

# 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

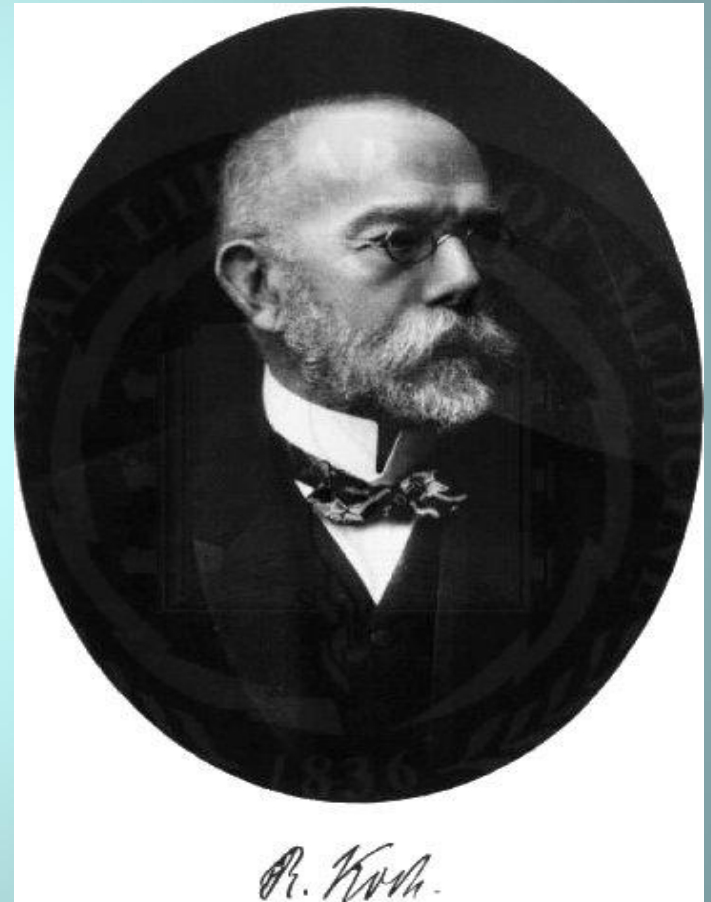
- Наиболее распространенная форма – туберкулез легких, заболевание, получившее название «чахотка» (кровь в мокроте, боли в грудной клетке)
- Известны и другие клинические формы – костный туберкулез, заболевание с поражением ЦНС, лимфоидной системы, кожи

## Исторический очерк

- Со времен Гиппократов 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

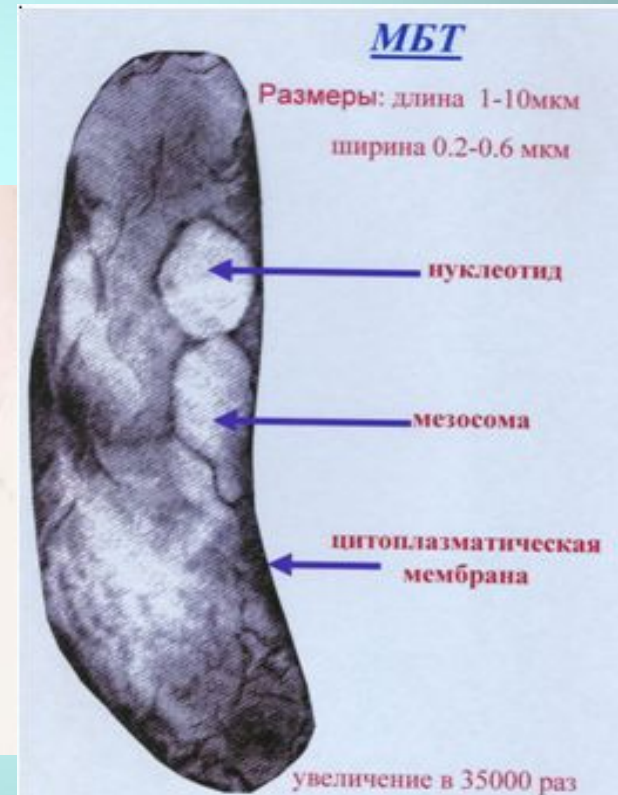
- Неподвижные, тонкие прямые или несколько изогнутые палочки
- Клеточная стенка представлена большим количеством липидов **(40%)**
- **Высокое содержание липидов обеспечивает устойчивость к кислотам, спиртам, щелочам, дезинфицирующим средствам**
- Это факультативные внутриклеточные паразиты

# Основные биологические свойства кислотоустойчивость и медленный рост



# Структура микобактерий

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

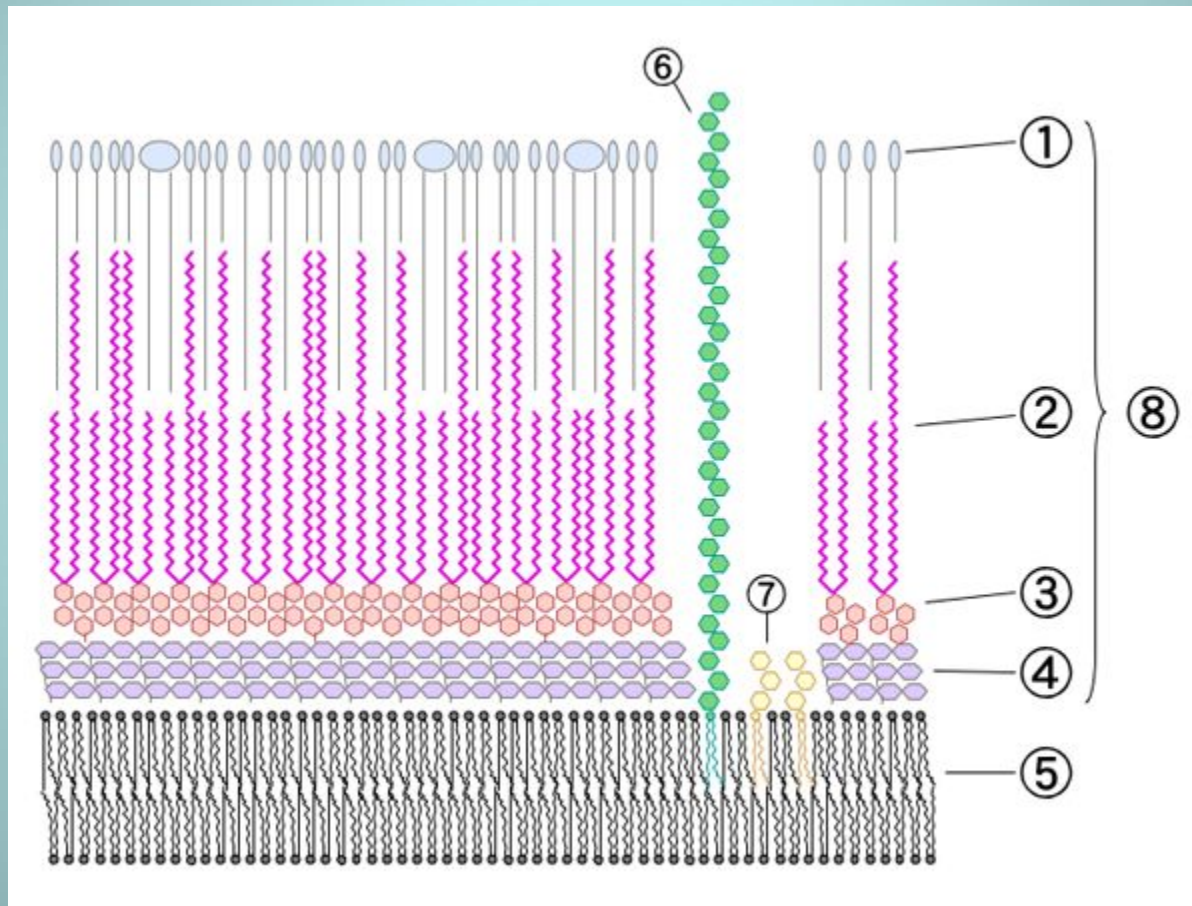


# Структура микобактерий

- 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)



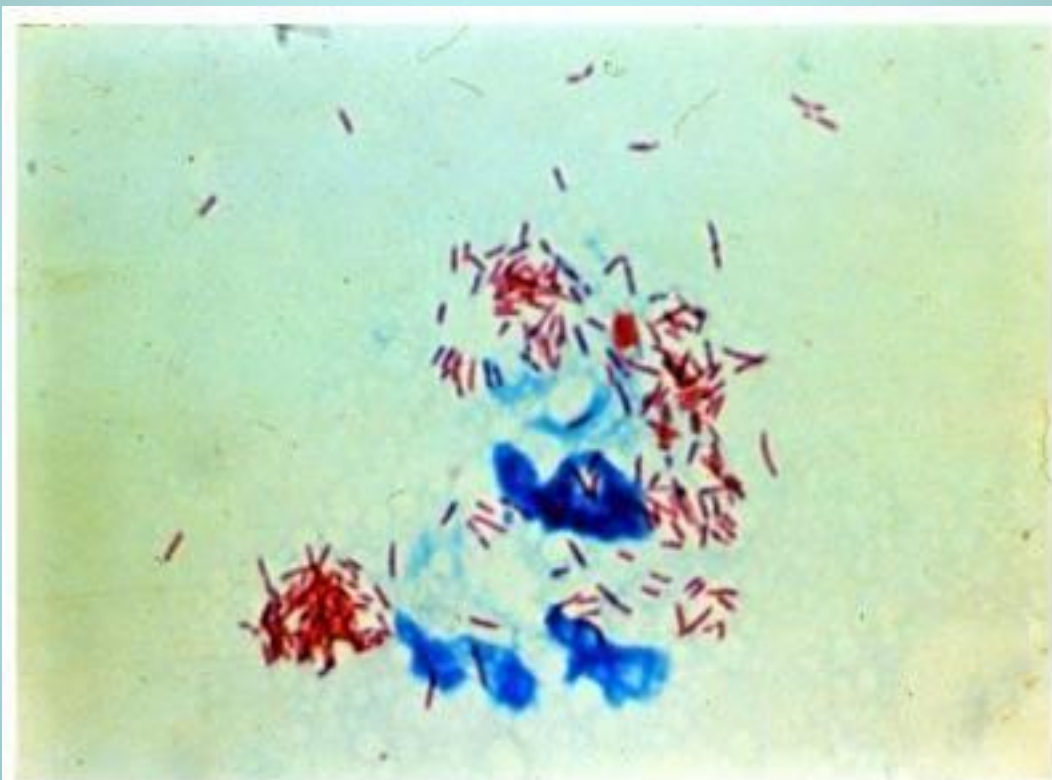
## Факторы патогенности

- **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 $\alpha$** ),
- Служат адьювантами, усиливая и ускоряя процессы активации и дифференцировки клонов цитотоксических Т-клеток

## 診断的 方法 直接 顕微鏡

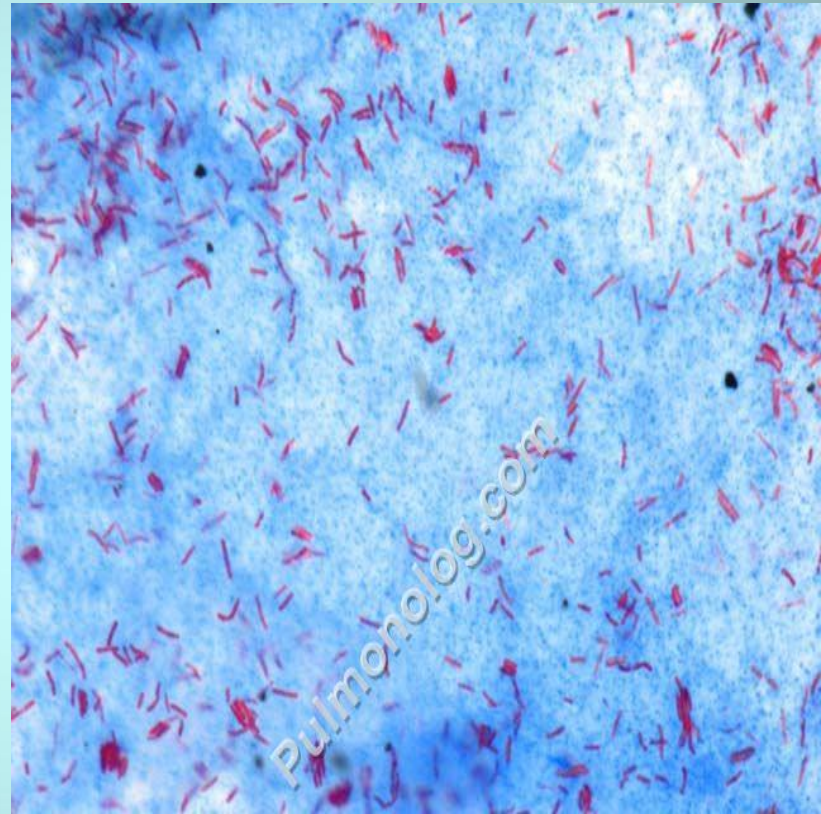


らい菌（赤く棒状のもの、皮膚スミア検査、1000倍拡大）



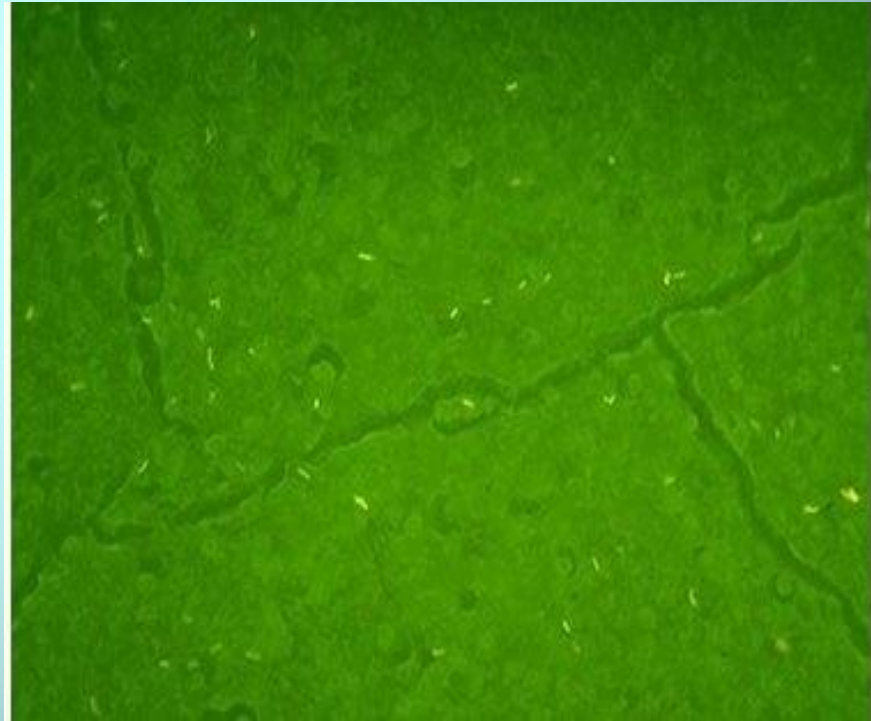
# Диагностические методы

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



## Люминисцентная микроскопия

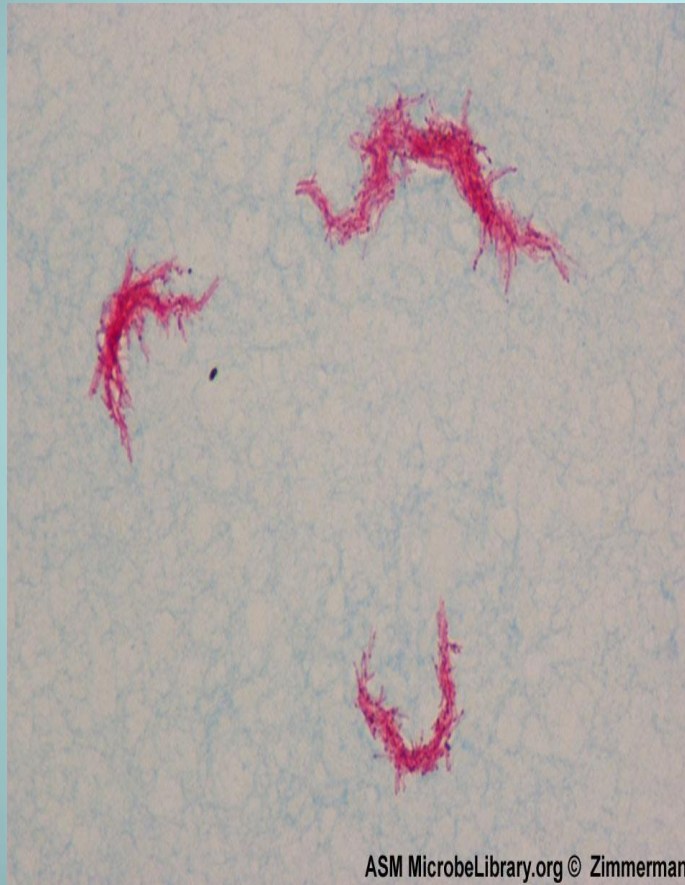
- Основана на свойствах липидов микобактерий поглощать люминисцентные красители и создавать свечение в люминисцентном микроскопе
- Мазки окрашивают (ауромин+родамин)
- Туберкулезные микобактерии дают желто-зеленое свечение,  
нетуберкулезные – зеленое



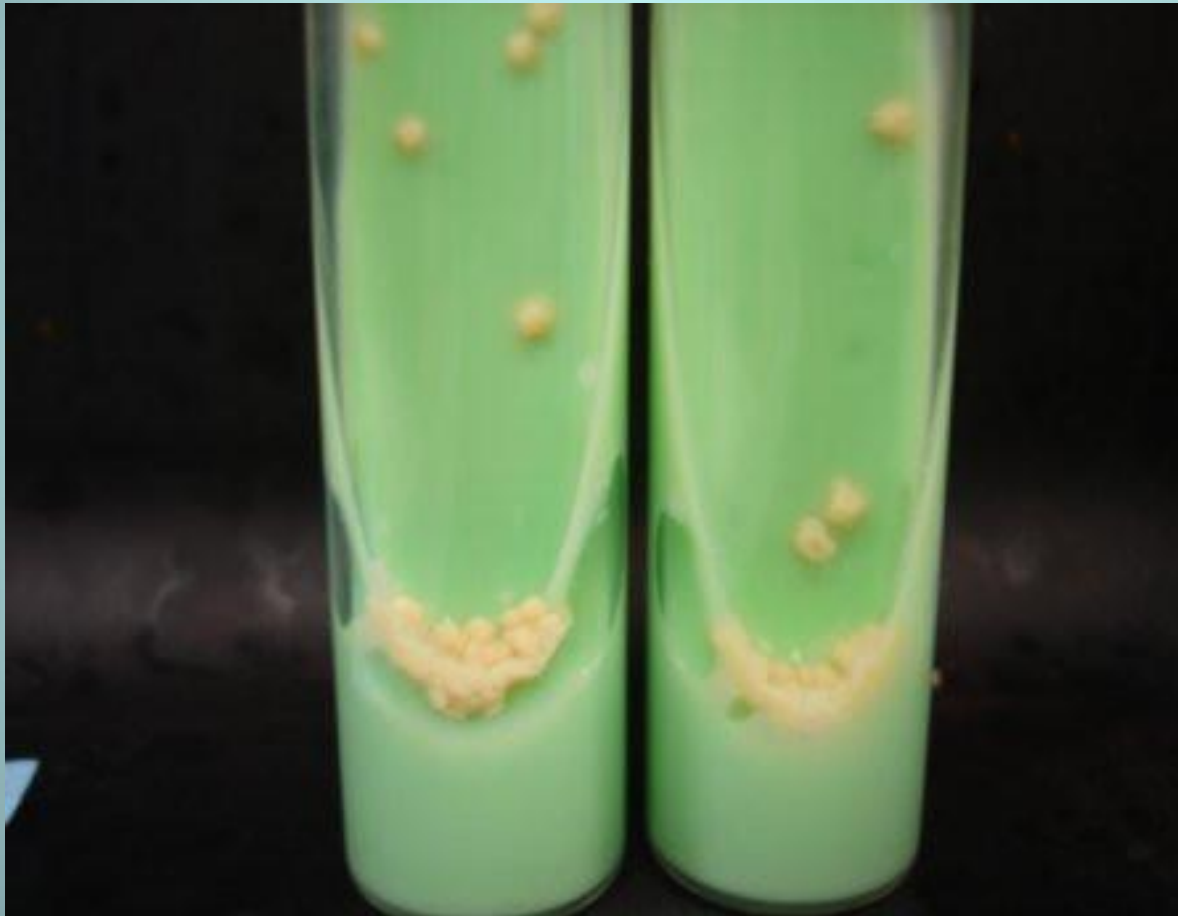
# Метод микрокультивирования (метод Прайса)

- 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,
- неvirulentные микобактерии - по рыхлым скоплениям бактериальных клеток

# Микобактерии туберкулеза кord-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

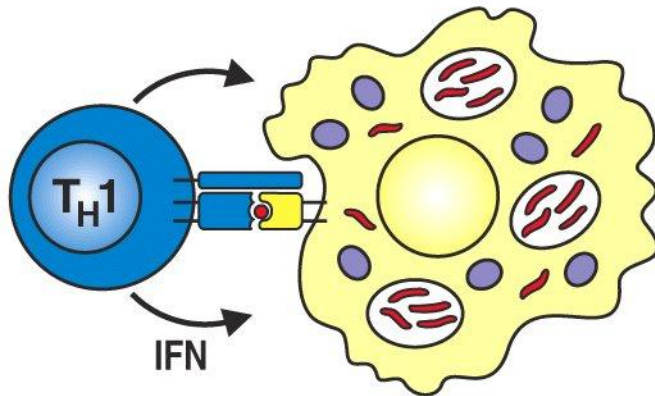
# Образование гранулем

- 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

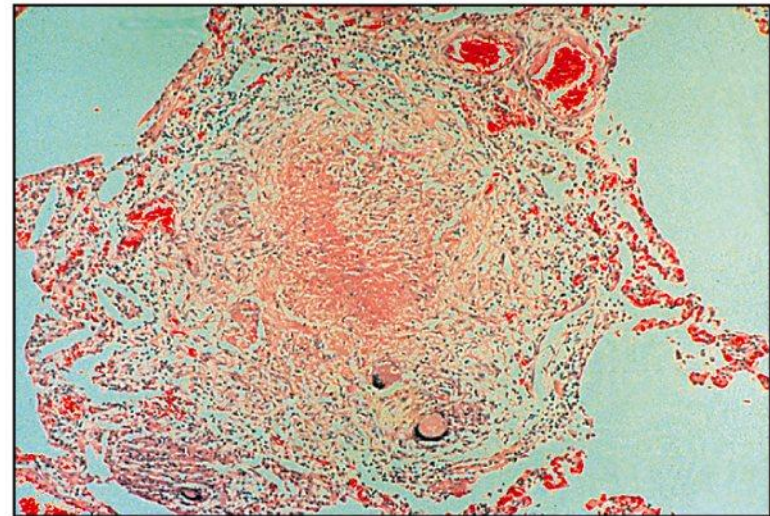
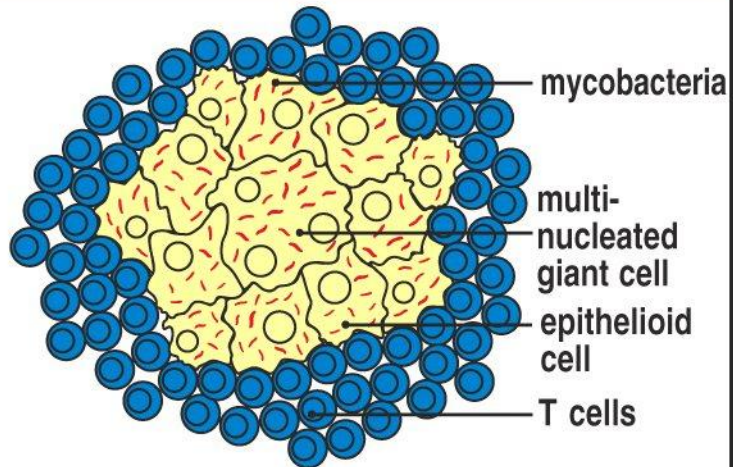


Figure 8-42 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# 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 $\gamma$**  обеспечивая путь для дополнительной активации макрофагов и развития защитного иммунитета

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

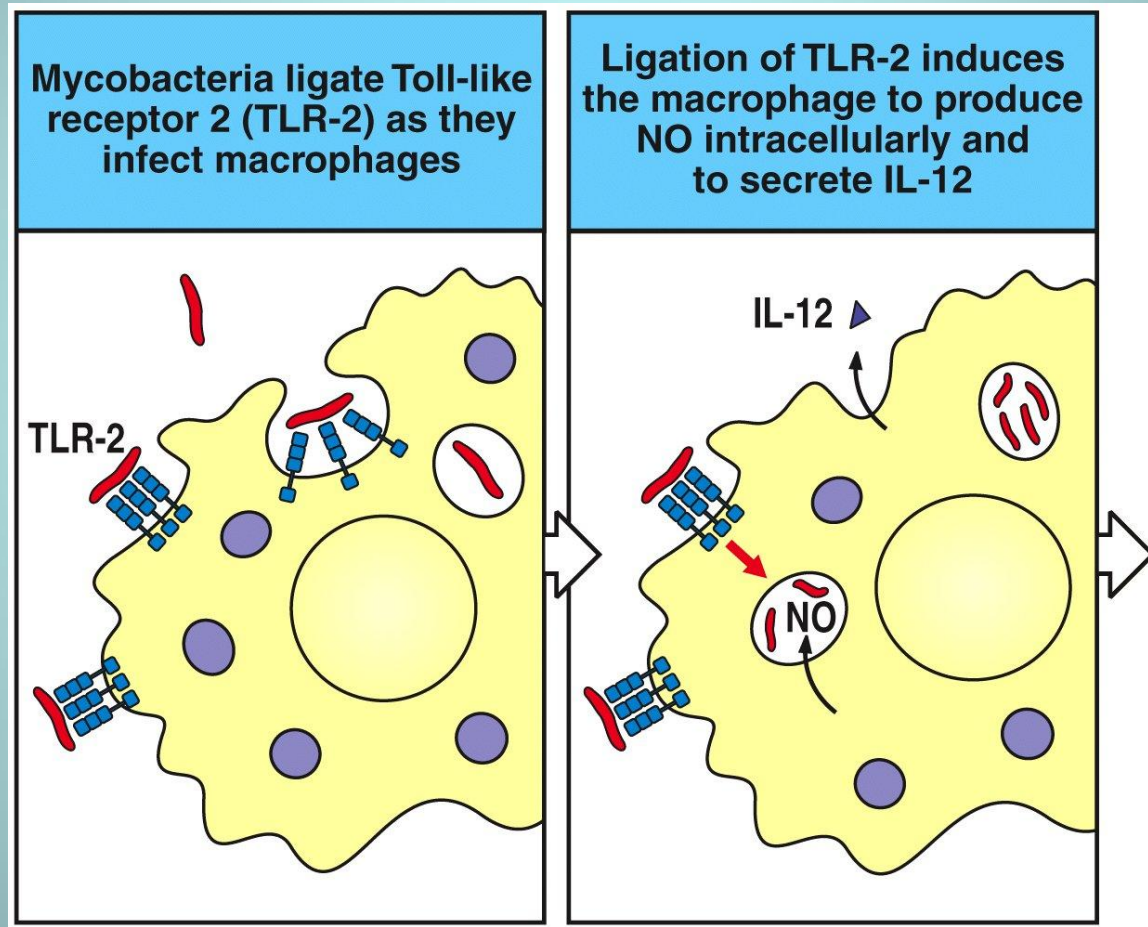


Figure 11-15 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# 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

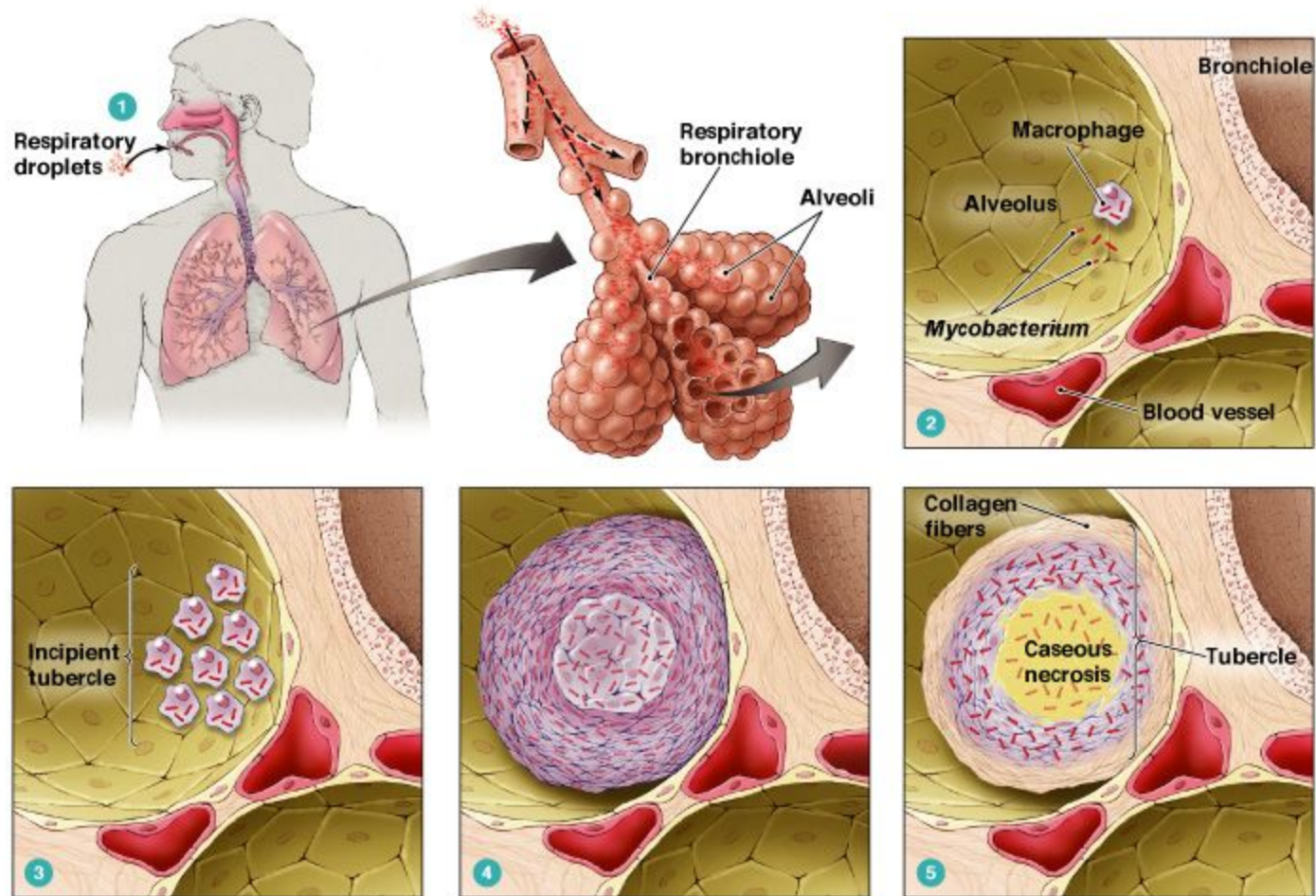


# Первичный туберкулез

- 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



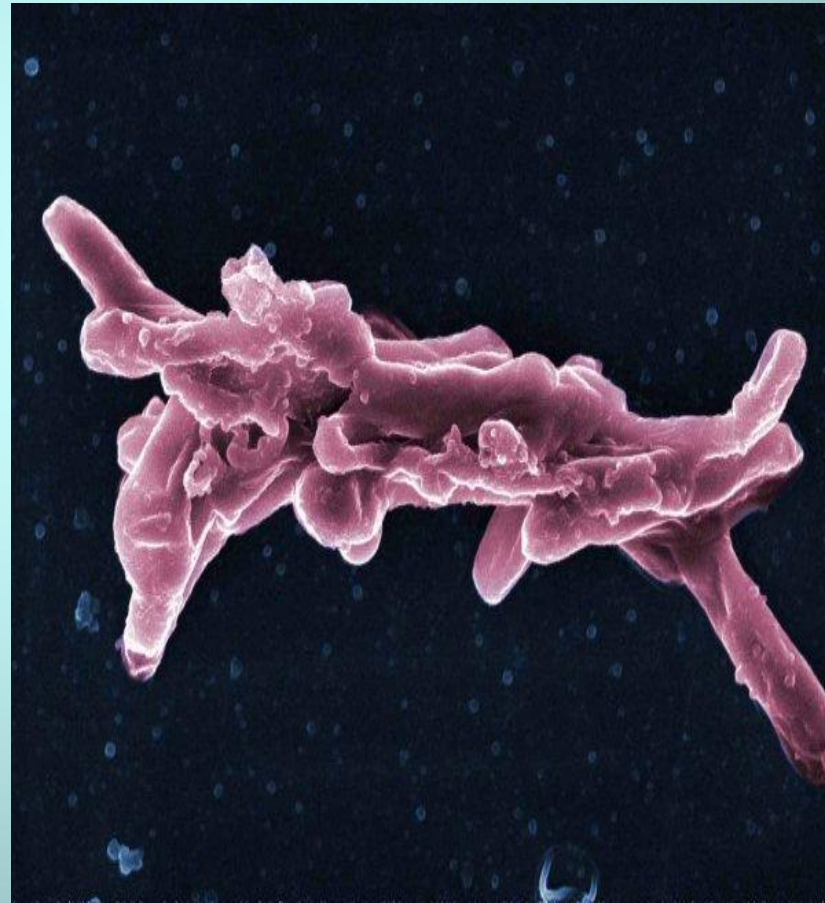
# Вторичный туберкулез

- 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 $\alpha$**  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 медленнорастущие 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**)

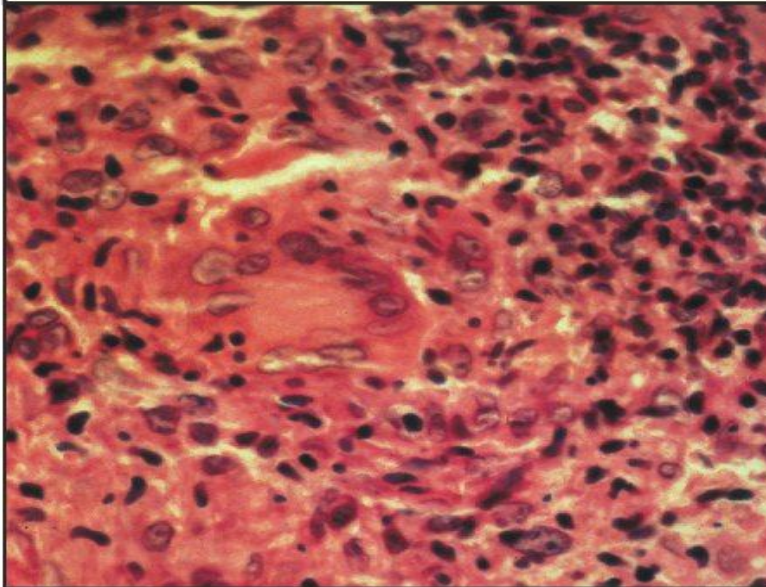
Заболевание имеет две формы – туберкулоидную и лепроматозную

- 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

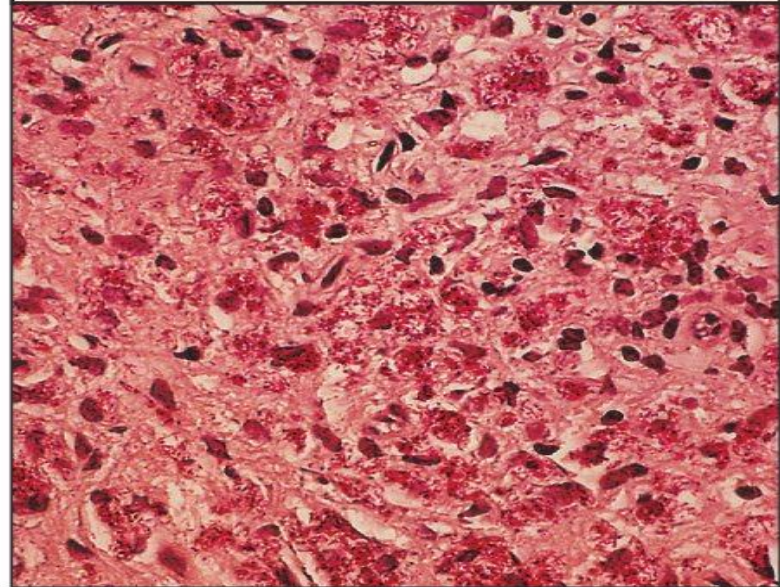
Low infectivity

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

