



**Патогенные
и условно-патогенные
микобактерии
Актиномицеты**

В.В. Леонов

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

Микобактерии

Отдел: Firmicutes

Порядок: Actinomycetales

Семейство: Mycobacteriaceae

Род: Mycobacterium

Виды: M. tuberculosis

M. bovis

M. africanum

M. leprae

M. avium и др. (сапрофиты)

Название рода предложено в
1896 г Леманом и Нойманом

(от греч. «myces» - гриб)

Возбудители туберкулеза

Возбудитель проказы

Возбудители
микобактериозов

Классификация микобактерий



По патогенности

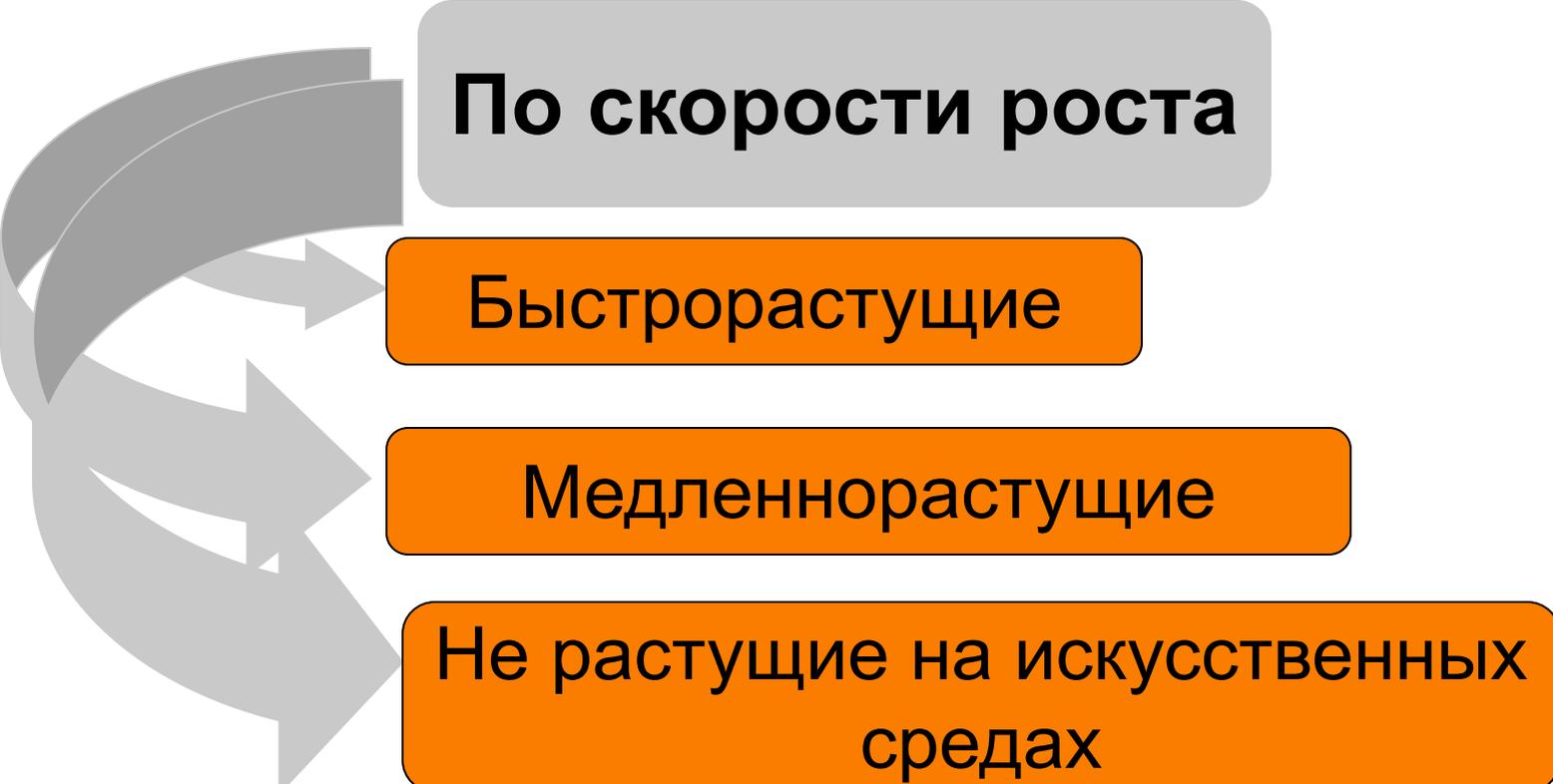
Патогенные

Условно-патогенные

Сапрофиты

Атипичные

Классификация микобактерий



По скорости роста

Быстрорастущие

Медленнорастущие

**Не растущие на искусственных
средах**

Классификация микобактерий



**По способности
образовывать пигменты**

Фотохромогенные

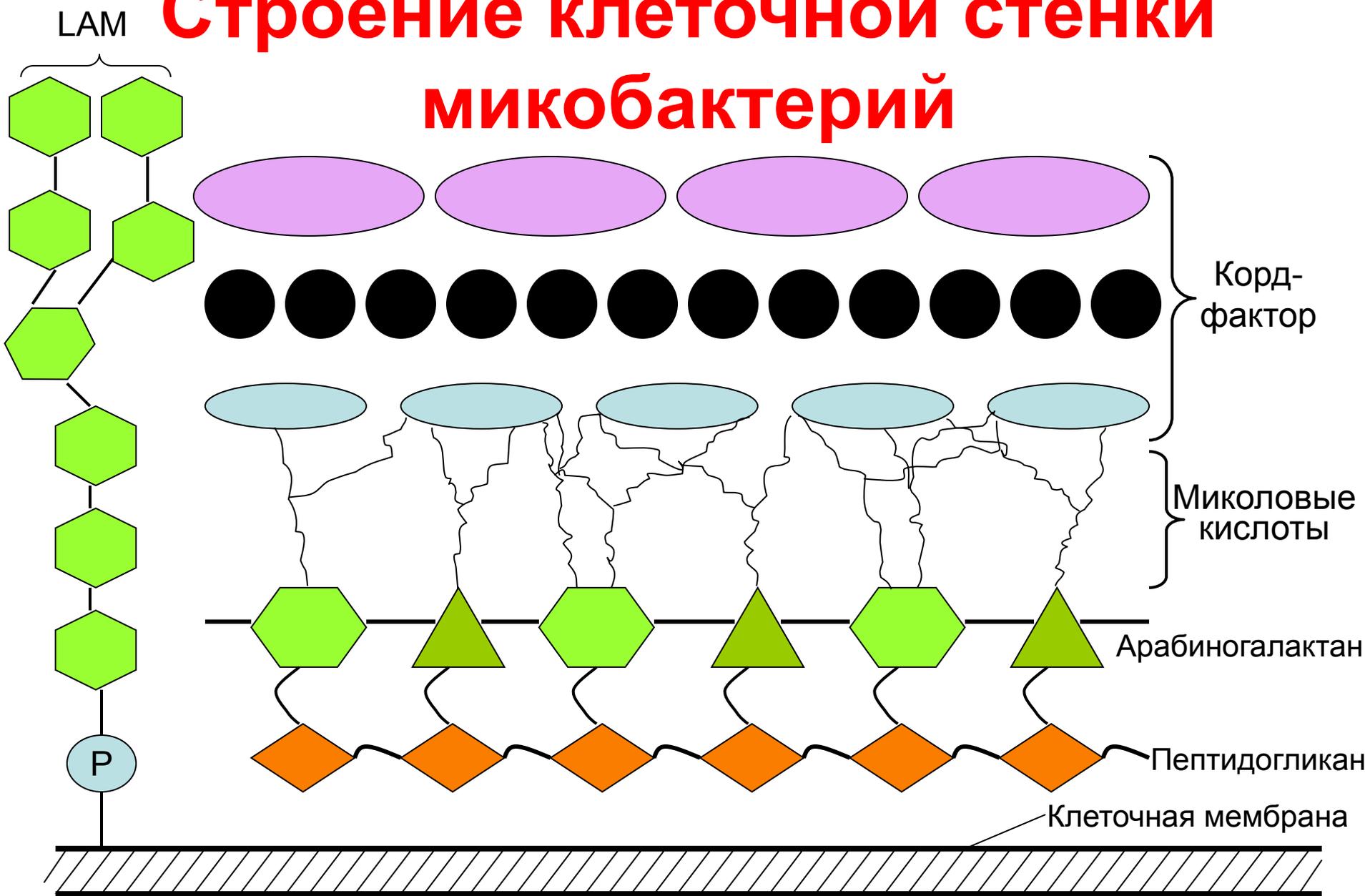
Скотохромогенные

Нефотохромогенные

Отличия микобактерий от других прокариот

1. Кислото-, спирто- и щелочеустойчивость
2. Высокое (до 60% от сух. массы) содержание в клеточной стенке липидов
3. Очень медленный рост

Строение клеточной стенки микобактерий



LAM - липоарабиноманнан

Цитоплазма

Корд-фактор

От лат. «cord» – жгут, веревка

Сложный эфир трегалозы (дисахарид глюкозы)
и МИКОЛОВЫХ КИСЛОТ - гликолипид



Образование жгутов в
микрокультуре *M. tuberculosis*

Микобактерии туберкулеза

Отдел: Firmicutes

Семейство: Mycobacteriaceae

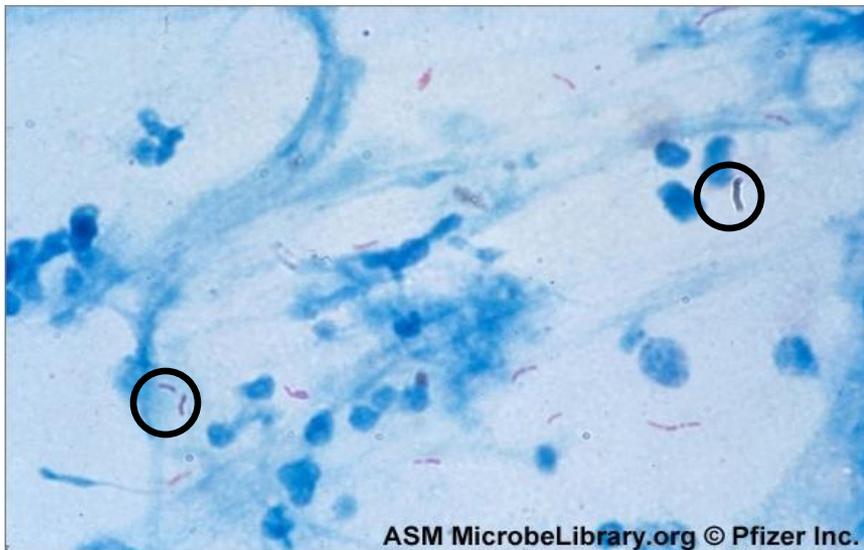
Род: Mycobacterium

Виды: *M. tuberculosis*

M. bovis

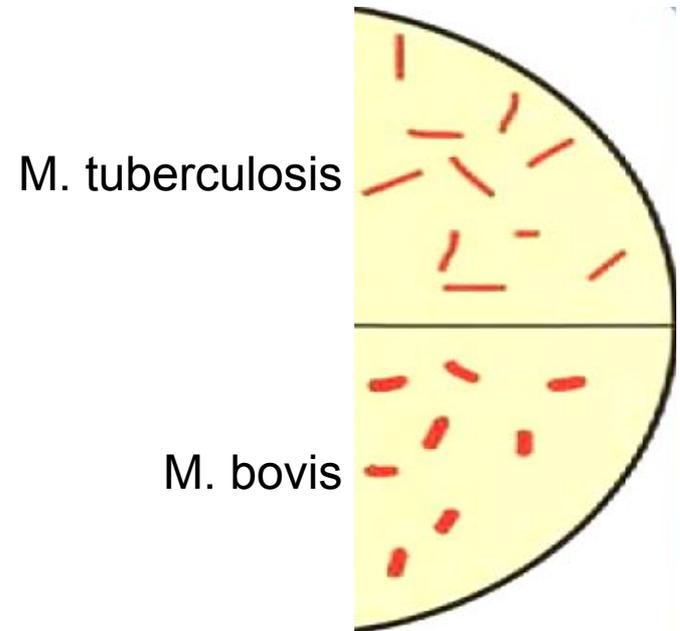
M. africanum

Возбудитель открыт
в 1882 г Р. Кохом



ASM MicrobeLibrary.org © Pfizer Inc.

M. tuberculosis (красные палочки) в мокроте. Окраска по Цилю-Нильсену.

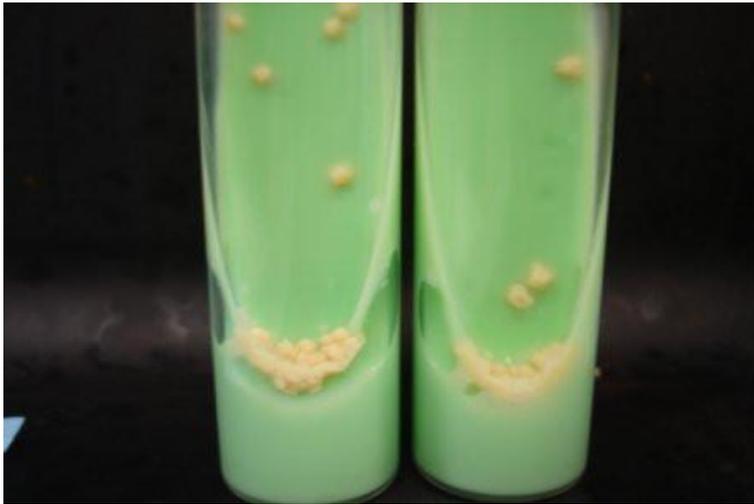


Возбудители туберкулеза в чистой культуре (рисунок)

Туберкулез

Туберкулез (от лат. «tuberculum» - бугорок) – это инфекционное заболевание человека и животных с склонностью к хроническому течению, характеризующееся образованием специфических воспалительных изменений, часто имеющих вид маленьких бугорков, с преимущественной локализацией в легких и лимфатических узлах

Термин предложил Ф. Сильвий в XVI веке



Среды Левенштейна-Йенсена и
Левенштейна-Йенсена для бактерий



Культуральные свойства

- Аэробы!!!;
- Растут на средах, содержащих яйца, глицерин, картофель, аспарагин, витамины, ионы металлов;
- Чаще всего применяют яичную среду Левенштейна-Йенсена и синтетическую среду Сотона;
- растут медленно (рост обнаруживается через 2-3 недели и позднее);
- Колонии сухие, морщинистые, сероватые;
- Обладают биохимической активностью, позволяющей дифференцировать виды
- Основной тест – ниациновая проба (накопление в жидкой среде никотиновой кислоты)

Антигенная структура микобактерий

Группоспецифический антиген - белковый
Видоспецифический – полисахаридный

Главный антиген, на который
развивается иммунный ответ – туберкулин
- гликопротеид

Факторы патогенности

Факторы адгезии и колонизации

1. Корд-фактор

Факторы вирулентности и персистенции

1. Корд-фактор

- поражает мембраны митохондрий (в том числе макрофагов), блокируя в них процессы окислительного фосфорилирования
- тормозит миграцию фагоцитов

Факторы патогенности

Факторы вирулентности и персистенции

2. Сульфатиды

- снижают активность фагоцитов
- усиливают действие корд-фактора
- ингибируют фагосомо-лизосомальное слияние в фагоцитирующих клетках

3. Фосфатидная и восковая фракция липидов

- вызывает сенсibilизацию организма

Факторы патогенности

Факторы вирулентности и персистенции

4. Ацетон-растворимые липиды

- усиливают иммуносупрессивные свойства микобактерий
- модифицируют мембраны клеток
- ингибируют фагосома-лизосомальное слияние в фагоцитирующих клетках

5. Липиды

- устойчивость к комплементу
- защита от реактивных форм кислорода

Факторы патогенности

Факторы вирулентности и персистенции

6. Туберкулин

- повреждающее действие на ткани
- обладает аллергическими свойствами

7. Ферменты антиоксидантной защиты

8. Секреторные факторы

9. Сидерофоры (экзохелин и микобактин)

10. Микрокапсула

Эпидемиология

ИСТОЧНИК – больной человек или бактерионоситель, реже – животные

ПУТЬ ПЕРЕДАЧИ – аэрогенный (основной), алиментарный

Микобактерий туберкулеза очень устойчивы во внешней среде. В проточной воде они могут сохранять жизнеспособность до 1 года, в почве и навозе - 6 мес., на различных предметах - до 3 мес., в библиотечной пыли - 18 мес., в высушенном гное и мокроте - до 10 мес. Прямой солнечный свет убивает микобактерии в течение полутора часов, а ультрафиолетовые лучи за 2-3 минуты. Дезинфектанты, содержащие хлор, убивают микобактерии в течение 5 часов.

С 1990 года во всем мире регистрируется резкий подъем заболеваемости

Эпидемиология

ИСТОЧНИК – больной человек или бактерионоситель, реже – животные

ПУТЬ ПЕРЕДАЧИ – аэрогенный (основной), алиментарный



С 1990 года во всем мире регистрируется резкий подъем заболеваемости

У кого выше риск заболеть туберкулезом?

1. Алкоголики



2. Наркоманы



3. Лица, отбывающие наказание в местах лишения свободы



4. Безработные



5. Бомжи



6. Беженцы

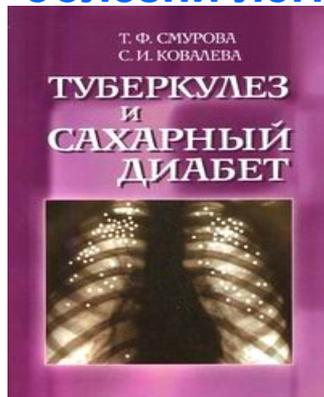


7. Лица, контактируемые с больными туберкулезом (семейный, квартирный, производственный контакт)



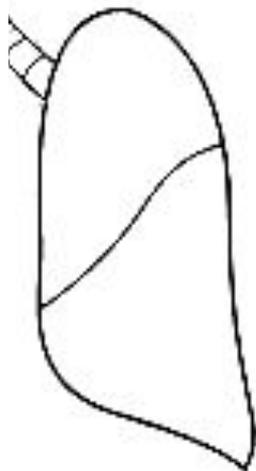
Факторы, способствующие заболеванию туберкулезом

- Неполюценное питание;
- Алкоголизм;
- Табакокурение;
- Наркомания;
- ВИЧ-инфицированность;
- Наличие сопутствующих заболеваний:
(диабет, язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки, хронические неспецифические болезни легких).



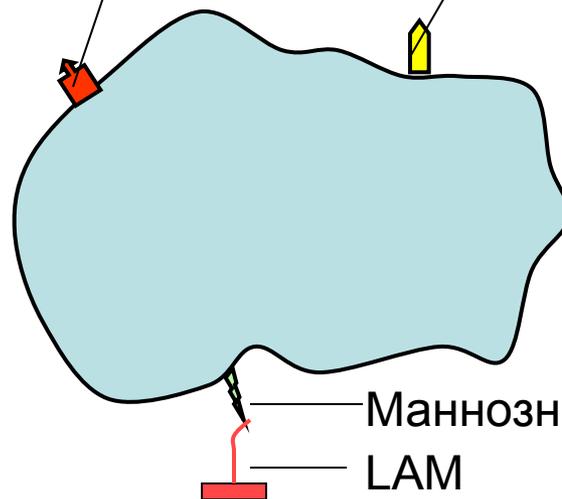
Патогенез

Микробный
аэрозоль
(10-15 мкм)



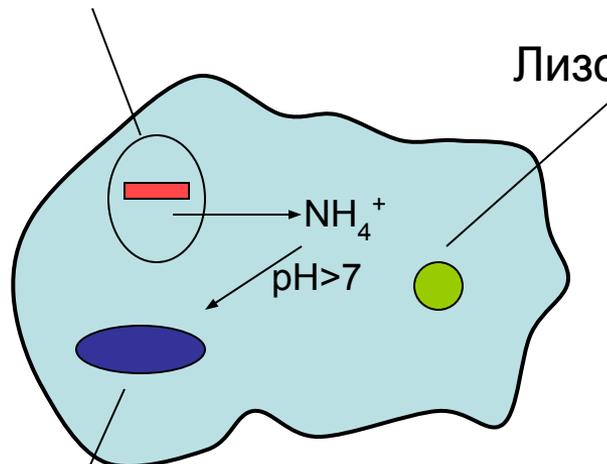
TLR-1,2

C3R

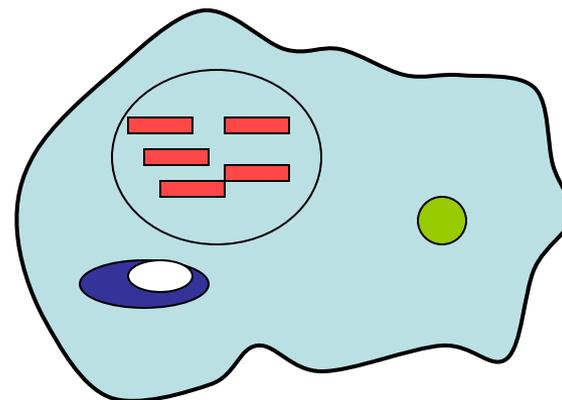


Фагосома

Лизосома



МИТОХОНДРИЯ

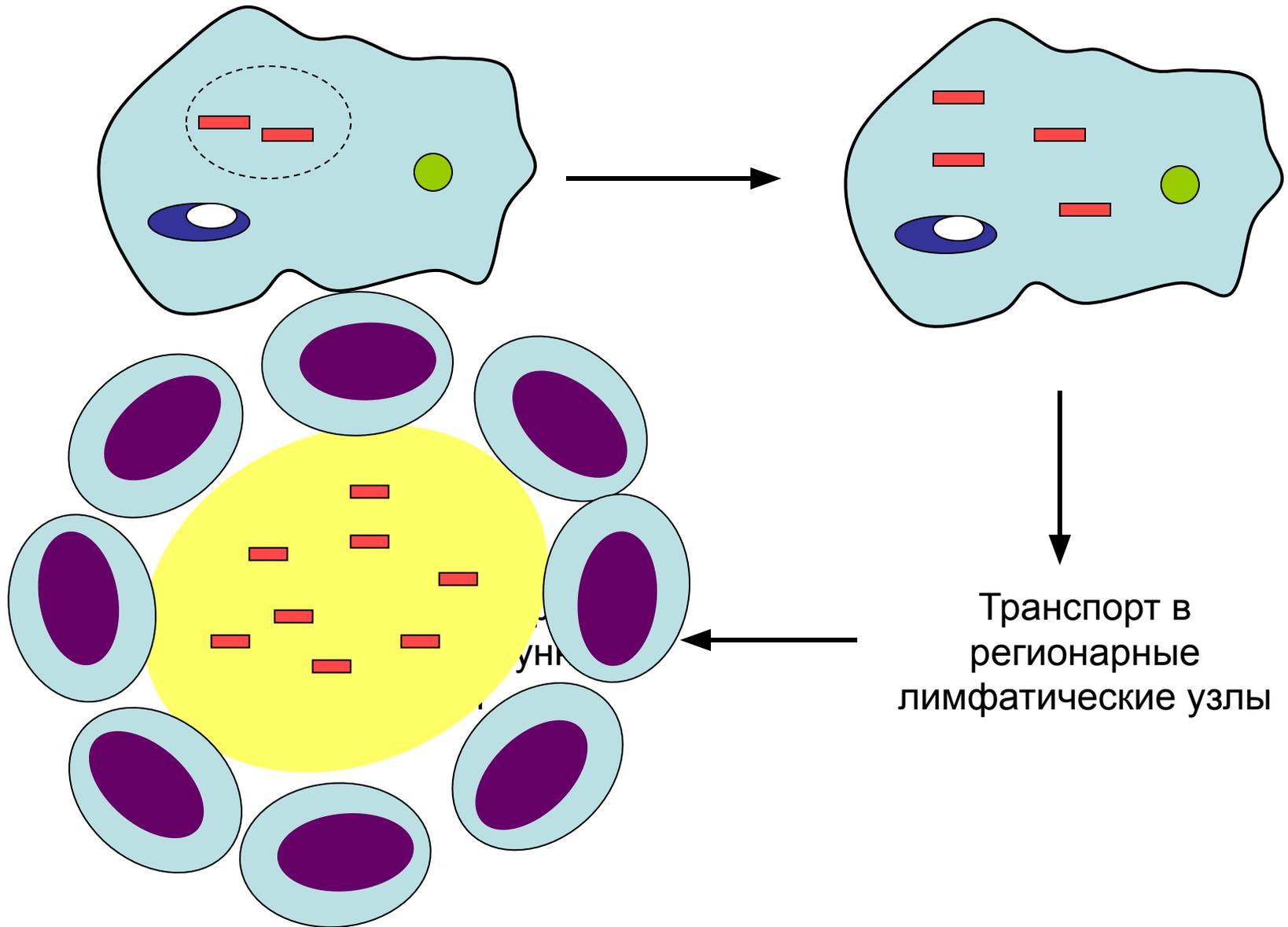


Патогенез

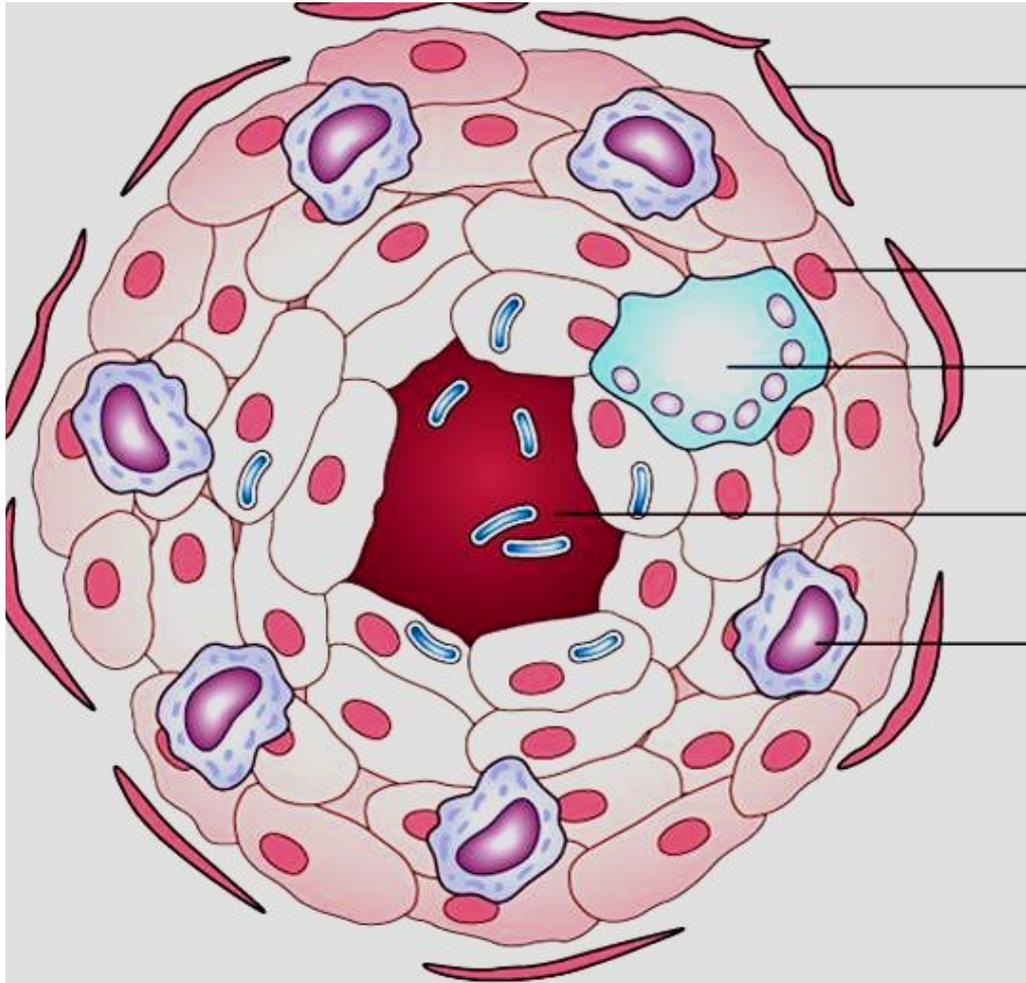
Способы и механизмы персистенции микобактерий внутри макрофагов

1. Проникновение в клетку без активации макрофагов
2. Подавление образования фаголизосом
3. Выход из фагосомы в цитоплазму
4. Устойчивость к антимикробным факторам
5. Уменьшение чувствительности макрофагов к активирующим сигналам Т-лимфоцитов
6. Снижение антигенпредставляющей функции макрофагов
7. Ферменты антиоксидантной защиты
8. Сидерофоры

Патогенез



Структура туберкулезной гранулемы (постиммунной)



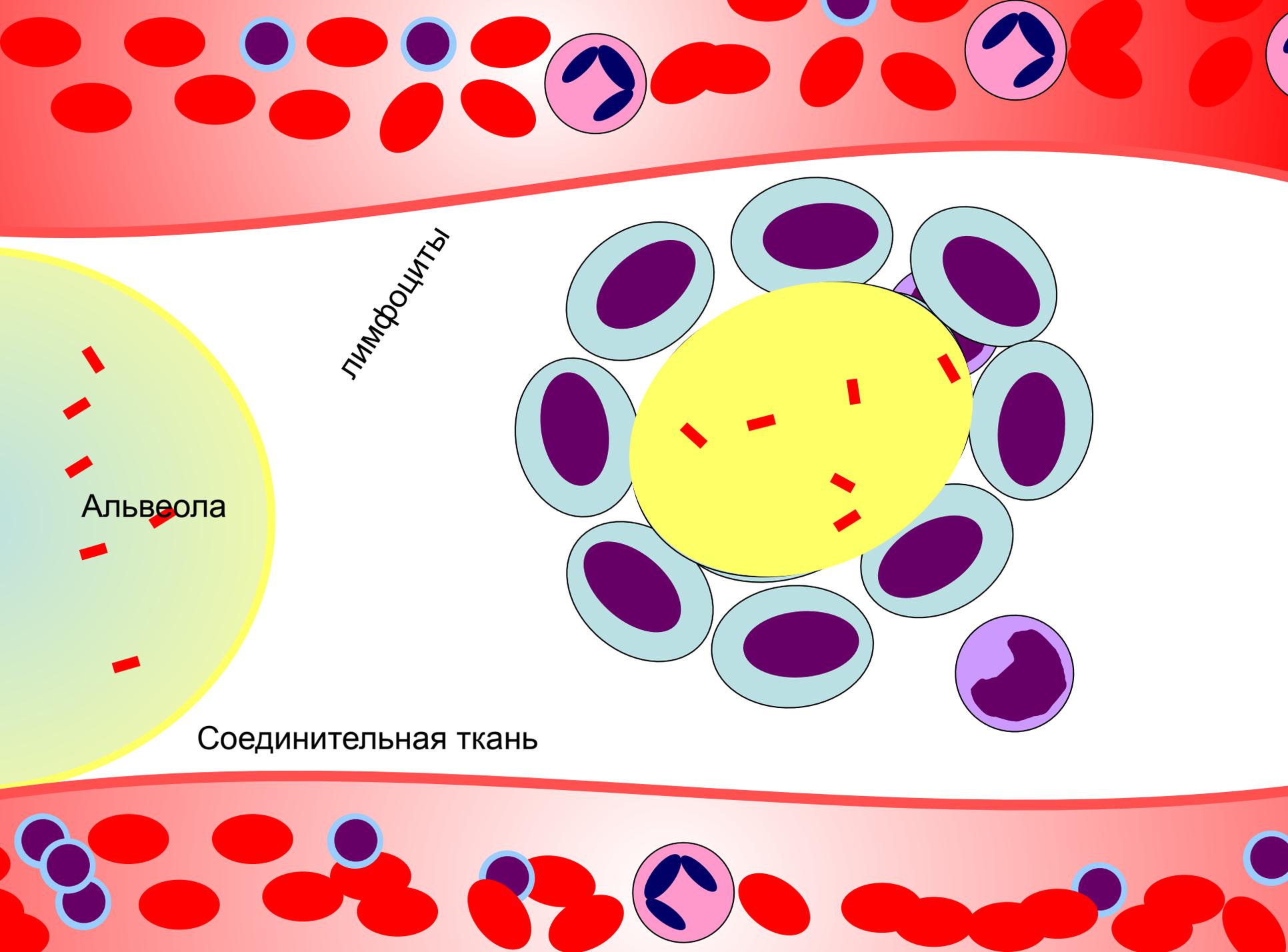
Фибробласт

Эпителиоидные клетки

Многоядерные гигантские
клетки Лангханса-Пирогова

Казеозная зона некроза

Лимфоциты



лимфоциты

Альвеола

Соединительная ткань

Патогенез

Входные ворота инфекции:

- дыхательные пути - чаще всего
- любые слизистые оболочки
- любой поврежденный участок кожи



Фагоцитами доставляется в регионарные лимфатические узлы



Формируется первичный туберкулезный комплекс:

- гранулема в месте внедрения возбудителя
- воспалительный процесс в регионарных лимфатических узлах
- сенсibilизация организма



А. Доброкачественное течение - гранулемы кальцифицируются и рубцуются (у человека формируется противотуберкулезный иммунитет, но в гранулеме сохраняется возбудитель).

Б. При действии неблагоприятных факторов, снижающих антиинфекционную резистентность организма человека - гематогенная генерализация процесса с образованием множественных очагов, склонных к распаду.

Патогенез



Клинические проявления

1. Туберкулез органов дыхания
2. Первичная туберкулезная интоксикация у детей и подростков
3. Туберкулез других органов и систем

Многообразие симптоматики туберкулеза делает его клиническую классификацию достаточно сложной (разбирается на кафедре фтизиатрии)

Клинические проявления

Первичный туберкулез либо вовсе не сопровождается выраженной симптоматикой, либо напоминает собой гриппоподобный синдром.

При реактивации инфекции – **вторичный туберкулез** – наблюдаются (при туберкулезе легких):

- кашель (часто с кровохарканием),
- снижение массы тела,
- обильное ночное потоотделение,
- хронический субфебрилитет.

Иммунитет

- Противотуберкулезный иммунитет формируется в ответ на проникновение в организм микобактерий в процессе инфекции или после вакцинации и носит нестерильный, инфекционный характер, что обусловлено длительной персистенцией L-форм
- Решающая роль принадлежит клеточному иммунитету
- Исход заболевания определяется активностью Т-хелперов, которые активируют фагоцитарную активность макрофагов и активность Т-киллеров

Лечение

В настоящее время по степени эффективности противотуберкулезные препараты делятся на 3 группы:

- **Группа А** – изониазид, рифампицин и их производные (рифабутин, рифатер)
- **Группа В** – стрептомицин, канамицин, этионамид, циклосерин, фторхинолоны и др.
- **Группа С** – ПАСК и тиацетозон

Специфическая профилактика

- Вакцина БЦЖ (BCG – бацилла Кальметта и Герена) – содержит живые авирулентные микобактерии, полученные из *M.bovis* путем многолетних пассажей на средах, содержащих желчь
- Поствакцинальный иммунитет связан с формированием ГЗТ (гиперчувствительности замедленного типа)



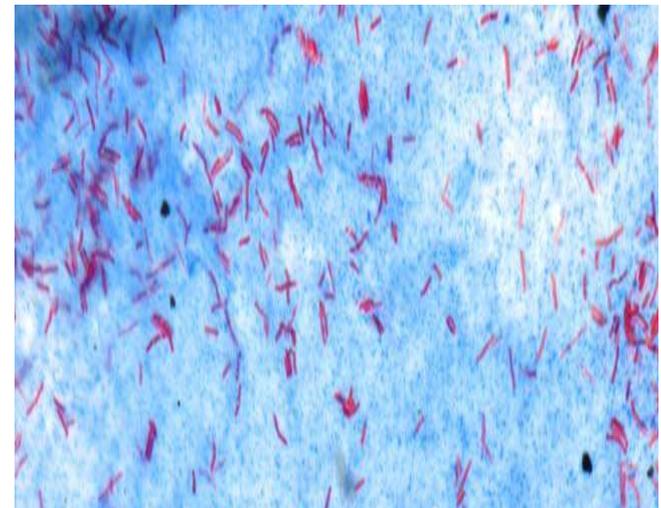
Лабораторная диагностика

Материал: гной, мокрота, кровь, бронхиальный экссудат, спинномозговая жидкость, плевральная жидкость, моча и др.

Методы диагностики

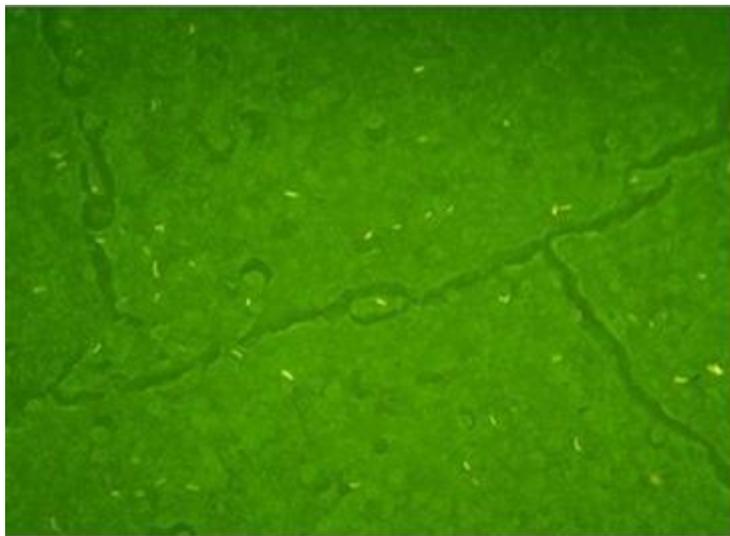
1. Бактериоскопический: прямая окраска мазка мокроты по методу Циля-Нильсена или мазка после обогащения (концентрирования методами флотации или гомогенизации)

Мазок из флотационного слоя
по Цилю-Нильсену



Лабораторная диагностика

2. Люминесцентный метод (окраска родамин-ауромином);



3. Метод микрокультур Прайса (густой мазок мокроты на стекле обрабатывают кислотой, не фиксируют и помещают в сыворотку; через 5-7 дней окрашивают по Цилю-Нильсену; при наличии корд-фактора видны слипшиеся в жгуты микобактерии)

Лабораторная диагностика

- 4. Бактериологический (культуральный) метод** используется для проверки эффективности лечения (2-8 недель необходимы для роста колоний на среде Левенштейна-Йенсена и еще некоторое время для оценки эффекта препаратов, вводимых в среду роста);
- 5. Серологический метод** (РСК, ИФА, радиоиммунный и др.);
- 6. Биологический метод** (заражение морских свинок и кролика с последующим выделением чистой культуры возбудителя);
- 7. Туберкулиновая проба Манту** (см.далее);
- 8. Молекулярно-генетический метод** (ПЦР)

Кожно-аллергическая проба Манту

- Внутрикожное введение высокоочищенного туберкулина (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, сенсibilизированных людей.



Постановка пробы Манту



Результат

АКТИНОМИЦЕТЫ

Отдел: Firmilicutes

Порядок: Actinomycetales

Семейство: Actinomycetaceae

Роды: Actinomyces

Nocardia

Streptomyces

Виды: A. israelii

A. bovis

A. odontolyticus

N. asteroides

N. farcinica

S. albus

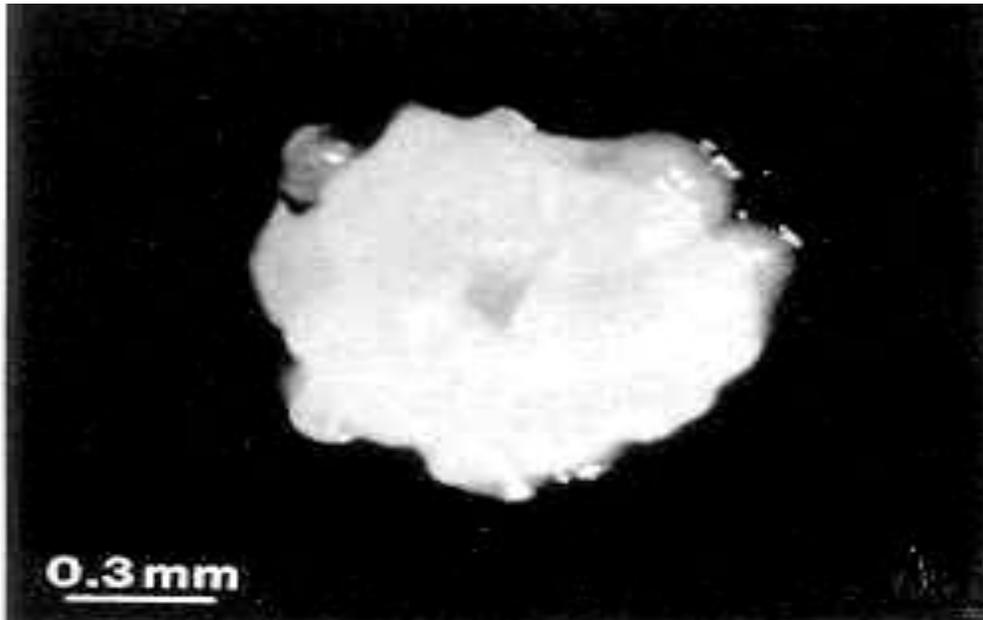
В 1887 г К. Гарц, а в 1888 г М. Афанасьев выделили A. israelii в чистой культуре

От лат. myces – гриб, actis - луч



A. israelii окраска по Граму
(чистая культура)

Культуральные свойства



Через 24 дней



Звездчатая (форма спороносливой)

Факторы патогенности

Факторы адгезии и колонизации

1. Белки клеточной стенки
2. Тейхоевые кислоты
3. Капсула

Факторы вирулентности

1. Гемолизины
2. Протеазы

Факторы персистенции

1. Капсула
2. Ферменты антиоксидантной защиты
3. Секреторные факторы

АКТИНОМИКОЗ

Это хроническое гранулематозное гнойное поражение различных систем и органов с характерной инфильтрацией тканей, абсцессами и свищами, плотными зернами (друзами) в гное.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В природе актиномицеты чрезвычайно широко распространены, особенно их много в богатой перегноем почве.

Актиномицеты – составная часть нормального микробиоценоза

- полости рта
- ЖКТ

Актиномикоз развивается как

- эндогенная инфекция
- экзогенная инфекция (при попадании бактерий в рану).

Основной предрасполагающий фактор – ослабление иммунитета (особенно местного – на слизистых оболочках).

ПАТОГЕНЕЗ



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- 1.Актиномикоз лица, точнее – шейно-лицевой (60% всех случаев актиномикоза у человека).
- 2.Торакальный актиномикоз.
- 3.Абдоминальный актиномикоз (чаще поражается аппендикс и слепая кишка, в результате чего заболевание имитирует аппендицит).
- 4.Редкие формы актиномикоза: мочеполовой системы, костей, ЦНС, генерализованный (по типу метастазирующего сепсиса).



Как правило, возникает вторичная инфекция, вызываемая стафилококками, стрептококками, бактероидами, кандидами.

При метастазировании актиномицетов в средостение, головной мозг и другие внутренние органы, заболевание может закончиться смертью.

ИММУНИТЕТ

- Постинфекционный иммунитет не формируется (образующиеся антитела не обладают защитным действием)
- Формируется ГЗТ

ПРОФИЛАКТИКА

Неспецифическая: личная гигиена

Специфическая: не разработана

ЛЕЧЕНИЕ

Антибиотики: пенициллины (преимущественно)

Иммунотерапия: актинолизат

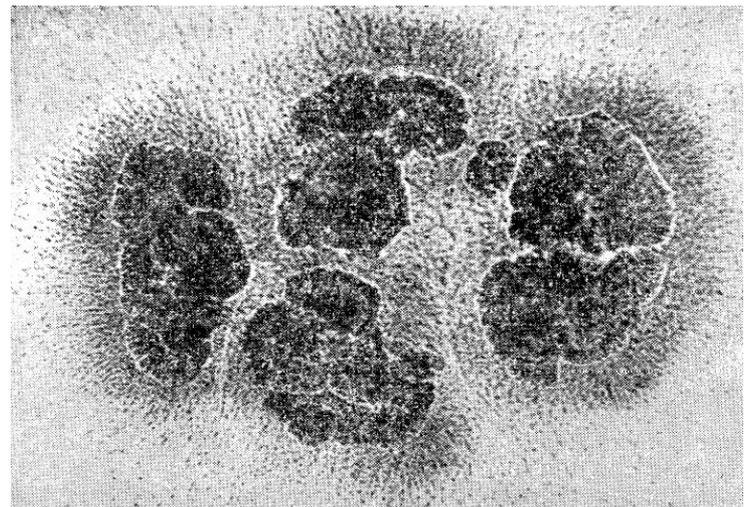
Лабораторная диагностика

Материал: гной, мокрота, кровь, бронхиальный экссудат, спинномозговая жидкость, плевральная жидкость, моча и др.

Методы диагностики

1. Бактериоскопический: прямая окраска мазка из исследуемого материала по методу Циля-Нильсена или Граму (окраску проводят после обработки 5-10% гидроксидом натрия)

Конгломерат друз из гноя.
Нативный препарат после
обработки щелочью



Лабораторная диагностика

2. Бактериологический (культуральный): проводят посев материала на агар Сабуро/Чапека и кровяной агар, посевы выращивают при 37°C, в течение 7-14 дней в аэробных и анаэробных условиях. Выросшие культуры идентифицируют по совокупности морфологических и биохимических свойств.

3. Серодиагностика: ставят РСК с актинолизатом, реакция недостаточно специфична.

4. Аллергический: ставят аллергическую пробу с актинолизатом. Диагностическую ценность имеют лишь положительные и резкоположительные пробы