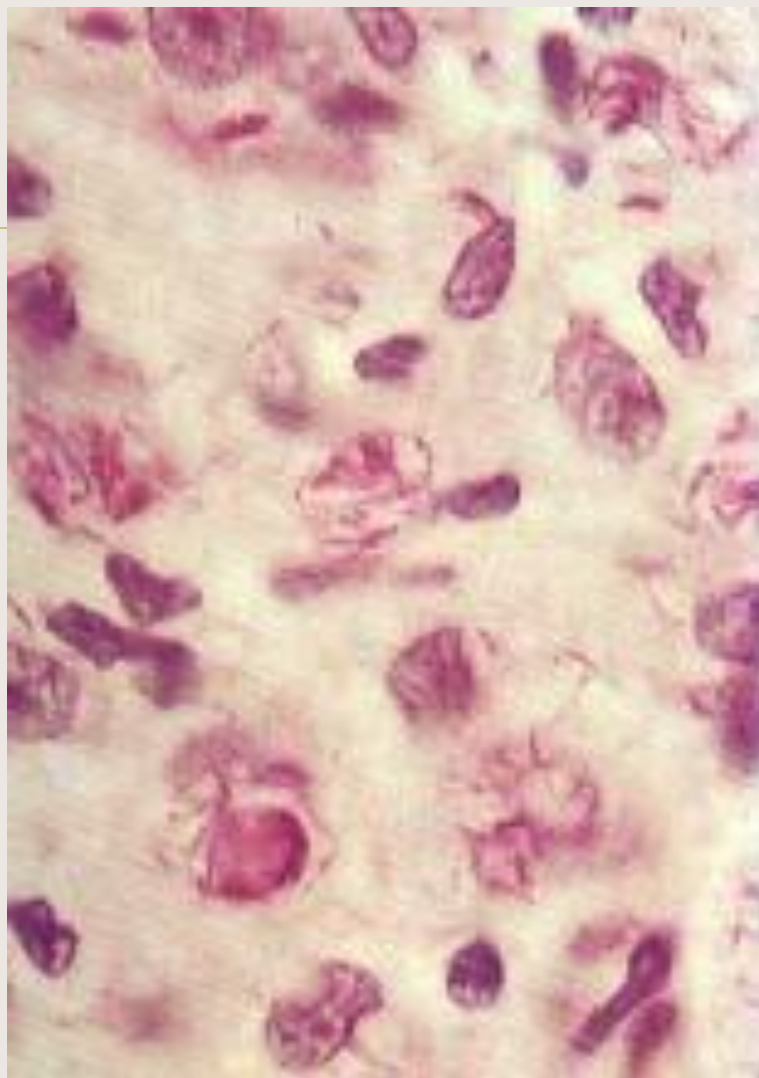


Mycobacterium leprae (збарвлення за Цілем-Нільсеном)



Клінічні прояви лепри





Гістологічне дослідження лепроматозного вузла