

ТУБЕРКУЛЕЗ

микобактериозы

**КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ И ВИРУСОЛОГИИ
РНИМУ им.Н.И.ПИРОГОВА**

Tuberculosis

- Это хроническая бактериальная инфекция с образованием гранул в пораженных тканях и выраженной реакцией клеточного иммунитета с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (гиперчувствительность замедленного действия, ГЗТ)
- Название происходит от лат. **tuberculum** — бугорок

Туберкулез

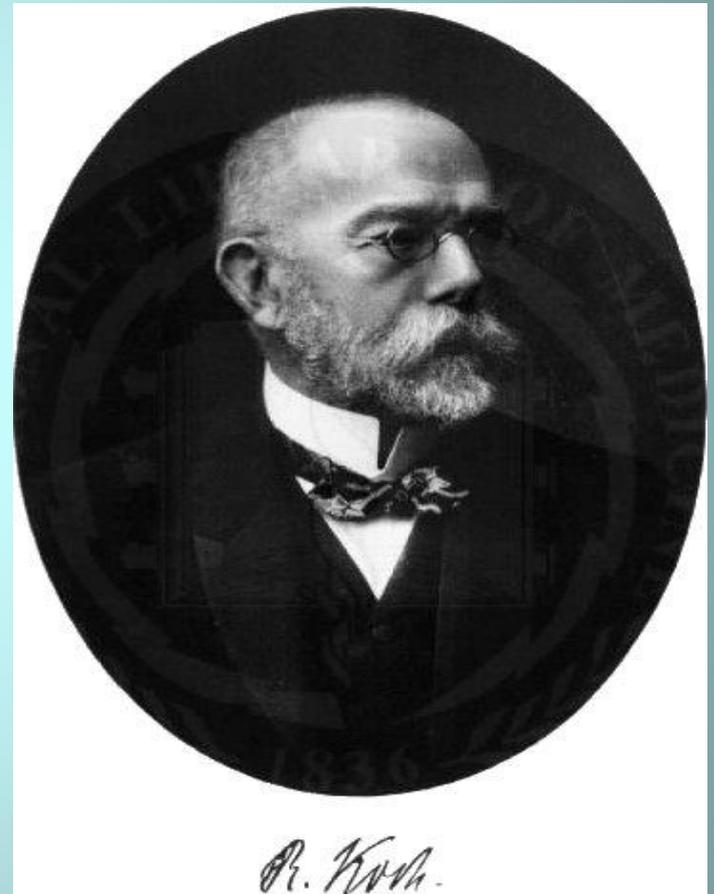
- Наиболее распространенная форма – туберкулез легких, заболевание, получившее название «чахотка» (кровь в мокроте, боли в грудной клетке)
- Известны и другие клинические формы – костный туберкулез, заболевание с поражением ЦНС, лимфоидной системы, кожи

Исторический очерк

- Со времен Гиппократы туберкулез известен как «ФТИЗА» (от греч. чахнуть, истощение)
- Увеличение шейных лимфатических узлов называли «СКРОФУЛА» (королевская болезнь)
- В **1882**г Роберт Кох сделал сообщение на заседании Берлинского физиологического общества –
- он доказал инфекционную природу туберкулеза, получил чистую культуру
- В **1911**г. Р.Кох был удостоен Нобелевской Премии

Исторический очерк

- Р.Кох доказал, что после первичной инфекции у экспериментальных животных формируется иммунитет.
- Повторное заражение вызывало защитную реакцию («феномен Коха»). Постулат: «Микроб должен выделяться из организма больного, получен в чистой культуре и введение животному должно вызвать данное заболевание»



Исторический очерк

- Известно, что жизнь многих известных людей того времени трагически закончилась в связи с туберкулезом
 - композитор Фредерик Шопен, писатель и путешественник Р.Л.Стивенсон, создатель одной из теорий иммунитета Пауль Эрлих
- Однако и в наши дни туберкулез – это значительная проблема здравоохранения

Эпидемиология

- По данным ВОЗ - ежегодно заболевают **9** млн., у **3** млн. - туберкулез с летальным исходом
 - В РФ – смертность составляет **18/ 100 000** жителей , летальный исход ежегодно - **25 000** человек
- **Основной источник инфекции – больной туберкулезом. Животные – играют второстепенную роль (природный резервуар **M.bovis**). Основной путь заражения - аэрогенный (слизистая полости рта, миндалины, бронхи)**
- **Возможен контактный путь заражения – через поврежденную кожу и слизистые оболочки (хирурги, анатомы)**
- **Довольно редко – заражение пищевым путем (термически необработанные молочные продукты), заболевание чаще поражает детей**

ЭТИОЛОГИЯ

- Отдел **Firmicutes**
- Сем. **Mycobacteriaceae**
- Род **Mycobacterium**

Патогенные для человека возбудители туберкулеза —

Mycobacterium tuberculosis,

M. bovis, M.africanum, M.leprae

Условно-патогенные(атипичные) микобактерии

M. kansasii

M. intracellulare

M. scrofulaceum

Микобактерии – возбудители туберкулеза легких

- Неподвижные, тонкие прямые или несколько изогнутые палочки
- Клеточная стенка представлена большим количеством липидов **(40%)**
- **Высокое содержание липидов обеспечивает устойчивость к кислотам, спиртам, щелочам, дезинфицирующим средствам**
- Это факультативные внутриклеточные паразиты

Основные биологические свойства кислотоустойчивость и медленный рост



Структура микобактерий

- На поверхности - парные параллельные линии,
- у полюсов - радиальные линии

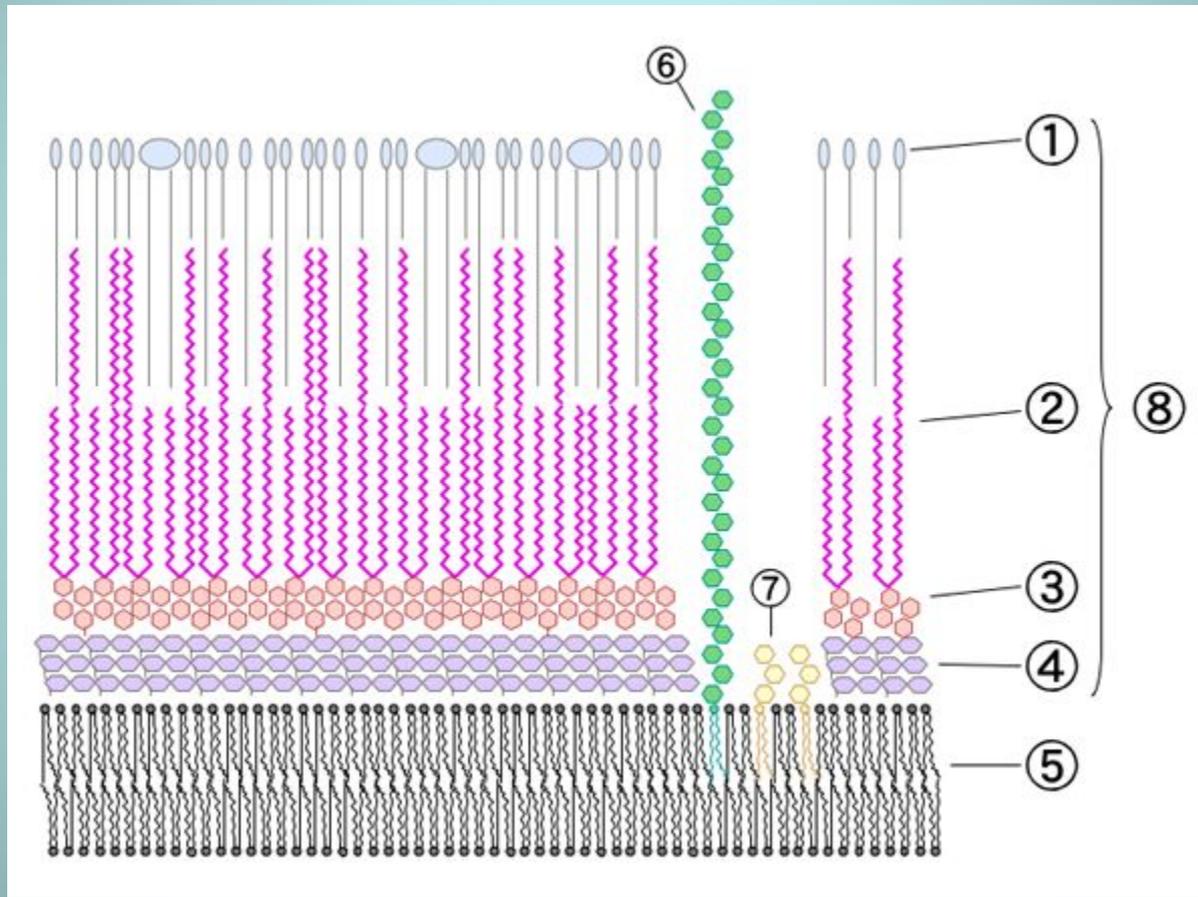


Структура микобактерий

- Клеточная стенка: миколиновые кислоты, ковалентно связанные с арабино-галактаном, выявлены также белки-порины
- **Основная группа липидов - на поверхности клетки:**
- Липоарабиноманнан, **LAM**, липоманнан, **LM**
- Сульфатид, **SL**
- Димиколат трегалозы (корд-фактор) – отмечено, что палочки растут в виде извитых шнуров

Строение клеточной стенки **M.tuberculosis**

миколовая к-та(2), арабиногалактан (3), пептидогликан (4),
цитоплазматическая мембрана (5)



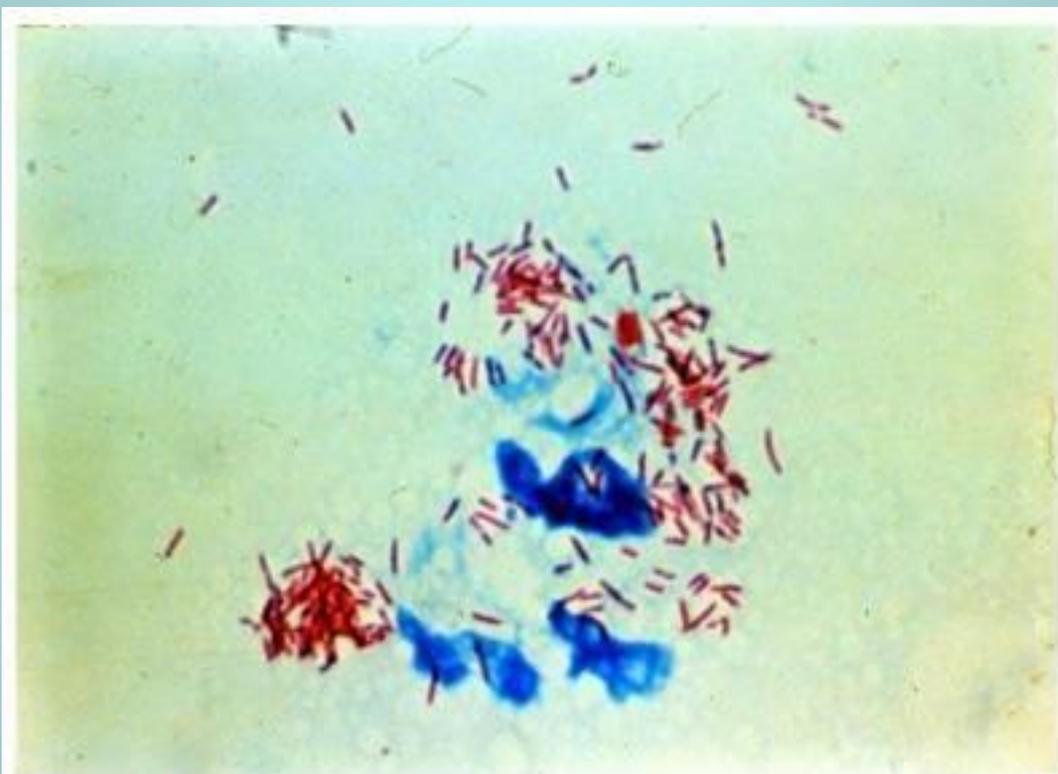
Факторы патогенности

- **Липидные фракции клеточной стенки**
- **Корд-фактор (димиколат трегалозы) – фактор адгезии и колонизации, анти-фагоцитарный фактор**
- **Воск Д – пептидогликолипид, содержит миколовые кислоты, антифагоцитарный фактор**
- **Сульфолипиды (способствуют выживанию внутри клеток)**
- **Белковый фактор –Туберкулин – антиген, против которого направлен иммунный ответ (высвобождается при распаде микобактерий)**

Роль корд-фактора и миколиновых кислот в патогенезе туберкулеза

- Подавляют слияние фаго- и лизосомы,
- Усиливают секрецию макрофагами провоспалительных цитокинов (**IL-1, TNF α**),
- Служат адьювантами, усиливая и ускоряя процессы активации и дифференцировки клонов цитотоксических Т-клеток

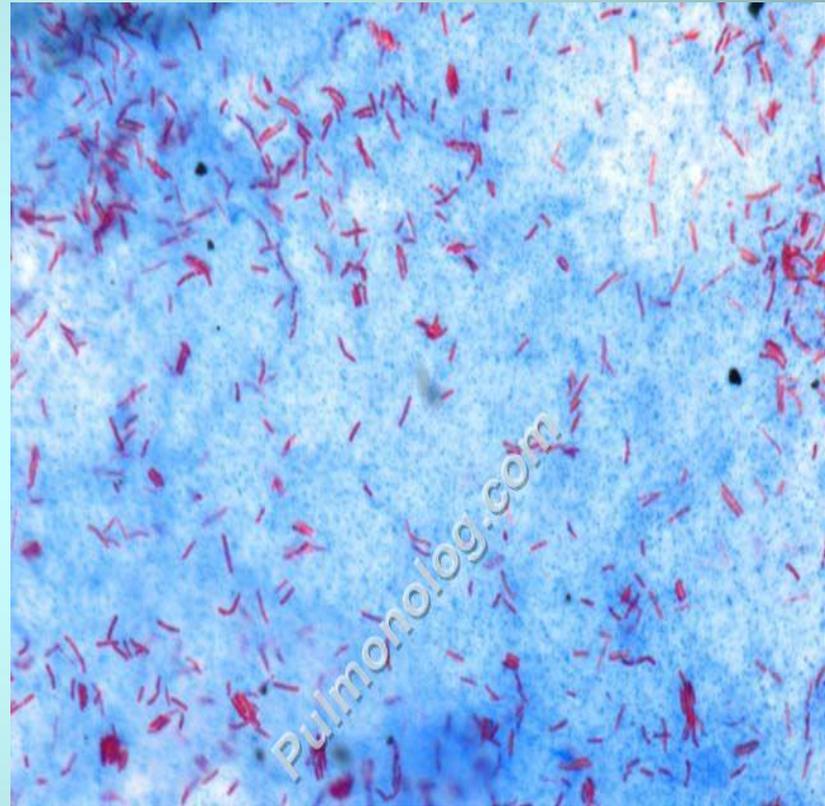
診断的 方法 直接 顕微鏡



らい菌（赤く棒状のもの、皮膚スミア検査、1000倍拡大）

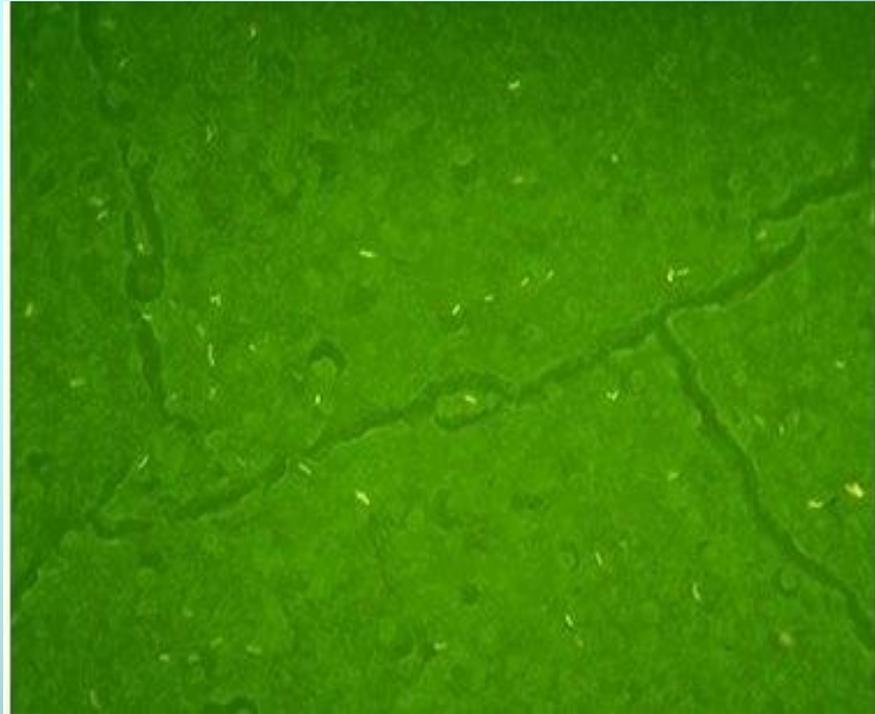
Диагностические методы

- Используют метод флотации,
- готовят мазки и окрашивают их по методу Циля-Нильсена
- На голубом фоне мокроты видны рубиново-красные кислотоустойчивые микобактерии



Люминисцентная микроскопия

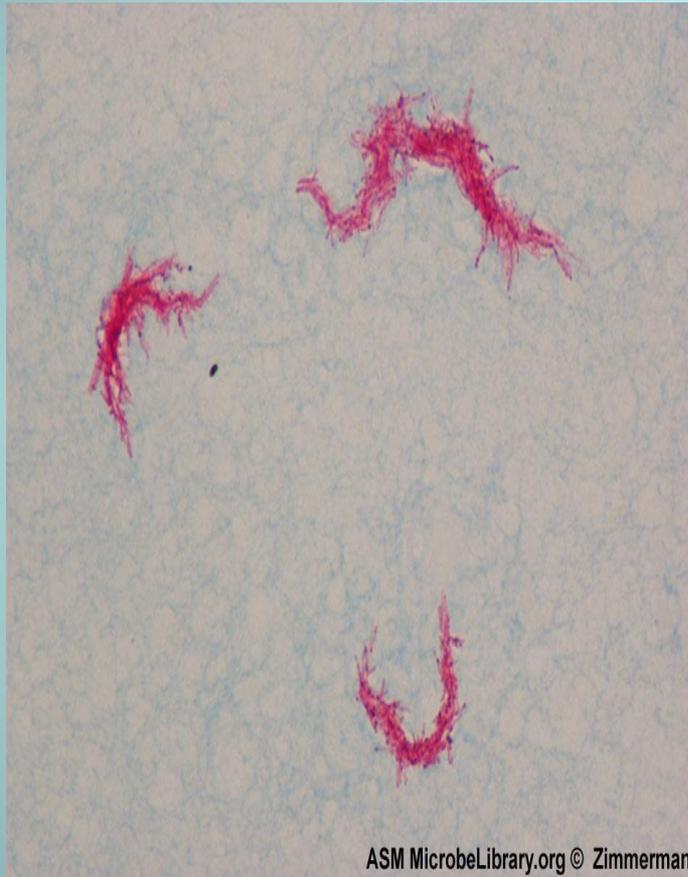
- Основана на свойствах липидов микобактерий поглощать люминисцентные красители и создавать свечение в люминисцентном микроскопе
- Мазки окрашивают (ауромин+родамин)
- Туберкулезные микобактерии дают желто-зеленое свечение,
нетуберкулезные – зеленое



Метод микрокультивирования (метод Прайса)

- Готовят мазки и помещают стекла в цитратную кровь (жидкая питательная среда)
- Через **3-5** дней проводят анализ окрашенных мазков
- Вирулентные палочки туберкулеза обнаруживают по присутствию корд-фактора в виде изогнутых жгутов,
- невирулентные микобактерии - по рыхлым скоплениям бактериальных клеток

Микобактерии туберкулеза корт-фактор



M.tuberculosis
(культивирование
на среде Левенштейна-Йенсена)



КОЛОНИИ **M.tuberculosis**



Идентификация возбудителя

- При диагностике туберкулеза используют молекулярно-генетический метод
- Разработаны «чипы», что позволяет четко установить структуру микобактерий туберкулеза

Микобактерии туберкулеза

Электроннограмма



Метаболизм микобактерий

- Скорость роста микобактерий: способны делиться каждые **18ч (E.coli -20 мин)**.
- Полагают – замедленный рост связан с биосинтезом нуклеиновых кислот
- При изучении метаболизма определили **2** пути проницаемости для препаратов

Микобактерии

пути проницаемость препаратов

- 1.** Большой диаметр водного поринового канала — путь для таких препаратов как прониазид, пиразинамид, циклосерин, ПАСК
- 2.** Диффузия липофильных веществ — гидрофильные тетрациклины, фторхинолоны

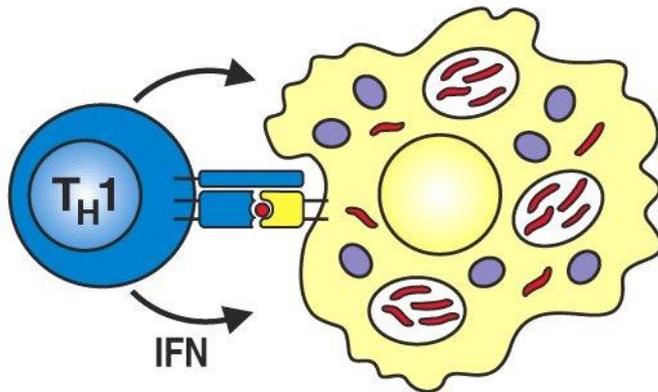
Образование гранулем

- Макрофаги могут стать «убежищем» для внутриклеточных патогенов
- При отсутствии элиминации возбудителя – туберкулезная палочка остается в фагосоме
- Персистенция внутриклеточных патогенов в альвеолярных макрофагах, а также активация макрофагов и Т-лимфоцитов в инфицированной ткани могут привести к образованию гранулем

В составе гранулемы – ядро и периферия

- **Ядро** – макрофаги, многоядерные гигантские клетки (от слияния активированных макрофагов), эпителиальные клетки
- **Периферия** – скопление Т-лимфоцитов
- Композиция гранулемы включает также нейтрофилы, дендритные клетки, компоненты внеклеточного матрикса, такие как коллаген

Partial removal of live *M. tuberculosis*



Granuloma

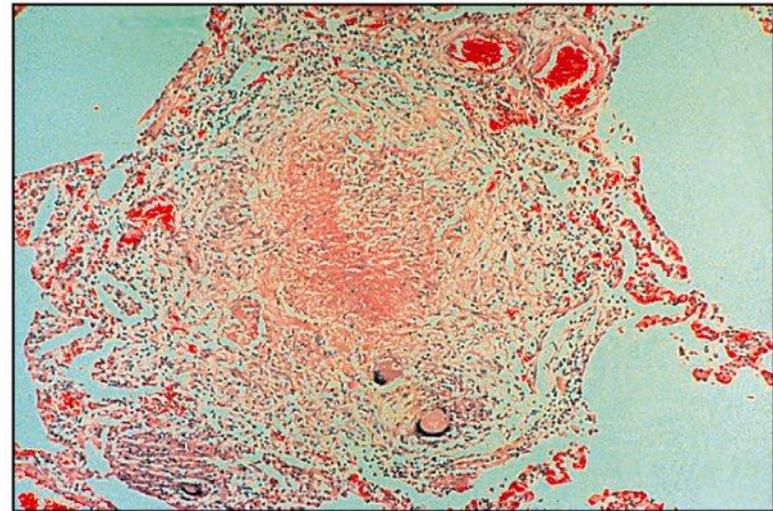
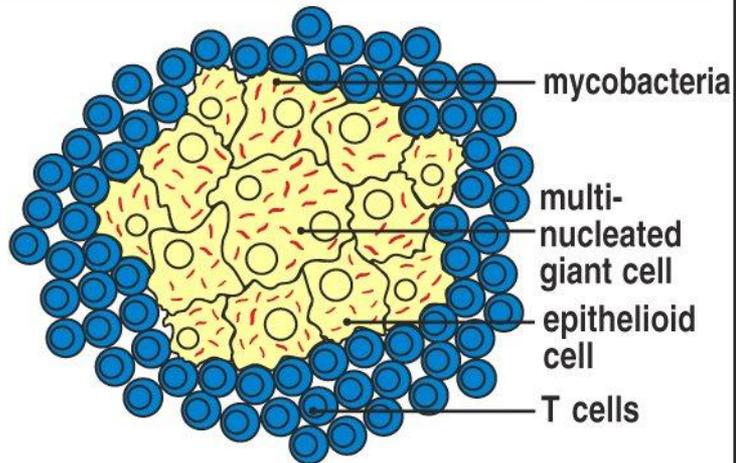


Figure 8-42 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Патогенез

- Центр гранулемы подвергается казеозному некрозу. В процесс вовлекаются молекулы адгезии, хемокины и цитокины (медиаторы иммунного ответа).
- Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ **CD8+**) способны осуществлять киллинг инфицированных макрофагов, которые становятся мишенями для ЦТЛ, если не отвечают на активацию и не способны к деструкции бактерий, **а также** ЦТЛ секретируют **IFN γ** обеспечивая путь для дополнительной активации макрофагов и развития защитного иммунитета

Распознавание микобактерий через **TLR-2** рецепторы макрофагов

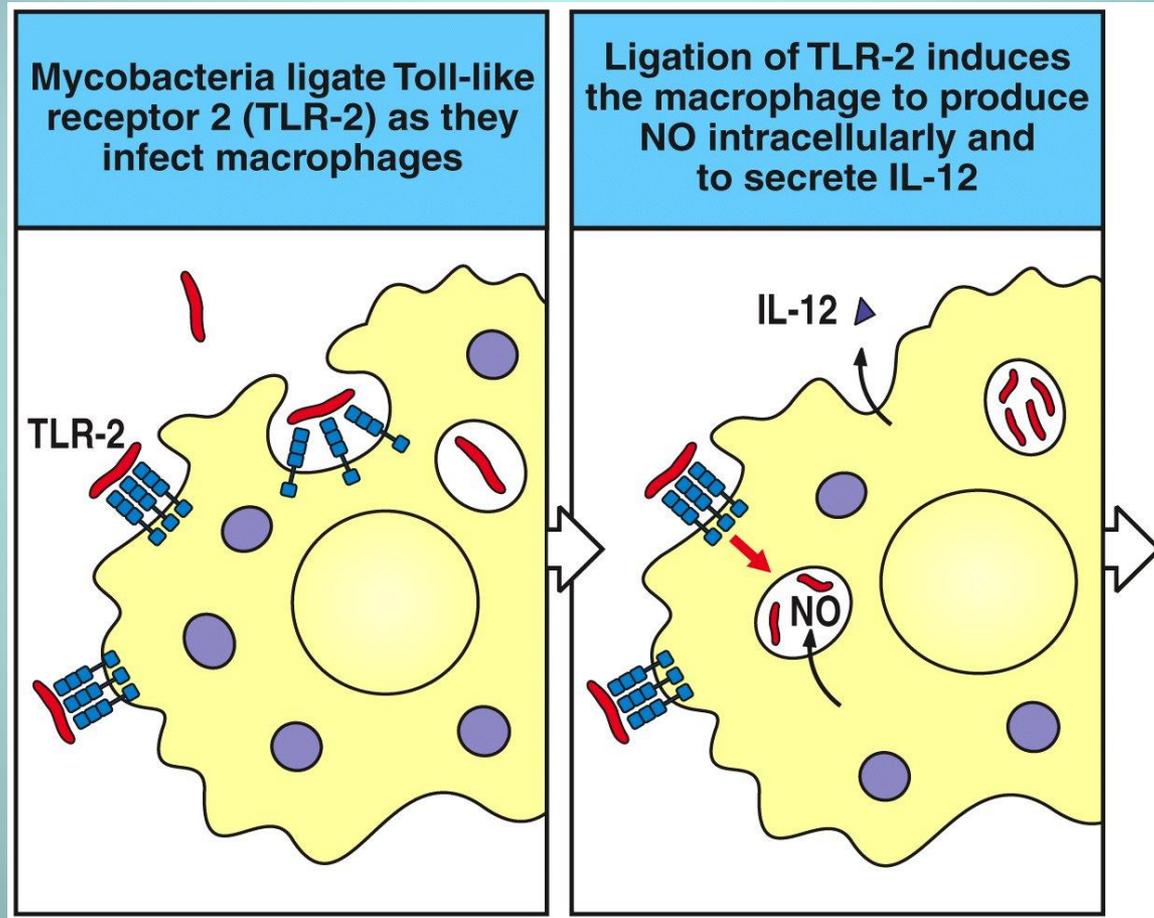


Figure 11-15 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Туберкулиновые пробы

- Белок туберкулин, впервые выделенный после культивирования в глицериновой питательной среде, был способен вызывать характерные реакции через **24-48**ч после внутрикожного введения инфицированным пациентам
- В качестве Международного стандарта выбран **PPD** – очищенный препарат, который широко применяется в настоящее время.

Реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)

- При ГЗТ предварительно сенсibilизированные антигенами Т-клетки, концентрируются в месте введения туберкулина. Отрицательная проба указывает на отсутствие предшествующей инфекции
- В основе реакции ГЗТ лежат клональная экспансия цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) и высокая активность цитокинов
- При нарушении процесса иммунорегуляции реакция ГЗТ утрачивает функцию защиты и участвует в повреждении ткани

Внутрикожная проба с туберкулином (**PPD**)



проба Манту

- Это кожно-аллергическая проба
- Положительная проба: папула **d= 5мм** и более
- Отрицательная проба: уколочная реакция **(0-1мм)** - указание на отсутствие предшествующей инфекции

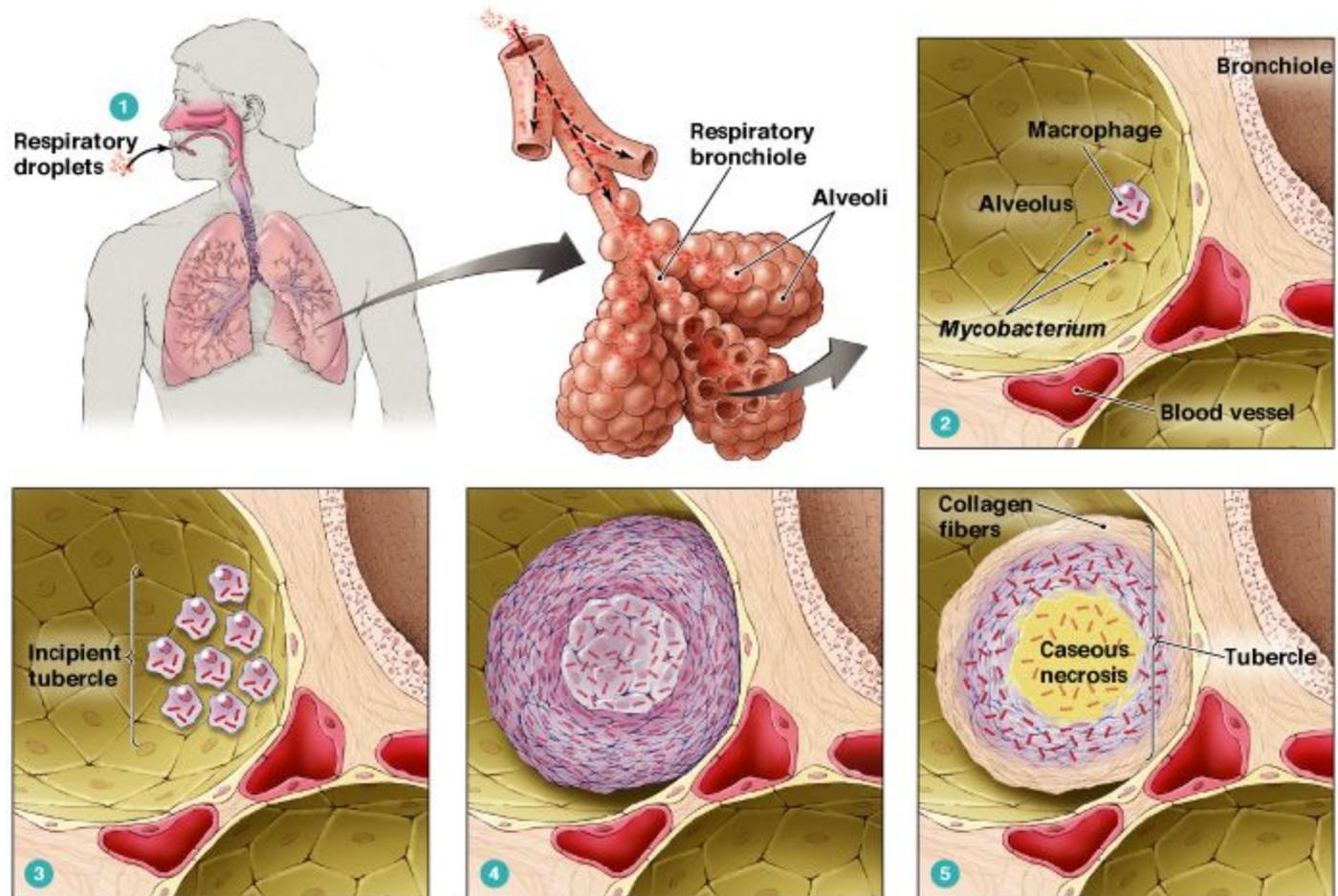


Первичный туберкулез

- Обычно бессимптомная инфекция. Если инфекция ограничена, то формируется легочный инфильтрат с аденопатией, который рубцуется, но остается комплекс Гона (кальцифицированные - очаг и лимфоузел, на рентгенограмме виден «петрификат»)
- Характерен для детей раннего возраста

Первичный туберкулез

- Если инфекция проявляется только в кожной пробе, то профилактика- изониазидом (чтобы предотвратить резистентность – рифампицин, офлоксацин, этинамид), при ограниченной инфекции – конверсия туберкулиновой пробы к **6**-й нед.
- При прогрессировании или реактивации инфекции возможны лихорадка, кашель (кровь в мокроте), поражение бронхов, одышка, гипоксия. Изониазид, этамбутол рифампицин, пиразинамид, амикацин



(a) Primary tuberculosis infection

Первичная инфекция
M.tuberculosis



Патогенез

- **Первичный туберкулез**

характеризуется формированием воспалительного очага на фоне развития ГЗТ

- При кальцинировании области поражения остается очаг Гона (формируется в ткани легких и регионарных лимфатических узлах)

- **Вторичный туберкулез**

- может развиваться спустя годы у лиц зрелого и пожилого возраста

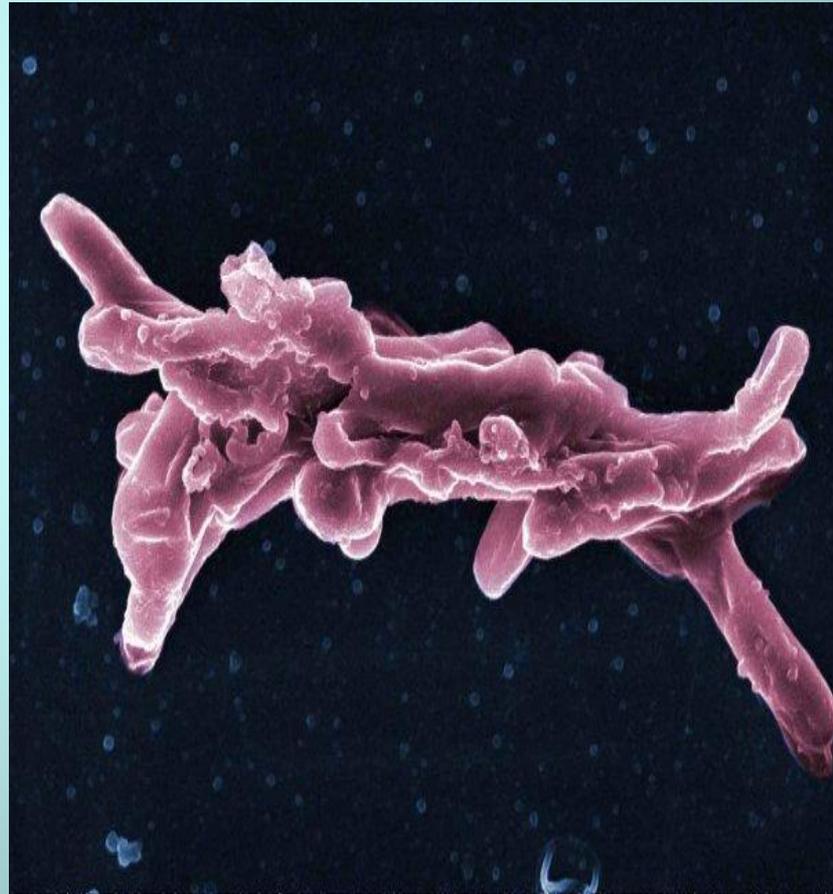
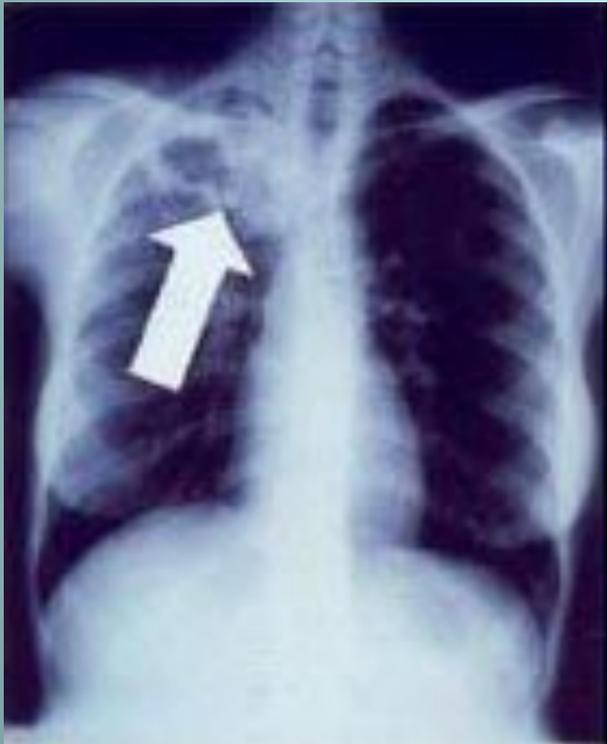
Вторичный туберкулез

- Симптомы вторичного туберкулеза могут развиваться как после первичного заболевания, так и при реинфекции экзогенными микобактериями
- В большинстве случаев процесс локализуется в верхушке легких (высокий уровень оксигенации способствует усилению роста аэробных палочек)

Механизмы патогенеза

- Казеозный некроз и фиброз рассматривают как результат действия цитокинов
- Микобактерии поглощаются альвеолярными макрофагами, которые активируются и продуцируют **IL-1, IL-8. TNF**
- Некроз ткани может быть связан с выходом **TNF α** в кровь

Туберкулез легких



Профилактика

- Вакцина - БЦЖ — Бацилла Кальметта—Герена (**Bacille Calmette—Guérin, BCG**) — приготовлена из **Mycobacterium bovis** непатогенного штамма
- С **2006** года некоторые страны прекратили массовую вакцинацию
- В России вакцинируют на **3-7** день жизни ребенка, в **7** и **14** лет.

Лечение

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

Микобактериозы

Сходные с туберкулезом заболевания, вызванные «атипичными» микобактериями.

- **M. marinum** – хромотохромогенные медленно растущие микобактерии (пигмент появляется на свету), с образованием гранулемы. Инфекция распространяется вдоль лимфатических сосудов, заражение (бассейн) приводит к изъязвлениям при иммунодефицитных состояниях



Микобактериозы

- **M. scrofulaceum** - медленнорастущие микобактерии (в темноте - желтые пигменты)
Основная причина лимфаденитов у детей. Могут поражаться кости и мягкие ткани.
- **M. avium complex** - медленнорастущие нехромогенные микобактерии
Описаны поражения кожных покровов, мышечной ткани, костного скелета.
- **M. fortuitum**-быстрорастущие микобактерии

Микобактериозы



Лепра

Mycobacterium leprae – это патогенные микобактерии, возбудители лепры (проказа, болезнь **Hansen**)

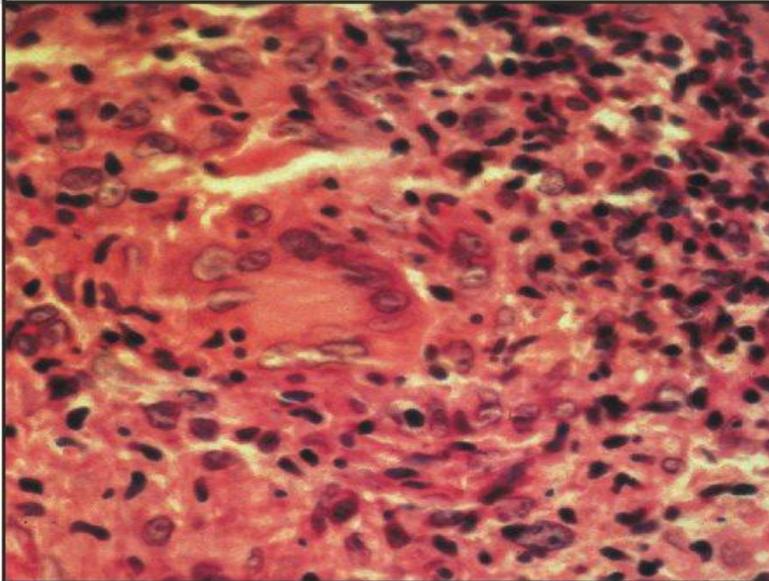
Заболевание имеет две формы – туберкулоидную и лепроматозную

- Туберкулоидная форма заболевания может рассматриваться как самокупирующийся процесс
- Лепроматозная форма известна как злокачественная форма

Infection with *Mycobacterium leprae* can result in different clinical forms of leprosy

There are two polar forms, tuberculoid and lepromatous leprosy, but several intermediate forms also exist

Tuberculoid leprosy



Organisms present at low to undetectable levels

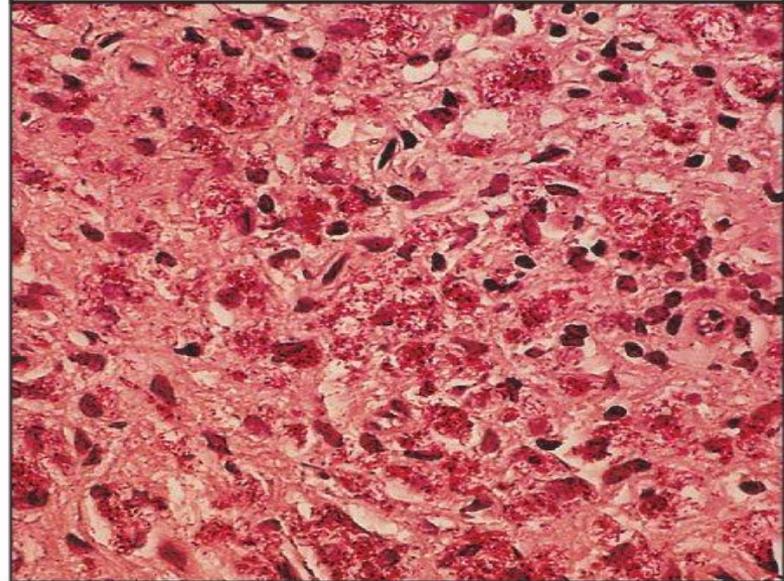
Low infectivity

Granulomas and local inflammation.
Peripheral nerve damage

Normal serum immunoglobulin levels

Normal T-cell responsiveness.
Specific response to *M. leprae* antigens

Lepromatous leprosy



Organisms show florid growth in macrophages

High infectivity

Disseminated infection.
Bone, cartilage, and diffuse nerve damage

Hypergammaglobulinemia

Low or absent T-cell responsiveness.
No response to *M. leprae* antigens

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

Благодарим за внимание

