

# Возбудители туберкулеза

СПбГУ

2015

# 24 марта

- Всемирный день борьбы с туберкулезом

# Возбудители туберкулеза

## Род *Mycobacterium*

- 1 вид *M. tuberculosis*  
(от *tuberculum* лат. – бугорок)
- 2 вид *M. bovis*

# Генрих Герман Роберт Кох

немецкий микробиолог  
(1843 – 1910)



Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1905 г.:  
Определение этиологической значимости микроорганизмов:

1. бацилла сибирской язвы,
2. холерный вибрион
3. туберкулезная палочка  
- палочка Коха - 1882 г.

# Положительные результаты в лечении туберкулеза отмечали 40-45 лет назад

- 1. Прививка БЦЖ
- 2. создание противотуберкулезных препаратов (ПТП)
- При массовой инфицированности прививка БЦЖ не обеспечивает полной защиты

# Противотуберкулезная вакцина

- **BCG** (БЦЖ) –
- **V**acilla
- **C**almette
- **G**uerin
- живая аттенуированная  
культура *M. bovis*

# **Заболеваемость туберкулезом в РФ**

- **Начиная с 2007 года падает**
- **Согласно официальным данным, за последние 8 лет заболеваемость снизилась более чем на 28%**
- **Смертность - на 50%.**
- **В 2008 г. показатель заболеваемости туберкулезом составлял - 85,1**
- **В 2014 г. – 59,6.**

# Данные ВОЗ по туберкулезу в РФ

- **ДОВОЛЬНО ОПТИМИСТИЧНЫ:**
- За 2014 год заболеваемость туберкулезом в России снизилась на 5,5%
- Смертность – на 11%.

# Заболлеваемость туберкулезом в РФ в различных социальных группах

- **% от общего числа заболевших**
- работающих граждан -27,7
- неработающих граждан -52,8
- школьников- 2,5
- студентов - 2,4
- дошкольников - 1,6
- инвалидов - 5,4
- пенсионеров - 7,6

# ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РАЗНЫХ СТРАНАХ МИРА, на 10 тысяч жителей



*Mycobacterium tuberculosis*,  
возбудитель  
заболевания

717

Источник: данные Всемирной организации здравоохранения

# **Эксперты ВОЗ по туберкулезу выделили в РФ 4 основные проблемы**

- 1. высокий уровень встречаемости туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью;**
- 2. дефицит лекарств второй линии (препараты повышенной токсичности для лечения тяжелых форм туберкулеза);**
- 3. слабый контроль за инфекцией в противотуберкулезных учреждениях;**
- 4. нехватка врачей-фтизиатров**

**При массовой инфицированности прививка БЦЖ не обеспечивает полной защиты**

# Туберкулез

- **инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое ТМБ *M. tuberculosis* и *M. bovis* с характерным поражением различных систем и органов (образование гранулем)**

# Туберкулезный процесс

- может проходить в:
- Легких
- Почках
- Костях
- Суставах
- Коже

# Пораженные микобактериями легкие



# Рентгенограмма легких при туберкулезе



# Клиническая картина при туберкулезе



# **Спектр клинических проявлений туберкулеза**

- от малозаметных проявлений до опасных для жизни заболеваний**
- от неспецифической интоксикации до вполне конкретных органических нарушений**
- от острых скоротечных симптомов до хронической патологии**

# **Туберкулез у животных**

- **В естественных условиях болеют:**
- **человекообразные обезьяны**
- **крупный рогатый скот**
- **свиньи**
- **лаб. животные практически все восприимчивы к туберкулезу**

# Пути заражения туберкулезом

1. 95-96% - аэрогенный путь
2. 3% алиментарный путь
3. 1% контактный путь -  
контакт с  
инфицированными  
животными

# Инфицирование ТМБ

- **1/3 Земного Шара – инфицирована**
- **только у 10% инфицированных-клинические проявления**
- **это свидетельствует о существовании мощных механизмов резистентности**

# **Развитие туберкулеза зависит от**

- **1. чувствительности организма человека**
- **2. от особенностей МБТ - устойчивости к ПТП**

# **Для развития туберкулеза важно общее состояние человека!!!**

- **у детей и взрослых провоцирующая роль - инфекционные заболевания:**
- **корь и коклюш**
- **вливают эндогенные факторы:**  
**диабет, белковое голодание,**  
**последствие лечения**  
**кортикостероидами,**  
**психические заболевания, алкоголизм,**  
**депрессия**
- **Т.О. все заболевания, снижающие резистентность организма!!!**

# Гипорезистентность к МБ

- У лиц с избирательными иммунодефицитами
- Напр., с врожденным дефектом по
- Th1-хелперам, цитокинам и их рецепторам
- ( $\gamma$ -интерферон, интерлейкин 12)

# **Центральная роль в противотуберкулезном иммунитете**

- Принадлежит Т-хелперам,  
опосредующим  
формирование опсонизирующих АТ,  
активацию макрофагов и  
цитотоксичность естественных  
киллеров**

# Таксономия р. *Mycobacterium*

## ›60 ВИДОВ

**МБТ**

**вызывают туберкулез:**

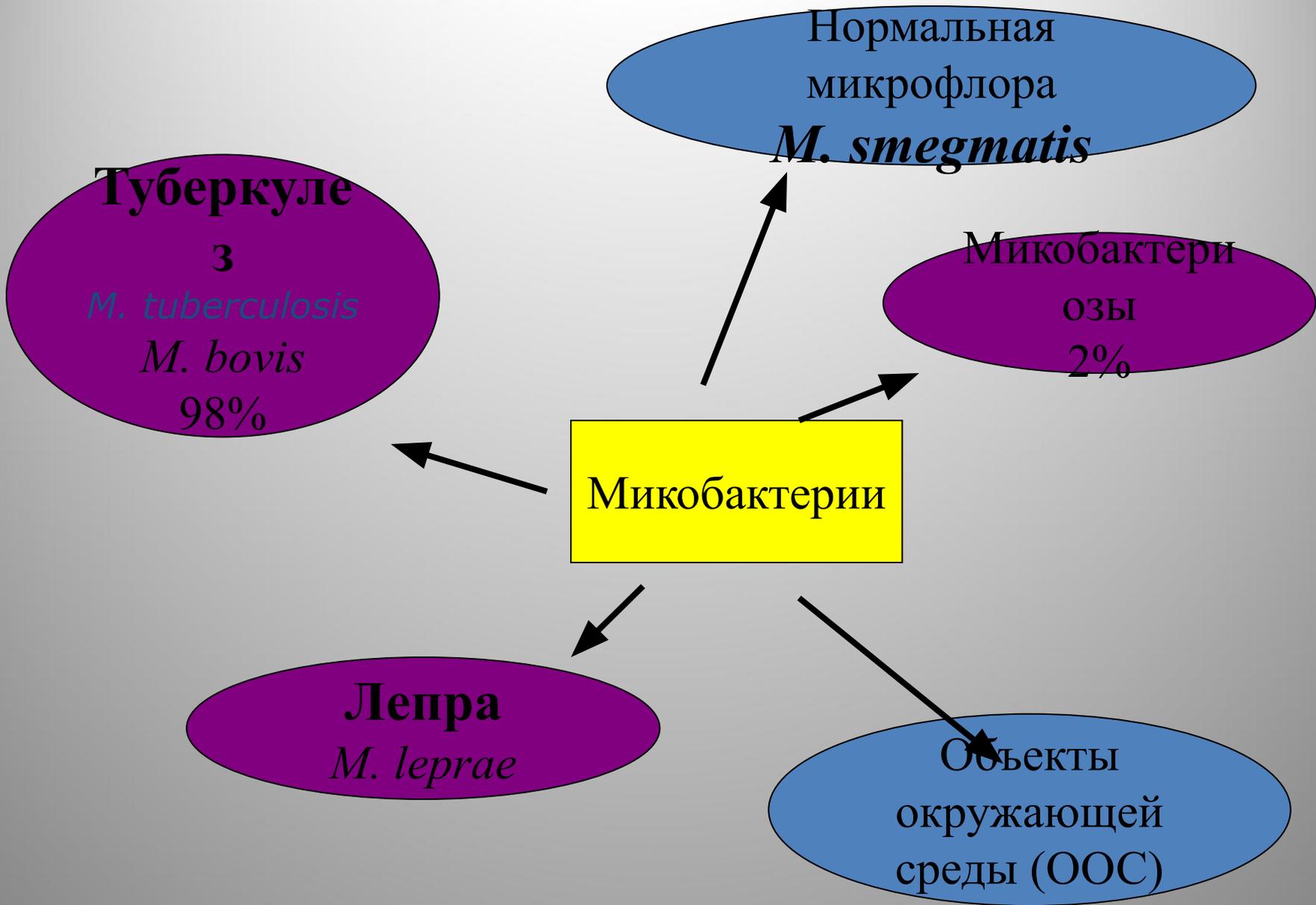
*M. tuberculosis* (у человека)

и *M. bovis* (у животных)

- **НТМБ**
- **Ранее абсолютными сапрофитами считали:**
- *M. avium-intracellulare*
- *M. asiaticum*
- *M. goodii* и т.д.

# Наиболее часто встречаемые НТМБ в клинических образцах

- НТМБ вызывают **микобактериозы**
- *M. ulcerans*
- *M. africanum*
- *M. kansasii*
- *M. xenopi*
- *M. haemophilium*



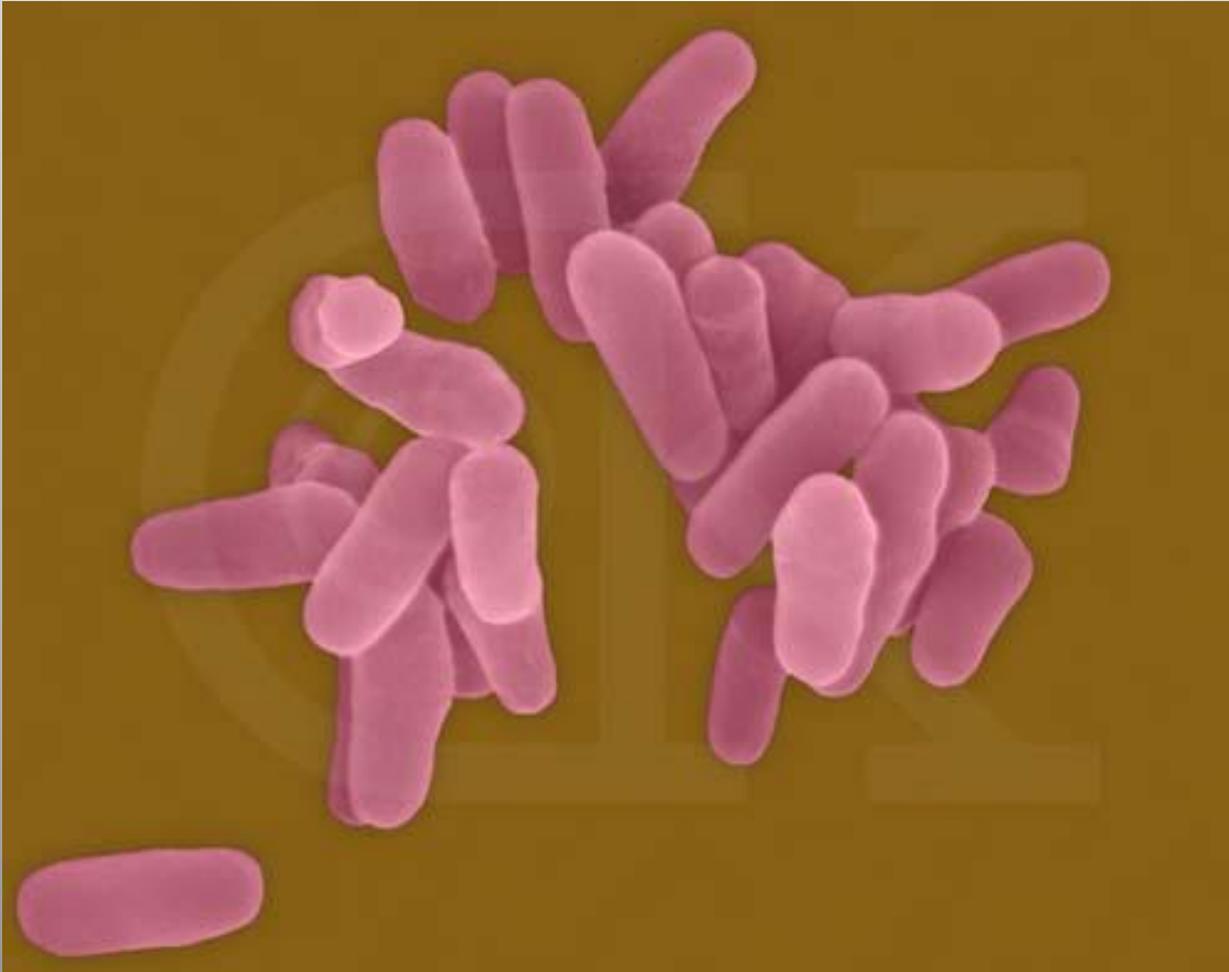
# **МБ объединены**

- **На основе общего свойства:**
- **наличие миколовых кислот (40-60%) в клеточной стенке обеспечивает**
- **кислото-**
- **щелоче-**
- **спиртоустойчивость**

# **Морфологические свойства МБ**

- **Гр+ палочки, но не окрашиваются по Граму**
- **Тонкие, прямые и изогнутые**
- **Длина – от 1 до 4 мкм**
- **Ширина – 0,3-0,4 мкм**

# Морфология *M. tuberculosis*



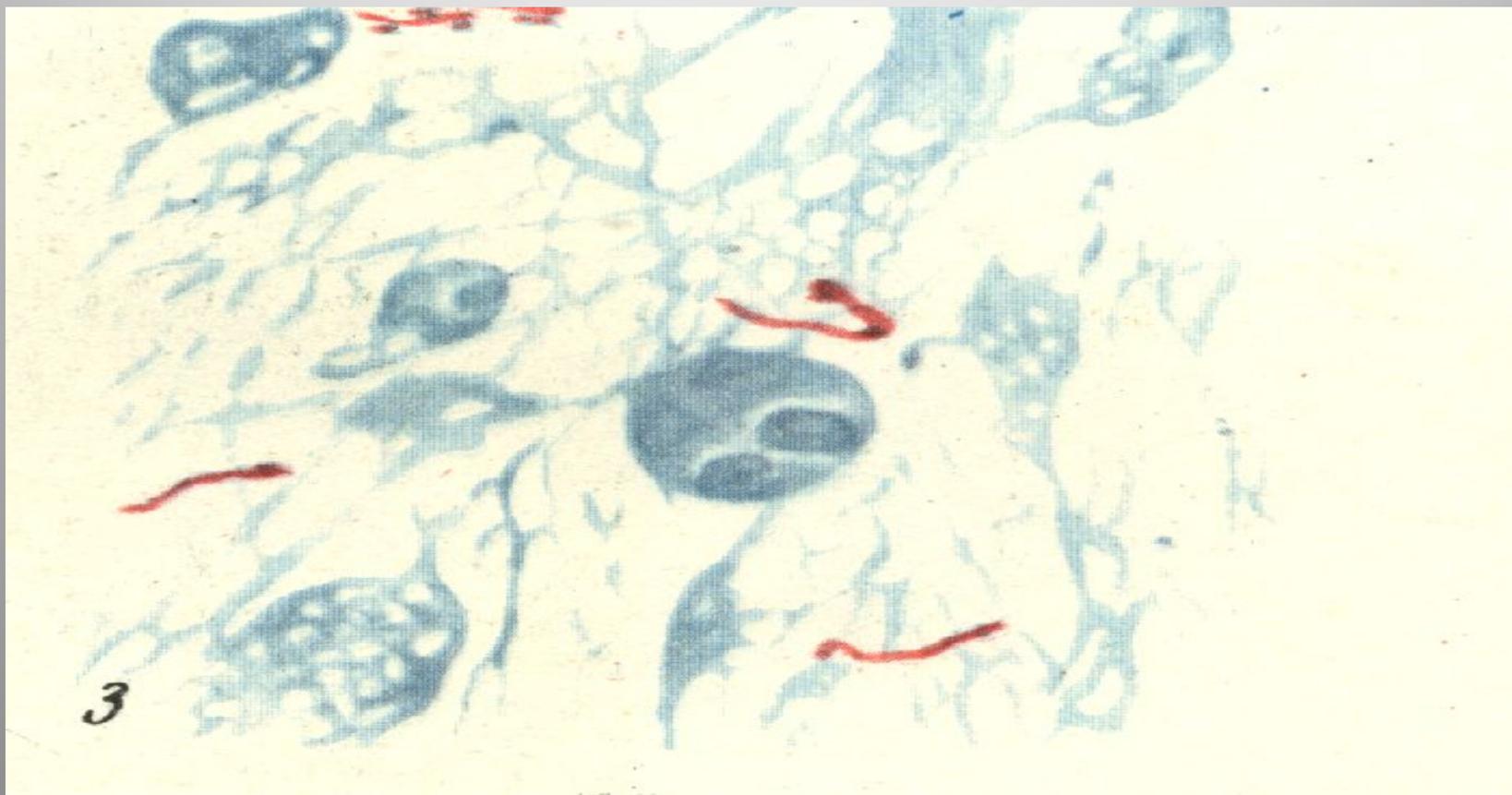
# Особые тинкториальные свойства

плохо окрашиваются анилиновыми красителями

для окраски используют метод

- Циля-Нильсена
- МБ - красного цвета

*M. tuberculosis*  
в мокроте (окраска по Цилю-Нильсену)



# Культуральные свойства МБТ

- Аэробы
- Опт. Т° - 37 °С
- Медленнорастущие

# Культуральные свойства МБ (скорость роста)

Медленно- растущие 7-40 дней	Быстро- растущие (до 7 дней)	Не растут в культуре
<i>M. tuberculosis</i> <i>M. africanum</i> <i>M. bovis</i> <i>M. avium- itracellulare</i> <i>M. ulcerans</i> <i>M. marinum</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. xenopi</i>	<i>M. fortuitum</i> <i>M. paratuberculosis</i>	<i>M. leprae</i> <i>M. lepraemurium</i>

# Питательные среды для МБ

- Требуют сложных по составу сред:
- **Левенштейна - Йенсена** (яичный желток с картоф. мукой, глицерином и солями)
- Синтетическая **среда Сотона** (аспарагин, глицерин, цитрат железа, фосфат калия)
- На ППС – через 4-6 недель морщинистые колонии с неровными краями
- На ЖПС – нежная пленка на поверхности, утолщаясь падает на дно

# Рост *M. tuberculosis* на среде Левенштейна - Йенсена



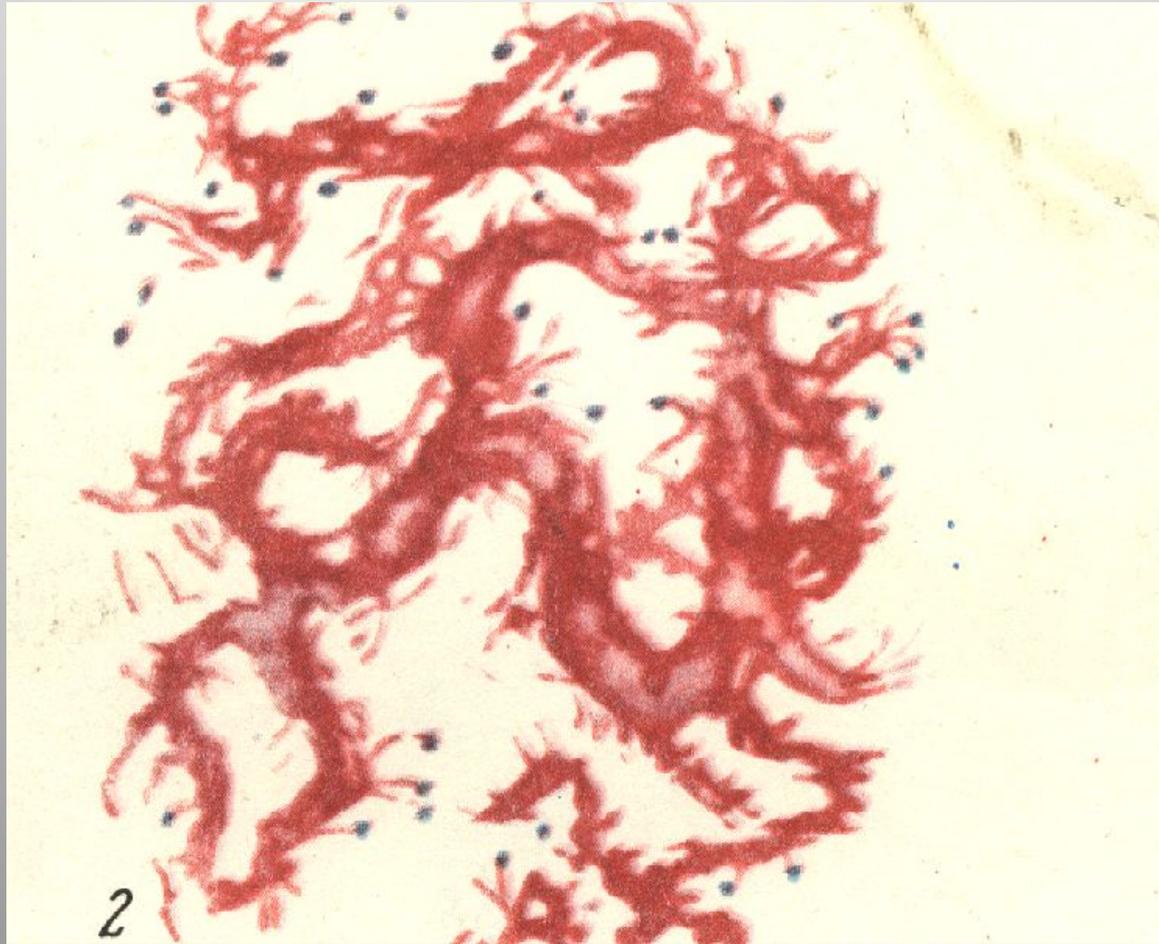
# Рост *M. tuberculosis* (а) *M. bovis* (б) в глицериновом бульоне



# **Ускоренная идентификация - метод Прайса**

- **Патогенные МБ располагаются в виде жгутов-нитей (от англ. cord-жгут, веревка)**
- **Наличие Cord-фактора - гликолипид**
- **(трегалоза-6,6-димиколят)**

# Cord+ культура *M. tuberculosis*



# Устойчивость МБТ к факторам внешней среды

- **Очень устойчивы:**
- **в пыли – до 3-х мес.**
- **в воде – до 5 мес.**
- **почве – до 6 мес.**
- **солнечный свет- гибель через 1 час**
- **антисептики – медленно (фенол>24 час)**
- **многие не эффективны**

# Биохимические свойства

- Некоторые признаки вместе с культуральными особенностями используют для дифференцирования видов МБ
- 1. ниациновый тест + (накопление никотиновой кислоты)
- 2. редукция нитратов в нитриты

# Факторы патогенности

## M. tuberculosis

- Специфичность действия патогенных факторов выражена в образовании гранулем и поражении тканей.
- **Не образуют экзотоксины**
- Поражение тканей за счет липидов:
  - 1. Воск Д
  - 2. Жирные кислоты: миколовая, миколиновая, фтиоидная, туберкулостеариновая
  - 3. Корд-фактор (трегалоза-6,6-димиколят)
  - 4. Сульфатиды
  - 5. Фосфатиды

# **Токсическое действие корд-фактора**

- нарушение метаболических процессов в эукариотических клетках.**
- нарушает дыхательную функцию в клетках эукариот, блокируя окислительное фосфорилирование в митохондриях макрофагов.**
- МБ могут даже размножаться в макрофагах.**

# Антигенные свойства МБ

- АГ-протеиновый комплекс

- **ТУБЕРКУЛИН**

(кожно-аллергические реакции Пирке и Манту)

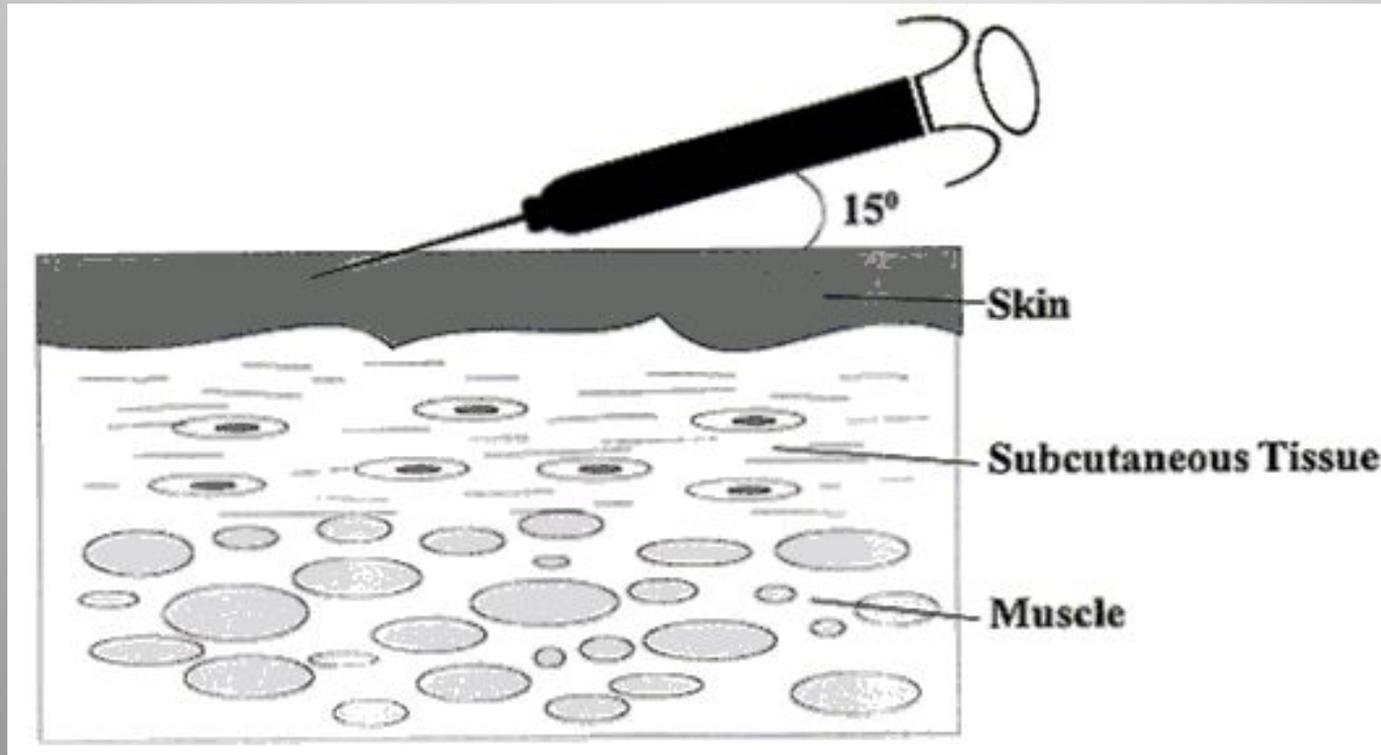
# **Кожно-аллергическая реакция Пирке**

- **Служит для выявления первичного заражения детей**
- **Туберкулин наносят на кожу и через каплю производят неглубокие кожные насечки**

# **Кожно-аллергическая реакция Манту**

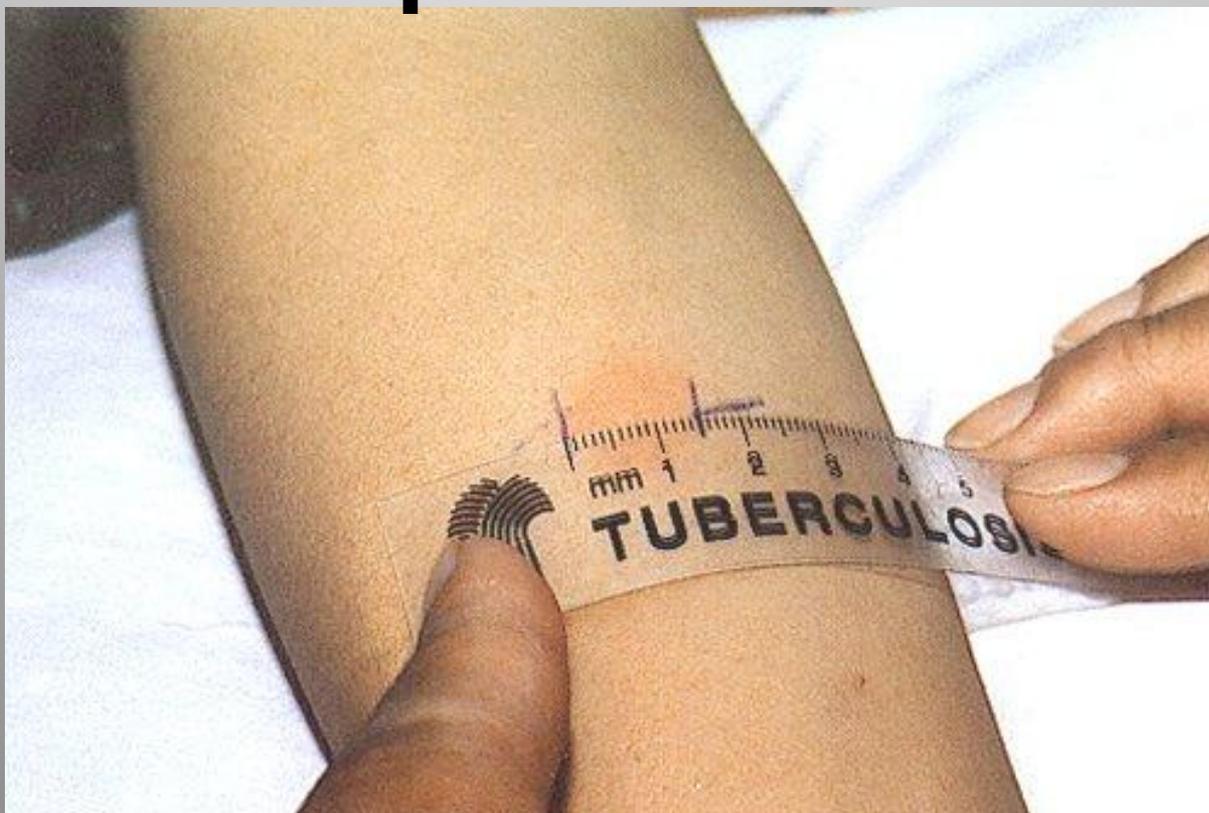
- **Для отбора подлежащих ревакцинации лиц**
- **Туберкулин вводят внутрикожно**
- **Внутрикожное введение туберкулина вызывает у инфицированных МБ лиц местную воспалительную реакцию в виде инфильтрата и покраснения**

# Реакция Манту



# Реакция Манту

## Оценивают результат через 72 час



# Реакция Манту

## Измерять нужно только уплотнение!!!



## **Реакция Манту**

**Отрицательная реакция: 0-1 мм**

**Сомнительная реакция: 2-4 мм**

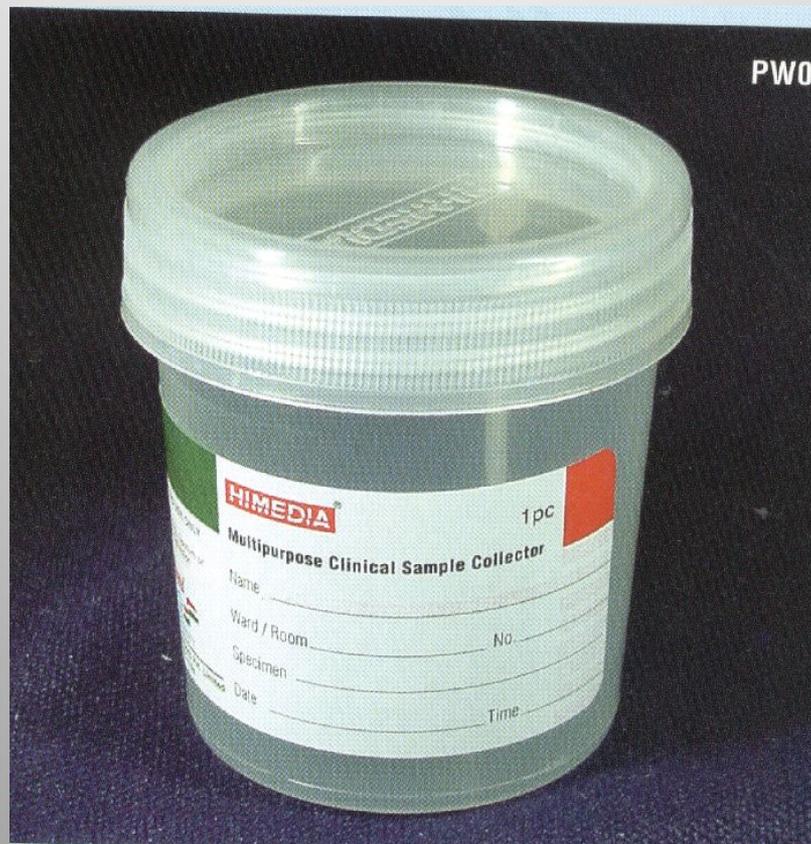
**Положительная реакция: 5 мм и более, слабо  
положительная: 5-9 мм, средней интенсивности:  
10-14 мм, выраженная: 15-16 мм**



# Диагностика туберкулеза

- **1.Микроскопия:**
  - Люминесцентная (флюорохромом аураминоом)
  - Световая (метод Прайса)
  - Окраска по Цилю-Нильсену
- **2.Культуральные методы:**
  - выращивание **3 недели и более**
  - чувствительность к ПТП
- **3. Кожно-аллергические пробы (Пирке и Манту)**
- **4. Молекулярно-биологические исследования:**
  - б) ПЦР
- **5. неспецифические тесты:**
  - а) Газожидкостная хроматография (на миколовые кислоты)

# Флаккон для сбора материала



# Чувствительность МБ к ПТП и АМП

- 1. **Стрептомицин** (блокирование синтеза белка на этапе элонгации)
- 2. **Тубазид, фтивазид, изоницид, ГИНК** (блокирование синтеза миколовых кислот)
- 3. **ПАСК** (нарушение синтеза фолиевой кислоты)
  
- **Препараты второго ряда:**
- **Циклосерин** (ингибитор синтеза пептидогликана)
- **Рифампицин** (блокирование транскрипции)

# ПТП

Группа	Название	Механизм действия
Аминогликозиды	Стрептомицин, гентамицин	Блок синтеза белка на этапе элонгации
циclosерины	циclosерин	Ингибитор синтеза пептидогликана
ГИНК	тубазид, фтивазид	Блок синтеза миколовой кислоты
ПАСК	ПАСК	Нарушение синтеза фолиевой кислоты
рифампицины	рифампицин	Блок транскрипции
фторхинолоны	ципрофлоксацин	Блок ДНК-гиразы
этамбутол	этамбутол	Блок синтеза компонентов клеточной стенки

# Патогенез

