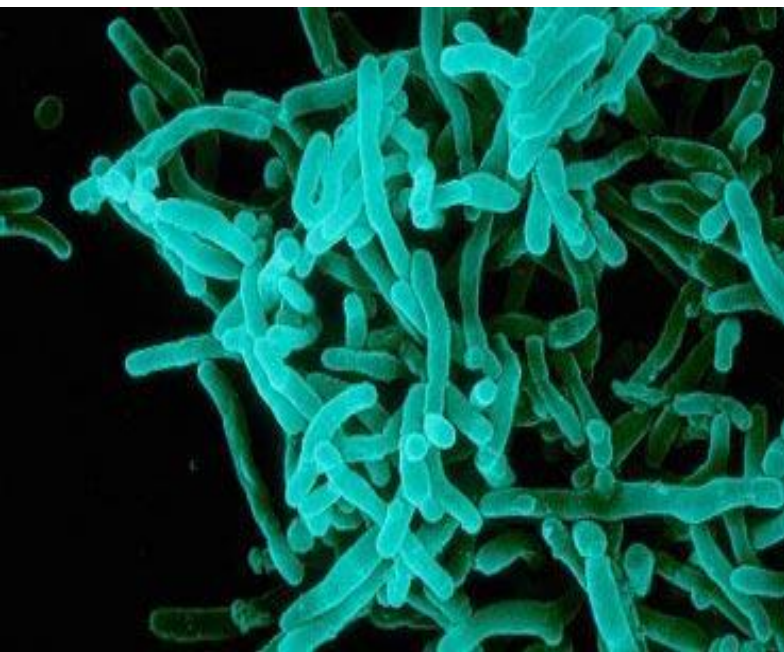


**Лекция №5**  
**Возбудители коклюша,**  
**дифтерии и туберкулеза.**  
**Методы их**  
**микробиологической**  
**диагностики.**



[www.opt-union.ru](http://www.opt-union.ru)



**Лектор: ассистент кафедры**  
**микробиологии,**  
**вирусологии и иммунологии**  
**, к.биол.н. Топол Инна**  
**Александровна**

# Немного из истории:

- Возбудитель дифтерии — *Corynebacterium diphtheria* — был обнаружен впервые в 1883 г. Э. Клебсом в срезах из пленки, полученной фтч из ротовой полости больных людей; выделен в чистой культуре в 1884 г. Ф. Леффлером.
- В 1888 г. Э. Ру и А. Иерсен обнаружили его способность продуцировать экзотоксин, играющий главную роль в этиологии и патогенезе дифтерии.
- Получение в 1892 г. антитоксической сыворотки Э. Берингом и использование ее с 1894 г. для лечения дифтерии позволило значительно снизить летальность. Успешное наступление на эту болезнь началось после 1923 г. в связи с разработкой Г. Рамоном метода получения дифтерийного анатоксина.

# Таксономия

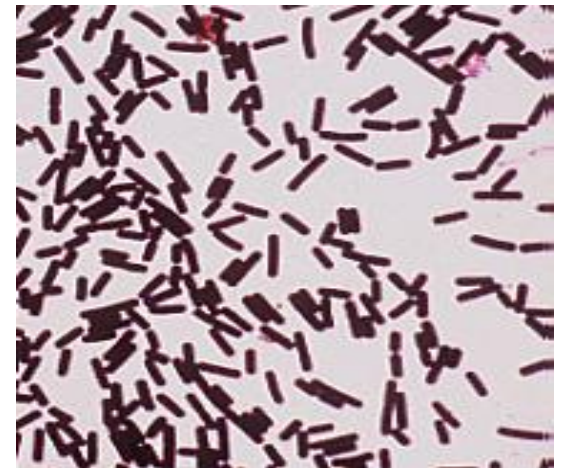
Семейство – Corynebacteriaceae

- Род – Corynebacterium (coryne – булава, bacterium – палочка)
- Вид – *C. diphtheriae* (пленка, перепонка), дифтероиды:

*C. pseudodiphthericum* (палочка Хофманна),

*C. xerosis*,

*C. ulcerans*.



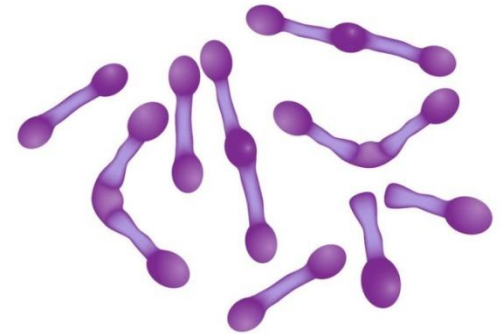
# Морфологические и тинкториальные свойства

Полиморфные тонкие, прямые или слегка изогнутые палочки. Располагаются под углом друг к другу в виде английских букв V, реже X.

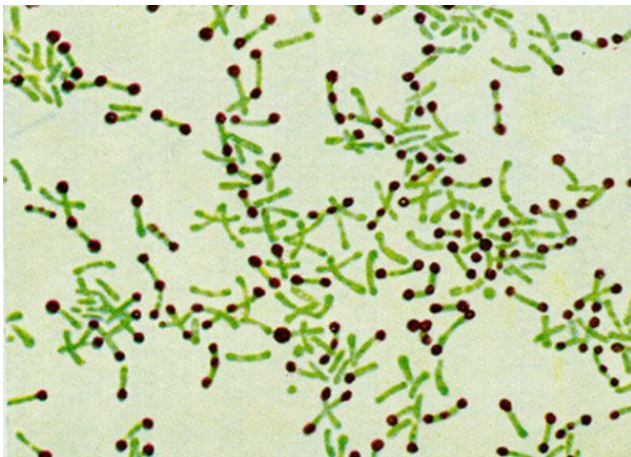
Не образуют спор, не имеют жгутиков, у многих штаммов выявляют микрокапсулу.

Характерная особенность - наличие на концах палочки зерен волютина (обуславливает булавовидную форму). По **Нейссеру**: цитоплазма **желтого** цвета, зерна волютина – **синего**.

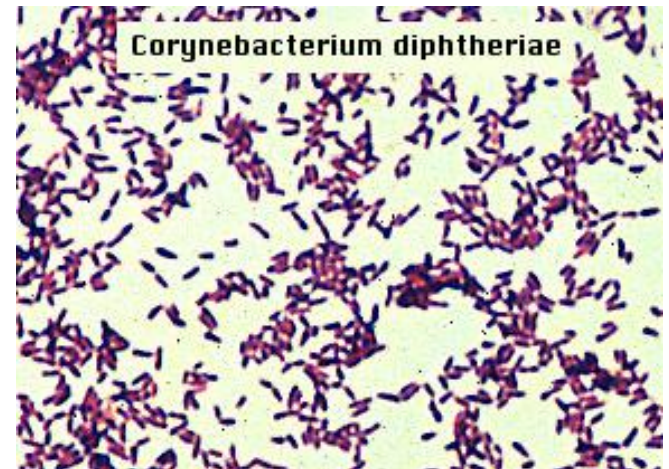
По **Граму** окрашивается **положительно**.



*Corynebacterium diphtheriae*



окраске по Леффлеру и



окраска по

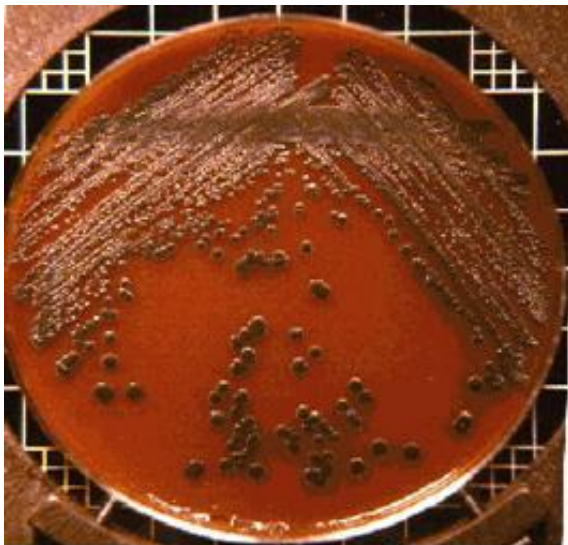
# Культуральные свойства

Факультативный анаэроб.

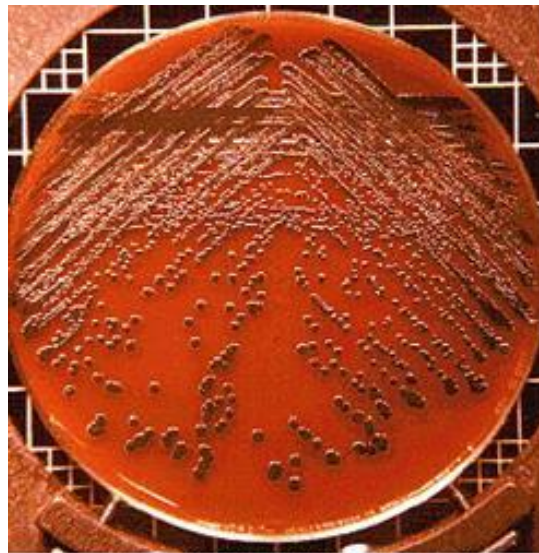
Температурный оптимум для роста 35-37°C (границы роста 15-40 °C), оптимальная рН 7,6-7,8.

Растет на специальных питательных средах с кровью и сывороткой (кровоной теллуритовый агар), на которой дифтерийная палочка по способности продуцировать гемолизин даёт колонии 3 типов:

- а) биовар *gravis*;
- б) биовара *mitis*;
- в) биовар *intermedius*.



*Corynebacterium diphtheriae, gravis*  
Chocolate tellurite agar



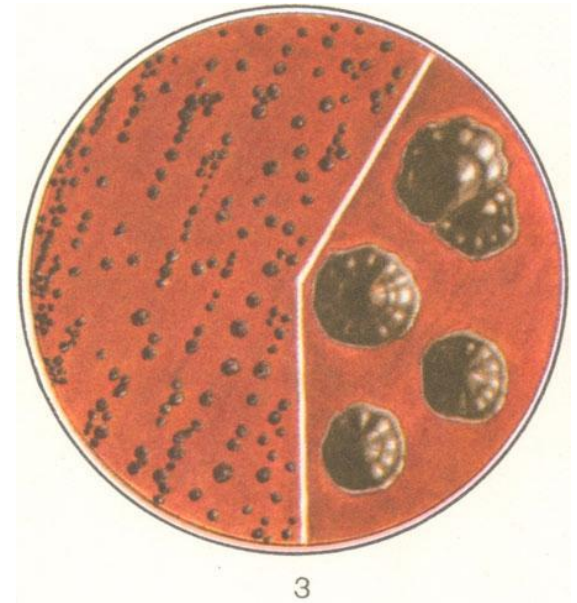
*Corynebacterium diphtheriae, mitis*  
Chocolate tellurite agar



*Corynebacterium diphtheriae, intermedius*  
Chocolate tellurite agar

# Биовар *gravis*

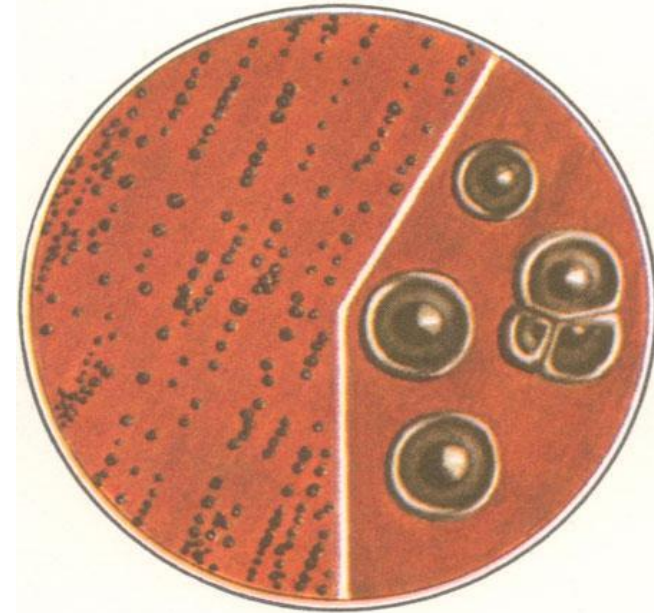
- Ферментирует глюкозу, мальтозу, крахмал, гликоген и декстрин;
- Восстанавливает нитраты;
- На средах с теллуритом – крупные сухие матовые плоские серо-черные колонии, приподнятые в центре, с радиальной исчерченностью и неровным краем (напоминают маргаритку);
- На жидкой среде – пленка, помутнение и крупнозернистый осадок;
- На кровяных средах – гемолиза ±;
- Обладает выраженными токсигенными свойствами;
- Выделяется от больных с тяжелой формой дифтерии, вызывает групповые вспышки.



*Колонии Corynebacterium diphtheriae: на рисунках слева — в натуральную величину, справа-колонии, увеличенные в 10 раз — биотип гравис на кровяном теллуритовом агаре (72-часовая культура).*

# Биовар *mitis*

- Ферментирует глюкозу, мальтозу, не сбраживает сахарозу, крахмал, гликоген и декстрин;
- Восстанавливает нитраты;
- На средах с теллуритом – мелкие гладкие блестящие полупрозрачные черные колонии с ровным краем;
- На жидкой среде – равномерное помутнение и порошкообразный осадок;
- На кровяных средах – зоны гемолиза;
- Малотоксичен;
- Вызывает легкую спорадическую заболеваемость.



4

*Колонии Corynebacterium diphtheriae: на рисунке слева — в натуральную величину, справа-колонии, увеличенные в 10 раз — биотип митис на кровяном теллуритовом агаре (72-часовая культура)*

# ***Биовар intermedius***

- По биохимическим и культуральным свойствам сходен с биоваром *gravis*;
- на средах с теллуритом – мелкие сухие матовые серо-черные колонии с неровным краем;
- на жидкой среде – помутнение с последующим образованием мелко-зернистого осадка;
- гемолиз на кровяных средах отсутствует.



# Факторы патогенности

- Пили и микрокапсула обеспечивают **адгезию** к эпителиоцитам миндалин, реже гортани, трахеи, полости носа, конъюнктивы глаза, вульвы;
- **колонизация** эпителиоцитов сопровождается развитием воспалительного процесса;
- гиалуронидаза, фибринолизин, нейраминидаза, гемолизин – **факторы инвазии**;
- микрокапсула – **антифагоцитарный фактор**;
- **корд-фактор** – нарушает дыхание в митохондриях и обладает антифагоцитарной активностью;
- **дифтерийный гистотоксин** – экзотоксин, главный фактор патогенности, обладает дермонекротическими и гемолитическими свойствами (синтезируют только *C. diphtheriae*, лизогенные тох -профагом).

# Методы обнаружения токсигенности дифтерийной палочки

- **Метод преципитации в геле.** Полоску стерильной фильтровальной бумаги смачивают антитоксической противодифтерийной сывороткой и наносят на поверхность плотной питательной среды в чашке Петри. Чашку подсушивают в термостате 15-20 минут. Испытуемые культуры засевают бляшками по обе стороны от полоски фильтровальной бумаги. Чашки с посевами инкубируют при 37°C, результаты учитывают через 24-48 часов. Результатом взаимодействия токсина и антитоксина (антитоксических антител) является образование в геле четкой линии преципитации.

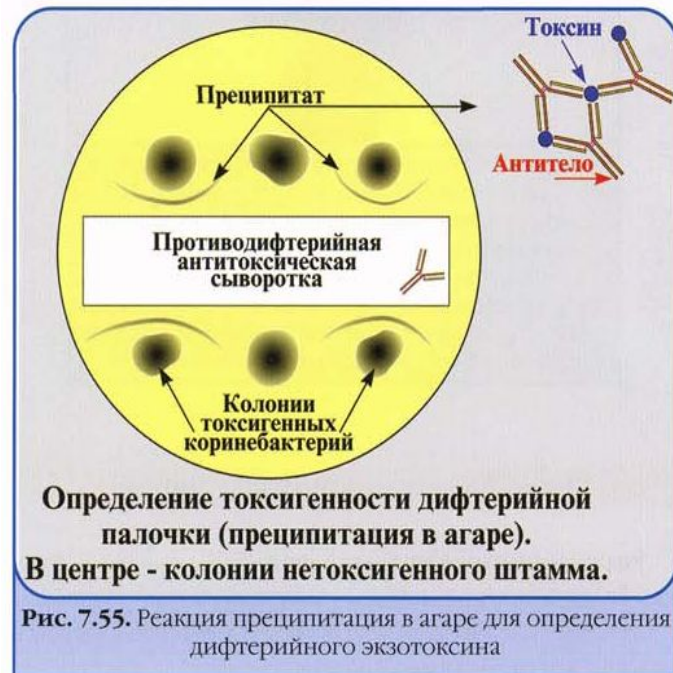
- **Биологические пробы на животных.** Внутрикожное заражение морских свинок фильтратом бульонной культуры дифтерийных бактерий вызывает у них некроз в месте введения. Наиболее характерным проявлением действия токсина является поражение надпочечников.

- **Заражение куриных эмбрионов** - дифтерийный токсин вызывает их гибель.

- **Заражение культур клеток** - дифтерийный токсин вызывает отчетливый цитопатический эффект.

- **Метод твердофазного иммуноферментного анализа** с использованием меченных пероксидазой антитоксинов.

- **Использование ДНК-зонда** для непосредственного обнаружения tox-оперона в хромосоме дифтерийных



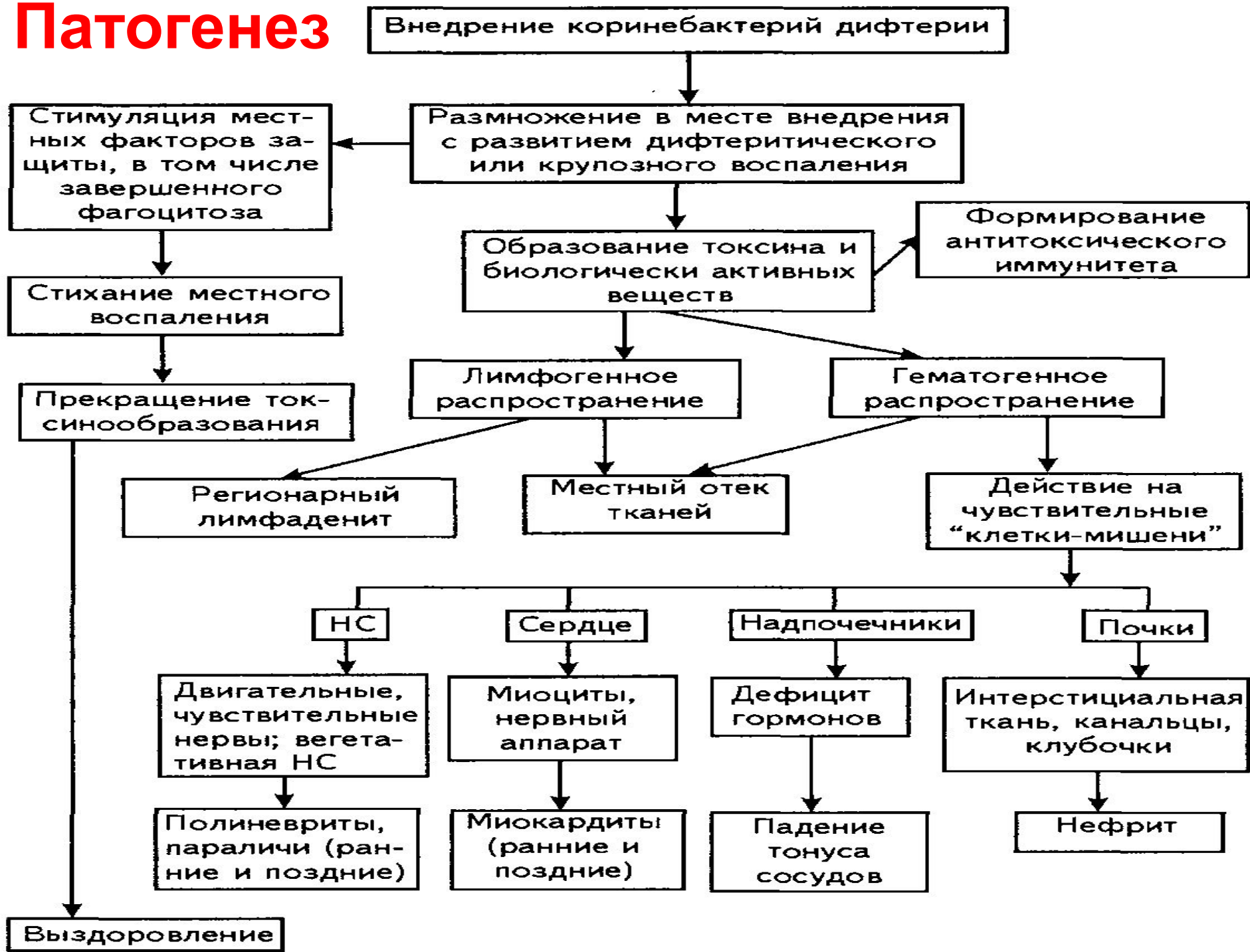
# Дифтерия

- это острое инфекционное заболевание преимущественно детского возраста, которое проявляется глубокой интоксикацией организма дифтерийным токсином и характерным фибринозным воспалением в месте локализации возбудителя. Название болезни происходит от греческого слова *diphtheria* — кожа, пленка, так как в месте размножения возбудителя образуется плотная, серовато-белого цвета пленка.

# Эпидемиология

- **Источник инфекции** – больной человек или бактерионоситель.
- **Механизмы и пути передачи инфекции:**
  1. **Аэрогенный** (пути – воздушно-капельный и воздушно-пылевой);
  2. **Контактный** (путь – непрямой контактный);
  3. **Фекально-оральный** (путь – алиментарный).
- **Входные ворота:** слизистые оболочки носа, зева, гортани, трахеи, бронхов, конъюнктивы, наружных половых органов, раневая поверхность.  
Инкубационный период – 2 -10 дней.

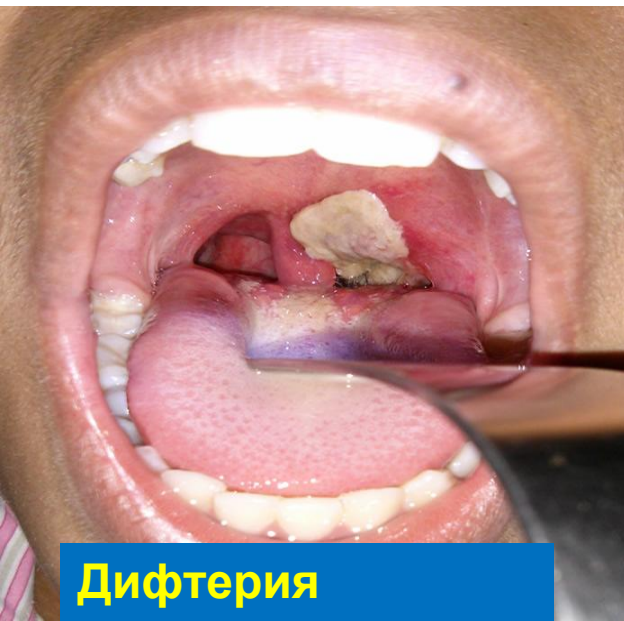
# Патогенез





Дифтерия: отек подкожной клетчатки шеи («бычья» шея).

# Дифтерия



Дифтерия

## Дифтерия носа



- При дифтерии носа на коже вокруг ноздри и верхней губе может отмечаться шелушение, а на слизистой носа — корки или пленчатый налет. При пленчатой форме у детей младшего возраста появляется сопение вследствие набухания слизистой оболочки носа.

# Микробиологическая диагностика

*Исследуемый материал* – слизь из зева и носа, пленки с миндалин, раневое отделяемое, кровь.

**1. Бактериоскопический метод.**

**2. Бактериологический метод (основной).**

***Определение токсигенности *C. diphtheriae*:***

- биологическая проба на животных – внутрикожное введение морским свинкам культуры дифтерийной палочки – некроз в месте введения, последующая гибель животного;
- заражение куриных эмбрионов (гибель);
- внесение в культуру клеток (ЦПД);
- ИФА;
- ДНК-зонды для обнаружения tox -оперона в геноме;
- РП в агаре.

**3. Серодиагностика** – РПГА, ИФА, РИА, реакция ко-агглютинации, проба Шика.

**4. Экспресс-диагностика** – РИФ, ИФА, РПГА, реакция ко-агглютинации.

**5. Молекулярно-биологический метод** – ПЦР (обнаружение tox -гена).

# Специфическая профилактика

Действующее начало всех вакцин – **дифтерийный анатоксин** (дифтерийный гистотоксин, утративший токсичность, но сохранивший антигенные свойства в результате обработки формалином при 37-40°C в течение 3 недель:

- **АД** – адсорбированный дифтерийный анатоксин
- **АДС** – адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин
- **АДС-М анатоксин**  
*-вакцина для профилактики дифтерии и столбняка уменьшенным содержанием антигенов*
- **АД-М анатоксин**  
*вакцина для профилактики дифтерии с уменьшенным содержанием антигенов*
- **Имовакс Д.Т. Адюльт**  
*вакцина для профилактики дифтерии и столбняка, аналог АДС-М (Aventis Pasteur, Франция)*
- **ДТ Вакс**  
*вакцина для профилактики дифтерии и столбняка, аналог АДС*





# Специфическая профилактика

- **ТетраАкт-ХИБ**

Адсорбированная вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша и гемофильной инфекции типа b (Франция)

- **Тританрикс**

вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В (СмитКляйн Бичем, Бельгия)

- **Тетракок 05**

вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита (Aventis Pasteur, Франция)

**Инфанрикс**

бесклеточная вакцина для профилактики коклюша, дифтерии и столбняка (Бельгия)

- **Пентаксим**

Вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированная.

- **АКДС** – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина



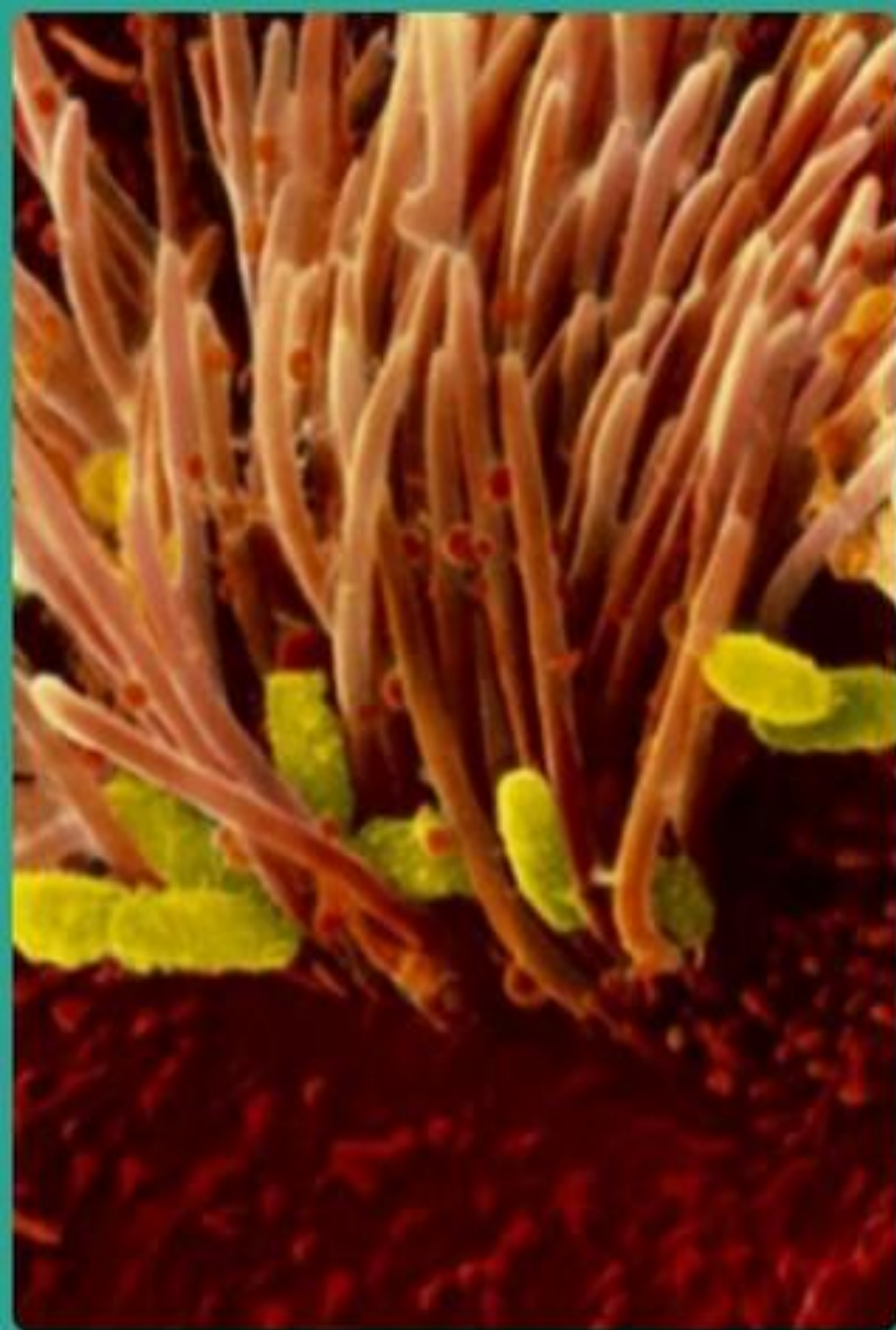
# Этиотропная терапия

- антитоксическая сыворотка (её введение необходимо начинать **как можно раньше**, пока токсин не связался с тканью миокарда и нервной системы),
- антибиотики ( $\beta$ -лактамы, тетрациклины, хинолоны; носителей санитируют эритромицином).

Выписка из стационара возможна после двукратного отрицательного бактериологического исследования.

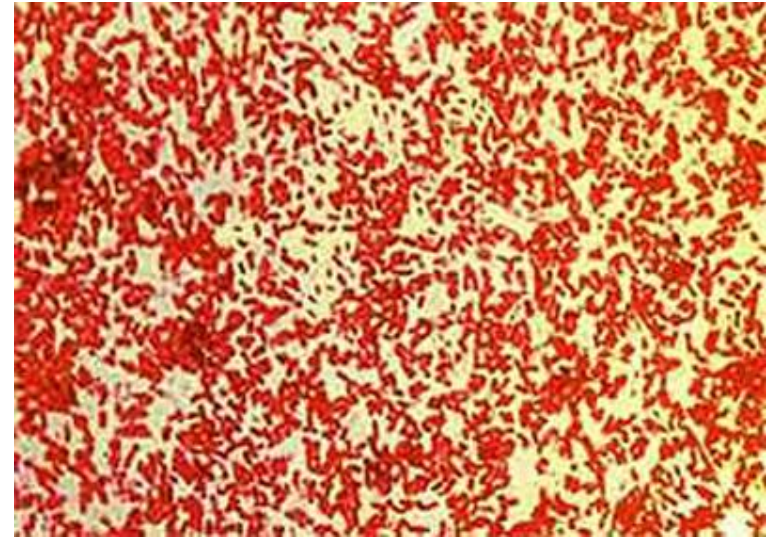
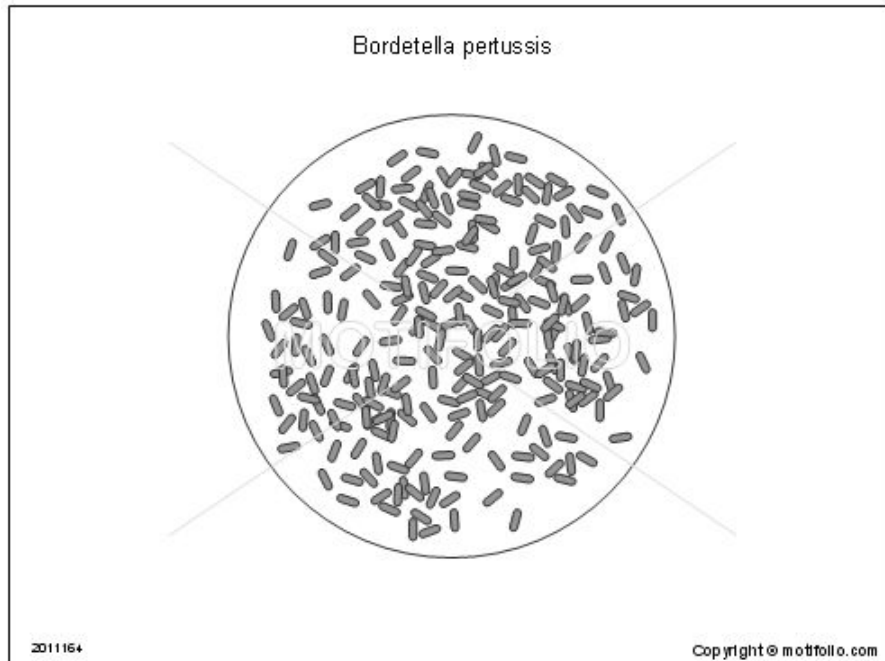


Возбудитель  
коклюша -  
коклюшная  
палочка



# Таксономия

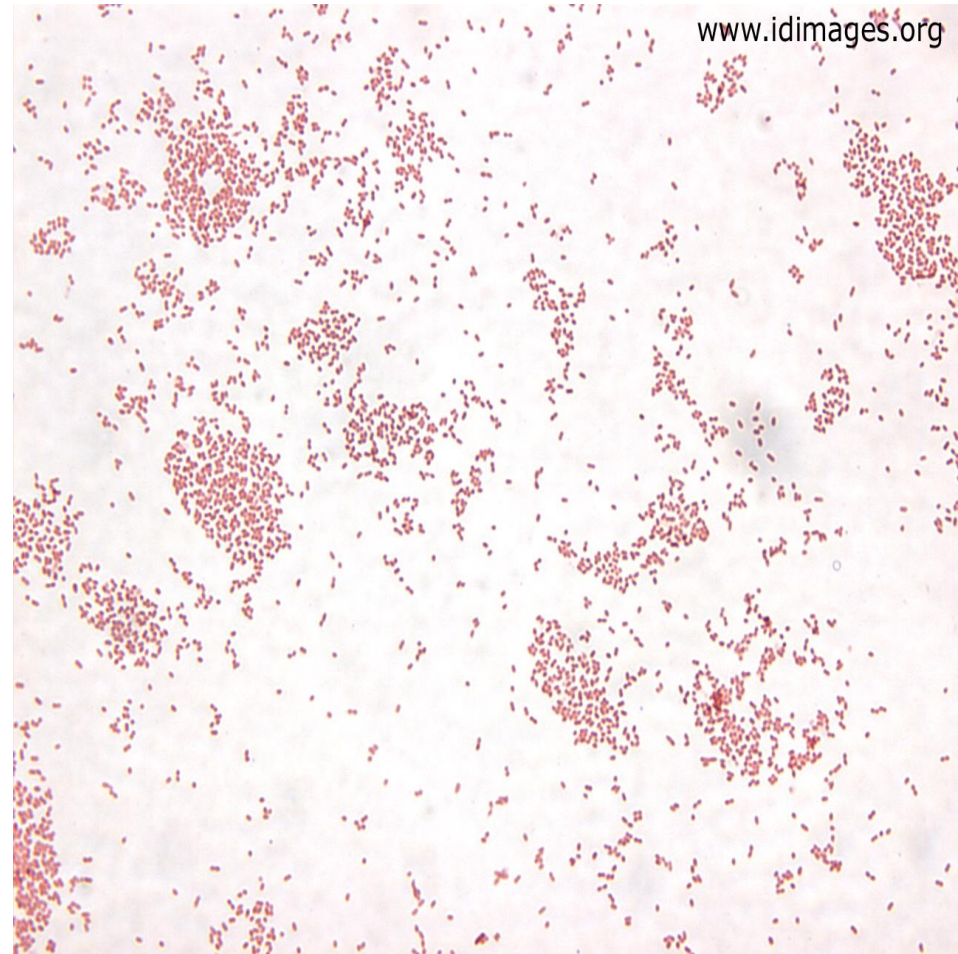
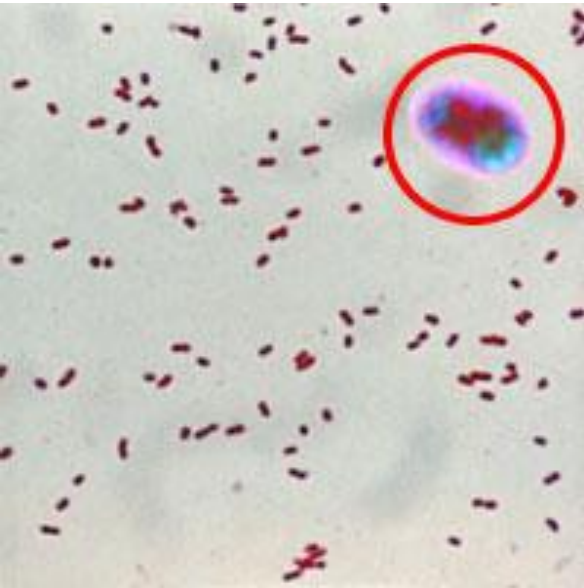
Возбудители коклюша и паракоклюша относятся к **отделу Gracilicutes**, **семейству Alcaligenaceae**, **роду Bordetella**, **вид Bordetella pertussis** (палочка Борде-Жангу, возбудитель коклюша) и **вид Bordetella parapertussis** (возбудитель паракоклюша).



Возбудитель – *Bordetella pertussis* - впервые был обнаружен в 1900 г. в мазках из мокроты ребенка и затем выделен в чистой культуре в 1906 г. Ж. Борде и О. Жангу. Впоследствии возбудитель получил название палочка Борде-Жангу.

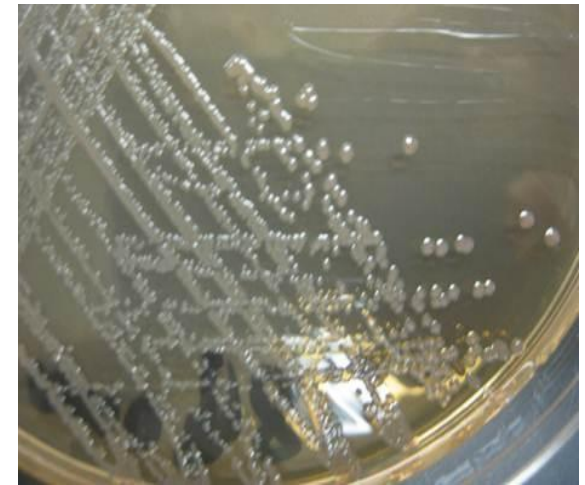
# Морфология

Коклюшные палочки являются **грамотрицательными**. Окрашиваются по Граму в розовый или красный цвет. Бордетелла неподвижна, по размеру напоминает короткую палочку коковидной формы, концы закруглены, длина составляет 0,5 — 2 мкм, не образуют спор, в мазках располагаются отдельно, реже — попарно, образуют капсулу, обеспечивающую защиту микроба от фагоцитоза. Паракокклюшная палочка более крупная.



# Культуральные и биохимические свойства

**Строгий аэроб.** Оптимальная температура культивирования 37°C. *V. pertussis* очень медленно растет только на специальных питательных средах, например, на среде Борде — Жангу (картофельно-глицериновый агар с добавлением крови), образуя колонии, похожие на капельки ртути. Характерна S-R-трансформация. Расщепляют глюкозу и лактозу до кислоты без газа. Бордетеллы являются аэробами, культивируются на специальных питательных средах: картофельно-глицериновом агаре с 20—25% крови человека (**среда Борде—Жангу**) и **казеиново-угольном агаре** (КУА).



Для подавления роста сопутствующей флоры к средам добавляется пенициллин. Коклюшные и паракоклюшные бактерии на среде Борде—Жангу образуют мелкие блестящие выпуклые колонии, напоминающие капельки ртути и серовато-кремового цвета колонии на КУА. Оба вида бактерий обладают гемолитическими



# Антигенная структура бордетелл

Выделяют **14 агглютиногенов**, являющихся поверхностными термолабильными капсульными К-антигенами (К-АГ), которые принято называть факторами.

**Фактор 7** является общим для всех бордетелл - **родоспецифический АГ**.

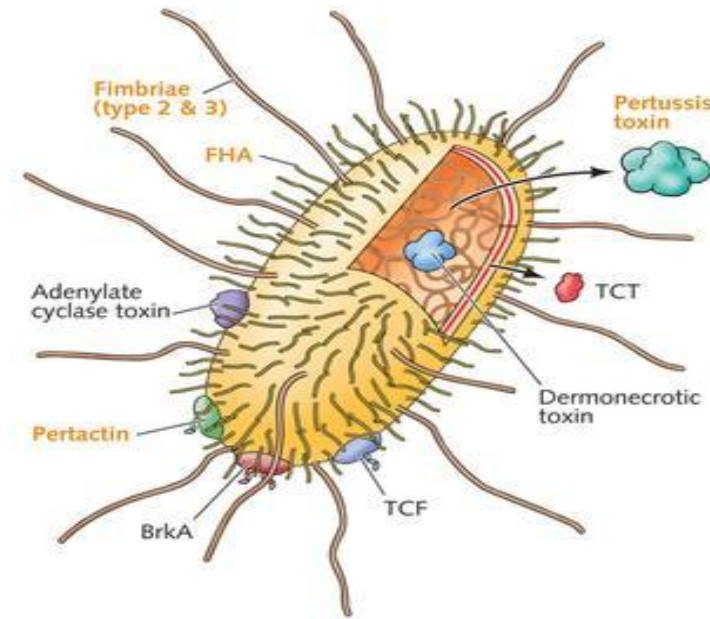
**Фактор 1** - **видоспецифический АГ**

*B. pertussis*,

**фактор 14** - **видоспецифический АГ**

для *B. parapertussis*,

**фактор 12** является основным у *B. bronchiseptica*. Их выявляют в реакции агглютинации с монорецепторными сыворотками.



Бактерии рода *Bordetella* также имеют соматический термостабильный **родоспецифический O-антиген**, обнаруживаемый у вирулентных S-форм бордетелл всех видов.

Таблица 1. Факторы вирулентности *B. pertussis*

Фактор вирулентности	Механизм действия
Филаментозный гемагглютинин (FHA)	Способствует прикреплению к респираторному эпителию
Пертактин (PRN)	Способствует соединению с реснитчатыми респираторными клетками
Агглютиногены фимбрий (Fim)	Факторы адгезии
Фактор А резистентности бордетеллы к уничтожению (BrkA)	Резистентность к системе комплемента
Трахеальный колонизационный фактор (TCF)	Адгезин в трахее
Vag8	Белок наружной мембраны
Коклюшный токсин (PT)	Стимулирует лимфоцитоз
Аденилатциклазный токсин (ACT)	Действует как противовоспалительный и антифагоцитарный фактор во время инфекции
Трахеальный цитотоксин	Повреждение тканей дыхательных путей
Дермонекротический токсин	
Липополисахарид (LPS)	Эндотоксин



# Факторы патогенности

**Коклюшный токсин** – термостабильный белок, состоящий из 2-х субъединиц А и В, стимулирует лимфоцитоз, оказывает нейротоксическое действие

**Термостабильный эндотоксин (липополисахарид)** стимулирует воспаление.

**Аденилатциклаза** – полипептид, который повышает концентрацию цАМФ в различных клетках, включая макрофаги и нейтрофилы, что подавляет их активность. Также обладает гемагглютинирующим действием.

**Филаментозный гемагглютинин** является одним из компонентов наружной оболочки бактериальной клетки. Способствует прикреплению микроорганизмов к эпителиальным клеткам дыхательных путей.

# Факторы патогенности

**Дерматонекротоксин** и **цитотоксин** повреждают ткани.

**Трахеальный цитотоксин** – структурный элемент пептидогликана клеточной стенки. Активирует макрофаги с выделением провоспалительных цитокинов. Воспаление приводит к повреждению эпителиального слоя. Обладает таким свойством, как пирогенность.

**Гистамин-сенсibiliзирующий фактор** повышает восприимчивость тканей к повреждающему действию гистамина.

**Пертактин** и **волокнистый гемагглютинин** способствуют слипанию бактерий с мерцательным эпителием дыхательных путей.

**Микроворсинки** способствуют слипанию бактерий с мерцательным эпителием дыхательных путей.

# Эпидемиология

- В естественных условиях к коклюшу восприимчив **только человек**.
- **Источник инфекции** при коклюше и паракоклюше – **больной человек** типичной или стертой формой, особенно в период до появления спазматического кашля или **бактерионоситель**.
- **Путь передачи** возбудителя – **воздушно-капельный**. Бордетеллы обладают специфическим **тропизмом** к реснитчатому эпителию респираторного тракта хозяина. К инфекции восприимчивы люди всех возрастов, но более всего дети от 1 года до 10 лет.
- Наиболее тяжело коклюш протекает у детей первого года жизни

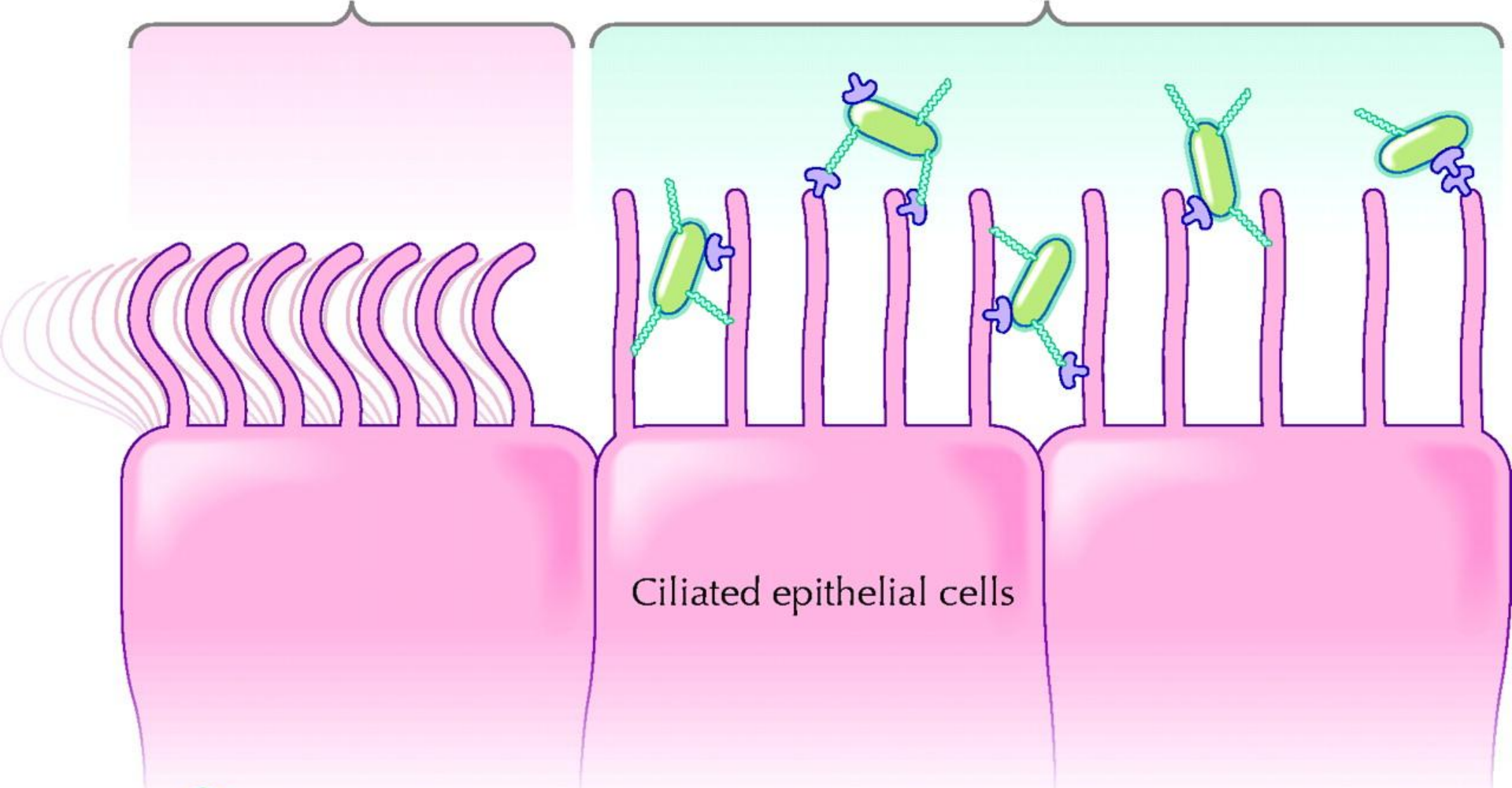
# Патогенез

- **Входные ворота** - слизистые оболочки гортани, трахеи, бронхов. Бордетеллы не проникают внутрь клетки (неинвазивные микробы) и не поступают в кровь.
- **Первая стадия** – адгезия возбудителя на поверхности клеток.
- **Вторая стадия** – местное повреждение тканей токсинами микроба. Возбудитель размножается на поверхности клеток эпителия, обуславливая развитие воспалительных катаральных явлений и возникновение очагов некроза. В более низкие отделы (мелкие бронхи, бронхиолы, альвеолы) возбудитель распространяется бронхогенным путем. Бактериемии при коклюше не бывает.
- **Третья стадия** – стадия системных проявлений. Следствием некротических поражений является постоянное раздражение рецепторов афферентных волокон блуждающего нерва; возбуждение передается в область кашлевого центра, где формируется стационарный очаг возбуждения. В результате развивается основной симптомокомплекс коклюша – приступы судорожного кашля.


Respiratory tract lumen


Normal ciliary movement

Ciliary stasis



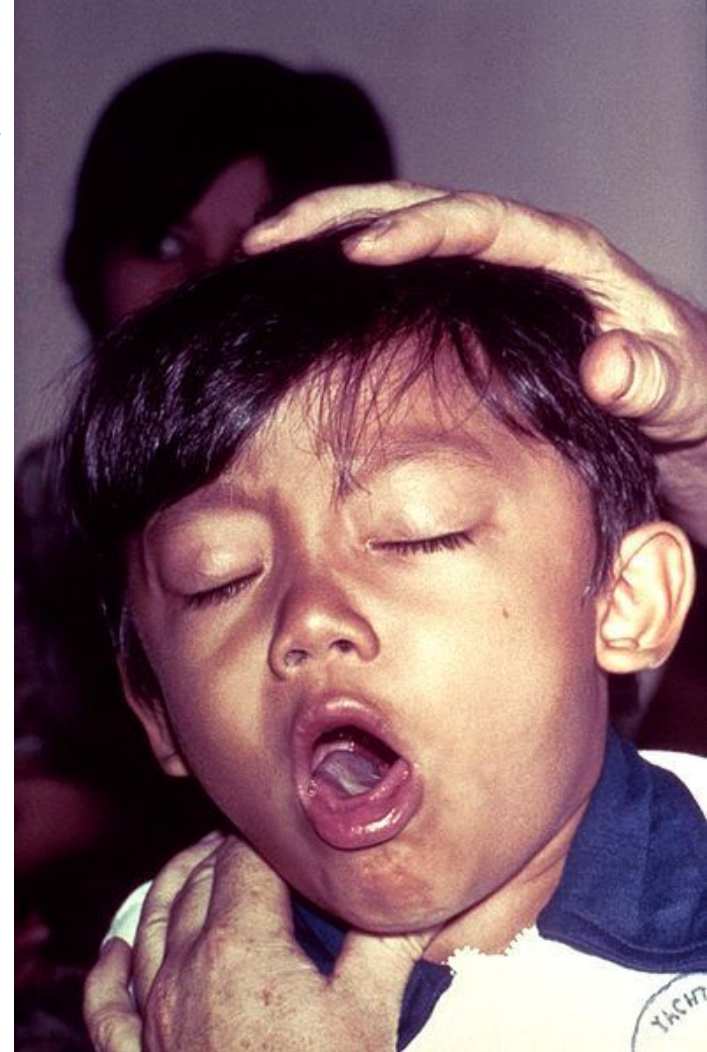
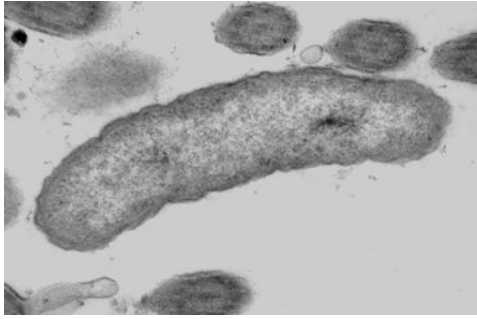
Ciliated epithelial cells

 *Bordetella pertussis* bacterium

 Filamentous hemagglutinin

 Pertussis toxin

*This is an electron micrograph of Bordetella pertussis, the bacteria which causes "whooping cough» - «кричащий кашель» -*  
**КОКЛЮШ**



# КОКЛЮШ

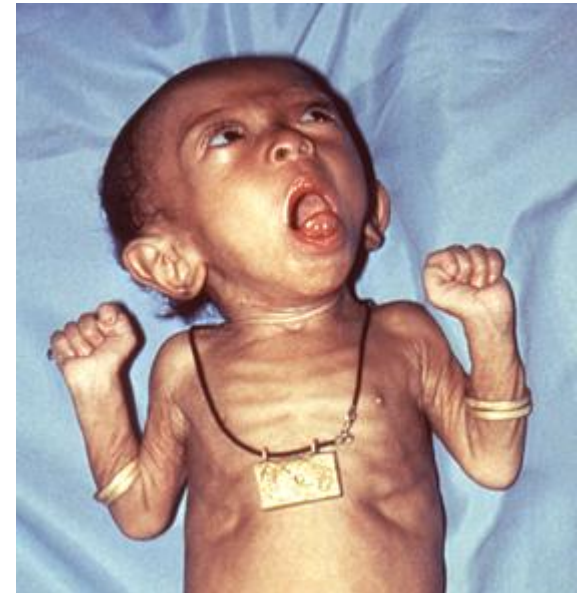
Коклюшный токсин блокирует связанные с  $\beta 2$ -рецепторами бронхов G-белки, мешая работать симпатической нервной системе и вызывая спазм (за счет усиления парасимпатических влияний).

# Клинические проявления

## Коклюша

- Катаральная стадия (1 – 2 недели):
  - гриппоподобное состояние
  - слабый, но упорный кашель
- Пароксизмальная стадия (2 – 4 недели):
  - спастический кашель
  - частая рвота
  - угнетение сознания
- Стадия выздоровления (4 – 6 недель):
  - постепенное исчезновение симптомов коклюша

В настоящее время преобладают (95%) умеренно выраженные и стертые формы заболевания



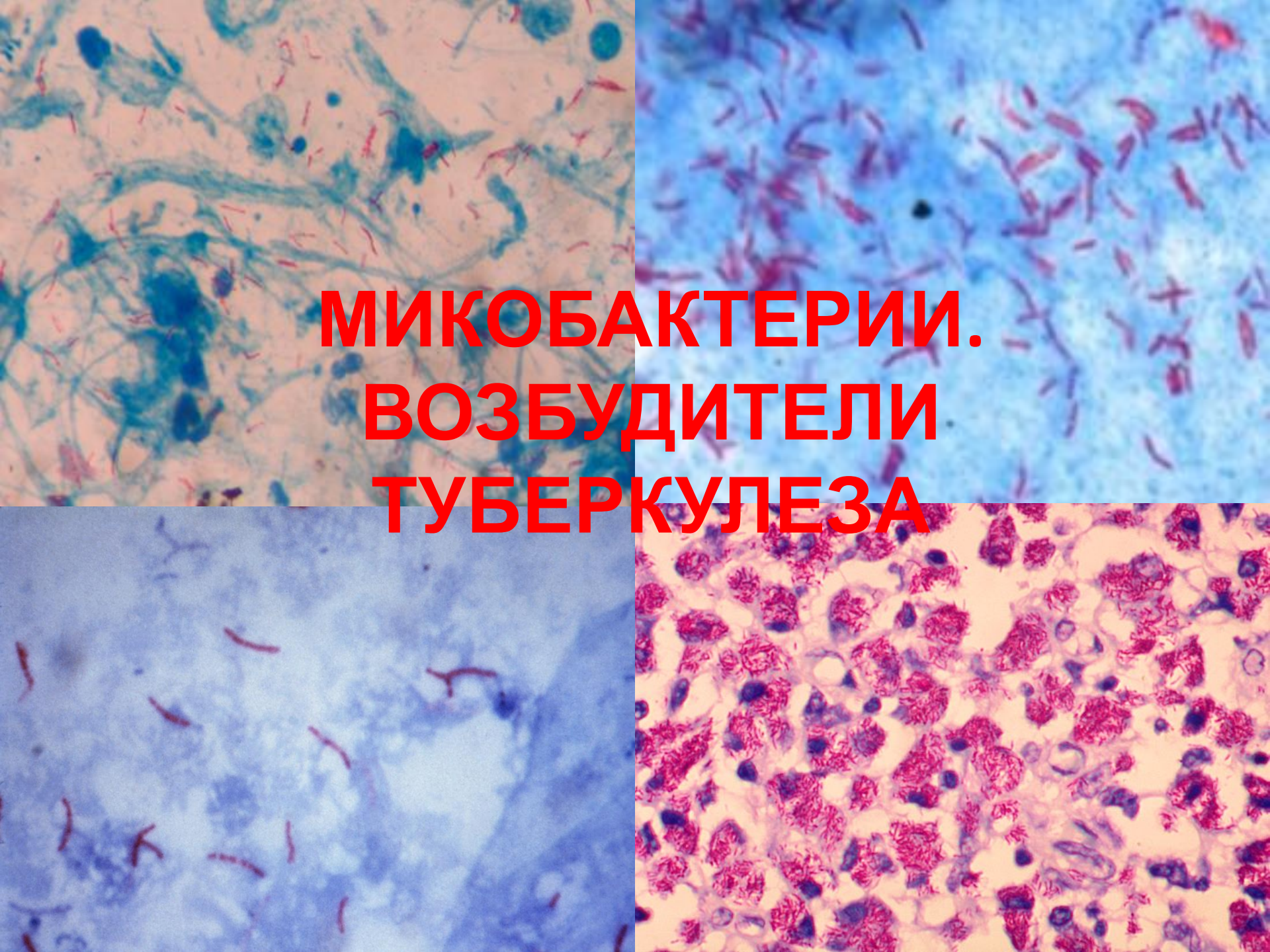
# Лабораторная диагностика

- **Основной метод - бактериологический.** Для выделения чистой культуры в качестве материала используют слизь с задней стенки глотки, которую высевают на КУА или среду Борде-Жангу. Материал берут с помощью клювовидного (через рот) или прямого (через нос) тампона с задней стенки глотки. Посев также может быть сделан **методом “кашлевых пластинок”** (во время кашля ко рту больного на расстоянии 8-10 см подносят открытую чашку с питательной средой). Выросшую культуру идентифицируют по культуральным, биохимическим и антигенным свойствам.
- В качестве ускоренного применяют **иммунофлуоресцентный метод – РИФ** с материалом из зева больного и флюоресцентной сывороткой (позволяет получить ответ через 4-5 часов после взятия материала).
- **Серологические методы** (реакция агглютинации, непрямой гемагглютинации, связывания комплемента) используют как вспомогательные при выявлении атипичных форм, а также для ретроспективной диагностики, поскольку антитела к возбудителю появляются не ранее третьей недели заболевания.



# Специфическая профилактика и лечение

- **Для специфической профилактики** коклюша используют адсорбированную коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакцину (АКДС), где коклюшный компонент представлен **убитыми** коклюшными бактериями.
- **Для лечения** применяют антибиотики (гентамицин, ампициллин, эритромицин, тетрациклин), которые эффективны в катаральном периоде и не эффективны в судорожном периоде заболевания.

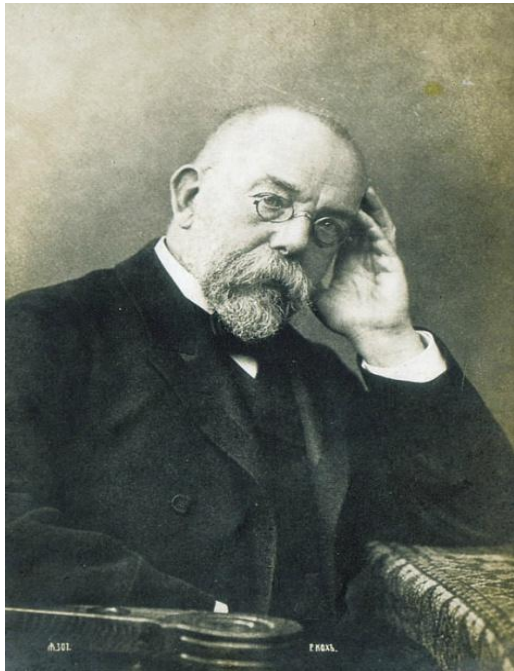


**МИКОБАКТЕРИИ.  
ВОЗБУДИТЕЛИ  
ТУБЕРКУЛЕЗА**

## **Из истории:**

С глубокой древности это заболевание было известно под названиями чахотка, бугорчатка, золотуха из-за характерных клинических признаков. Впервые отделил “чахотку” от других легочных заболеваний Рене Лаэннек в 1819 г., он ввел термин “туберкулез” (от лат. tuberculum – бугорок, отсюда синоним - бугорчатка).

В 1882 г. Р. Кох обнаружил возбудителя туберкулеза и получил чистую культуру на сывороточной среде (палочка или бацилла Коха). В 1890 г. Р. Кох получил туберкулин (“водно-глицериновую вытяжку туберкулезных культур”). В 1911 г. Р. Кох за открытие возбудителя туберкулеза был удостоен Нобелевской премии.



**Р. Кох (1843—1910) –  
лауреат Нобелевской  
премии**

Наука о туберкулезе – **фтизиатрия** (от греч. phthisis – истощение, чахотка, увядание). Анг. врач Мортон автор первой монографии «Фтизиология или трактат о чахотке» (1689 г).

“Современная клиническая бактериология начинается с открытия туберкулезной бациллы (1882 г) Р.Кохом” (Габричевский Г.Н.).

### **Возбудители туберкулеза:**

*M. tuberculosis* (бацилла Коха)

*M. africanum*

*M. bovis*

*M. avium*

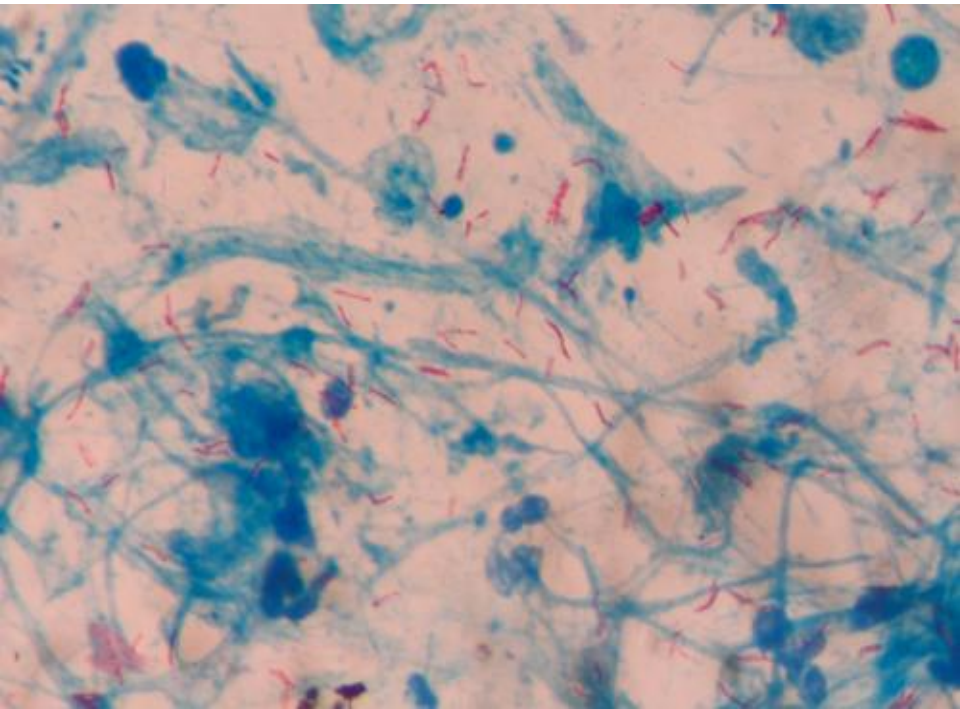
# Таксономия микобактерий

- Отдел Firmicutes
- Порядок: Actinomycetales
- Семейство Mycobacteriaceae
- Род Mycobacterium
- Виды: *M. tuberculosis* (tuberculum – бугорок)
- *M. bovis*
- *M. leprae*
- *M. kansasii*
- *M. xenopi*
- *M. ulcerans*

# Морфология и тинкториальные

## свойства

- Палочки, слегка изогнутые, размером  $0,3-0,6 * 1,0-4,0$  мкм. **Грамположительные.** Окрашиваются по методу Циля-Нильсена в красный цвет. Характерен выраженный полиморфизм. В основном они имеют форму длинных тонких (*M. tuberculosis*, *M. africanum*) или коротких и толстых (*M. bovis*) палочек с зернистой цитоплазмой, содержащей от 2 до 12 зерен различной величины (зерна метафосфатов – зерна Муха). Иногда они образуют нитевидные структуры, напоминающие мицелий грибов, что и послужило основанием для их названия (*mykes* - гриб и *bacterium* - бактерия). Неподвижные. Спор не образуют. Имеют микрокапсулу.



В клеточной стенке содержится большое количество липидов (миколовая кислота и липоиды – до 40% от сухого веса), что определяет следующие свойства:

**КИСЛОТОУСТОЙЧИВОСТЬ** (5-10% кислоты), устойчивость к щелочам и спирту, к высушиванию, УФ, дез. средствам.

Вызывают сенсibilизацию организма

# культуральные свойства

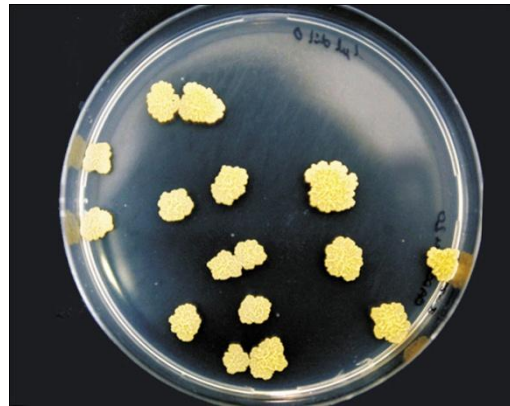
Яичная среда  
Левенштейна-Йенсена



- Облигатные аэробы. Оптимальная температура роста 37-38°C. Оптимальное значение pH=6,8-7,2.
- Размножение их происходит очень медленно, время генерации – 14–16 ч. Это связано с выраженной гидрофобностью, которая обусловлена высоким содержанием липидов. Это затрудняет поставку питательных веществ в клетку, что снижает метаболическую активность клетки. Видимый рост на средах – 21–28 дней.
- Микобактерии требовательны к питательным средам. Факторы роста – глицерин, аминокислоты. Растут на картофельно-глицериновых, яично-глицериновых и синтетических средах. Во все эти среды добавляют вещества, которые ингибируют рост контаминирующей флоры - красители (малахитовый зеленый) и антибиотики, не действующие на микобактерии.
- На плотных питательных средах образуются характерные колонии: морщинистые, сухие, с неровными краями, не сливаются друг с другом (напоминают **цветную капусту**).
- В жидких средах растут в виде пленки. Пленка сначала нежная, сухая, со временем утолщается, становится бугристо-морщинистой с желтоватым оттенком. Среда при этом непрозрачная.

## Элективные питательные среды для микобактерий:

-яичные среды  
Левенштейна-Йенсена,  
-глицериновые среды;  
-картофельные среды с  
желчью;  
-полусинтетическая среда  
Школьниковой;  
-синтетические среды  
Сотона, Дюбо.





Электроннограмма ультратонкого среза клетки *M. tuberculosis*, делящейся путём формирования перегородки деления с последующим расхождением клеток.

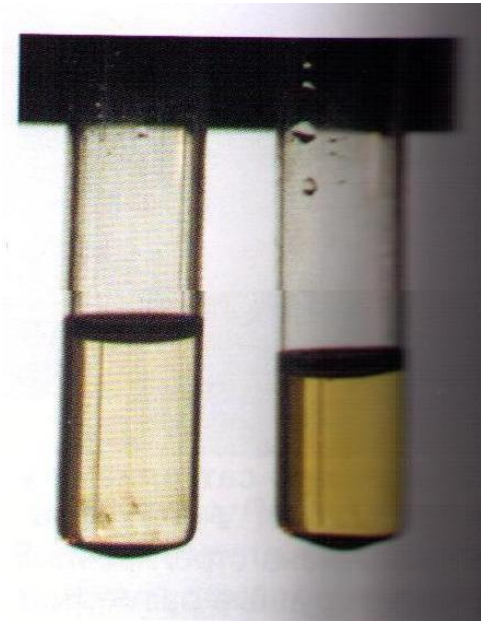
# Формы сохранения жизнеспособности в макроорганизме

- Микобактерии туберкулеза, поглощённые макрофагами в процессе фагоцитоза, сохраняют свою жизнеспособность длительное время и могут вызывать заболевание после нескольких лет бессимптомного существования.
- Микобактерии туберкулеза могут образовывать L-формы, имеющие сниженный уровень метаболизма и ослабленную вирулентность. L-формы могут длительное время персистировать (сохраняться) в организме и индуцировать (вызывать) противотуберкулёзный (нестерильный) иммунитет.
- Микобактерии туберкулеза могут существовать в виде очень мелких фильтрующихся форм, которые выделяются у больных, длительно принимавших противотуберкулёзные препараты.



# Биохимическая активность

- *M. tuberculosis* **обладает** каталазной активностью, уреазой, никотинами니다зой, **восстанавливает** нитраты, **накапливает** в среде ниацин (ниациновый тест Конно – среда желтеет).
- *M. bovis* тоже **обладает** уреазой, **но не восстанавливает** нитраты, **не продуцирует** никотинами니다зу и **не накапливает** в среде ниацин.



# Факторы патогенности

**Токсины.** Токсическими свойствами обладают химические компоненты клетки: туберкулопротеин, липидные фракции, корд-фактор (высокотоксичен).

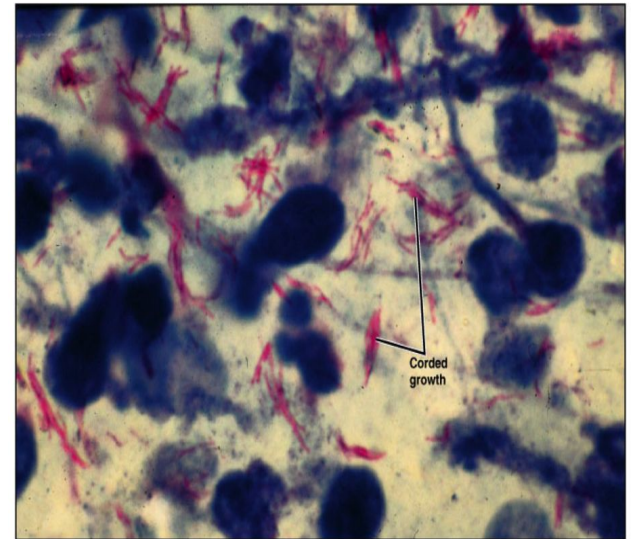
**Ферменты:** лецитиназа, каталаза, пероксидаза.

**Структурные и химические компоненты клетки:**

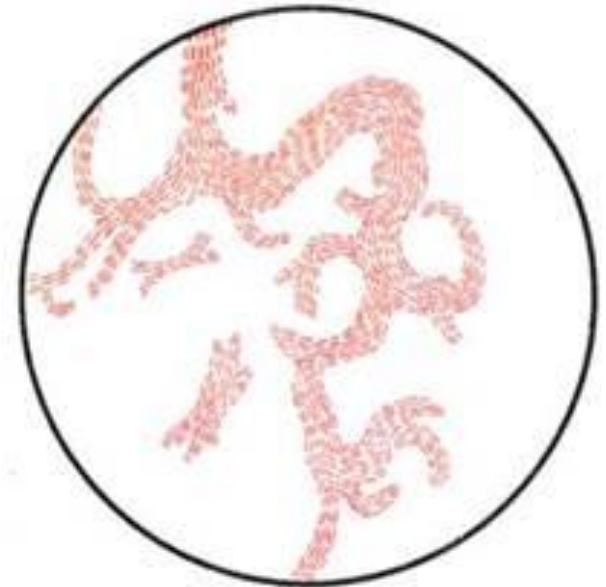
- ✓ Миколовая кислота – склеивает микобактерии, образует клетки Пирогова-Лангханса;
- ✓ Корд-фактор – токсическое действие на ткани, блокирует окислительное фосфорилирование на митохондриях, защищает от фагоцитоза, подавляет миграцию лейкоцитов;
- ✓ Липиды (фосфатидный фактор, фтионовая кислота, мураминдипептид, воск Д) и полисахариды - образование эпителиоидных клеток, специфические гранулематозные изменения в тканях;
- ✓ Туберкулопротеин – развитие ГЗТ.

# Метод микрокультур Прайса

- Для экспресс-диагностики используют метод микрокультивирования на стеклах в жидкой среде (**метод микрокультур Прайса**), при котором через 48-72 часа отмечается рост микобактерий в виде переплетенных девичьих “кос” или “жгутов” благодаря корд-фактору (англ. cord - жгут, веревка).



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



# *Резистентность*

- Устойчивы к кислотам, щелочам, спиртам, высушиванию (в высохшей мокроте до 2 месяцев).
- Рассеянный солнечный свет - 8-10 суток, прямой – 5 минут.
- На белье, книгах – свыше 3 месяцев; в воде – более 1 года; в почве – до 6 месяцев; в желудочном соке – 6 месяцев; в масле – 10 месяцев.
- Выдерживают температуру жидкого азота ( $-190^{\circ}\text{C}$ ), при кипячении погибает через 5-7 минут,  $50^{\circ}\text{C}$  – 12 часов.
- 5% карболовая кислота, 1:1000 сулема – 1 сутки, 10% формалин – 12 часов, 5% фенол – 6 часов, 0,05% бензилхлорфенол – 15 минут.
- Губительно действуют стрептомицин, рифампицин, тубазид, фтивазид, ПАСК.

# Эпидемиология

Туберкулез распространен повсеместно. Основной **источник инфекции** - **больной человек** и больные животные (крупный рогатый скот, верблюды, свиньи, козы и овцы).

Основной **механизм** заражения – **аэрогенный**.

**Пути передачи** возбудителя - **воздушно-капельный** и **воздушно-пылевой**. **Входные ворота** – слизистая оболочка полости рта, бронхи и легкие. Реже заражение туберкулезом может происходить **алиментарным** (пищевым) путем при употреблении термически не обработанных мясо-молочных продуктов. Возможен **контактно-бытовой** путь передачи инфекции от больных туберкулезом при использовании инфицированной одежды, игрушек, книг, посуды и других предметов. Известны случаи заражения людей при уходе за больными животными.

# Инфекционная аллергия при туберкулёзе

- Всегда сопутствует инфицированию туберкулезной палочкой.
- Выявляется туберкулиновыми пробами (в большинстве стран предпочтение отдается внутрикожному тесту - **реакции Манту**)
- В качестве аллергена используется **туберкулин** - фильтрат автоклавированной бульонной культуры *M. tuberculosis*.
  - Для пробы Манту используется очищенный белковый препарат туберкулина (ППД) (**PPD= Purified Protein Derivative**)
- *вызывает у инфицированных микобактериями людей местную воспалительную реакцию в виде инфильтрата и покраснения (реакция ГЗТ).*
- *Неинфицированные люди никакой реакции на введение туберкулина не дают. Эту пробу применяют для выявления инфицированных, сенситивизированных людей*



На фото медицинский работник вводит туберкулин.



Проведение вакцинирования в роддоме.



На фото реакция Манту. Замер папулы через 72 часа после введения туберкулина.



Замер рубчика после прививки БЦЖ.

## Проба Манту

# Цели постановки туберкулиновой пробы

- Определение инфицированности
- Отбор контингента для ревакцинации
- Контроль эффективности вакцинации
- Оценка течения туберкулезного процесса

## При оценке туберкулиновых проб следует иметь в виду:

- ✓ положительный результат нельзя рассматривать как признак активного процесса
- ✓ отрицательная реакция Манту не всегда указывает на отсутствие процесса, т.к. у больных с иммунодефицитами и анергией реакция обычно также отрицательна.

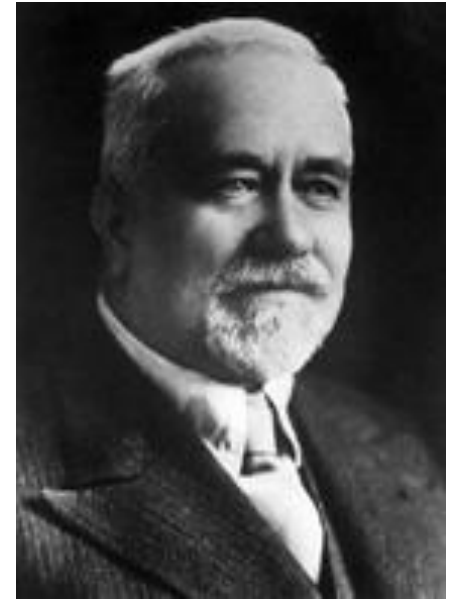


# Специфическая профилактика

- Вакцина БЦЖ (BCG – бацилла Кальметта и Герена, Bacille Calmette-Guerin) – содержит живые ослабленные микобактерии, полученные из *M.bovis* путем многолетних пассажей на средах, содержащих желчь. Вакцинируются дети в возрасте 5 - 7 дней (при ранней выписке из роддома - на 3 день) жизни. Ревакцинацию проводят лицам с отрицательной туберкулиновой пробой.

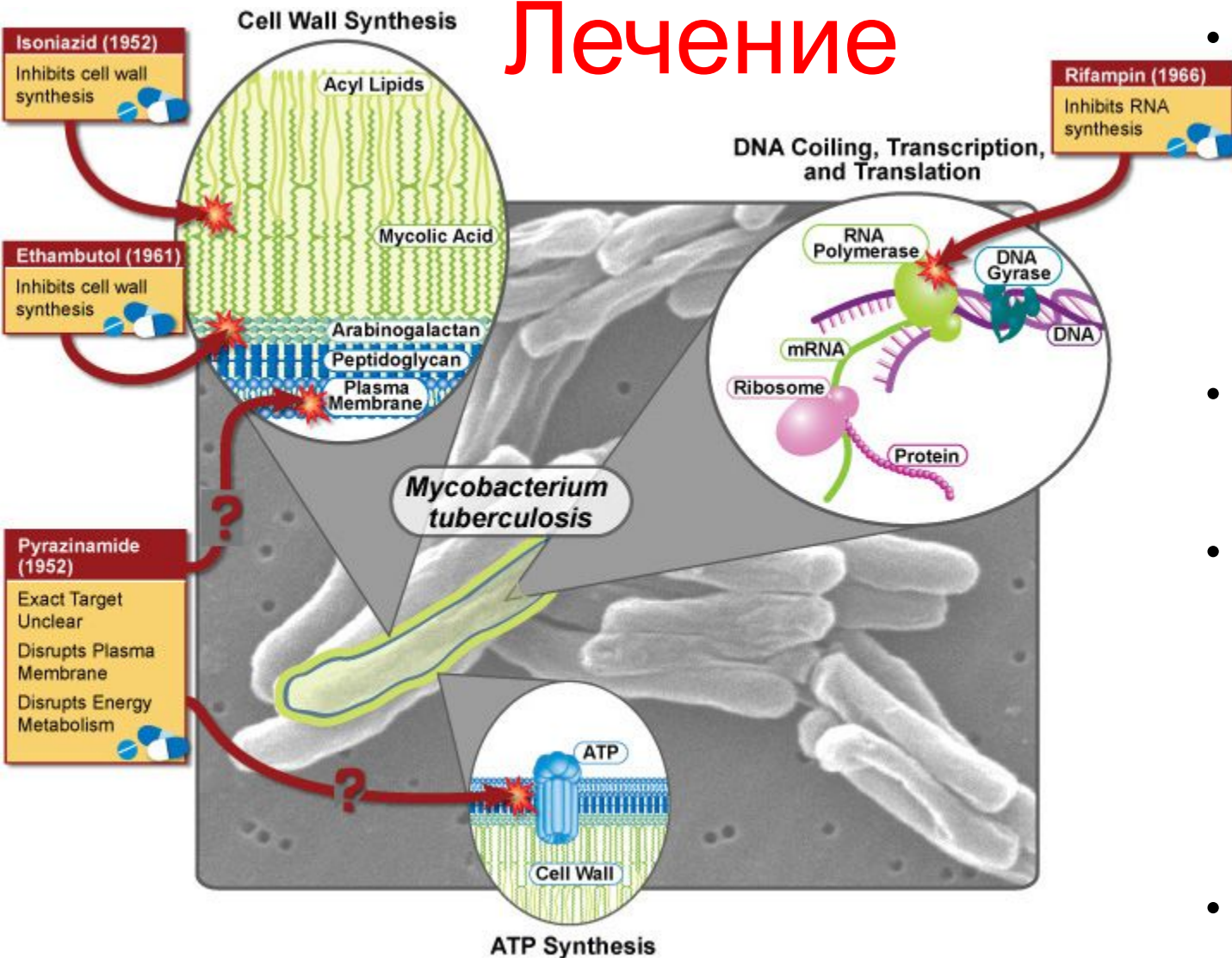
**NB:** у новорожденных со сниженной резистентностью применяют менее реактогенную вакцину BCG-M (с меньшим содержанием антигена).

- Поствакцинальный иммунитет связан с формированием ГЗТ (гиперчувствительности замедленного



ALBER CALMETT  
(1862 – 1933)

# Лечение



- В настоящее время по степени эффективности противотуберкулезные препараты делятся на 3 группы:
- Группа **A** – изониазид, рифампицин
- Группа **B** – стрептомицин, канамицин, этионамид, циклосерин, фторхинолоны и др.
- Группа **C** – ПАСК и тиацетозон
- курс лечения не менее года

# Микробиологическая диагностика

- **Бактериоскопический метод:** микроскопия мазков (окраска по Циллю—Нильсену) из патологического материала, в том числе из мокроты, обогащенной гомогенизацией или флотацией.
- **Бактериологический метод:** посев на среду Левенштейна—Йенсена, Финн 2 и др., микрокультивирование по Прайсу (рост микроколоний при помещении мазка в жидкую питательную среду).
- **Биологическая проба:** заражение морских свинок и кроликов.
- **Серологический метод:** РНГА, ИФА; определяют антитела против комплекса антигенов клеточной стенки, липоарабиноманнана, гликолипидов, фибронектинсвязывающего антигена.
- **Кожно-аллергические пробы:** внутрикожное введение туберкулина (проба Манту).
- **Молекулярно-генетический метод:** ПЦР; метод генной дактилоскопии возбудителя — Саузерн-блот-гибридизация с использованием инсерционного элемента (IS) в качестве зонда.

The background of the image is a dense field of microscopic, rod-shaped bacteria, likely Bacillus subtilis, stained in a light blue color. The bacteria are oriented in various directions, some appearing as single rods and others as short chains. The lighting creates a slight gradient, with the top of the image being brighter than the bottom.

**Спасибо за  
внимание!**