

Микобактерии

(Сем. Mycobacteriaceae /Гр+/)



По материалам
интернета

© 2012 г.

- 
- <http://roftb.ru/structure/>

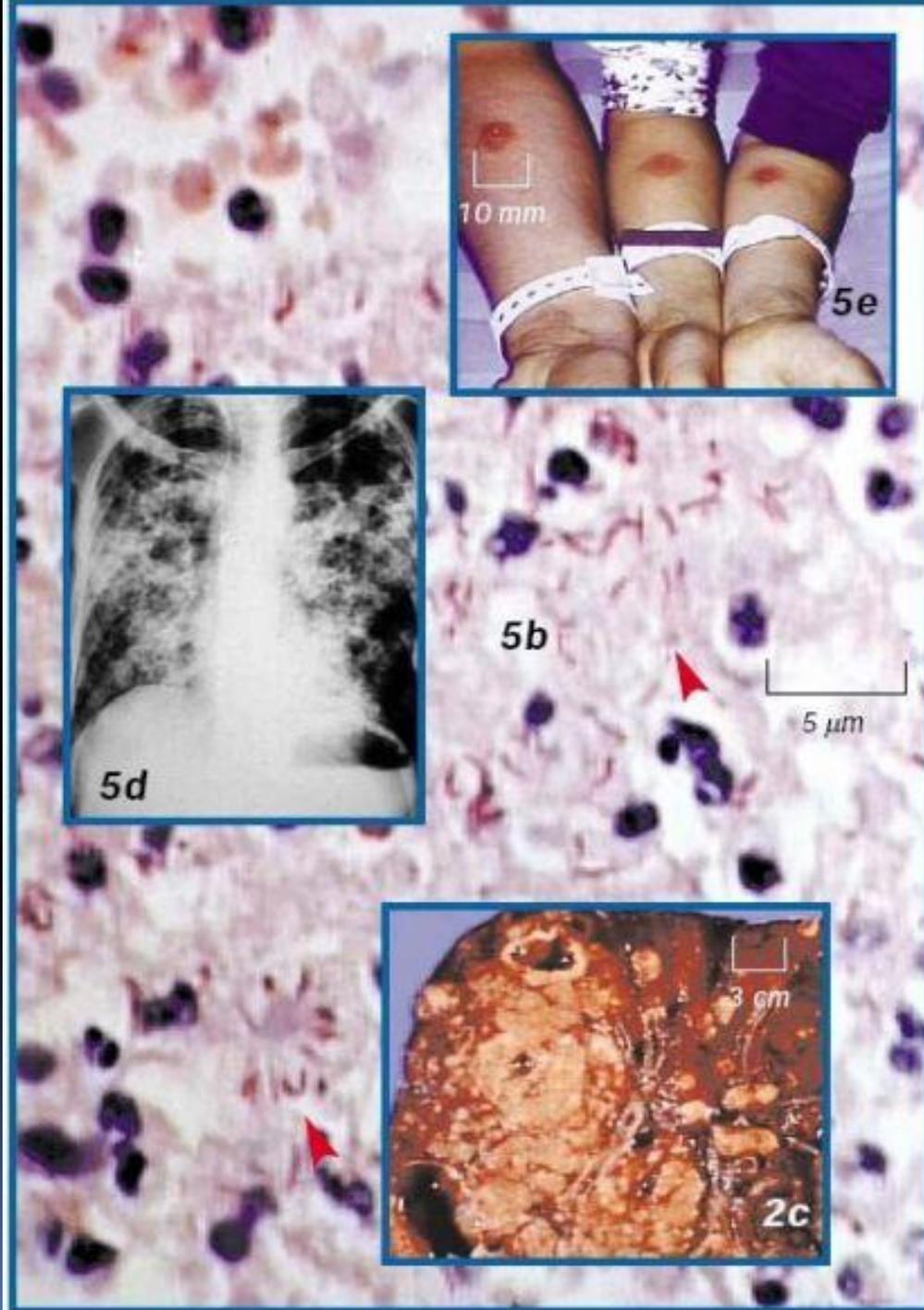
Приказы МЗ РФ по туберкулезу

- <http://xn--80aeexioa.xn--p1ai/%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B/%D1%82%D1%83%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B5%D0%B7/>
- <https://studfiles.net/preview/3887657/page:35/>
L - Дезинфектанты



Приставка "*тусо*" имеет двойное значение – грибы и воск.

Mycobacterium tuberculosis
(= МБТ, Mtb),
M. bovis



Филаментозные бактерии (filamentous Bacteria)

- Actinomyces
- Nocardia
- Streptomyces
- Mycobacterium



Общая характеристика

- Размер 1-100 мкм
(туб. палочка 4 мкм)
- **Гр +** прямые или слегка изогнутые палочки
- Содержат гранулы метафосфата (зерна Муха)
- **Аэробы**
- Оптимум температурного роста 37° С
- **Неподвижны**
- Образуют L-формы («спящие формы»,



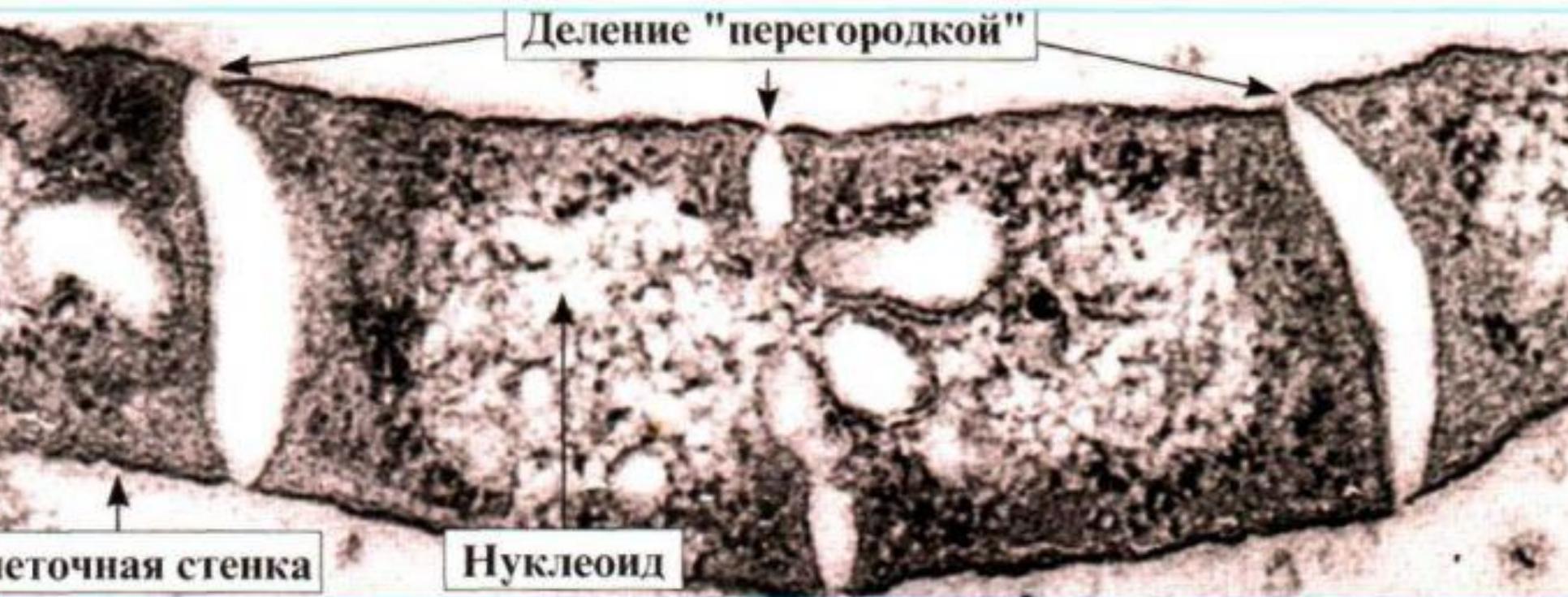
ИСТЕННЫ



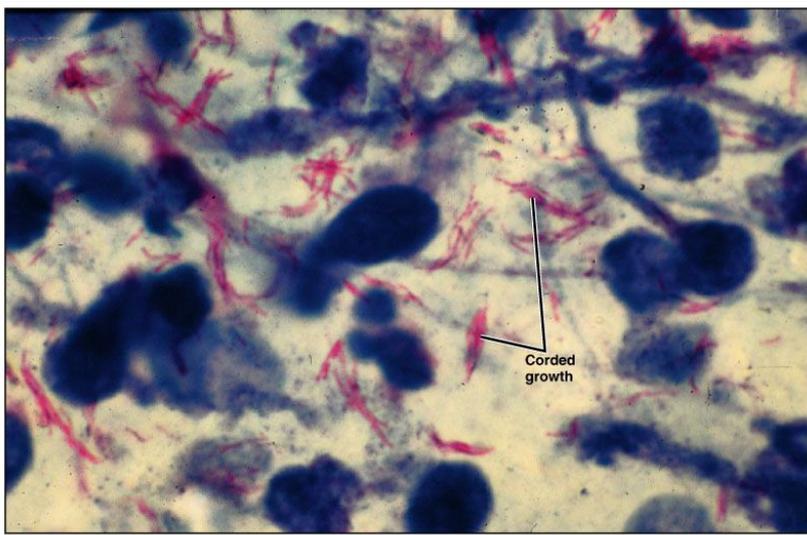
Mycobacteria

- > 40 species
- Aerobic or microaerophilic
- Non-motile
- Non-branching Gram positive rods
- Stain poorly with Gram stain
- Typically acid fast
- Slow growers

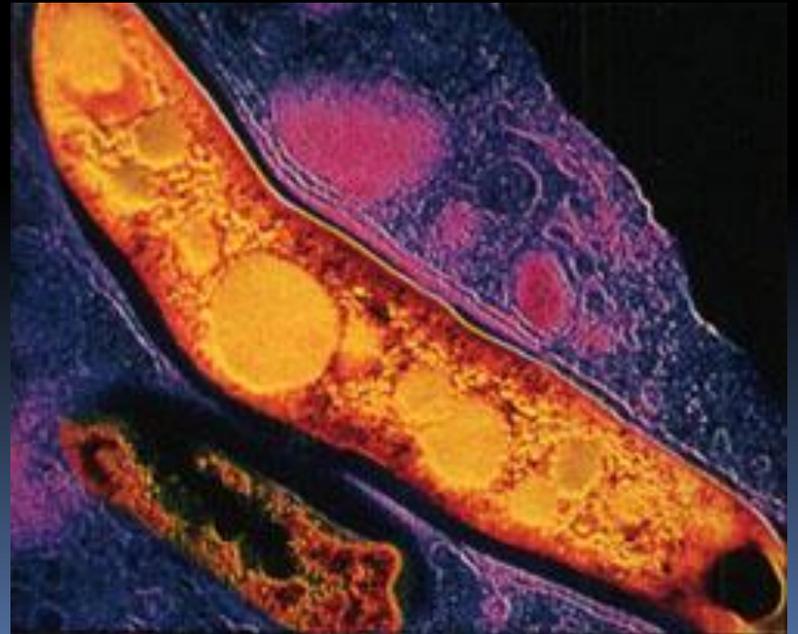
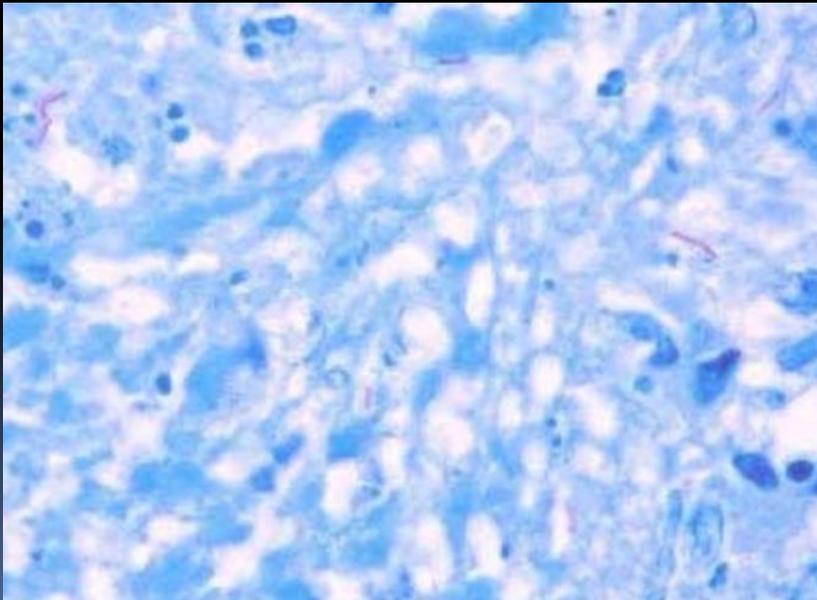
- Слегка изогнутые или прямые палочки 0,2-0,6 x **1-10** мкм.
- Кислото-,щелоче-, спиртоустойчивые.
- Характеризуются выраженным полиморфизмом.
- Способны к образованию **L-форм**.
- По методу Грама окрашиваются нелегко, но обычно рассматриваются как грамположительные.
- Неподвижные
- Аэробы, хотя некоторые виды растут только в глубине среды.



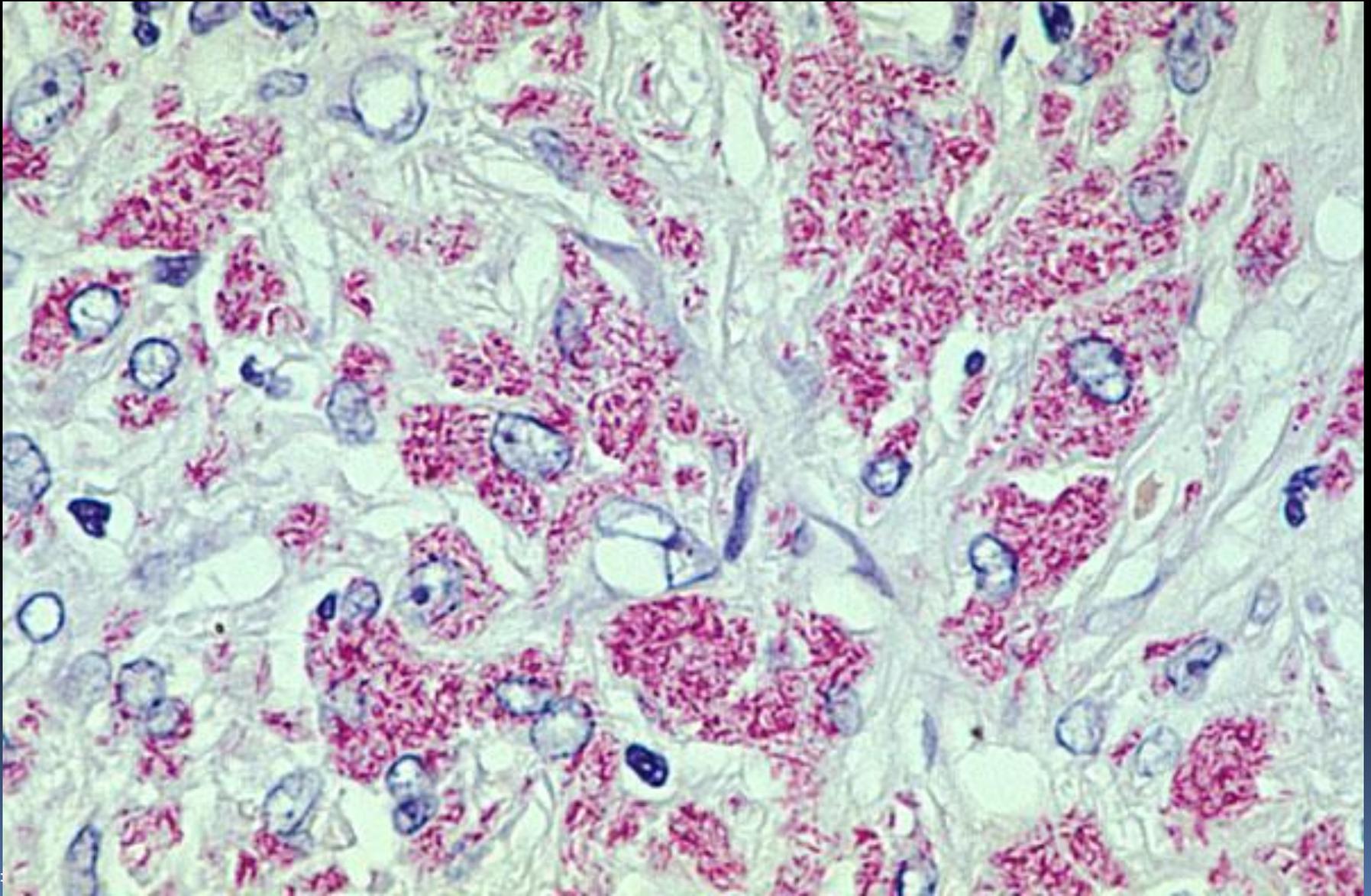
107. Электронограмма ультратонкого среза клетки *M. tuberculosis*, делящейся путем формирования перегородки деления с последующим расхождением клеток (препарат ДД. Меньшикова)



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



Acid-fast bacilli filling the cytoplasm of the striated histiocytes (Ziehl-Neelsen). The striated appearance of striated histiocytes is due to impaction of *Mycobacterium* in the cytoplasm.



M. bovis



- Характерно высокое содержание липидов в клетке (40-60%) и особенно в клеточной стенке.

Липиды представлены 3 фракциями:

- **фосфатидные**, растворимые в эфире,
- **жировые**, растворимые в эфире и ацетоне и
- **восковые**.

В разных липидных фракциях присутствуют

- туберкулостеариновая,
- фтиоидная и
- миколовая кислоты

с содержанием C –атомов до 93.

Особенности микобактерий

- Имеют мощный ферментативный аппарат
- **Воскоподобные вещества на поверхности бактерий** □
 - Устойчивость к кислотам (10%), щелочам (10%) ... (отсюда легкое получение чистой культуры)
 - Пит. вещества проходят плохо □ Низкая скорость размножения (1 раз в 12 часов)
 - Только хроническая инфекция
 - Растут в нефтяных цистернах, канализационных трубах
 - Рост пленкой на поверхности
 - Образуют конгломераты (трудно разойтись после деления)
 - Низкая проницаемость для антибиотиков
 - При повышении температуры «воск» плавится □ Антибиотики проходят легче (лечение на Юге)
 - Кто болеет – худые или толстые?
 - Прикрепляются к ЦПМ (ФЛ-ым хвостикам) любых клеток
 - Внутрь клеток (инфекция внутри- и внеклеточная); поражение любых клеток

- 
- МБ продуцируют факторы с каталазной и пероксидазной активностью.
- 

- Характеристика туберкулезных палочек
 - очень выносливый
 - устойчив ко многим противомикробным и дезинфицирующим средствам
 - выживают в течение долгих периодов
 - в почве и противостоят высыханию

Туберкулез, как правило, является болезнью неволи и одомашнивания ЖИВОТНЫХ.

- 
- Микобактерии на водопроводных трубах, трубах канализации, в нефтяных цистернах
- 

ACID - FAST ORGANISM

- **Nocardia**
- **Legionella micoadie**
- **Smegma bacilli**
- **Bacterial spores**
- **Rhodococcus**
- **Isospora**
- **Mycobacterium**
- **Spermatic head**
- **Cryptococcus cyst**

No Longer Separate Booking for RIM Sim Card

Cell Wall Synthesis

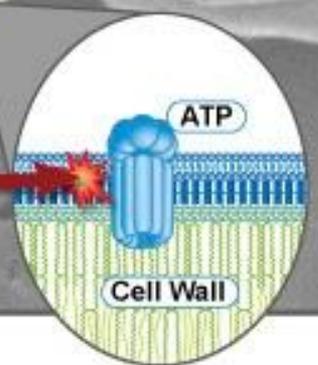
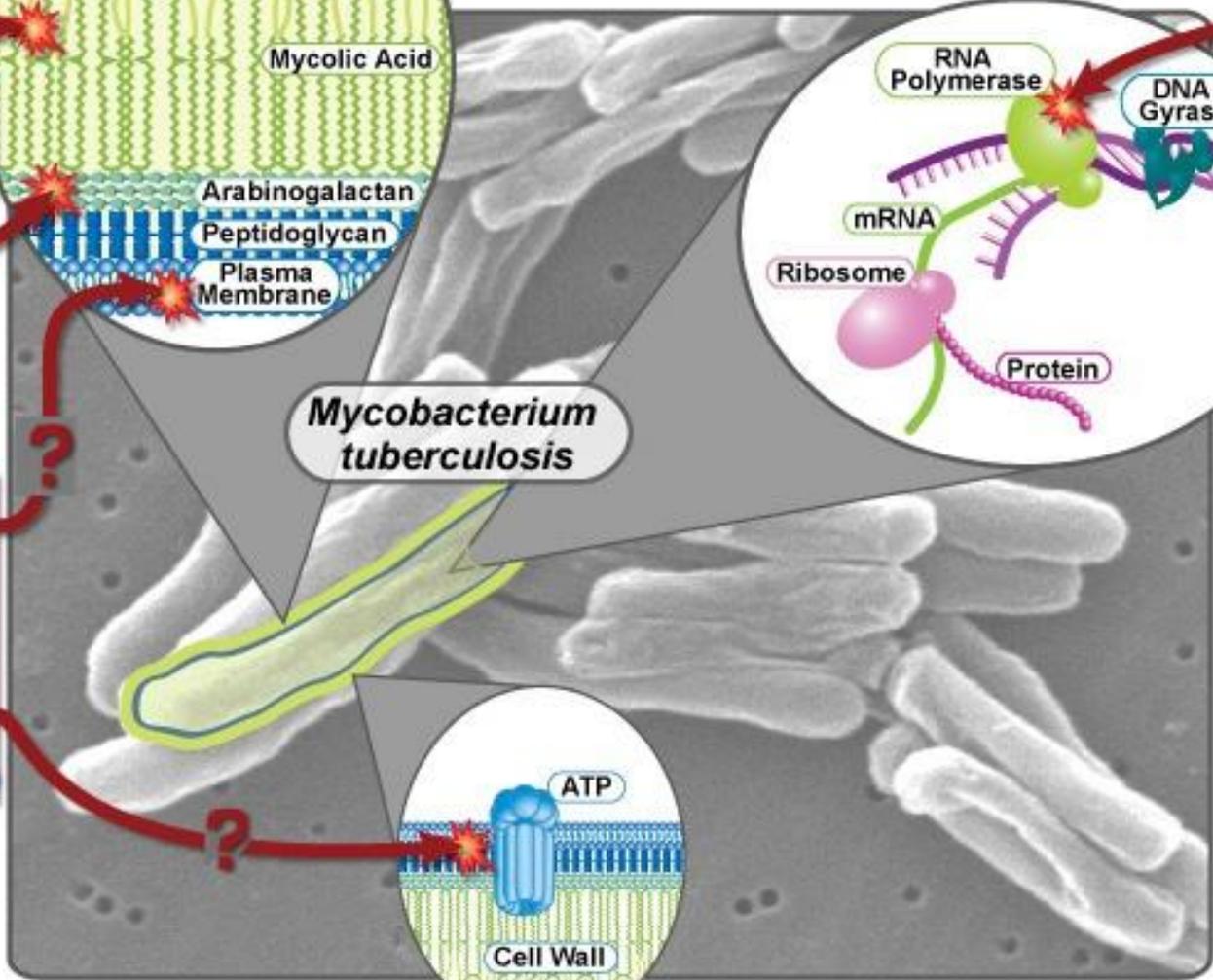
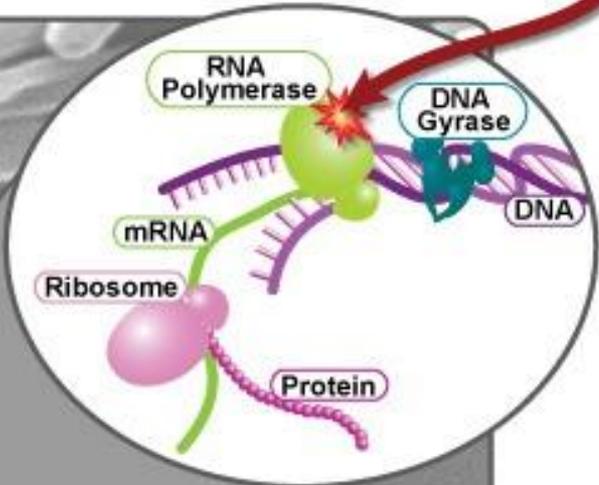
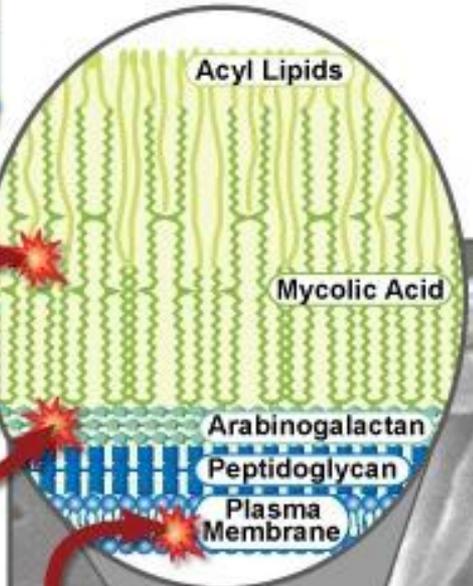
DNA Coiling, Transcription, and Translation

Isoniazid (1952)
Inhibits cell wall synthesis

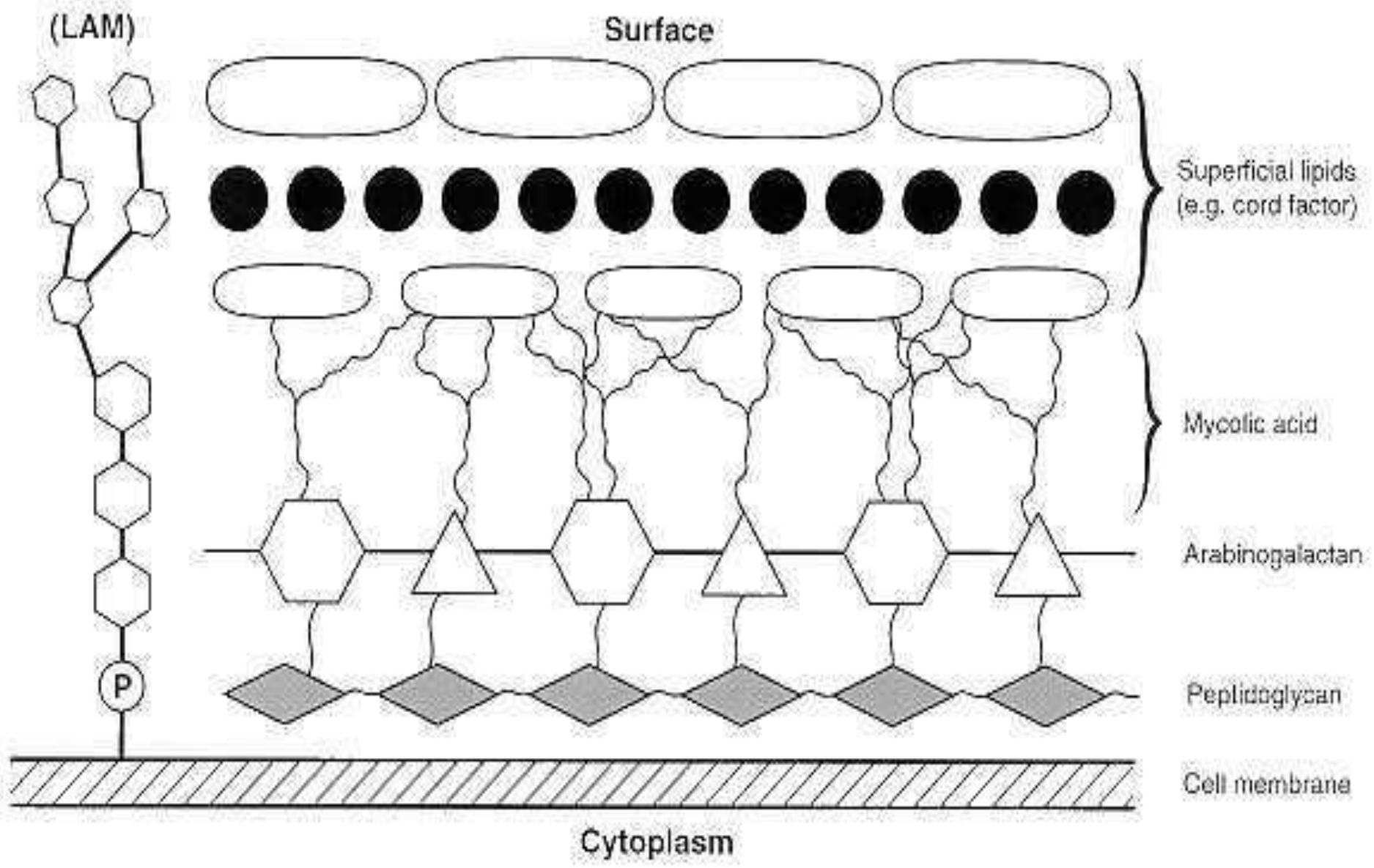
Ethambutol (1961)
Inhibits cell wall synthesis

Rifampin (1966)
Inhibits RNA synthesis

Pyrazinamide (1952)
Exact Target Unclear
Disrupts Plasma Membrane
Disrupts Energy Metabolism



ATP Synthesis



Миколовые кислоты (= липиды) -

разветвленные 3-гидроксикислоты ($R^1\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-COOH}$), которые в положениях 2 и 3 замещены алифатическими цепями.

Эти цепи имеют различную длину.

В миколовых кислотах

- коринебактерий 32 - 36 атомов углерода,
- у нокардий 48 - 58,
- у микобактерий 78 - 95;

Только кислоты с очень длинными цепями придают клеткам кислотоустойчивость.

Table 10-7. Intracellular pathogens

<i>Organism</i>	<i>Examples</i>
Bacteria	<i>Mycobacterium</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Brucella</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Francisella</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> <i>Salmonella</i> Typhi <i>Shigella dysenteriae</i> <i>Rickettsia</i> <i>Chlamydia</i>
Viruses	All viruses
Parasites	<i>Leishmania</i> spp. <i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Plasmodium</i> spp. <i>Babesia</i> spp. <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Microsporidium</i> spp.
Fungus	<i>Histoplasma capsulatum</i>



«Туберкулеза нет
ТОЛЬКО НОГТЕЙ И
ВОЛОС.»

Морфогенез L -трансформации

в организме сопровождается сменой последовательных морфологических превращений возбудителя с появлением ветвистых форм,

- сферических,
- вакуолизированных и
- зернистых образований,
- сферопластов.

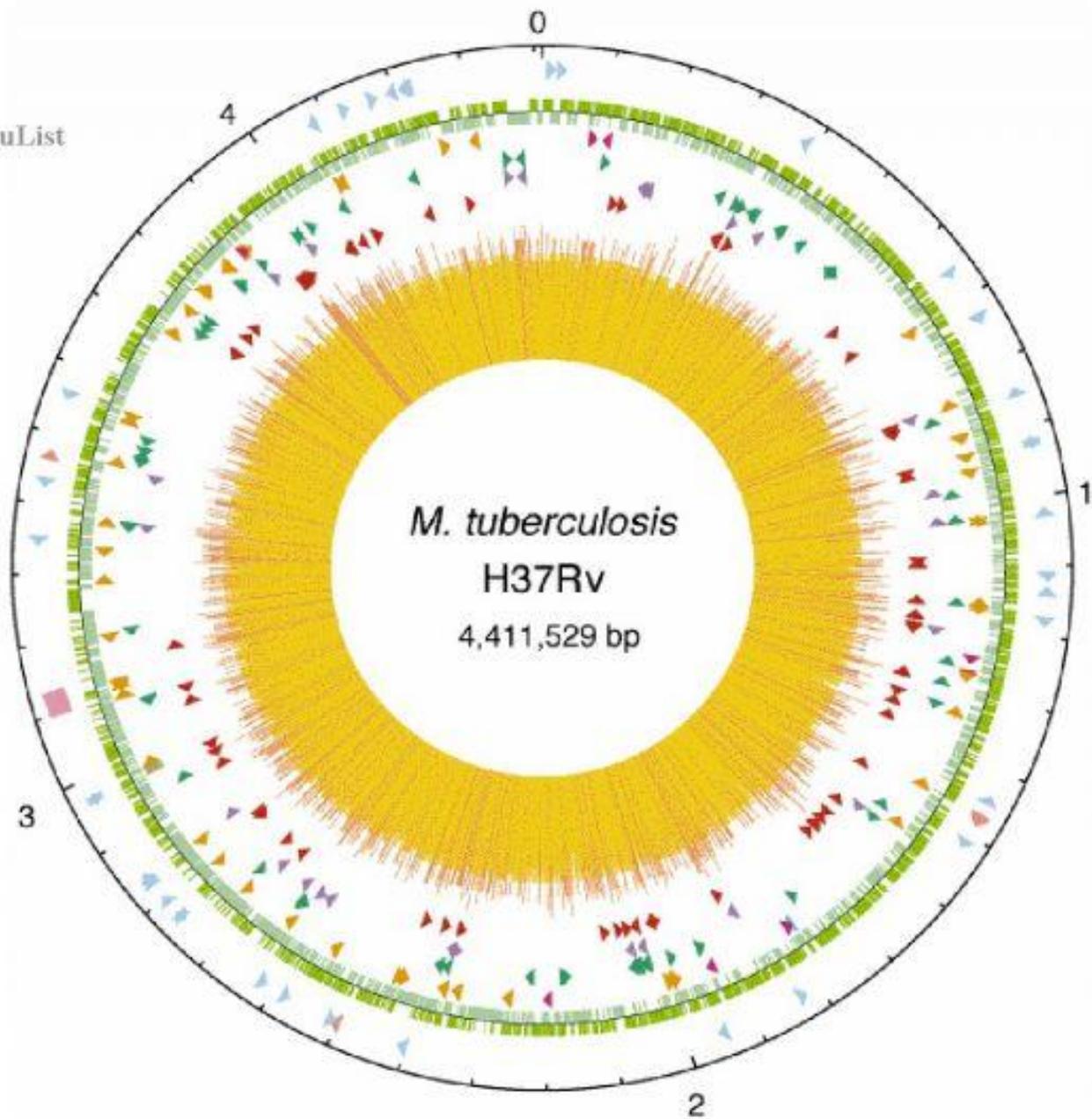
Возможность персистенции возбудителя туберкулеза в L -форме к реверсии в исходный вид при туберкулезной инфекции позволяет объяснить смену рецидивов и ремиссий течения туберкулезного процесса.

Геном туберкулезной палочки

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/378543272?report=fasta>

МТВ могут образовывать
внутриклеточные магнитные
тела (наночастицы Fe_3O_4).

Cole et al, Nature. 1998
393:537-44.
<http://www.pasteur.fr/Bio/TubercuList>



Резистентность

- Устойчивы к кислотам, щелочам, спиртам
- Во внешней среде, в воде до 150 дней
- В пыли, в высушенной мокроте до 1,5 лет
- Прямой солнечный свет - 1 час
- Рассеянный свет – 8-10 суток
- 80-100 градусов 5 минут
- 5% раствор фенола 5-6 часов

Микобактерий туберкулеза очень устойчивы во внешней среде.

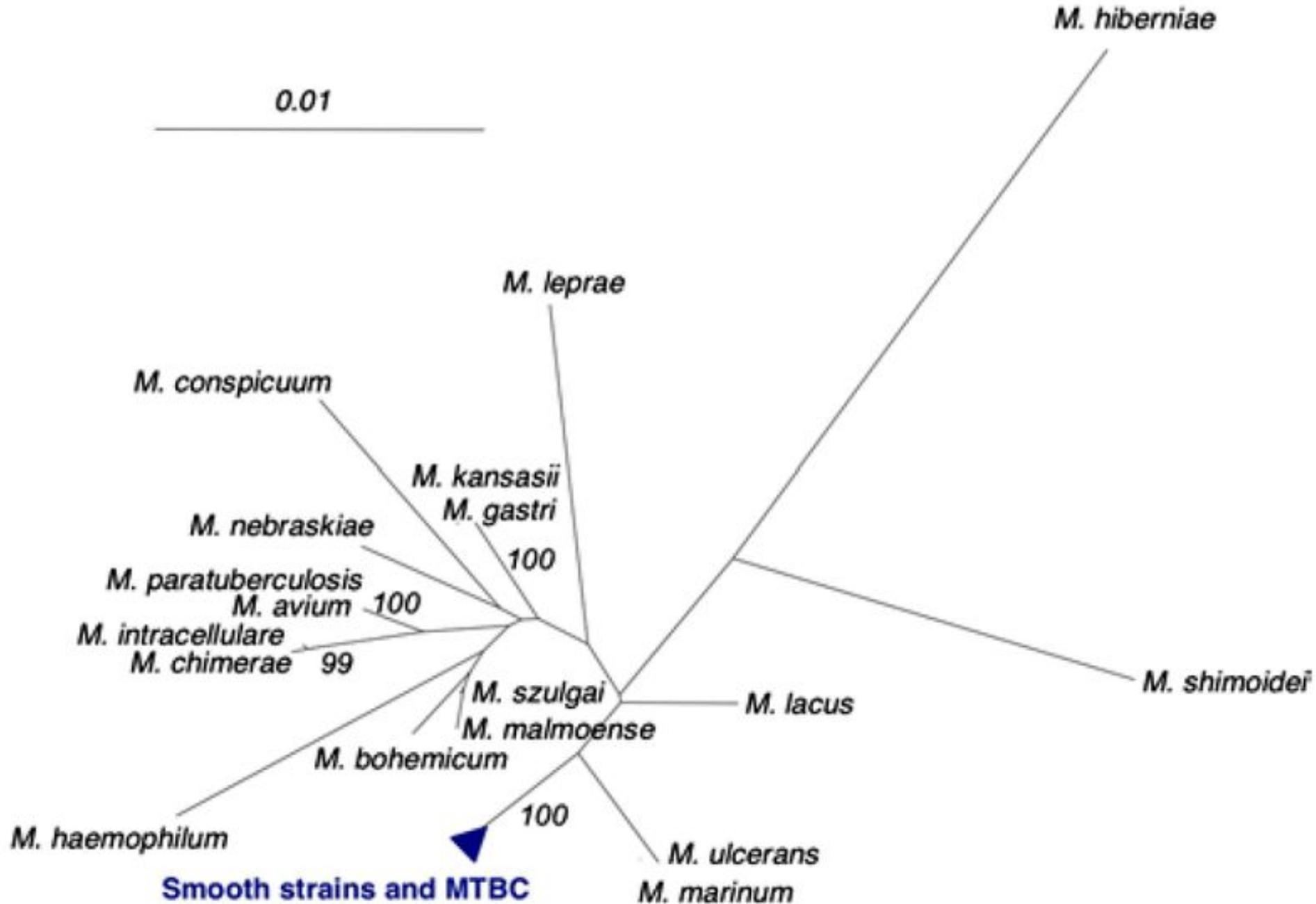
- В проточной воде сохраняют жизнеспособность до 1 года
- В почве и навозе — 6 мес.
- На различных предметах — до 3 мес.
- В библиотечной пыли — 18 мес.
- В высушенном гное и мокроте — до 10 мес.
- Кипячение - 5 минут
- В желудочном соке - 6 часов
- Пастеризация - 30 минут
- Прямой солнечный свет - 1,5 часа
- УФО - 2-3 минуты
- Дезинфектанты, содержащие хлор, - 5 часов.



Таксономия

- ❑ Domain: Bacteria
- ❑ Phylum: Actinobacteria
- ❑ Order: Actinomycetales
- ❑ Suborder Corynebacterineae
- ❑ Family Mycobacteriaceae
- ❑ Genus Mycobacterium

Phylogenetic tree of the genus *Mycobacterium*



Род
Mycobacterium

```
graph TD; A[Род Mycobacterium] --- B[Микобактерии туберкулезного комплекса (МТК)]; A --- C[Микобактерии лепры]; A --- D[Нетуберкулезные микобактерии (НТМ)];
```

**Микобактерии
туберкулезного
комплекса (МТК)**

**Микобактерии
лепры**

**Нетуберкулезные
микобактерии (НТМ)**

Mycobacterium species of Medical Importance

	<u>Host</u>
<i>M. tuberculosis</i>	humans
<i>M. kansasii</i>	humans
<i>M. scrofulaceum</i>	humans
<i>M. avium-intracellulare</i>	humans, birds, animals
<i>M. marinum</i>	humans, fish, amphibians
<i>M. ulcerans</i>	humans & ??
<i>M. bovis</i>	wide host range
Bacille Calmette-Guerin (BCG)	
Rapid growers	

~210 ВИДОВ (

<http://www.bacterio.net/-allnamesmr.html>)

- 1) Возбудитель лепры / = проказы / (**M. leprae**)
- 2) Возбудители туберкулеза (7 видов)
 - **M. tuberculosis** (95% больных)
 - **M. microtii** (3%)
 - **M. bovis** (2% больных) □ VCG (БЦЖ)
 - **M. africanum** (< 1%)
 - ...
- 3) **M. ulcerans** □ Язвы Бурули
- 4) УПБ = Атипичные микобактерии (4 группы) □ Атипичные микобактериозы при ИД клеточного иммунитета
 - * **медленнорастущие (более 7 дней)**
 - **пигмент+ на свету (фотохромогенные)**
 - **пигмент+ в темноте и на свету (скотохромогенные)**
 - **пигмент - , В Т.Ч. МАС-комплекс (у лиц с ИД) – *M. avium-intracellulare* (птичий вид)**
 - * **быстрорастущие (менее 7 дней)**

4 группы НТМ (Runyon)

Медленнорастущие
видимый рост на среде
более, чем через 7 дней

Быстрорастущие
видимый рост на среде
менее, чем через 7 дней

1. Фотохромогенные

M. kansasii
M. marinum
M. simiae

2. Скотохромогенные

M. goodnae
M. szulgai
M. scrofulaceum

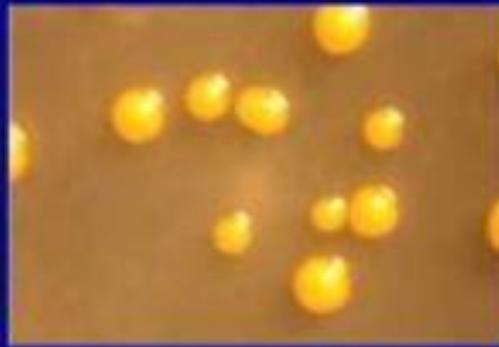
3. Нехромогенные

M. avium complex (MAC)
M. xenopi
M. malmoense

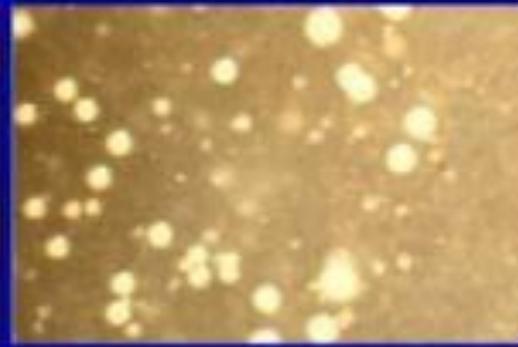
M. chelonae
M. abscessus
M. fortuitum



колонии *M. kansasii* до и
после экспозиции на свету



колонии *M. goodnae*



колонии *M. avium*

Классификация Раньона

1. **Медленнорастущие** микобактерии (рост колоний 2-4 недели, до 8 недель)

- Фотохромогенные МБ
- Скотохромогенные МБ
- Нефотохромогенные МБ

■ 2. **Быстрорастущие** и умеренно растущие МБ

(рост сформированных колоний - 3-7 дней, при первичном посеве – 14 дней)

Mycobacterium tuberculosis complex
(MTC):

M. tuberculosis

M. bovis

M. bovis BCG

M. africanum

M. canettii,

M. microti

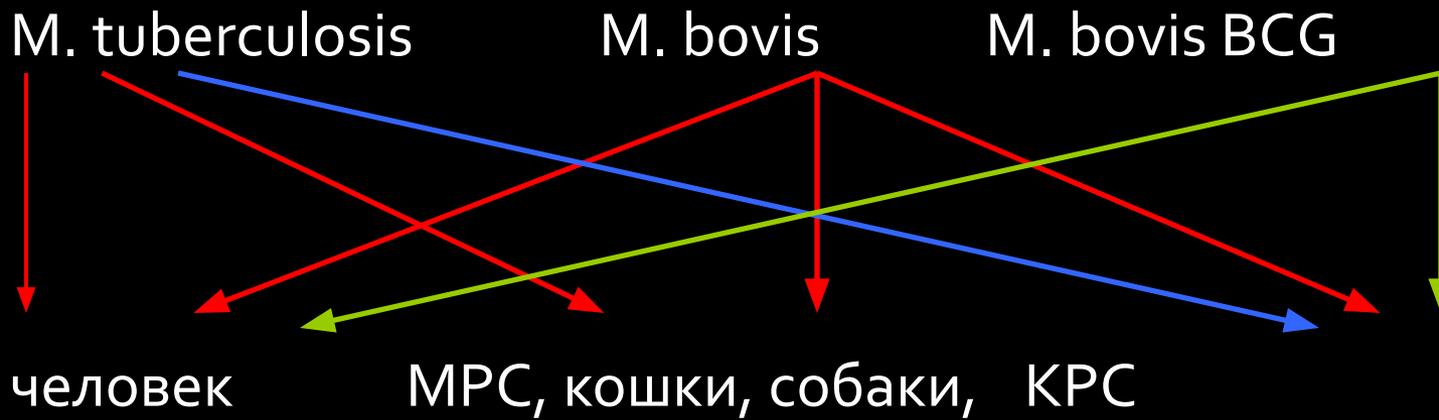
M. caprae

M. pinnipedii

Mycobacterium other than tuberculosis (MOTT)

- *M. avium complex*
- *M. ulcerans*
- *M. kansasii*
- *M. simiae*
- *M. szulgai*
- *M. malmoense*
- *M. scrofulaceum*
- *M. xenopi*
- *M. marinum*
- *M. fortuitum*
- *M. Haemophilum*
- *etc.*

Мycobacterium tuberculosis complex – M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis BCG, M. africanum, M. microti – микобактерии туберкулеза



До 85% случаев – свиньи, лошади

До 15% случаев заболевания людей. Резистентность к пиразинамиду

- заболевание
- сенсibilизация
- нестерильный иммунитет

**NTM - «nontuberculosis
mycobacteria»**

**(возбудители атипичного
туберкулеза).**

**Атипичный микобактериоз
может присоединиться, если
количество Th падает в 5 раз
(1000 \square 200 на 1 мкл).**



Незаживающая рана
у больных с ВИЧ-инфекцией



*Некротический фасциит при
СПИДе*



Золотуха детей в 1 половине 20 века
(лечение радиоактивным излучением).

Mycobacterium

- **Патогенные микобактерии:** вызывающие туберкулез – *Mycobacterium tuberculosis* complex (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*) и лепру - *M. leprae*
- **Условно-патогенные** (вызывают микобактериозы): *M. avium-intracellulare* complex, *M. fortuitum*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. marinum*, *M. chelonae*, *M. ulcerans* и др.
- **Сапрофиты:** *M. smegmatis*, *M. phlei*, *M. vaccae*, *M. goodii*, *M. terrae* и др.

M. tuberculosis complex

• *Mycobacterium tuberculosis* complex

- 7 видов:
M. tuberculosis, *M. africanum*, *M. microti*,
M. pinipedii, *M. caprae*, *M. bovis*,
M. canetti
- Неподвижные, палочковидные бактерии:
низкая скорость роста, специфическая клеточная стенка
- Высокое сходство между видами на уровне ДНК:
сходство последовательности ДНК между видами >99%
- Но: Существенные различия по биохимическим/фенотипическим свойствам, географической распространенности и важности для заболеваемости ТБ человека



Туберкулез (ТБ, tb) –
хроническая инфекция с
длительным периодом выделения
возбудителя, многообразием
клинических проявлений,
поражением различных органов и
систем.



История

Tubercular decay
has been found in
the spines of
[Egyptian mummies](#).
Pictured: Egyptian
mummy in the
British Museum

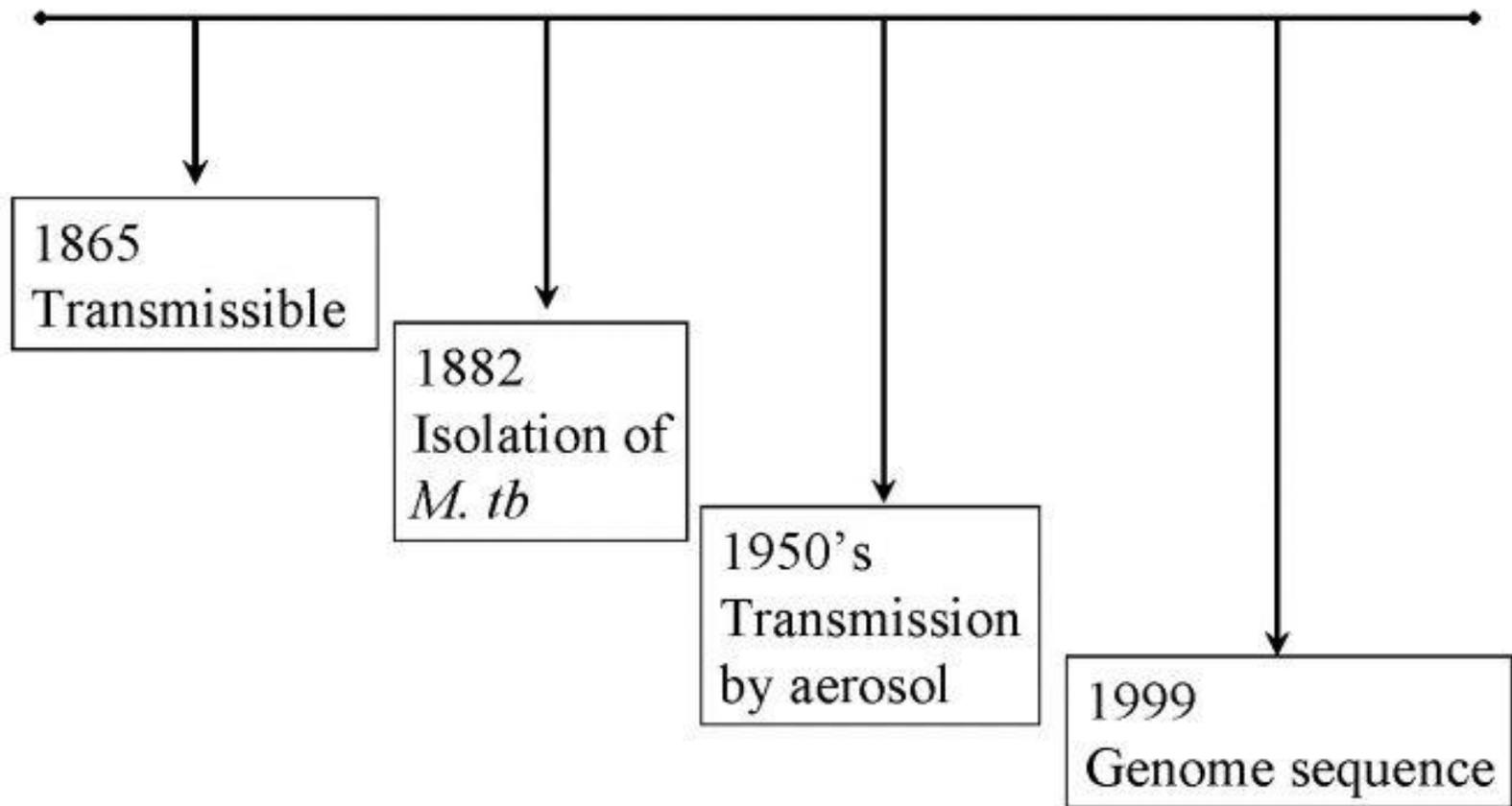


Туберкулез

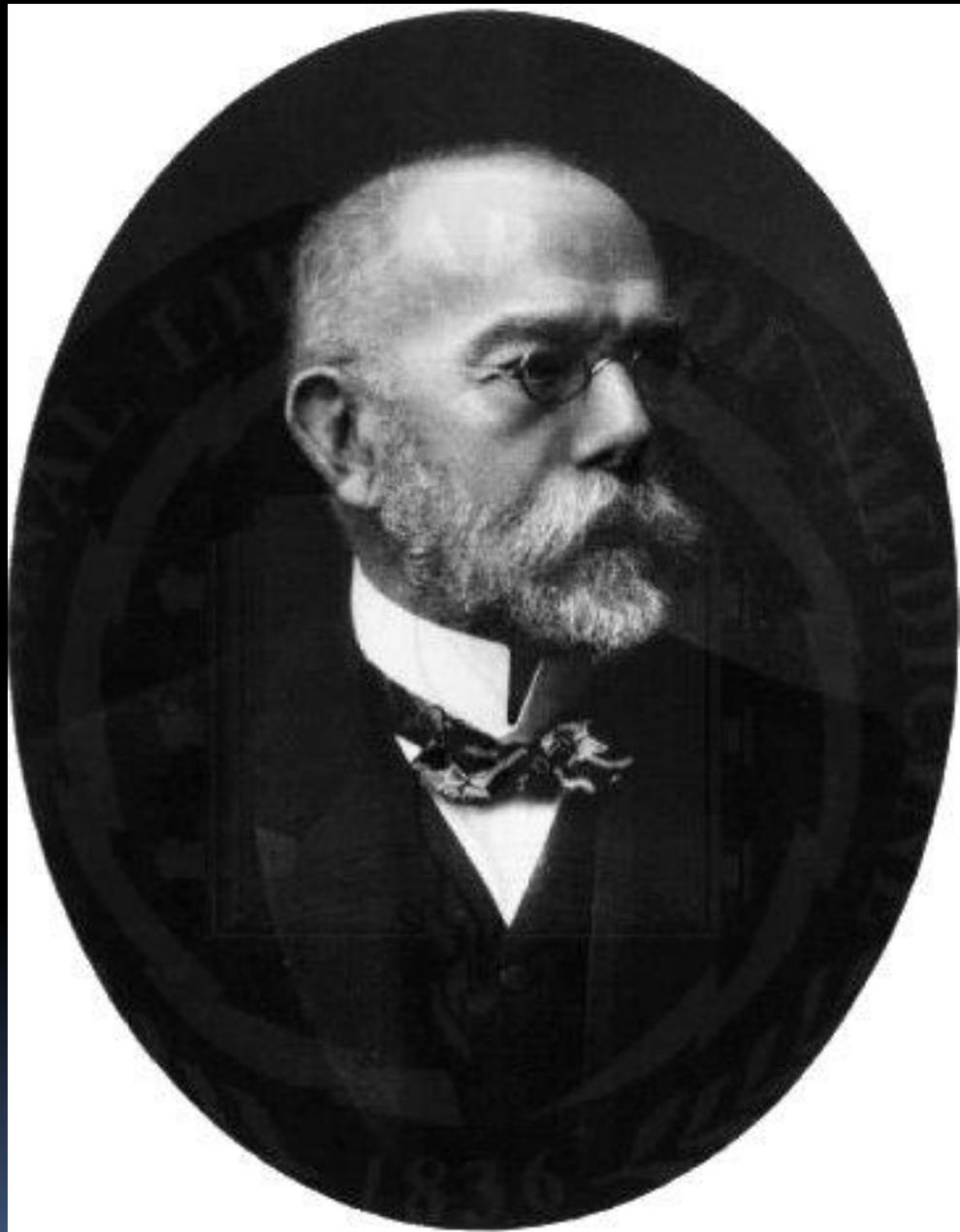
= **Чахотка** - устаревшее название прогрессирующего истощения организма.

- Легочная форма описана Гиппократом.
- Инфекционная форма заболевания доказана Вильменом в 1865 г.
- Микобактерии открыты в 1882 г. Р. Кохом

History

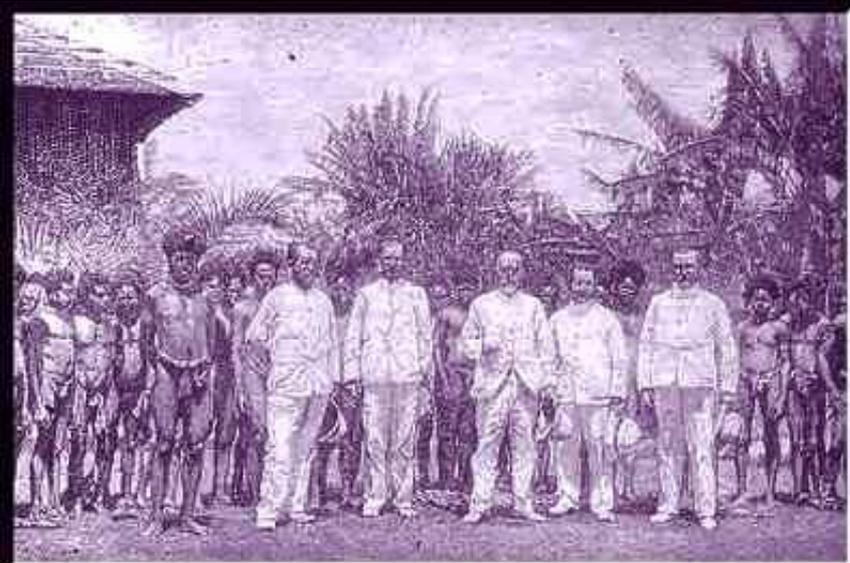
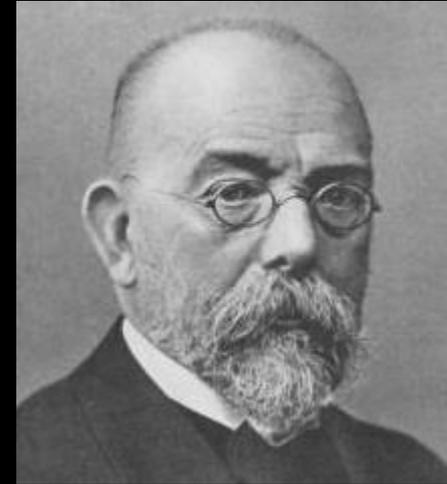
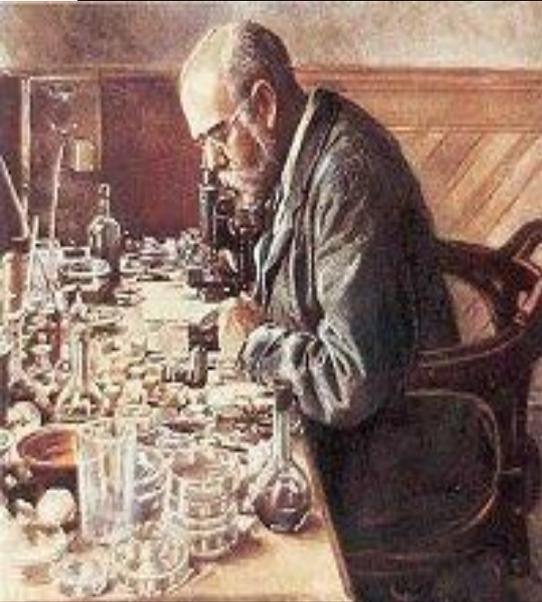


Роберт Кох
(в 1882 г.)



R. Koch.

Robert Koch (1843-1910)



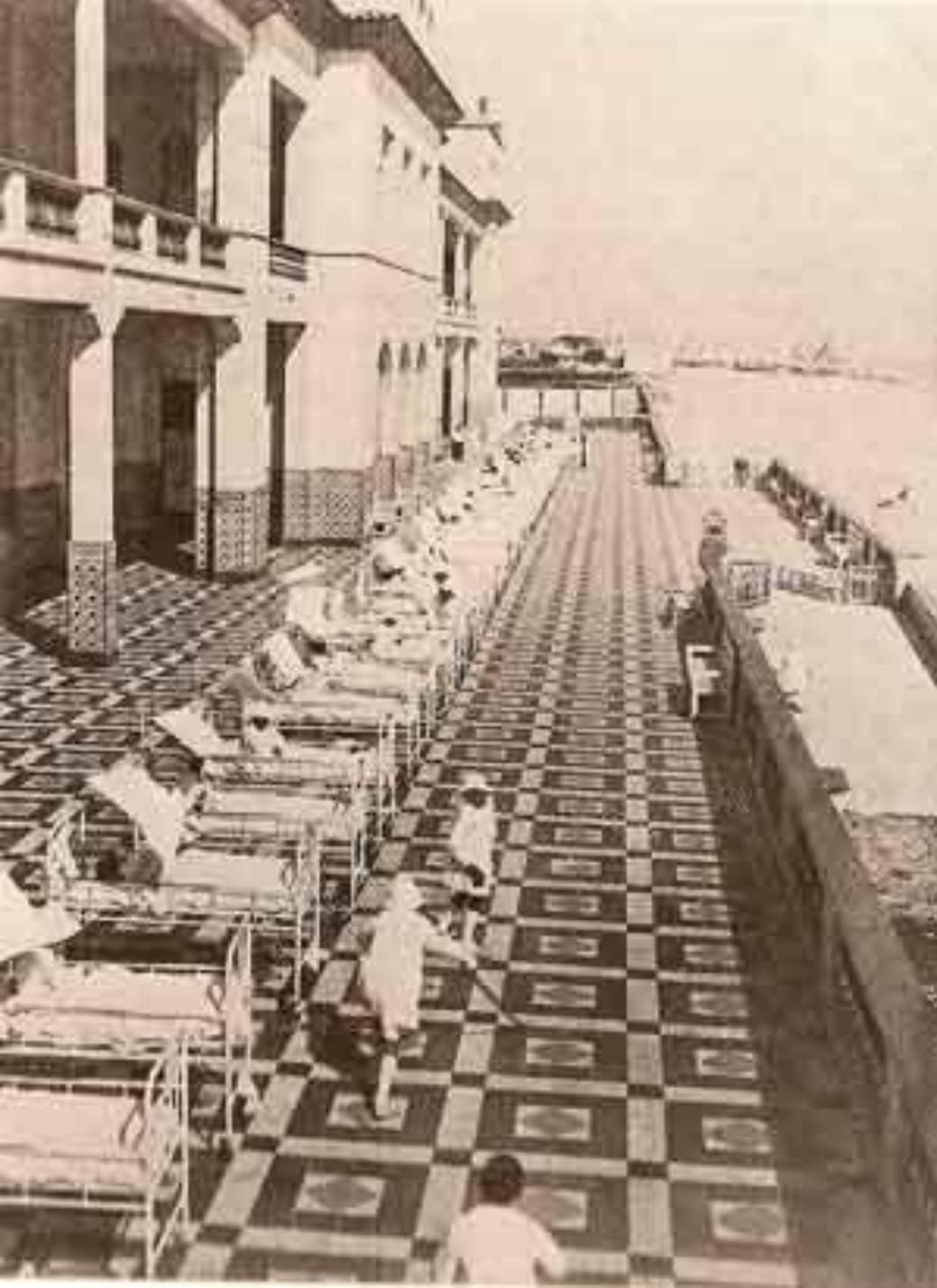
Р. Кох в Африке /?/

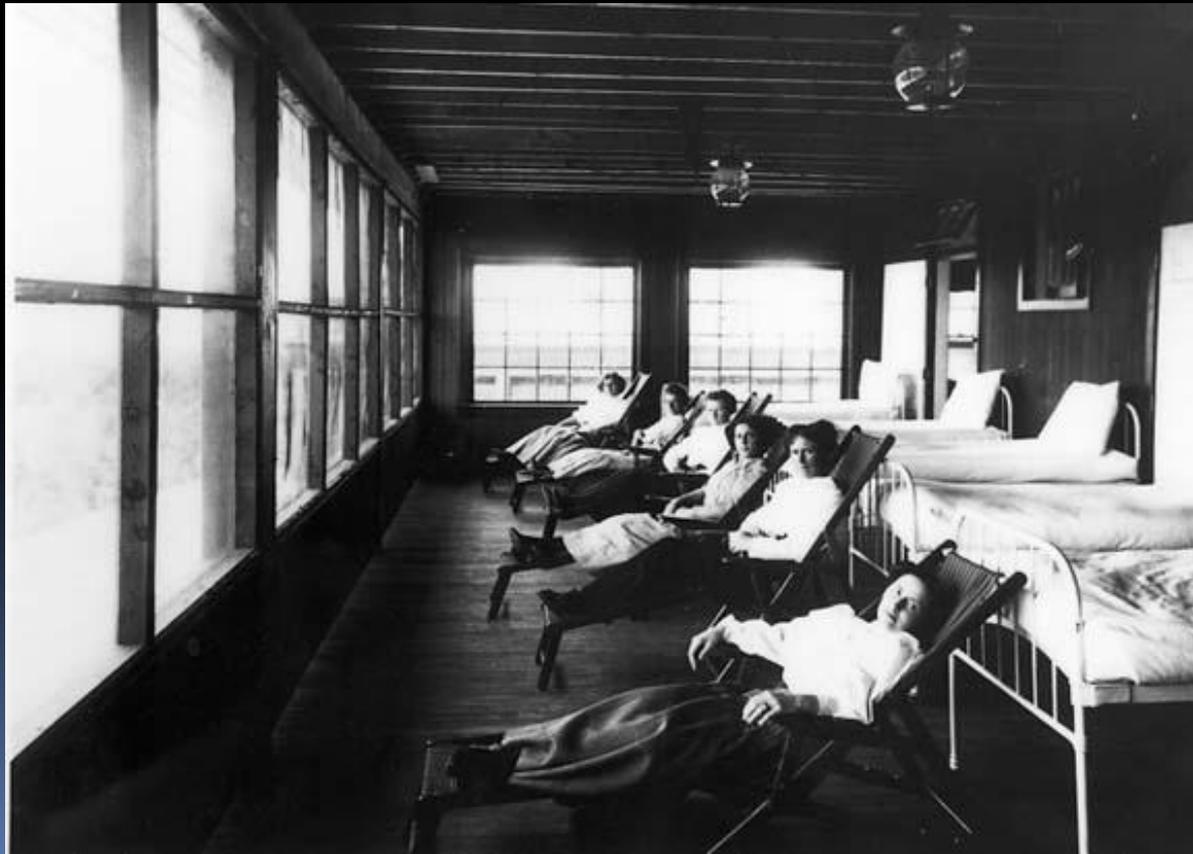
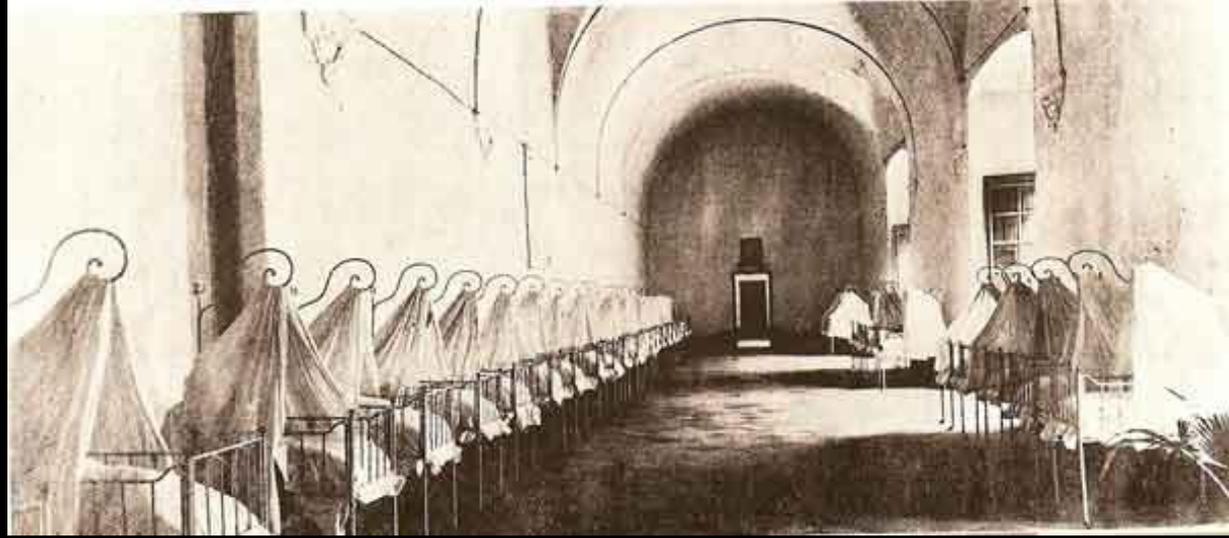


© Heilmann Joseph Hiery, *Das Deutsche Reich in der Südsee (1884-1914)*.
Paderborn: Verlag Ferdinand Schöningh 1999.

Culture of Human Tuberculosis







Эпидемиология

Туберкулёз

- 1/3 населения мира заражена *Mycobacterium tuberculosis*.
- 8 миллионов новых случаев инфицирования туберкулёзом каждый год (большинство случаев зарегистрированы в Юго-Восточной Азии).
- 2-3 миллиона человек умирают каждый год (занимает лидирующее положение среди каких-либо других инфекций по смертности взрослого населения).

Считается, что

1/3 населения мира латентно инфицирована микобактериями туберкулеза (Mtb, МБТ), а 2 млн человек умирают от ТБ каждый год.

Большинство случаев инфекции не имеют симптомов (*скрытый ТБ*).

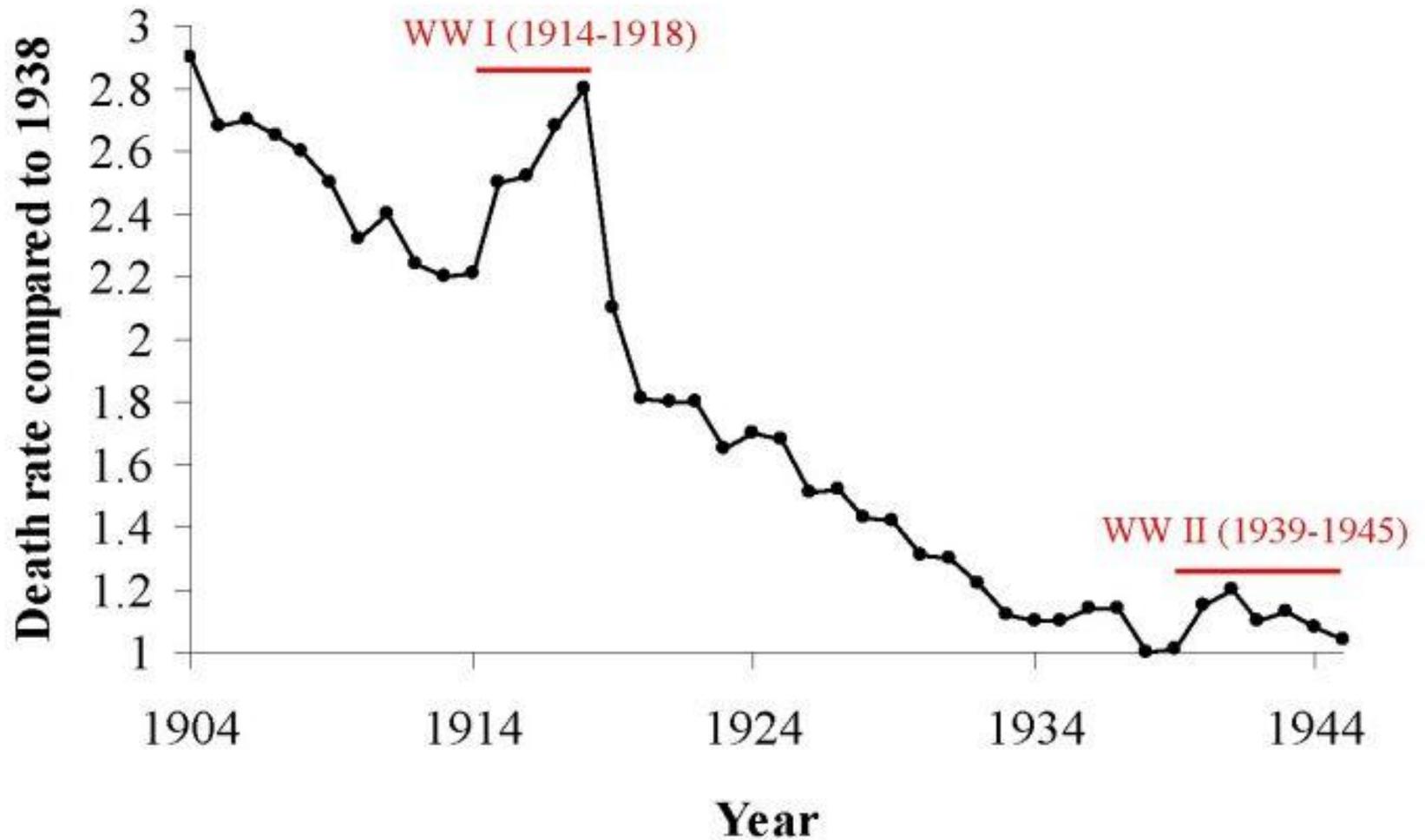
Число случаев туберкулеза в мире
около 36 млн,
а ВИЧ-инфицированных – 38 млн.

В России – 83 случая на 100.000
(2004 г.).

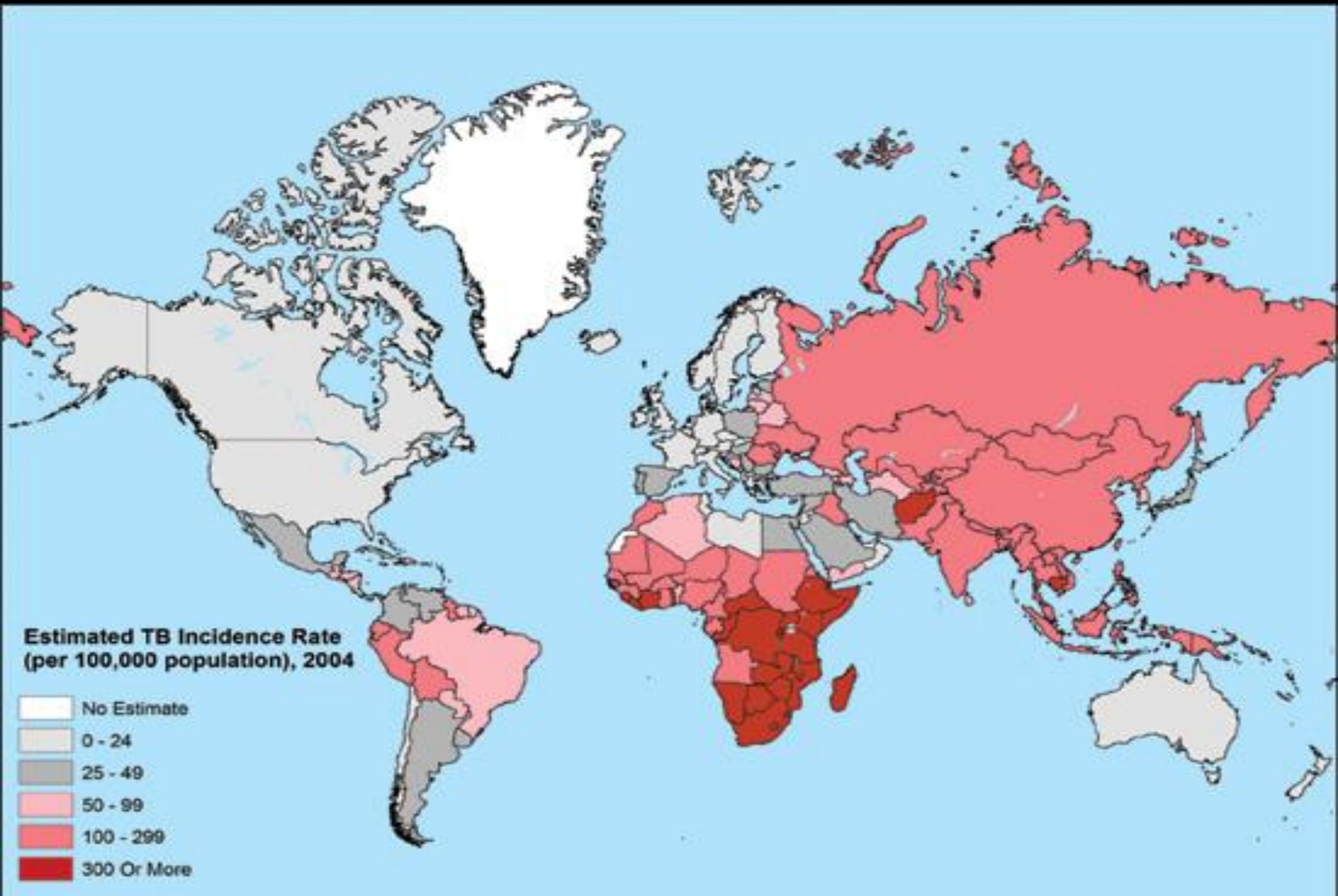
Смертность от ТБ 21 на 100.000.
(max в возрасте 35-55 лет).

**Смертность от ТБ у детей – 0,1 на
100.000.**

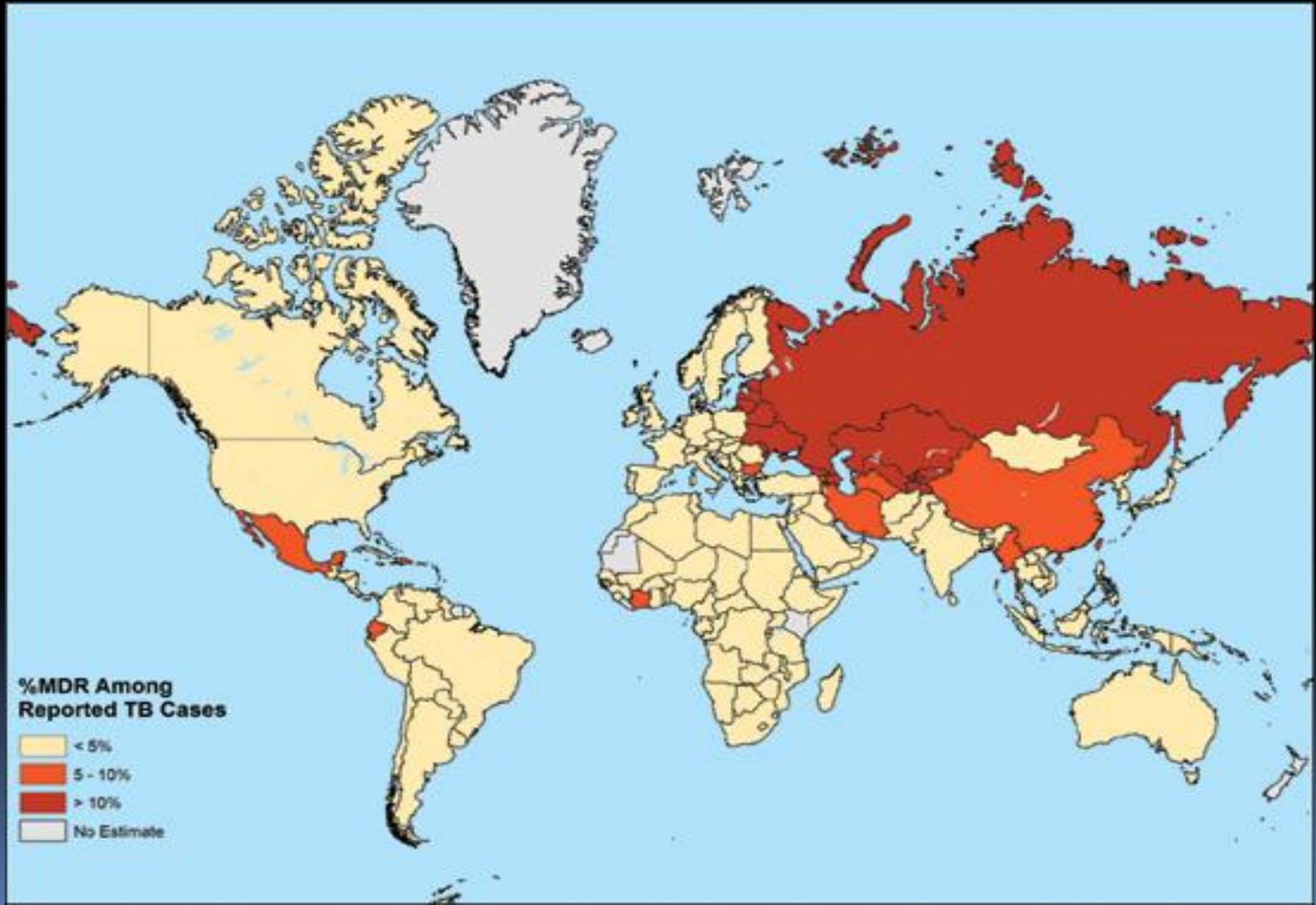
TB mortality: England and Wales 1904-1945



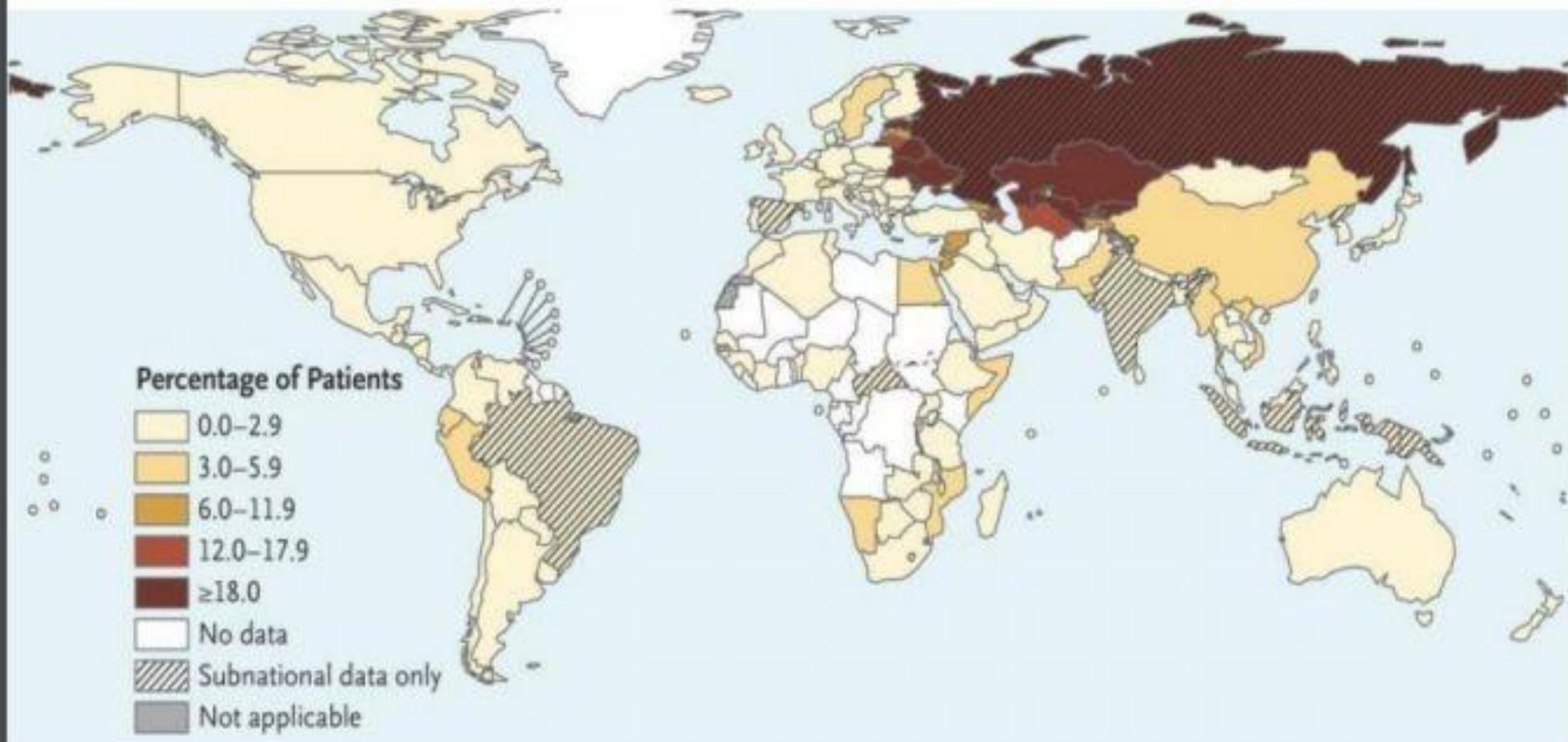
Tuberculosis incidence rate, 2004.



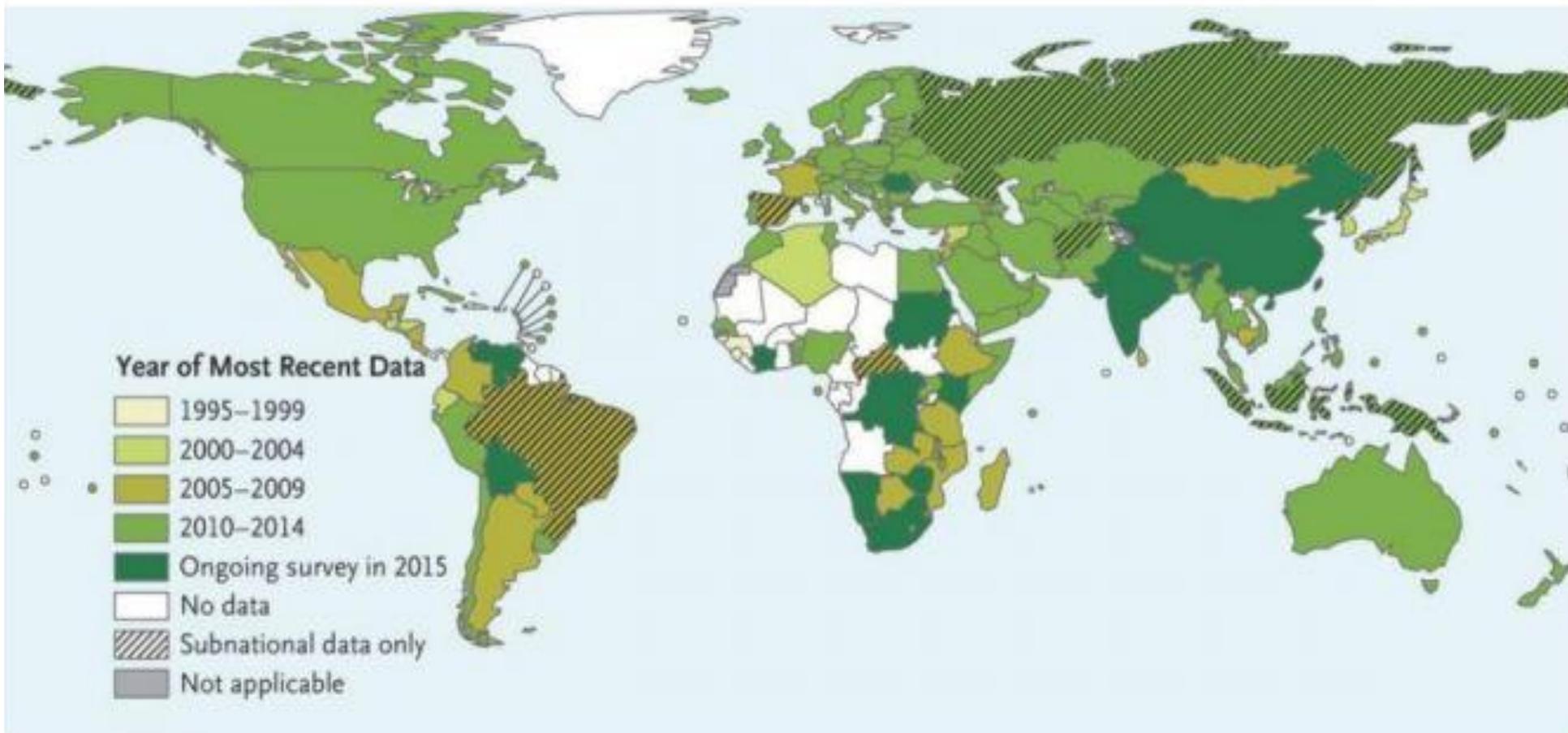
Multi-drug **resistant** tuberculosis, 2004.



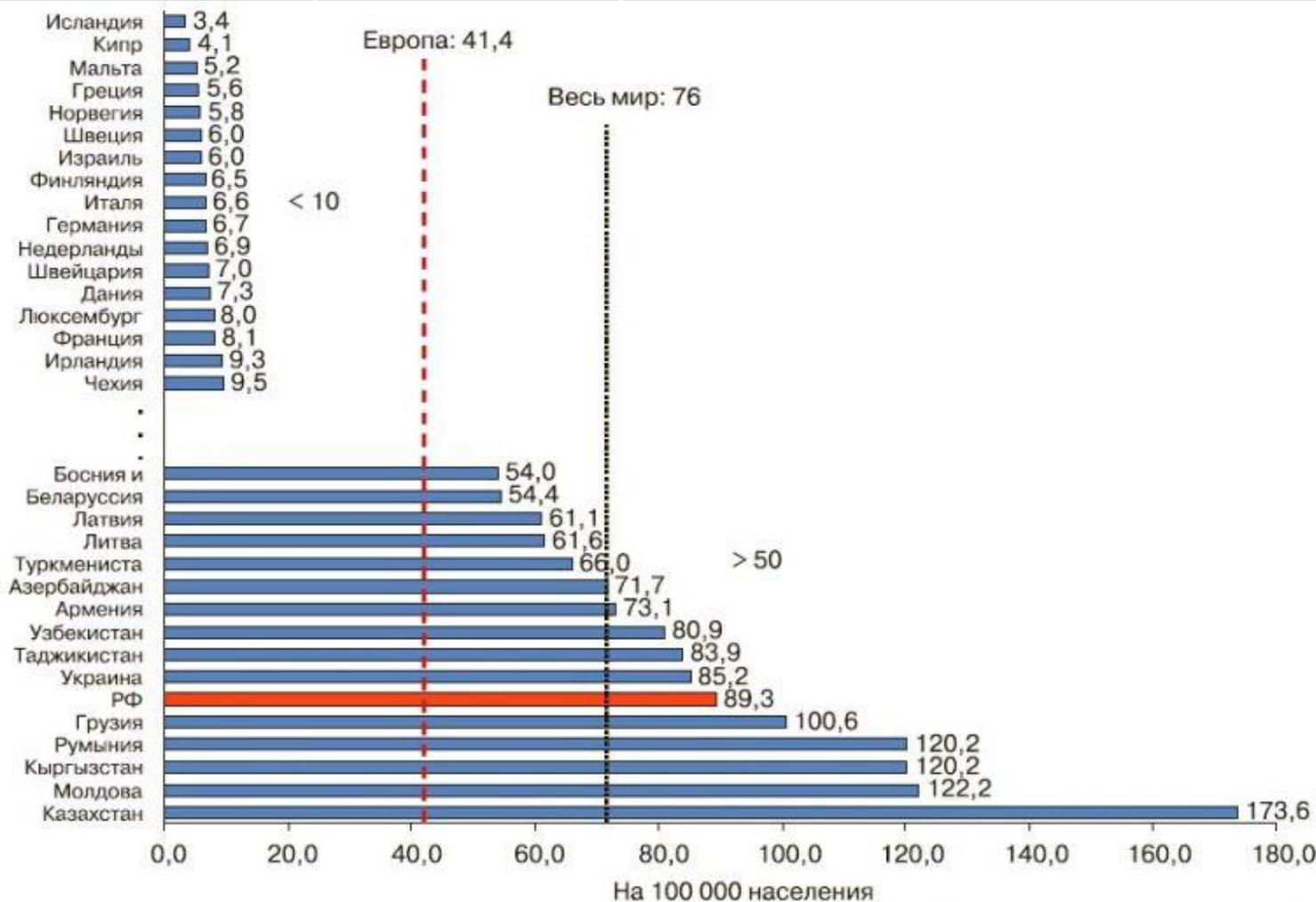
Процент пациентов с вновь диагностированным мультирезистентным туберкулезом



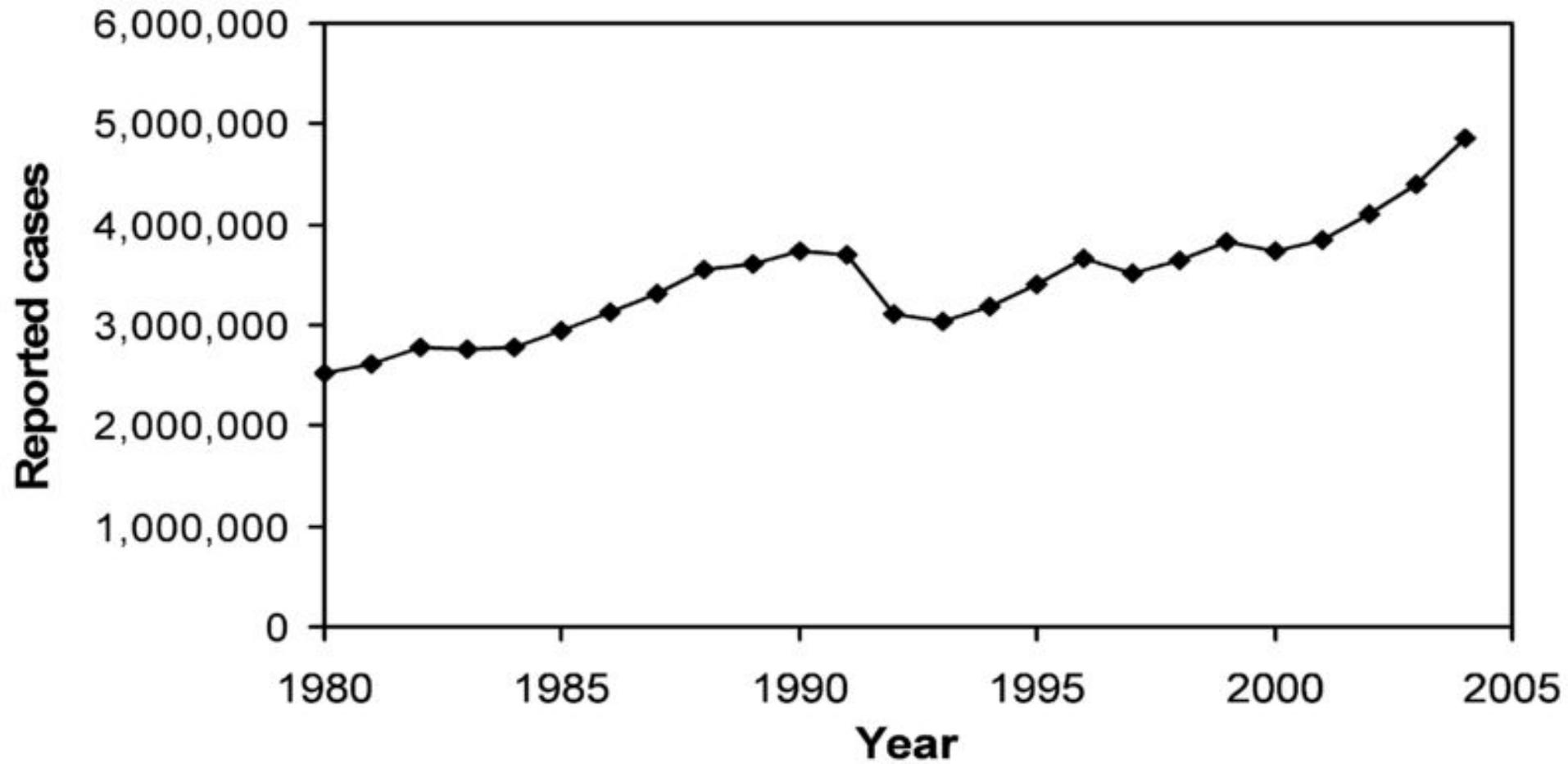
Глобальное распространение резистентности к антитуберкулезным препаратам первого ряда 1995-2015 гг.



Регистрируемая заболеваемость туберкулезом в странах Европейского

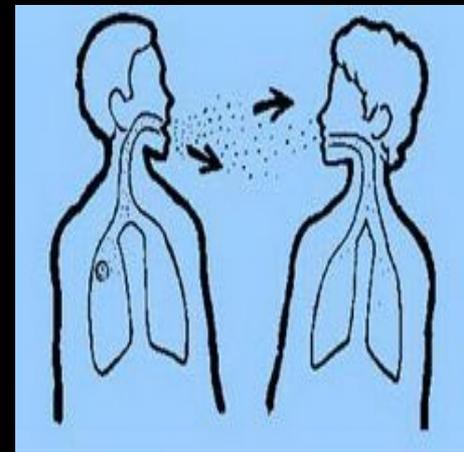


Global incidence of TB



Пути передачи

- Воздушно-капельный
- Алиментарный
(от КРС)
- Контактно-бытовой
(через ссадины и порезы)



ПУТЬ ПЕРЕДАЧИ ТУБЕРКУЛЁЗА



6-8 НЕДЕЛЬ
Признаки
заболевания

5
ЛЕТ



6 МЕСЯЦЕВ

35
ЛЕТ



2
ГОД
А



Самовыздоровление

40 ЛЕТ

42 ГОДА
Туберкулёз
лёгких

Факторы риска

- Астеники
- Алкоголизм («от водки до **чахотки** один шаг»)
- ИД по клеточному иммунитету
 - возраст 65+
 - ВИЧ-инфицированные
 - ...
- Дефицит витамина Д



Пример

Например, семья с туберкулезом.

У 82-летней бабушки вскрылась туберкулезная гранулема.

Заражение всей семьи.



Группы риска

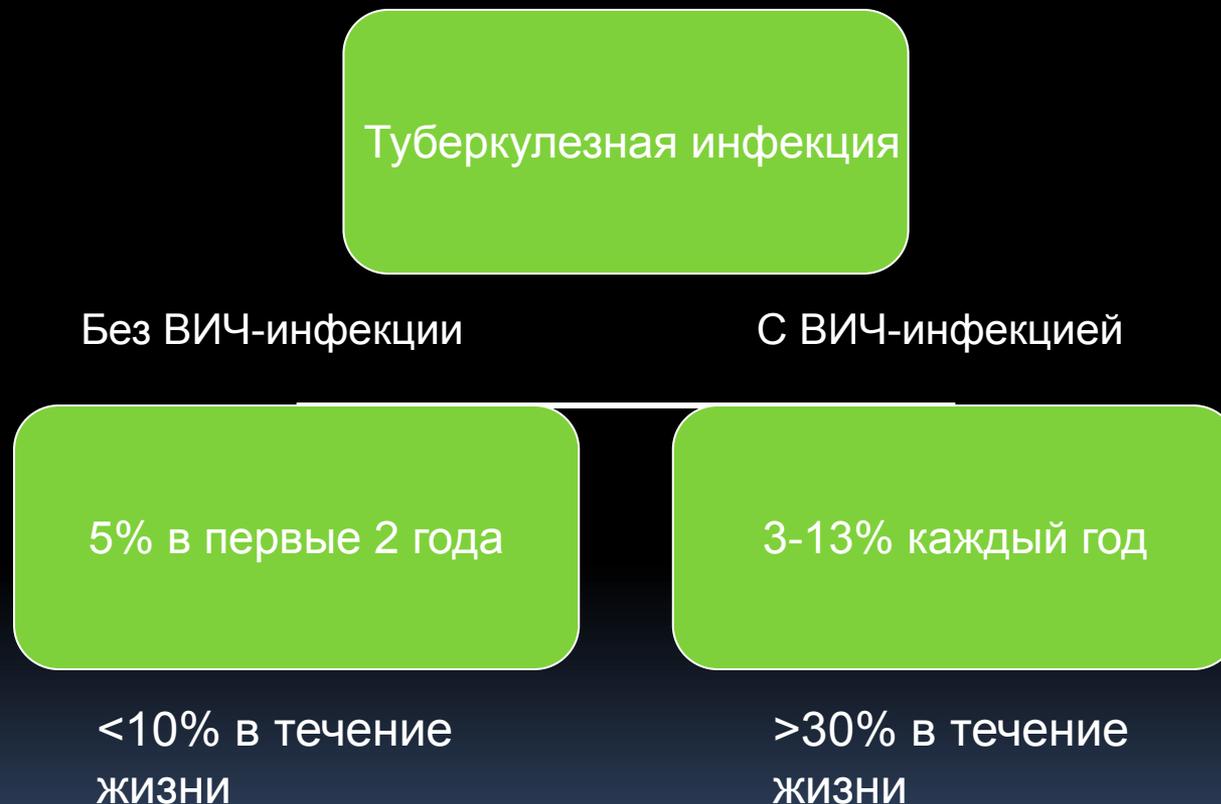
- Лица с ИД по клеточному иммунитету (ВИЧ-инфицированные, на фоне ГКС терапии ...)
- Лица с хр. зб ДС
- Лица с системными зб
- СДЛ (социально-дезадаптированные лица)
 - Заключенные в тюрьмы (и вышедшие в течение 2 лет)
 - Алкоголики, наркоманы
 - БОМЖи (= лица без определенного места жительства)
 - Мигранты
 - Находящиеся в учреждениях социальной защиты



Mtb могут реактивироваться
при определенных условиях
иммунодефицита

- у пожилых людей
 - вторично при коинфекции ВИЧ
 - иммуносупрессивной терапии
- 

Сравнение заболеваемости туберкулезом среди лиц с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции





**10% лиц
резистентны
к туберкулезу.**

Факторы патогенности

Токсинов нет. Вирулентность определяется толщиной воскоподобного слоя клеточной стенки (корд-фактора).

■ ***Корд-фактор***

- определяет незавершенность фагоцитоза
- поражает мембраны митохондрий
- тормозит миграцию нейтрофилов



Патогенез

- Чаще всего микобактерии туберкулеза проникают в организм в составе мелкодисперсных аэрозолей.
- Для развития инф. процесса бактерии должны **попасть в альвеолы**. Это удастся частицам диаметром **5-10 мкм**.
- Болезнетворность связана со способностью туберкулезной палочки **выживать и реплицироваться в макрофагах**
- Существенную роль в выживании МБ играют сидерофоры, конкурирующие с хозяином за железо.

Связывание туб. палочки с макрофагами

- Через микозиды и липоарабиноманнан которые напрямую воспринимаются клеточными рецепторами
- С маннозными рецепторами связываются чаще вирулентные штаммы.
- Неспецифический контакт с макрофагом.

Инфекция

Вдыхание возбудителя в виде мелкодисперсного аэрозоля

Возбудитель попадает в альвеолы

Некоторые бактерии погибают

Распространение с кровью
Генерализация инфекции

Первичный туберкулёзный комплекс

- Маленькие инфекционные частицы (5 мкм = 5-10 бактерий)
- Способны находиться в воздухе в виде аэрозоля долгое время
- Распространяются на большие дистанции
- Частицы $\leq 5-10$ мкм из-за слишком маленьких размеров не могут добраться до альвеол
- Бактерии захватываются альвеолярными макрофагами → могут либо успешно фагоцитироваться, либо нет → незавершённый фагоцитоз → размножение бактерий внутри макрофага

Инфекция

Вдыхание возбудителя в виде мелкодисперсного аэрозоля

Возбудитель попадает в альвеолы

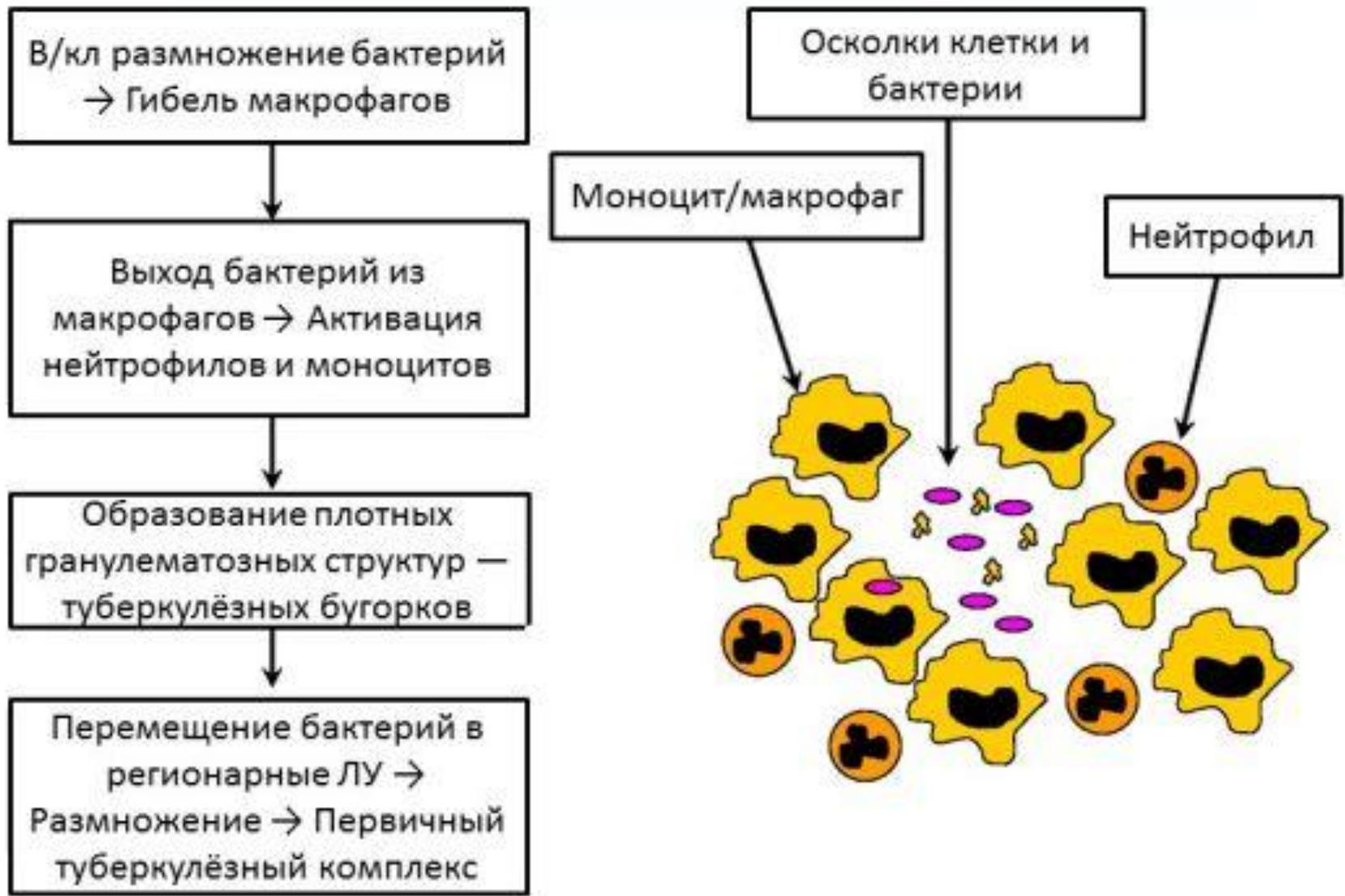
Некоторые бактерии погибают

Распространение с кровью
Генерализация инфекции

Первичный туберкулёзный комплекс

- Маленькие инфекционные частицы (5 мкм = 5-10 бактерий)
- Способны находиться в воздухе в виде аэрозоля долгое время
- Распространяются на большие дистанции
- Частицы $\leq 5-10$ мкм из-за слишком маленьких размеров не могут добраться до альвеол
- Бактерии захватываются альвеолярными макрофагами → могут либо успешно фагоцитироваться, либо нет → незавершённый фагоцитоз → размножение бактерий внутри макрофага

Первичный туберкулёзный комплекс



Первичный туберкулёзный комплекс

В/кл размножение бактерий
→ Гибель макрофагов

Выход бактерий из
макрофагов → Активация
нейтрофилов и моноцитов

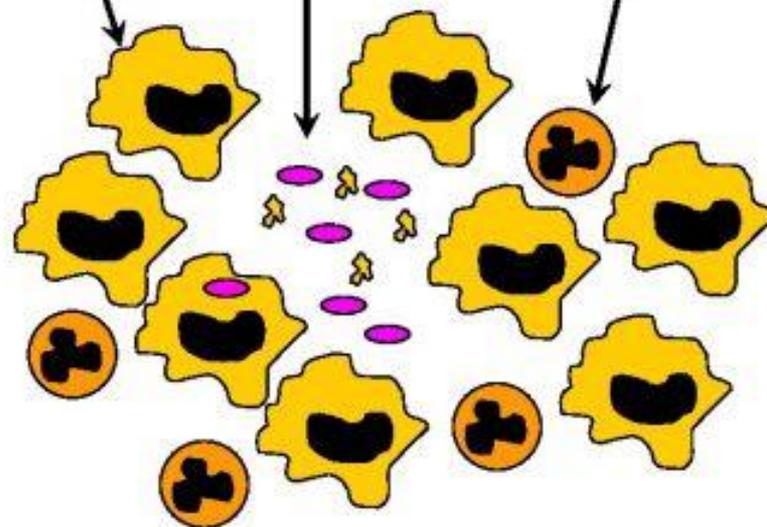
Образование плотных
гранулематозных структур
— туберкулёзных бугорков

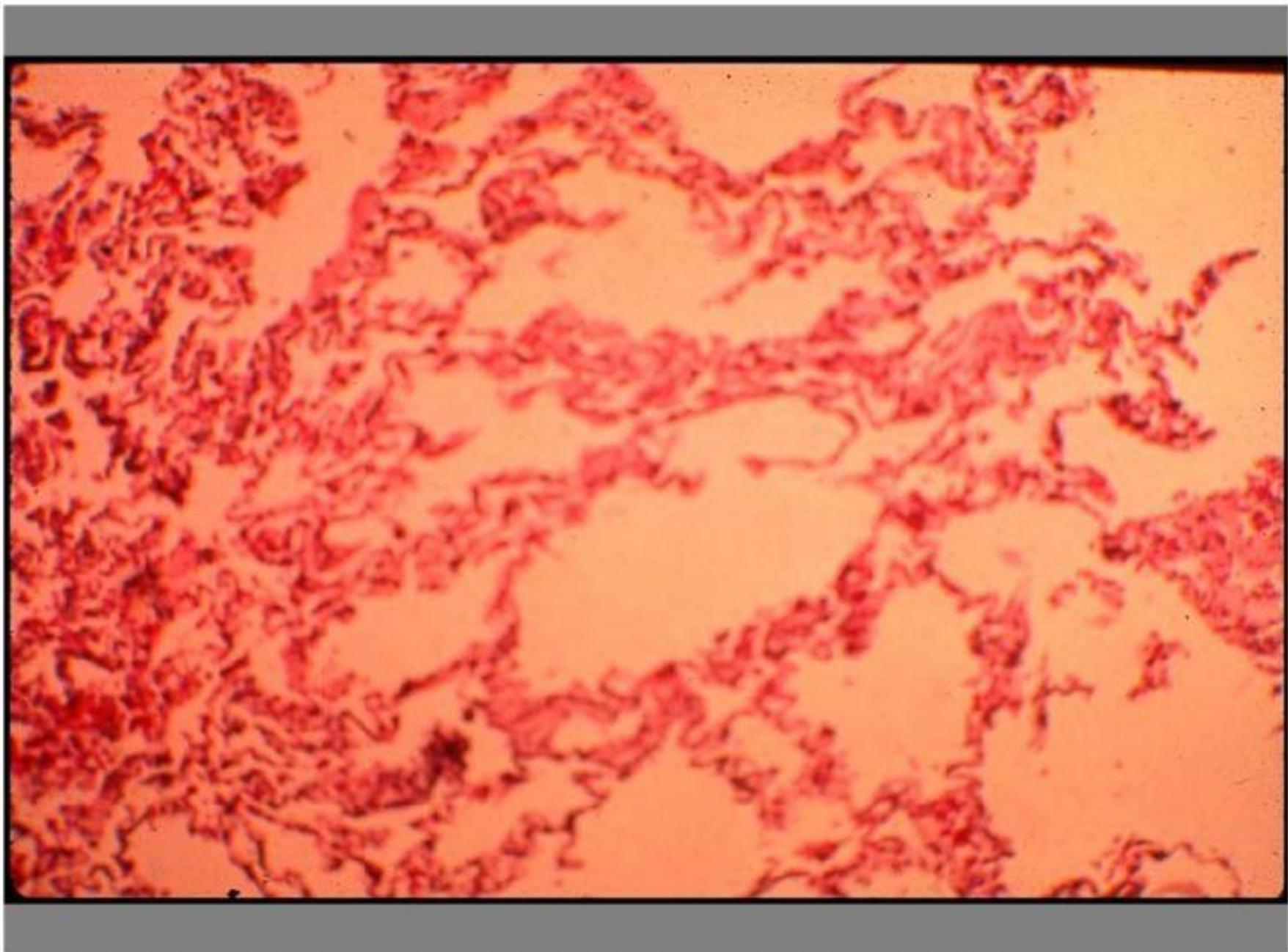
Перемещение бактерий в
регионарные ЛУ →
Размножение → Первичный
туберкулёзный комплекс

Осколки клетки и
бактерии

Моноцит/макрофаг

Нейтрофил





Типы воспаления

```
graph TD; A[Типы воспаления] --> B[продуктивное]; A --> C[экссудативное]; B --> D["● (у лиц с преобладанием Th1)"]; D --> E[активация Th1 и макрофагов]; E --> F[формирование гранулемы]; F --> G["Благоприятный тип течения"]; C --> H["● (у лиц с преобладанием Th2)"]; H --> I[активация Th2]; I --> J["Неблагоприятный тип течения"];
```

продуктивное

- (у лиц с преобладанием Th1)



активация Th1 и макрофагов



формирование гранулемы

Благоприятный тип течения

экссудативное

- (у лиц с преобладанием Th2)



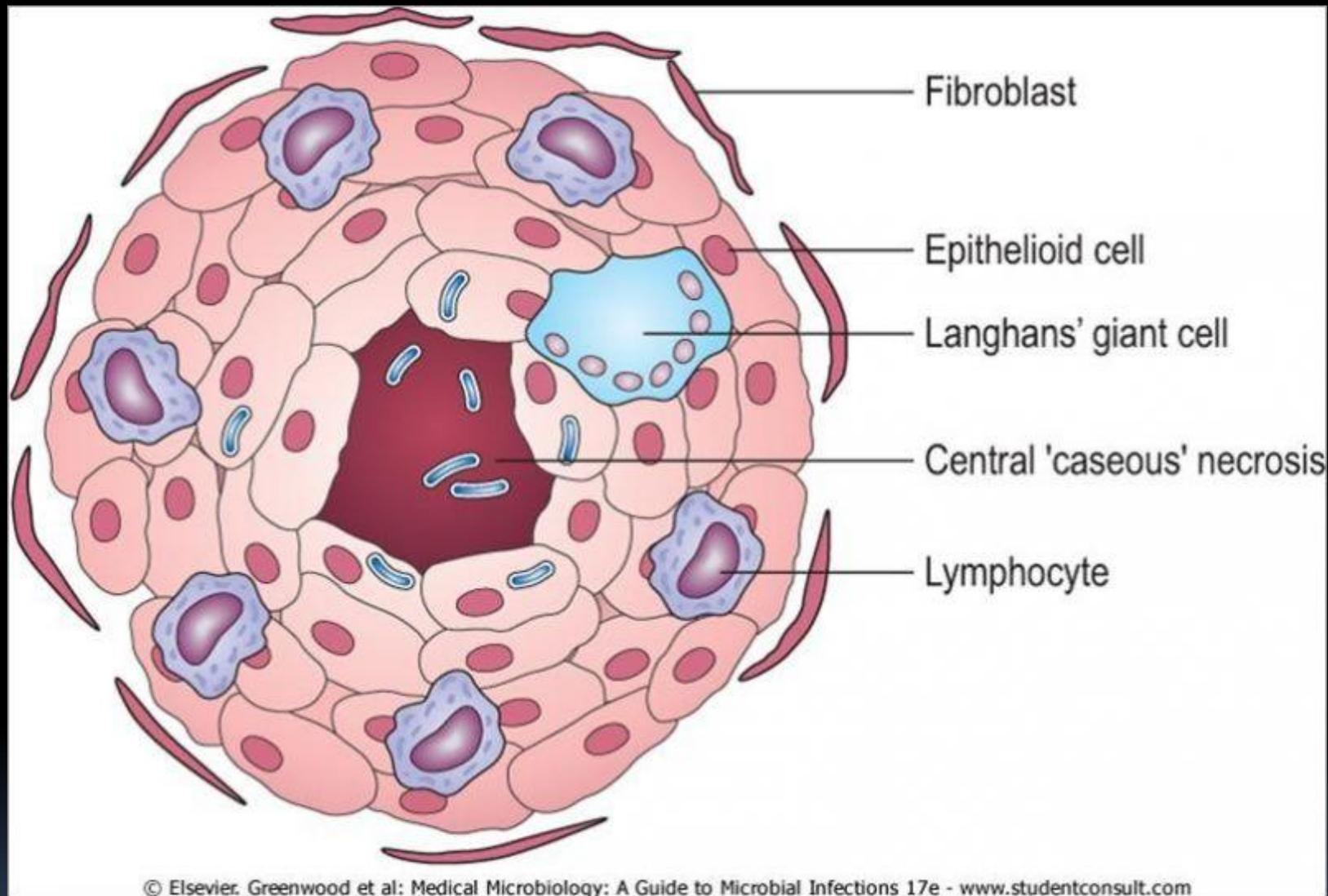
активация Th2

Неблагоприятный тип течения

Ограниченные
процессы
с преобладанием
продуктивной
тканевой реакции

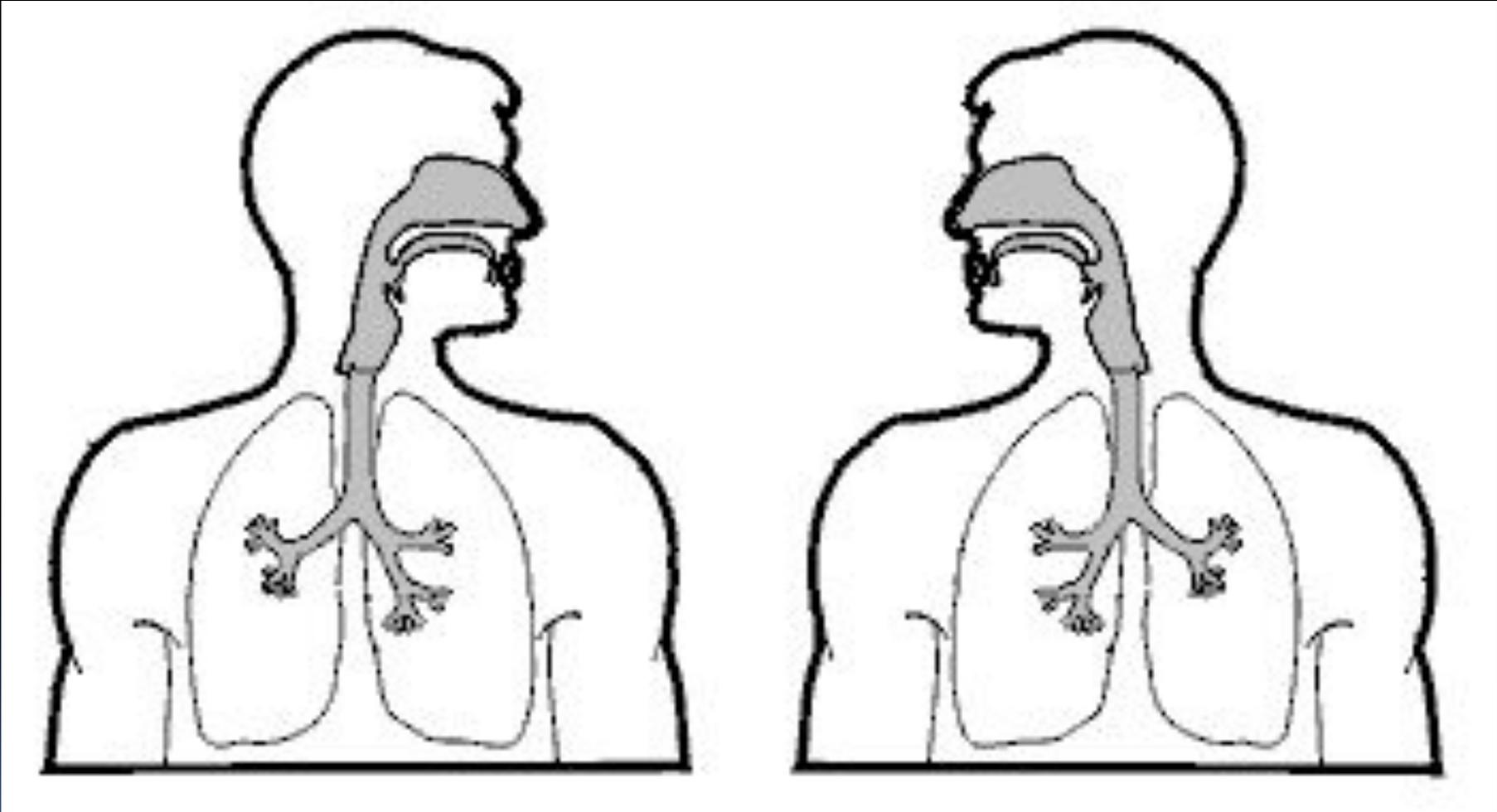
Выраженный
экссудативный
компонент
с казеозным
некрозом и
распадом легочной
ткани

- Через 2-4 нед после заражения наблюдаются два процесса - реакция повреждения ткани по типу ГЗТ (специфическая воспалительная реакция) и реакция активации макрофагов.
- Формируется туберкулезная **гранулема**. Гранулемы состоят из лимфоцитов и активированных макрофагов, то есть эпителиоидных и гигантских клеток.
- В центре гранулемы очаг казеозного некроза.
- В случае заживления очага некротические массы уплотняются, **обызвествляются** в результате отложения солей кальция, вокруг очага формируется соединительно-тканная капсула – **очаг Гоно**
- Но микобактерии в виде L-форм сохраняют в таком очаге жизнеспособность долгие годы

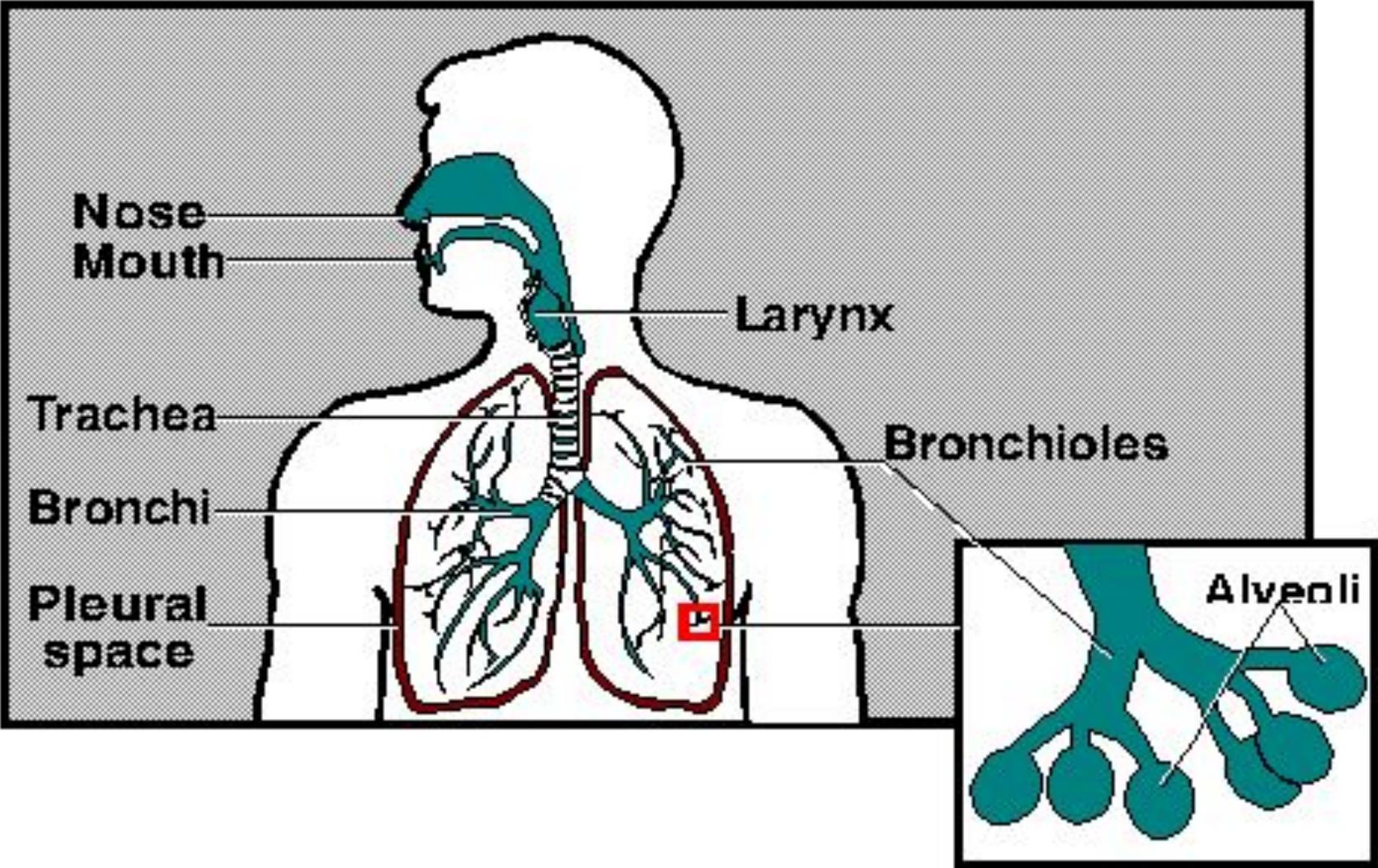


Структура туберкулезной гранулемы

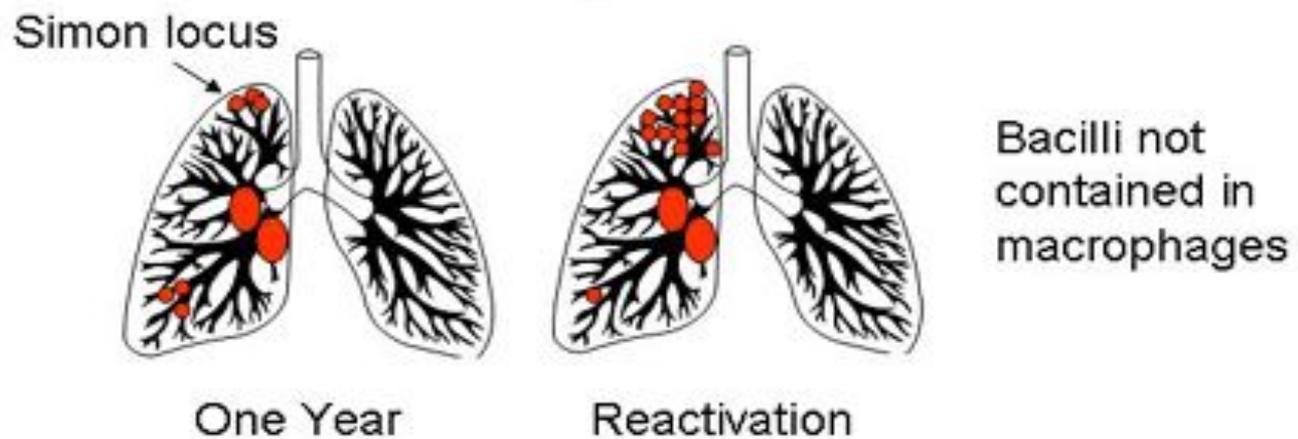
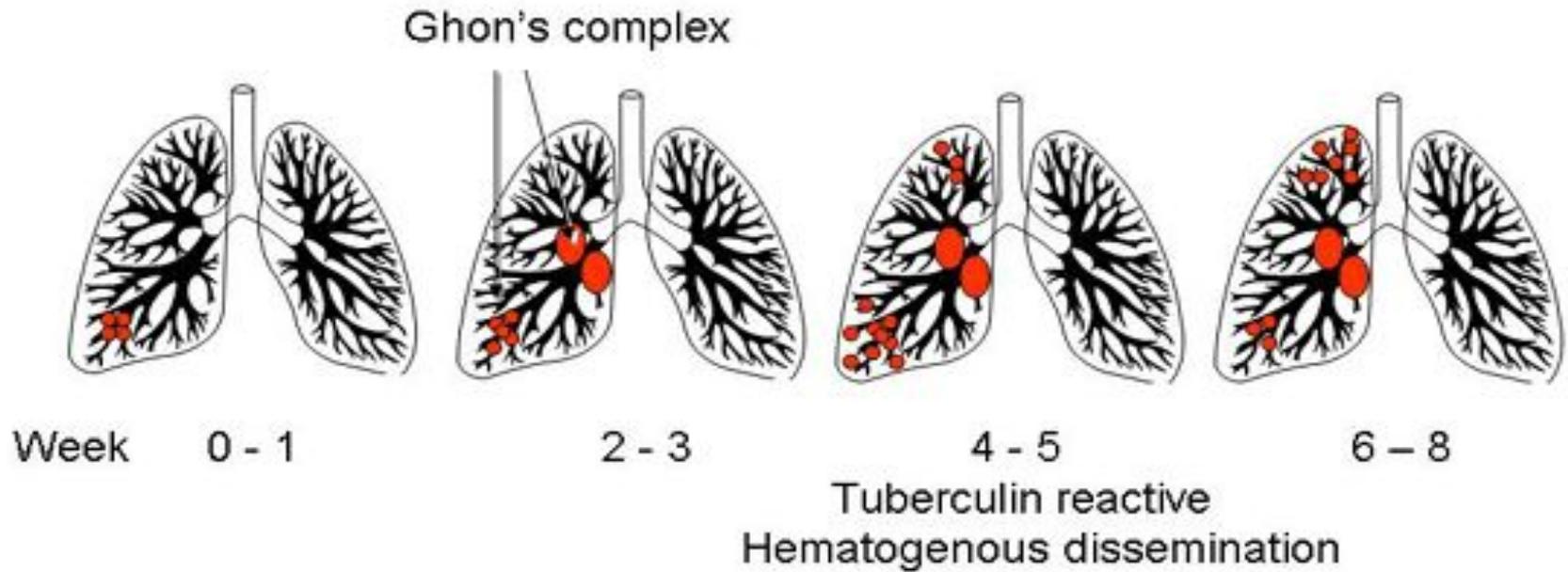
Spread of droplet nuclei from one individual to another. CDC. After droplet nuclei are inhaled, the bacteria are nonspecifically taken up by alveolar macrophages. However, the macrophages are not activated and are unable to destroy the intracellular organisms.

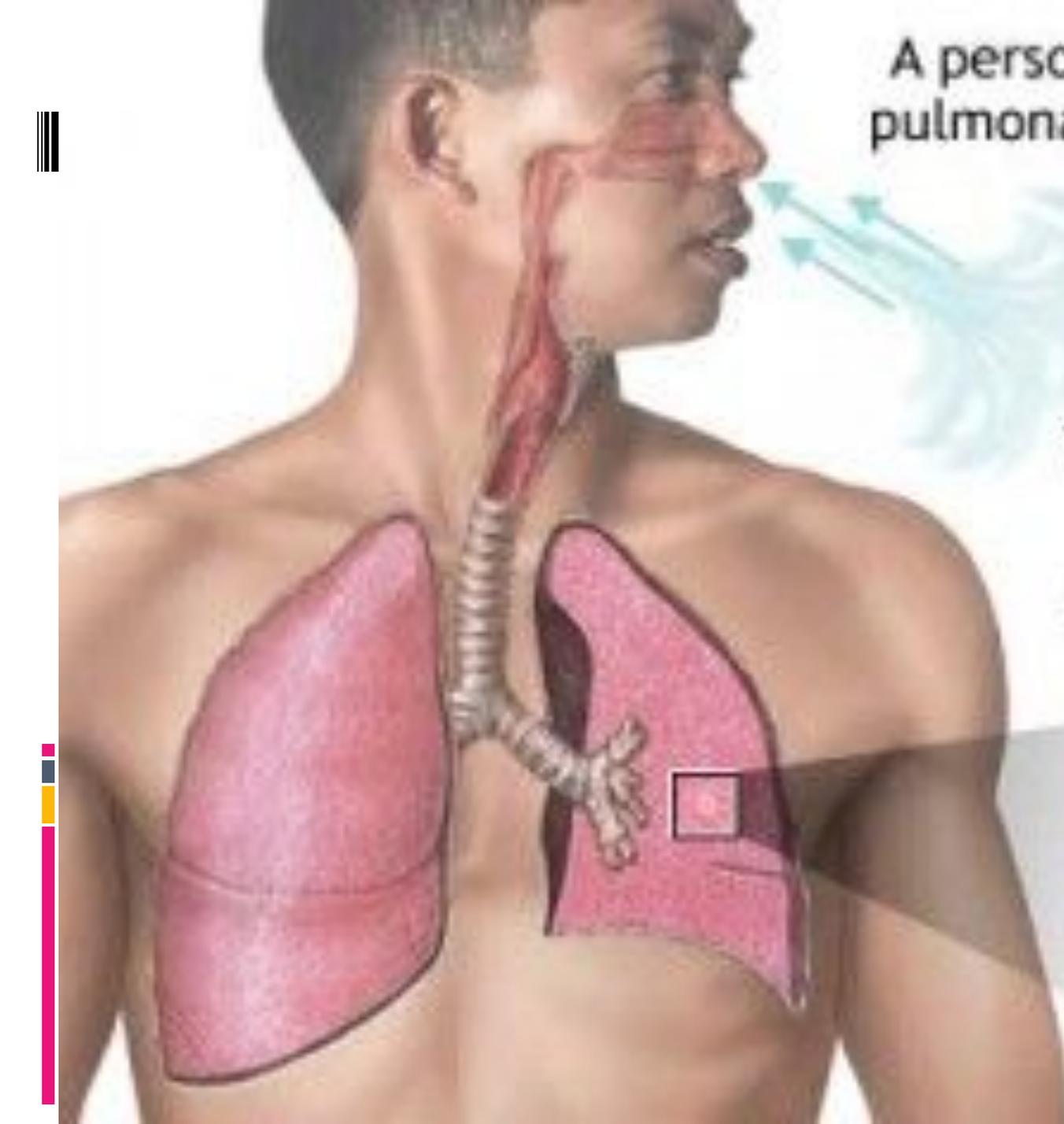


Tuberculosis begins when droplet nuclei reach the alveoli. When a person inhales air that contains droplets most of the larger droplets become lodged in the upper respiratory tract (the nose and throat), where infection is unlikely to develop. However, the smaller droplet nuclei may reach the small air sacs of the lung (the alveoli), where infection begins.



Usual pathogenesis of tuberculosis. About 5% of infected persons develop clinical disease within the first year of infection; another 5% develop reactivation later during their lives.



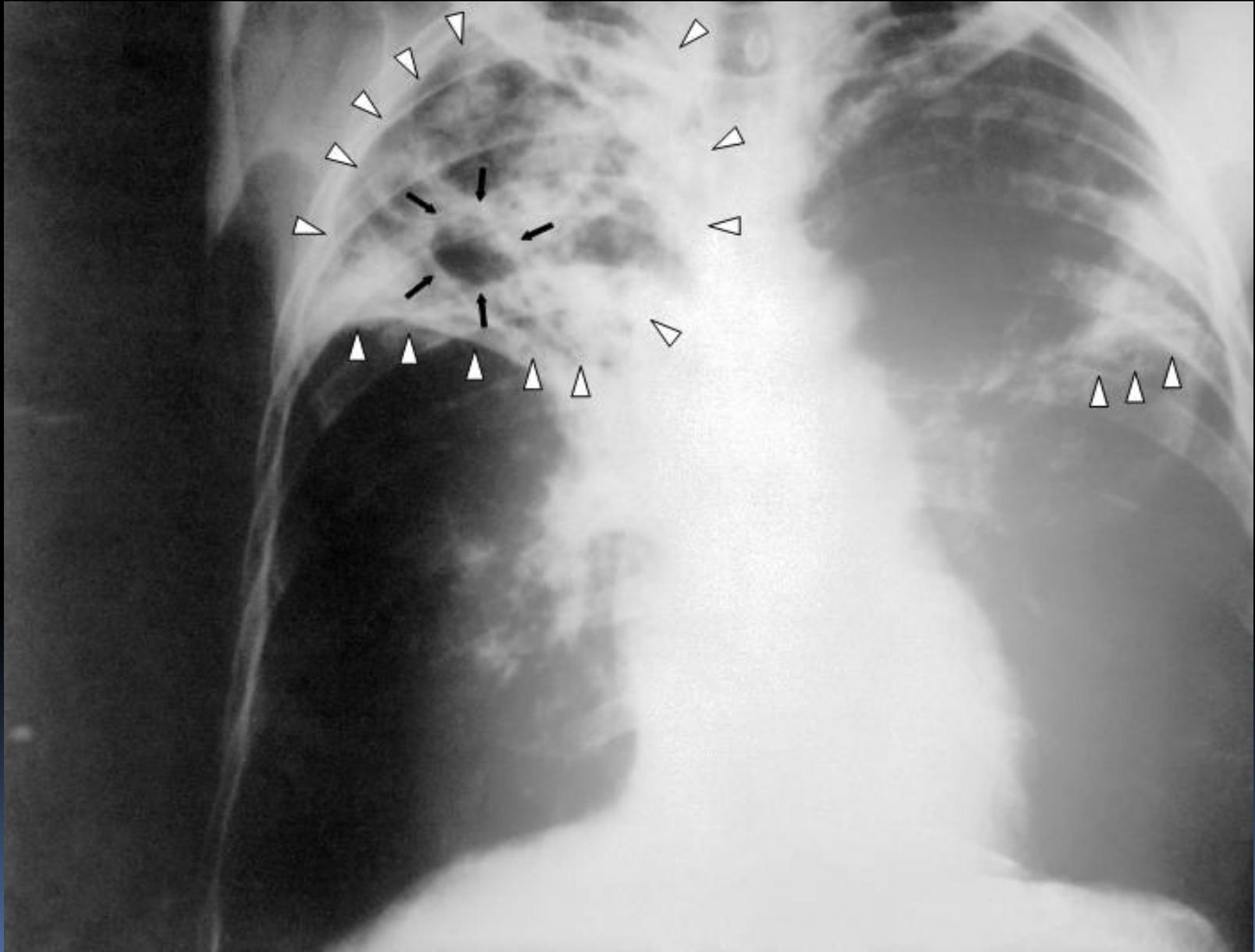


A person may contract pulmonary tuberculosis from inhaling droplets from a cough or sneeze by an infected person

Granuloma in lung tissue



Туберкулез легких



Pathogenesis of Tuberculosis

Mycobacterium is a problem for the host defense because of its unique cell wall, which interferes with macrophage function and with T-cell activation. When *Mycobacterium* is ingested by macrophages, it inhibits the formation of the phagolysosome and eventually escapes into the cytoplasm of the macrophage. Here the bacterium will increase in number and eventually spread to the lymph nodes, where it will enter the blood and distribute throughout the body. The cell wall components of *Mycobacterium* attract T cells and macrophages to the site of the infection, and there is an uncontrollable release of enzymes and metabolites that destroy tissues, leading to



Figure 21.12 An acid-fast stain of *Mycobacterium* bacteria. Because of the mycolic acid that is part of the cell wall of this bacterium, heat is required in staining it.

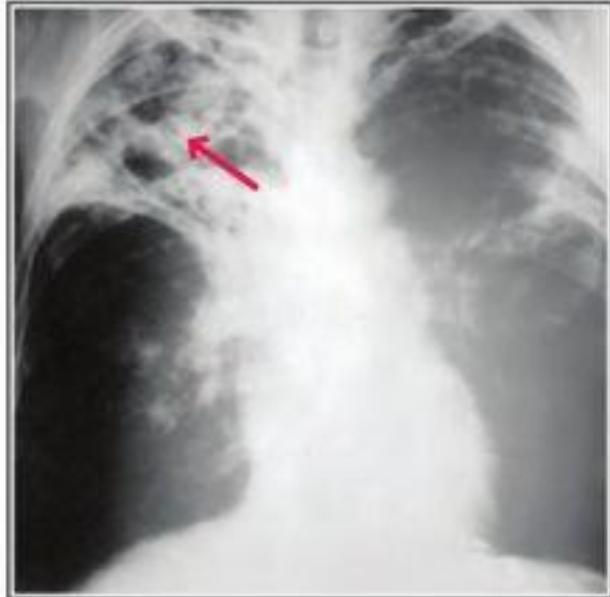


Figure 21.13 An X-ray of the lungs of a patient with advanced tuberculosis. The arrow shows infected areas containing tubercles filled with live *Mycobacterium*. These areas of the lungs are no longer functional.

necrosis. Necrosis in the lung liquefies and spreads to adjacent areas of the lung, a migration that causes the cycle to continue (Figure 21.13).

There are two basic types of tuberculosis: primary, which follows initial exposure to the pathogen, and secondary, which can occur years later. Let's briefly examine the difference between primary and secondary tuberculosis. Primary tuberculosis occurs when the host encounters *M. tuberculosis* for the first time. Organisms find their way to the alveoli and a localized inflammatory response develops. This involves the phagocytosis of the bacilli by macrophages and neutrophils; however, the pathogens are not killed but are transported by these phagocytes to the regional lymph nodes and continue to divide intracellularly. A cell-mediated immune response now begins, including a delayed-type hypersensitivity reaction to tuberculin protein. This can lead to a positive tuberculin (PPD) skin test reaction.

If the infection is not contained by host defenses, tubercles (or granulomas) will form. A tubercle is composed of aggregates of enlarged macrophages, some of which are infected with bacteria. This tubercle is surrounded by fibroblasts and lymphocytes. Frequently, the center of the tubercle will undergo caseous necrosis, which may later calcify. When this occurs, these calcifications are referred to as **Ghon complexes**; they are

tubercle will undergo caseous necrosis, which may later calcify. When this occurs, these calcifications are referred to as **Ghon complexes**; they are readily seen on X-ray.

At this point the primary infection becomes quiescent and asymptomatic in about 90% of patients. In the remaining 10%, the infection can evolve into clinical disease with bacilli spreading through the lymphatic channels and bloodstream and via the bronchi and gastrointestinal tract. These events result in tuberculous meningitis, miliary (disseminated) tuberculosis or both. If the localized tubercles discharge their contents into the bronchus, they can be aspirated and distributed to other parts of the lungs.

Secondary tuberculosis is usually due to the breakdown of old tubercles and the release of reactivated bacteria that have been there since the primary infection. While in the tubercle, the bacteria are semi-dormant because there is no oxygen (they are obligate aerobes), but release into the oxygenated environment of the lungs means they can grow again. This recurrence of disease occurs in a small percentage of patients whose initial symptoms have subsided. Secondary tuberculosis usually manifests itself in the top of the lungs and occurs within two years of the primary infection. However, secondary tuberculosis may evolve many decades later if innate resistance begins to diminish. Patients whose immune systems become compromised are therefore vulnerable to developing

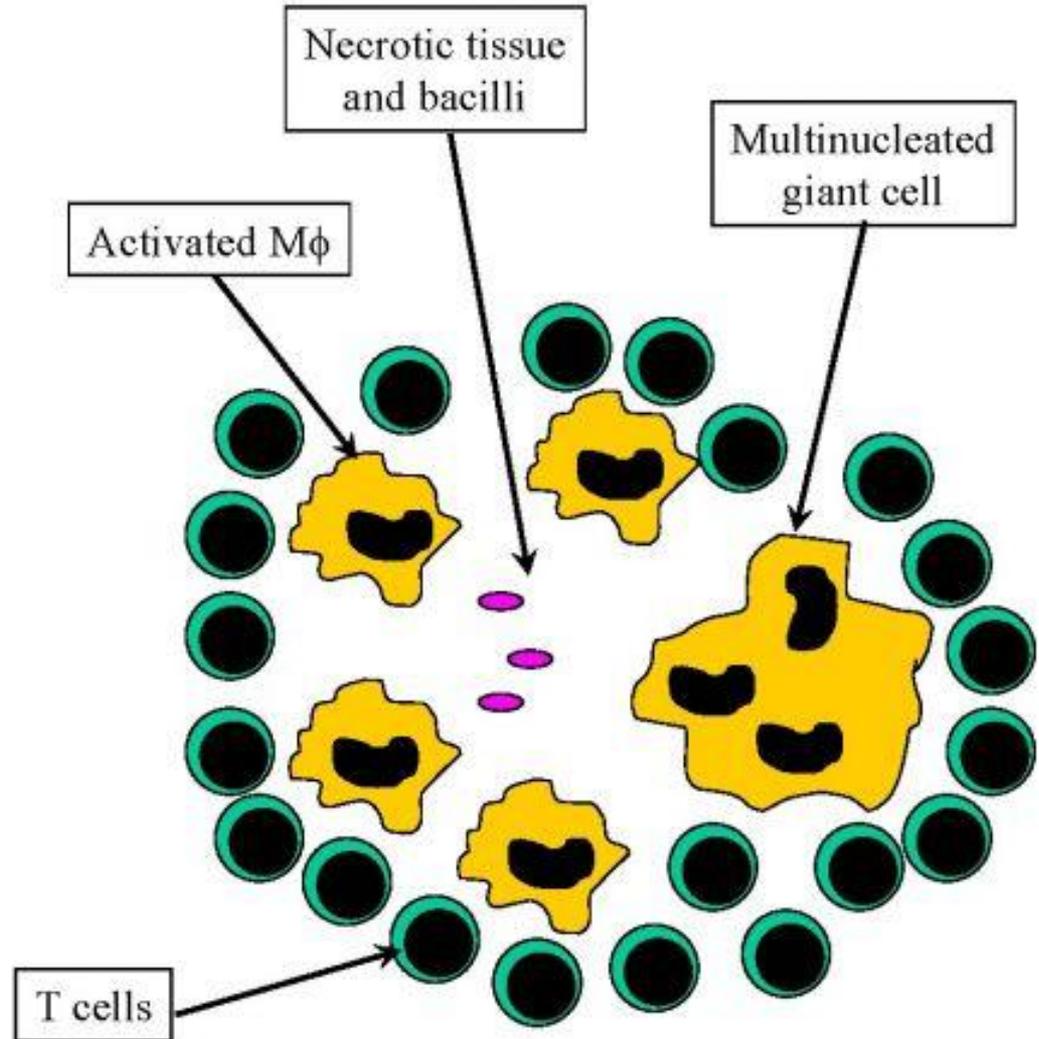
Resolution of primary infection

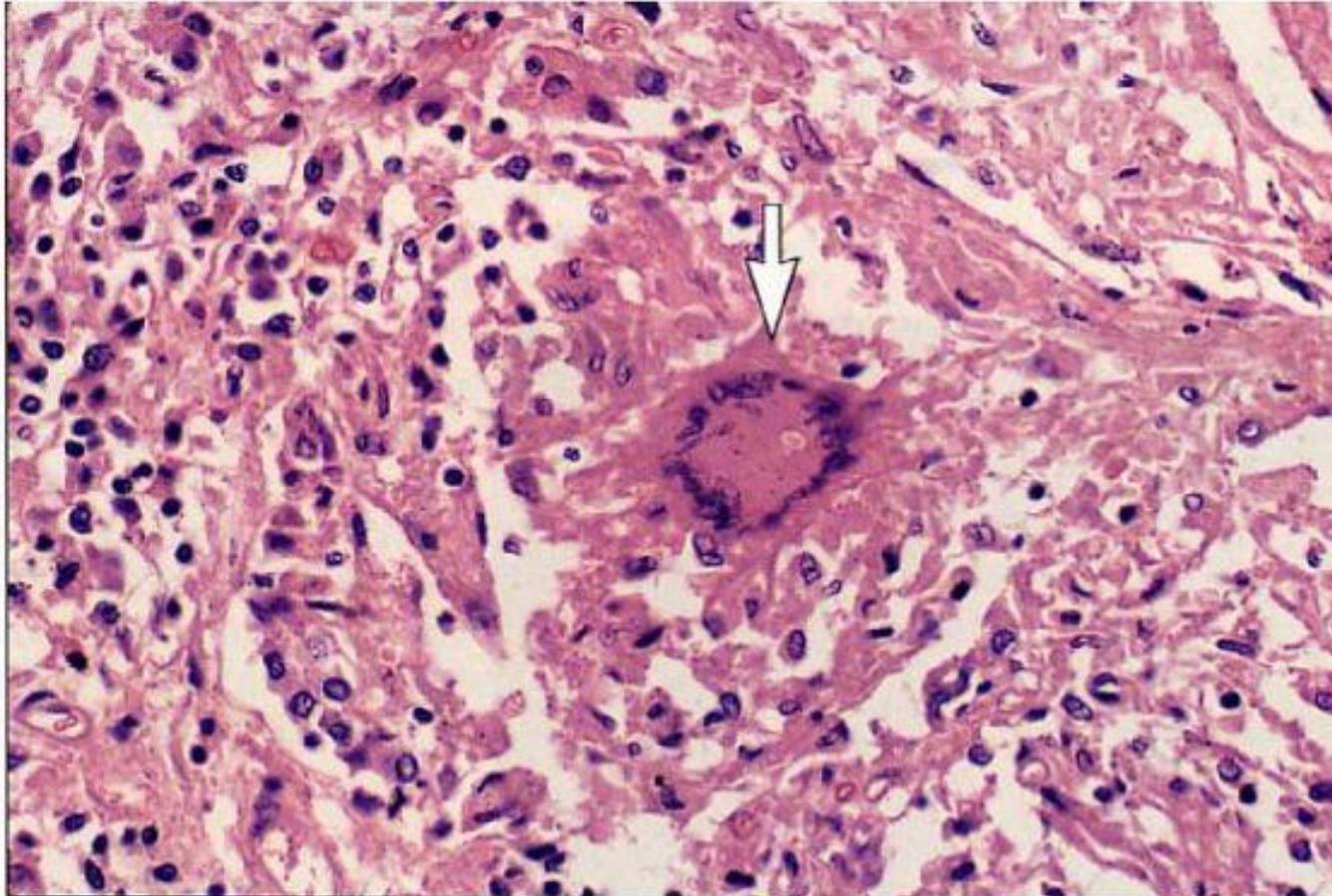
Dissemination via thoracic duct
→ extrapulmonary organs and
unaffected parts of the lungs

Growth of tubercle bacilli in
metastatic foci and within
primary lesion

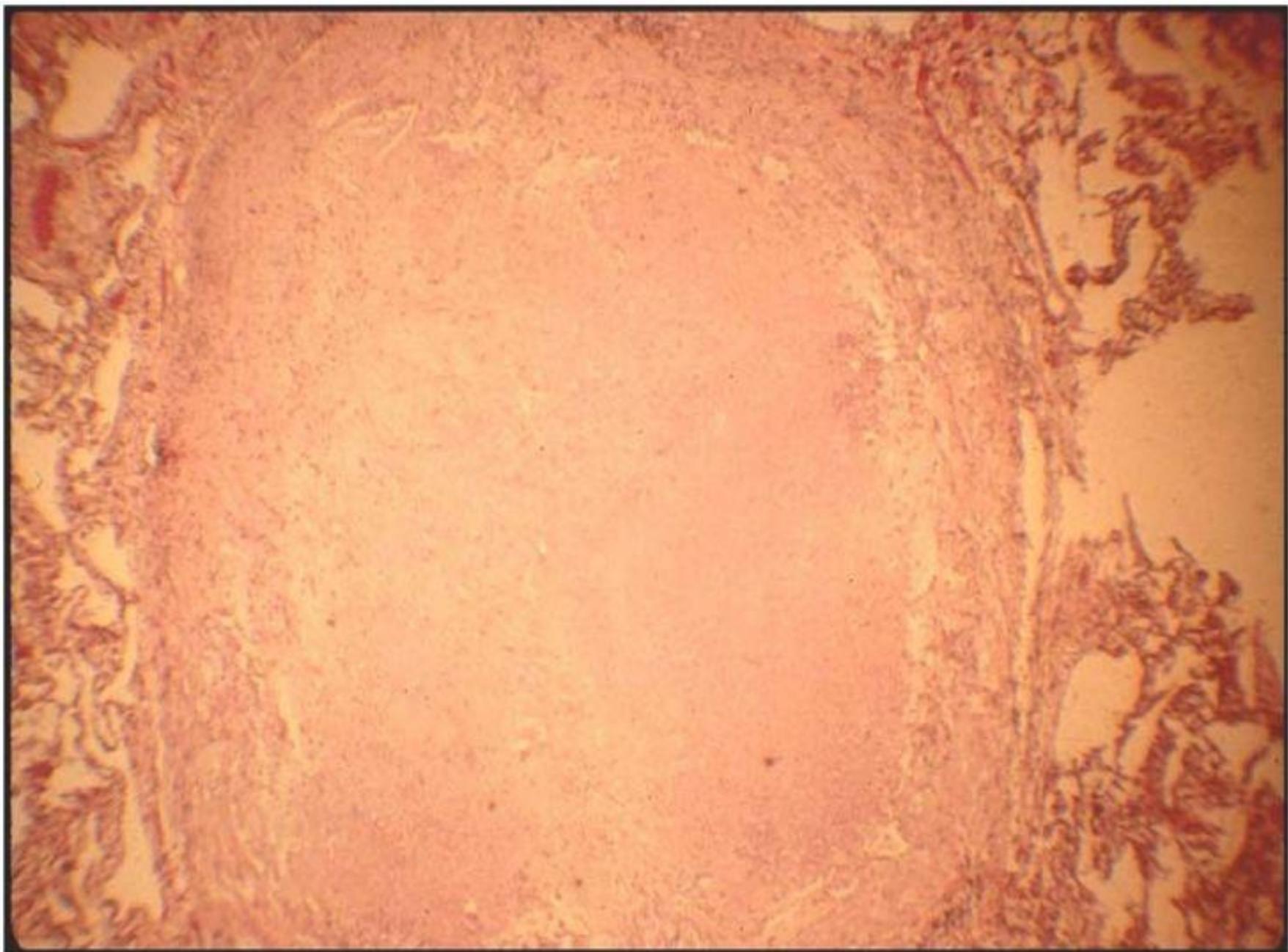
T cell response develops
between 3 and 6 weeks
post-infection

Resolution of
infection- no disease state

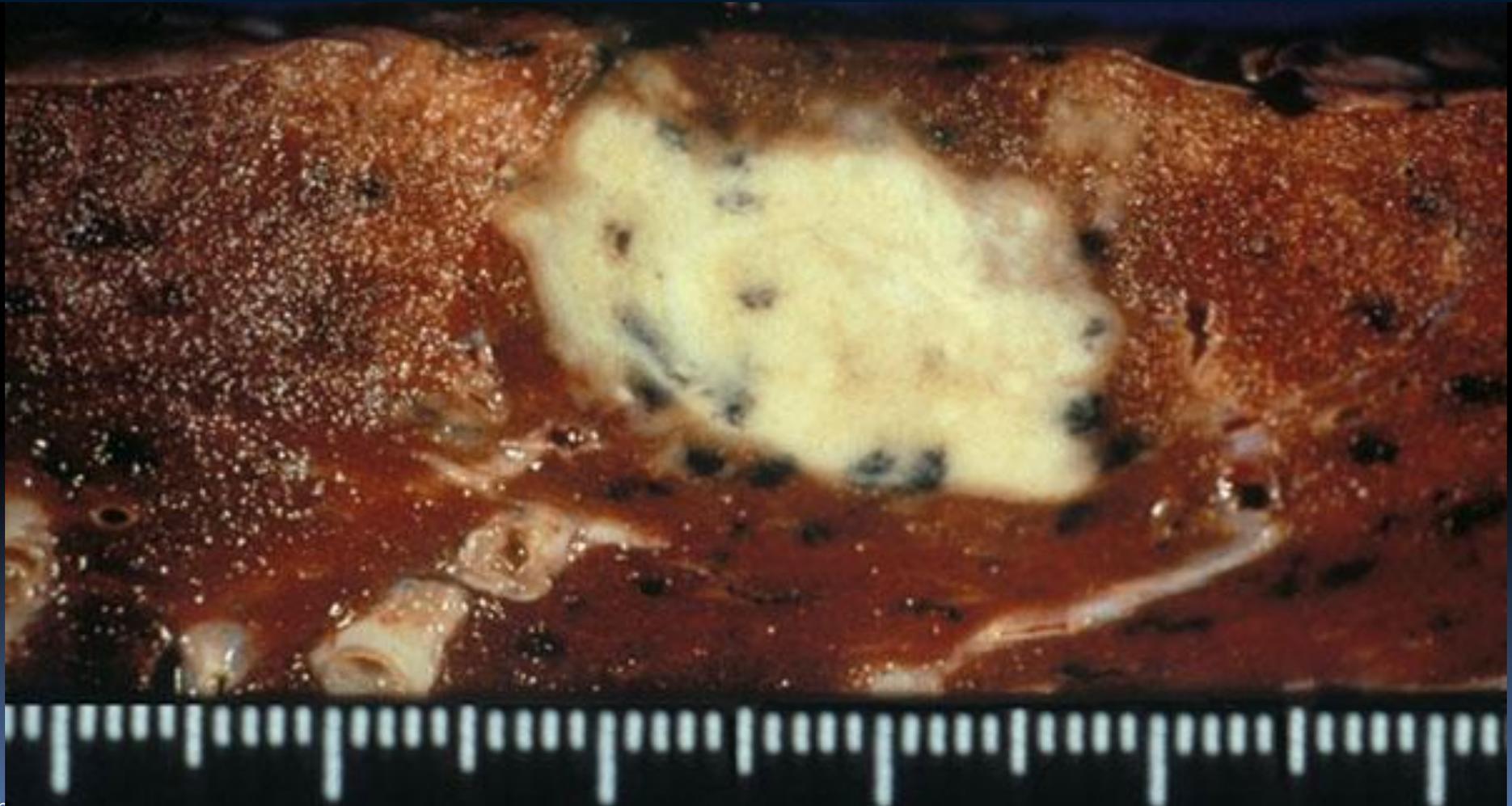




Granuloma formation in tuberculosis



Caseous granuloma at the periphery of the lung (gross findings). Within the central caseation, pre-existing structures such as vessels and bronchioles can be traced, indicating coagulation necrosis.



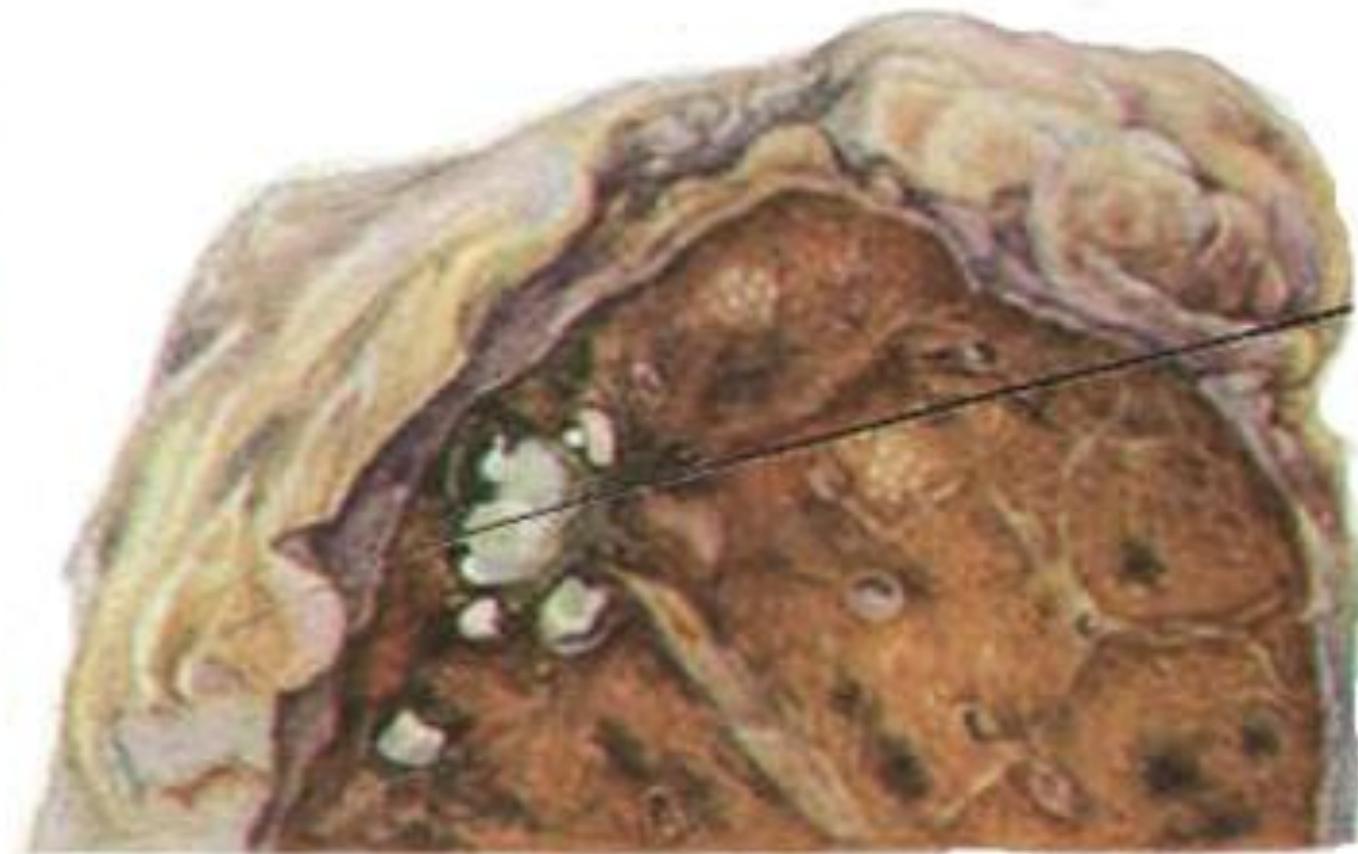
Lesion of tuberculosis in the

1



Клинические проявления

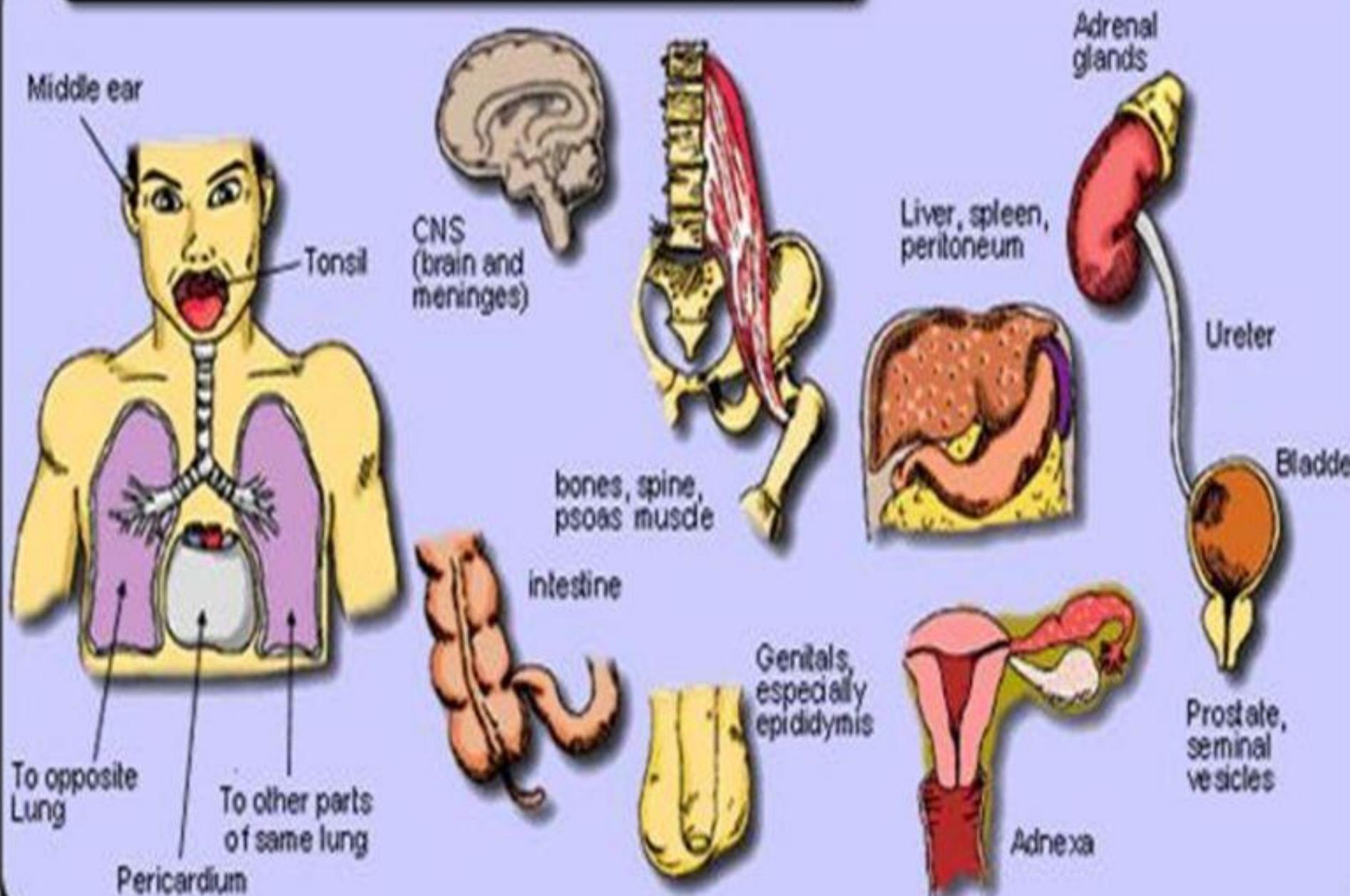
Очаговый туберкулез легких

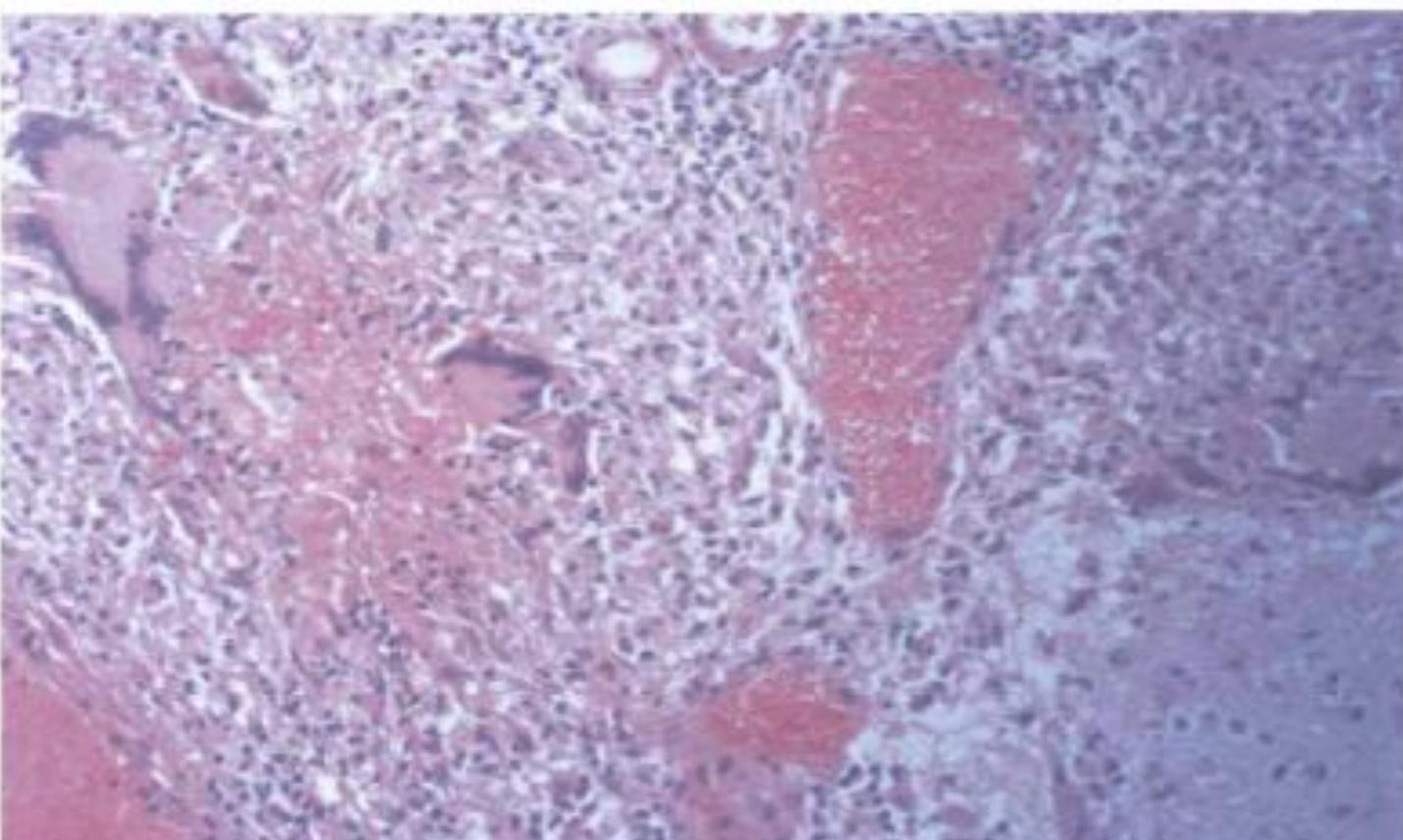


Туберкулезный ретинит



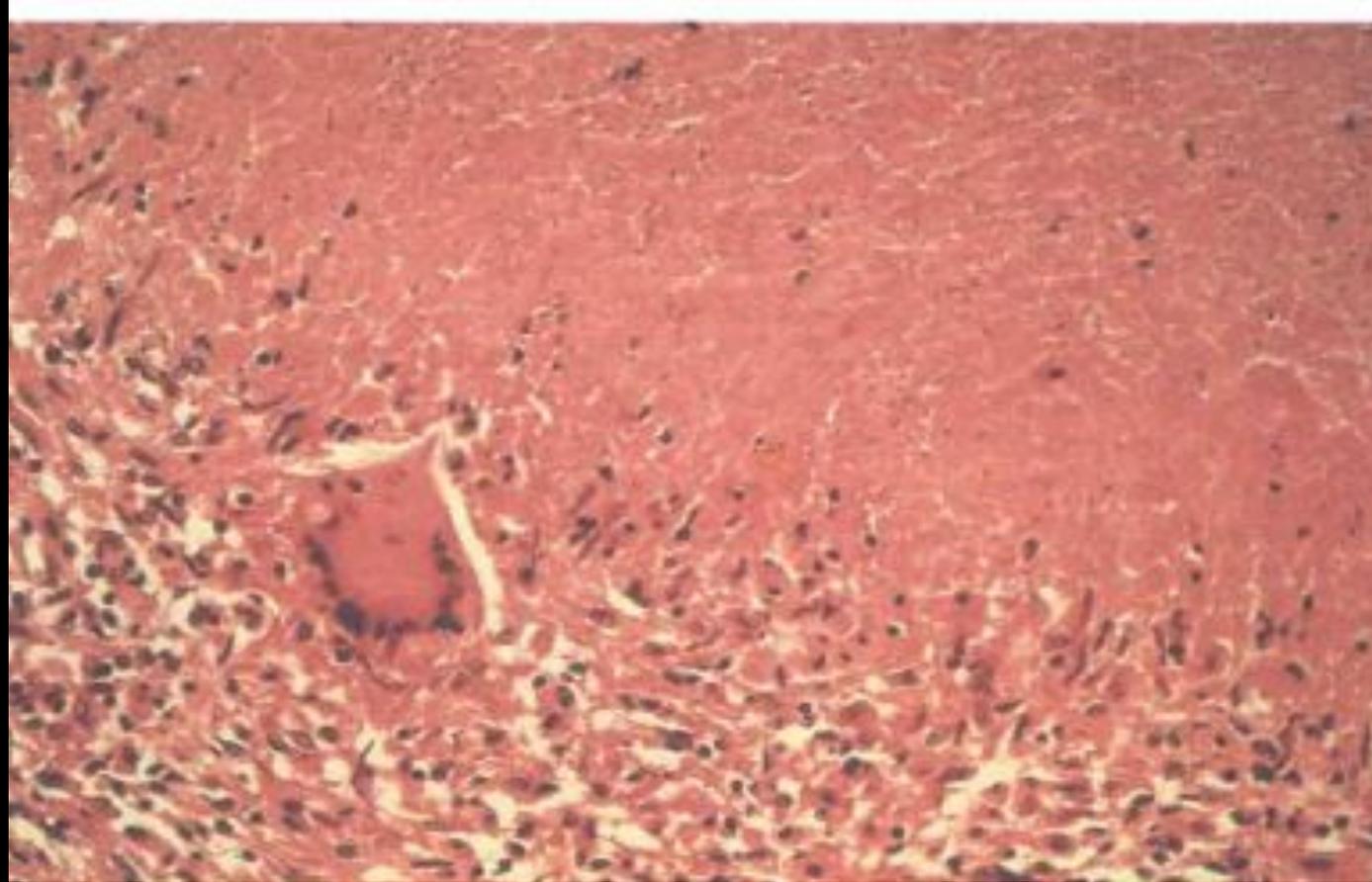
Tuberculosis Affects Many Parts of the Body





144. Туберкулезный менингит: гистологический препарат. Туберкулезный менингит развивается при массивной гематогенной диссеминации микобактерий либо при прорыве туберкулемы мозга в субарахноидальное пространство. Туберкулезный менингит, как правило, начинается менее остро, чем другие бактериальные менингиты; в продромальном периоде часто наблюдается лихорадка. Симптомы могут быть самыми разнообразными. Спинномозговая жидкость содержит лимфоциты, иногда в сочетании с нейтрофилами; характерно высокое содержание белка и низкое содержание глюкозы. Микобактерий присутствуют в небольшом количестве и выявляются только при посеве. В половине случаев туберкулиновые пробы отрицательны.

В гистологическом препарате на снимке — типичная картина туберкулезного менингита: видны гранулемы, состоящие из очага казеозного некроза, окруженного лимфоидно-клеточным инфильтратом с гигантскими клетками Лангханса.



139. Туберкулезная гранулема: гистологический препарат. Туберкулезная гранулема — типичный пример проявления гиперчувствительности замедленного типа. Очаг казеозного (творожистого) некроза окружен валом эпителиоидных клеток, среди которых видна гигантская клетка Лангханса; на периферии располагаются лимфоциты, макрофаги и плазматические клетки. Гигантские клетки Лангханса образуются при слиянии макрофагов, они могут содержать микобактерий. Эпителиоидные клетки тоже возникают в результате трансформации макрофагов. В области казеозного некроза размножение микобактерий замедляется (вероятно, из-за гипоксии). На фоне лечения очаги некроза заживают и замещаются соединительной тканью; казеозные массы обычно обызвествляются.

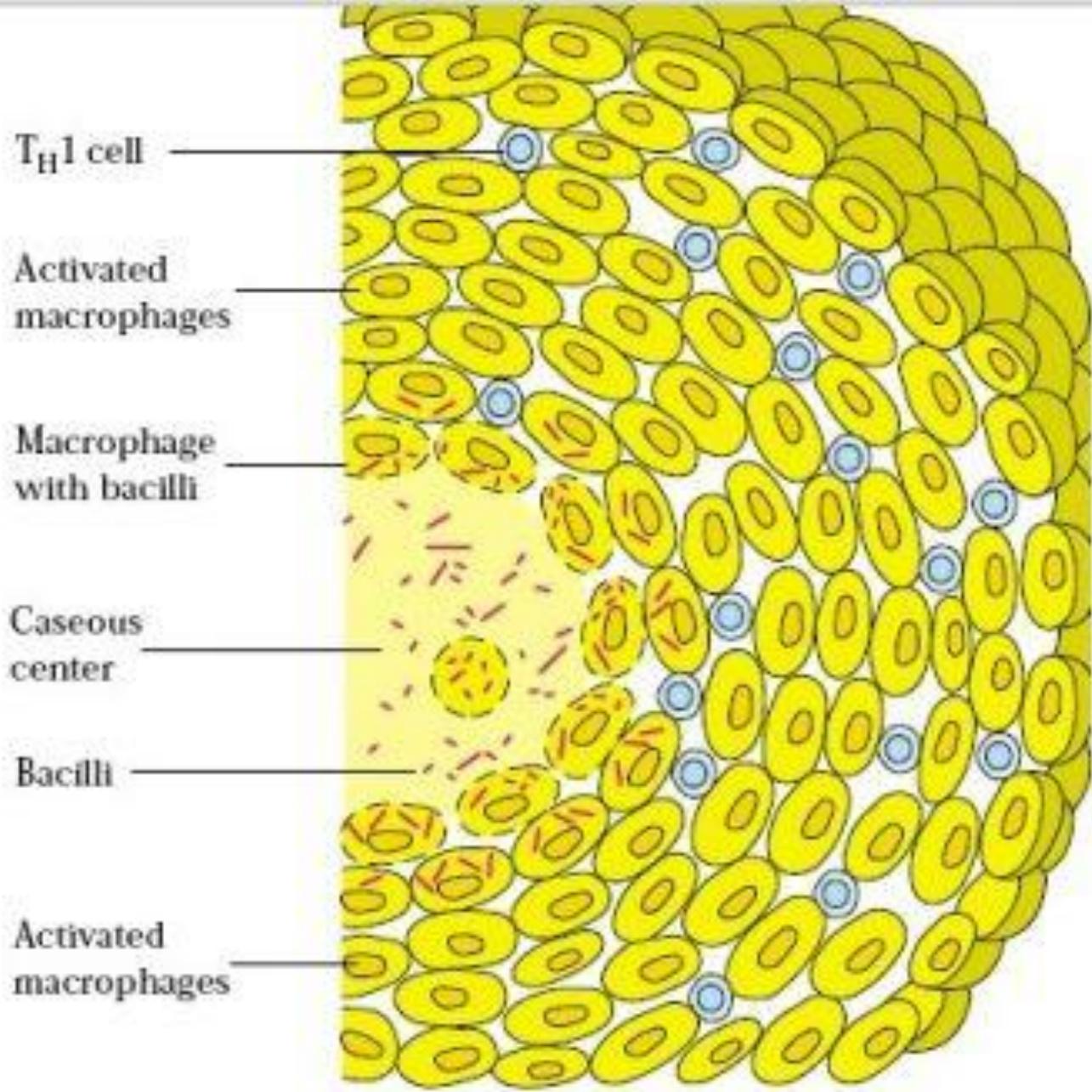


FIGURE 17-10 A tubercle formed in pulmonary tuberculosis.

Патогенез и иммунитет

Клеточный иммунитет

Рис. (пораженная клетка + киллер) □ Бактерии выходят □ Фагоцитоз нейтрофилами

Гуморальный иммунитет

Рис. (фагоцитоз через АТ и АТ-ЗКЦ / «взрывы»/) □ Зоны некроза

- Быстро прогрессирующий туберкулез
- Через АТ быстрее проникают в фагоциты (неблагоприятная форма туберкулеза)

В анаэробной зоне (некроза) нейтрофилы не фагоцитируют.

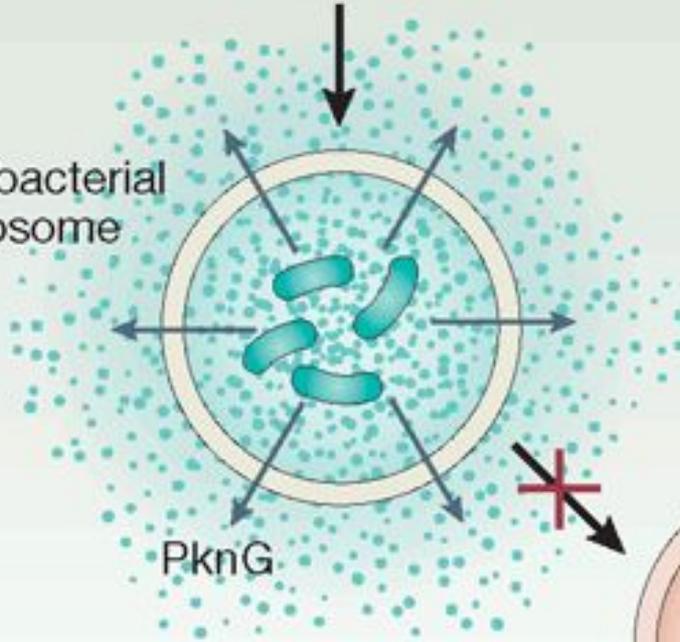
Pathogenic
mycobacteria

pknG mutant
mycobacteria

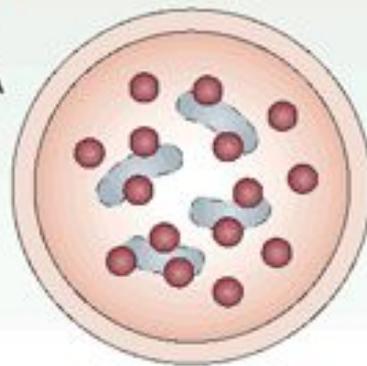
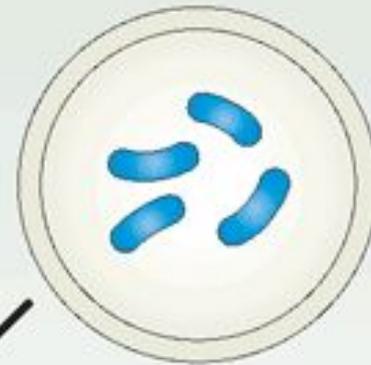


Mycobacterial
phagosome

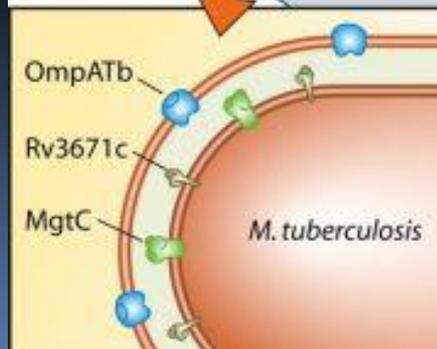
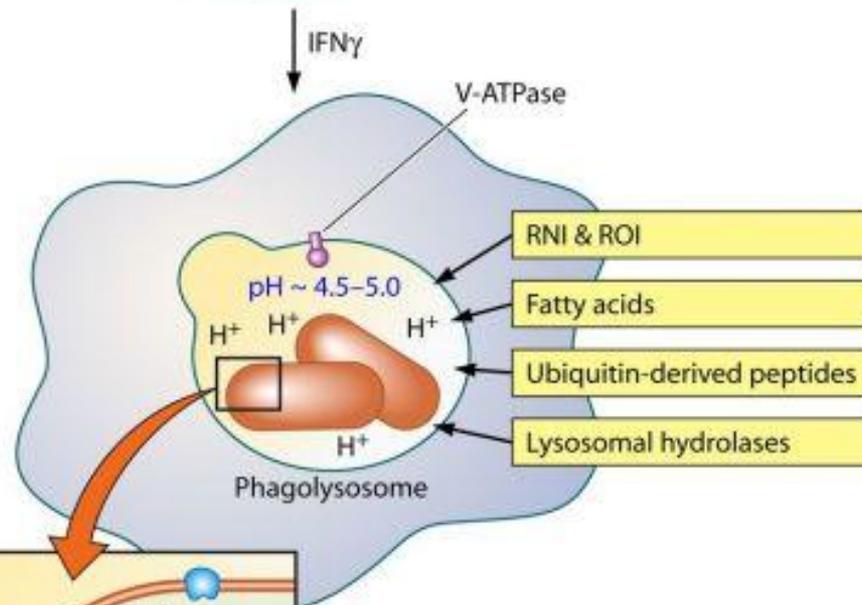
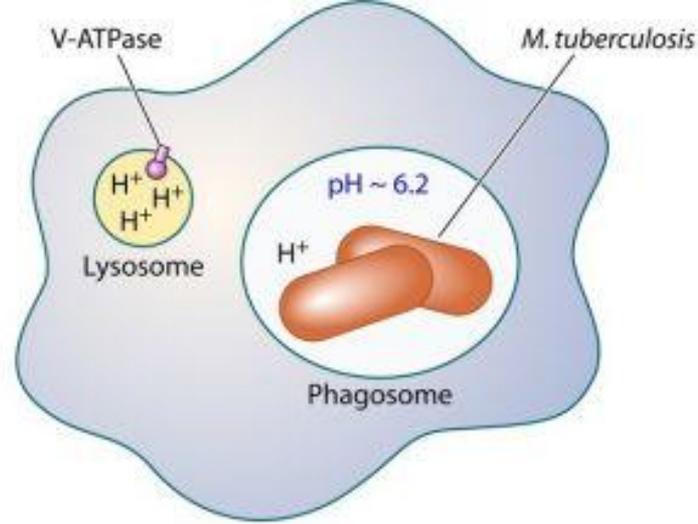
Phagosomal
vacuole

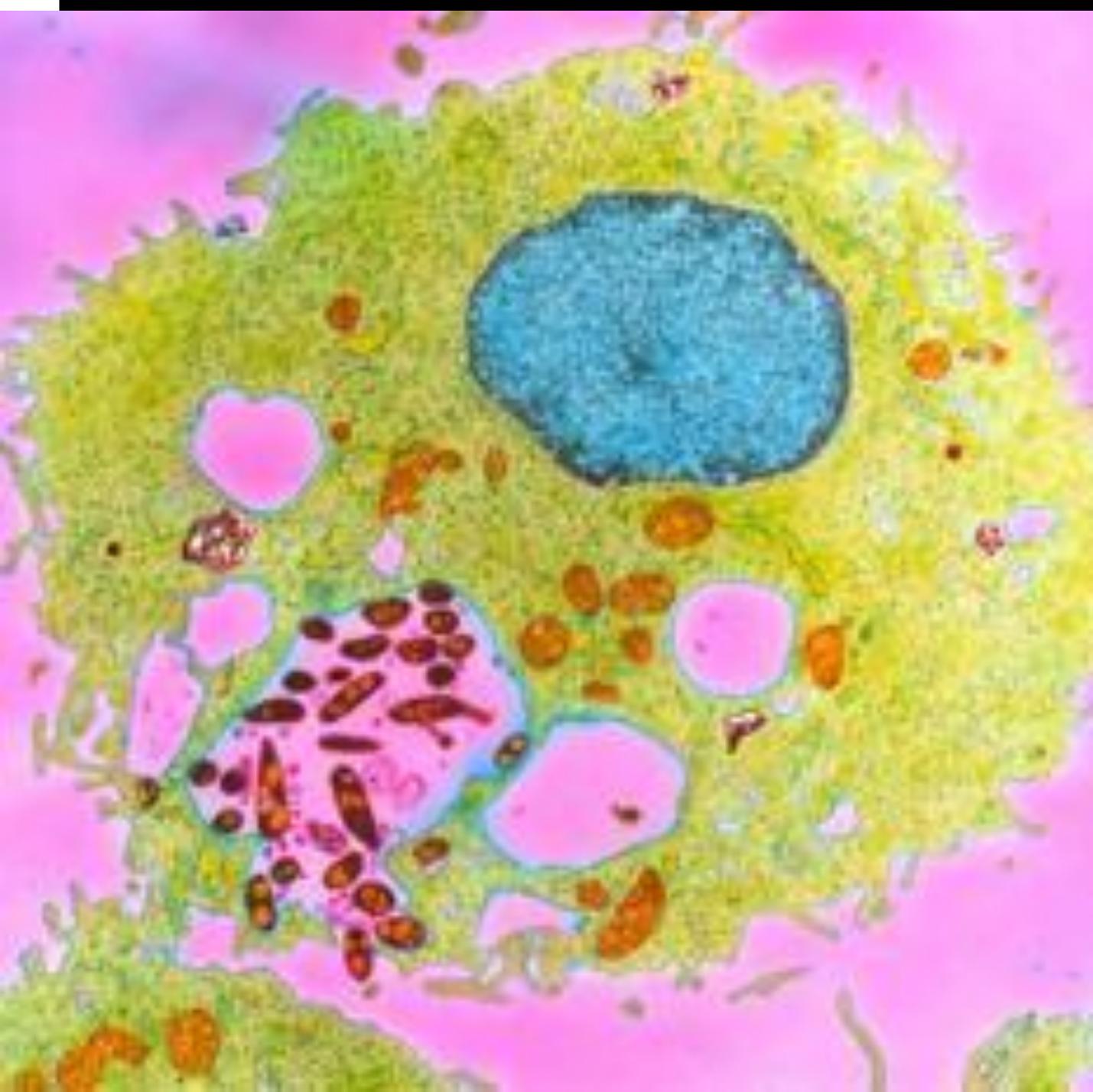


PknG

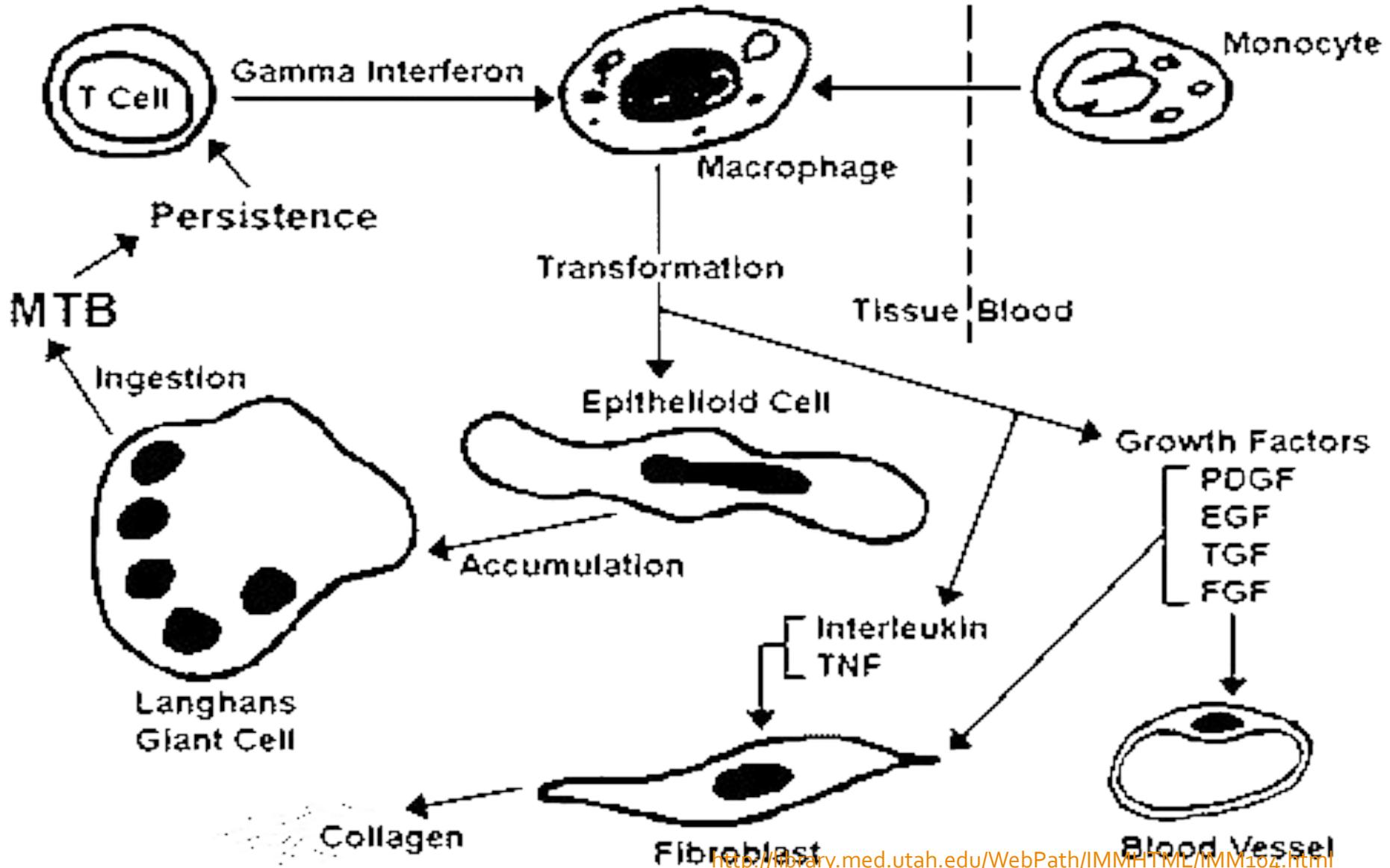


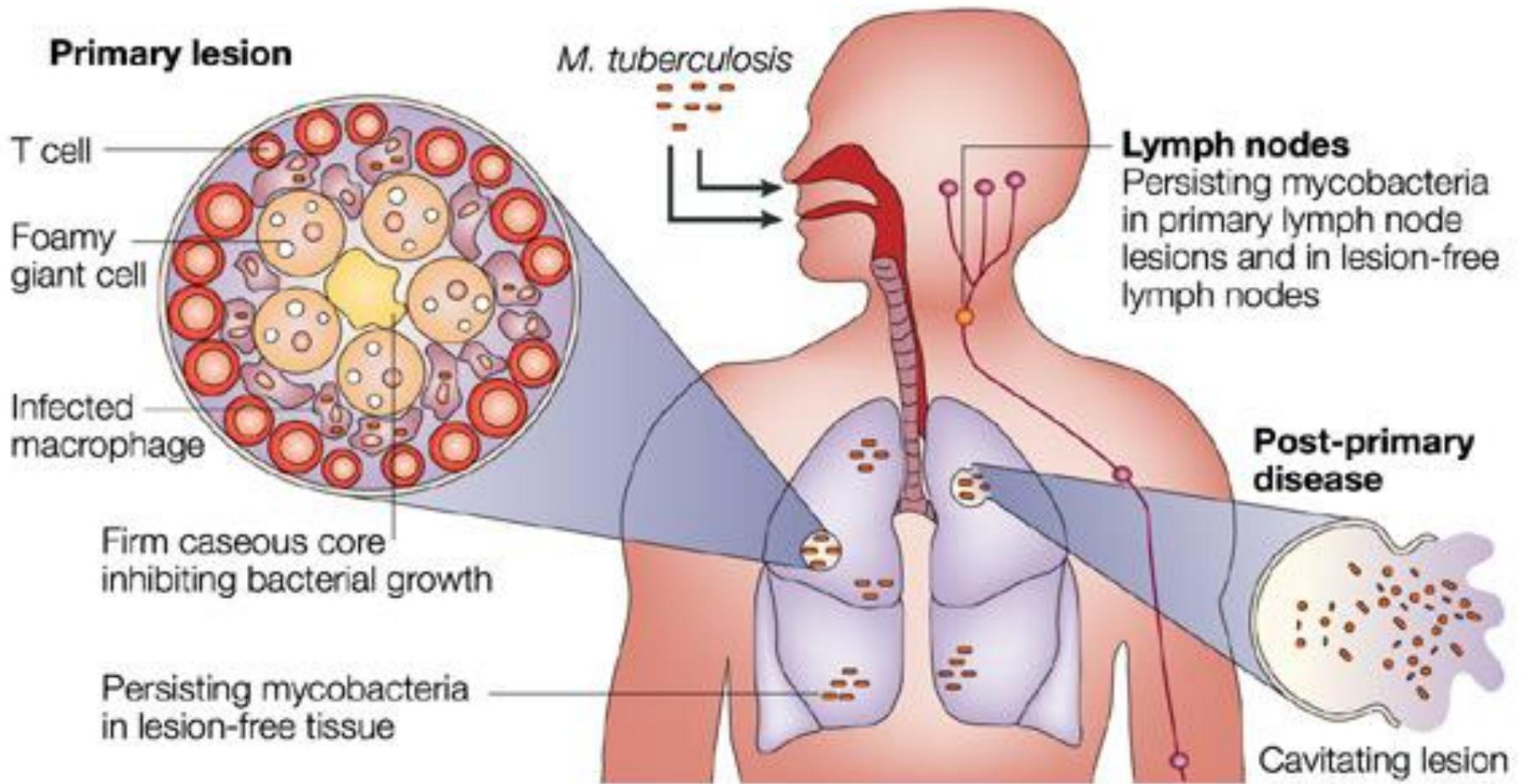
Lysosome





Механизм формирования гранул при туберкулезе





Специфичность Толл-подобных рецепторов (TLRs)

Бактериальные компоненты

Липопротеины
Липозарабидоманнан
Липотейхоевые кислоты
Зимозан (дрожжи)

ЛПС

Флагеллин

T.gondii
Профиллин

Вирусные компоненты

Немети-
лирован-
ная
СрG ДНК

дцРНК

сцРНК

Неизвестные компоненты

?

?

TLR1

TLR2

CD14

TLR4

TLR5

TLR11

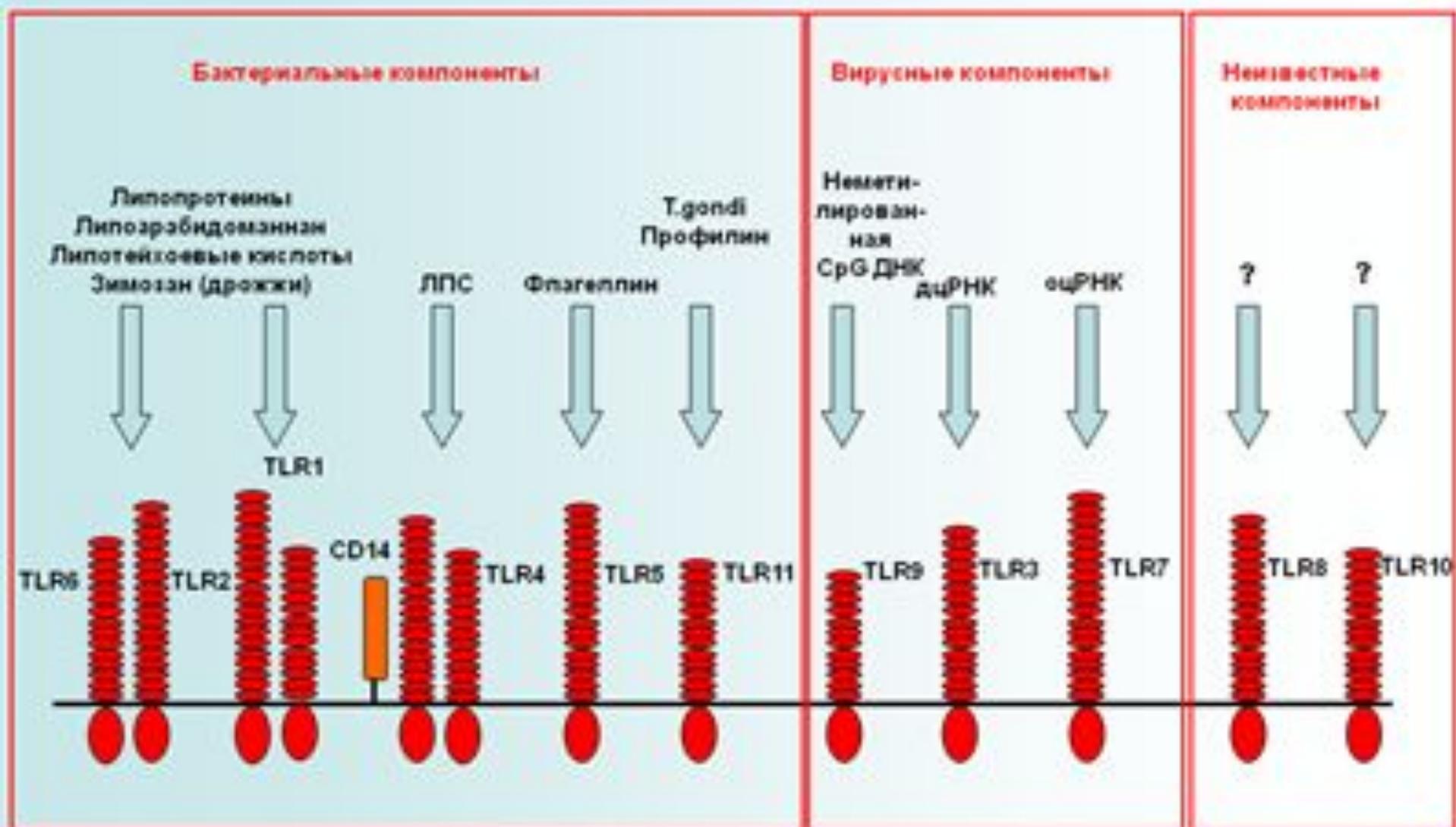
TLR9

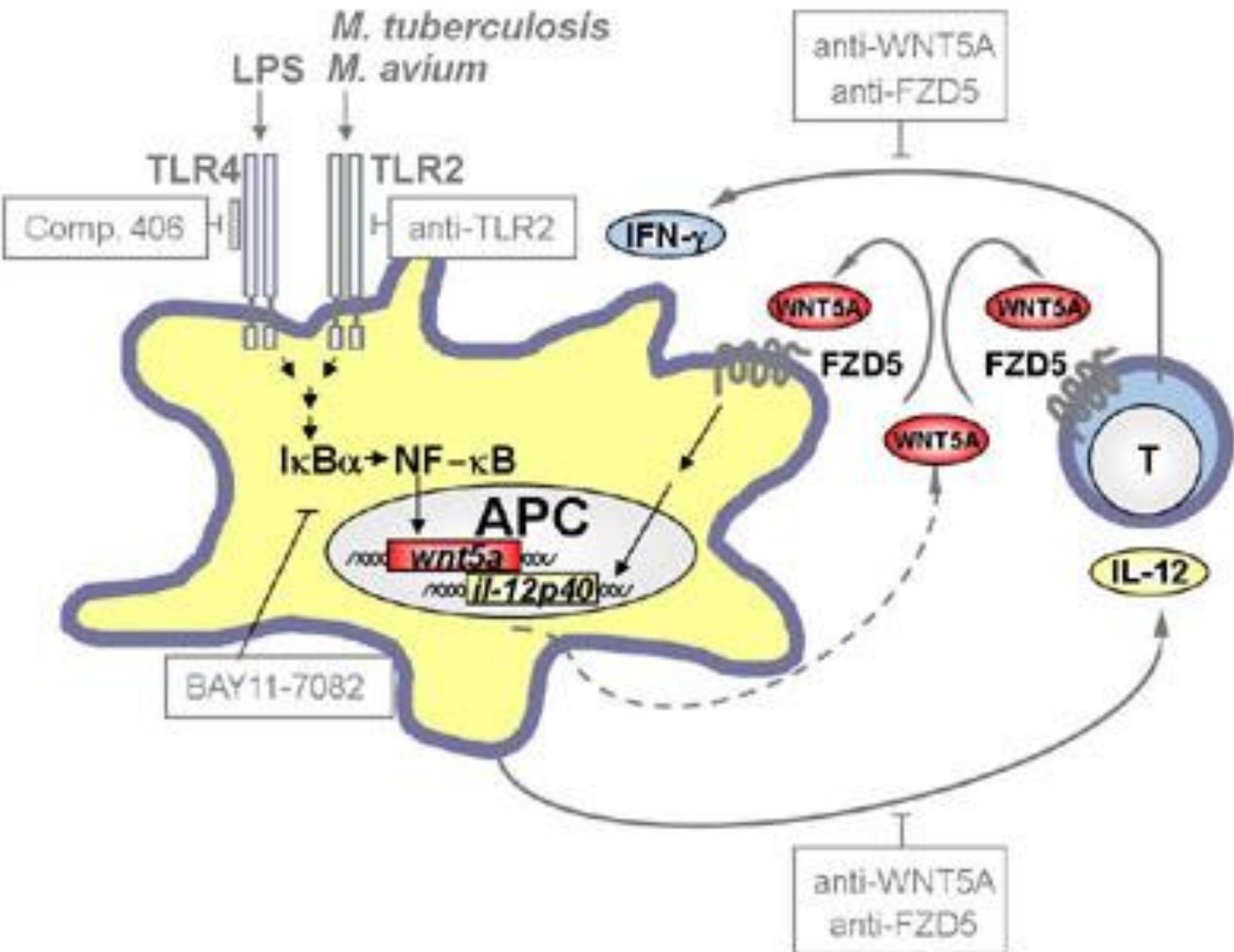
TLR3

TLR7

TLR8

TLR10





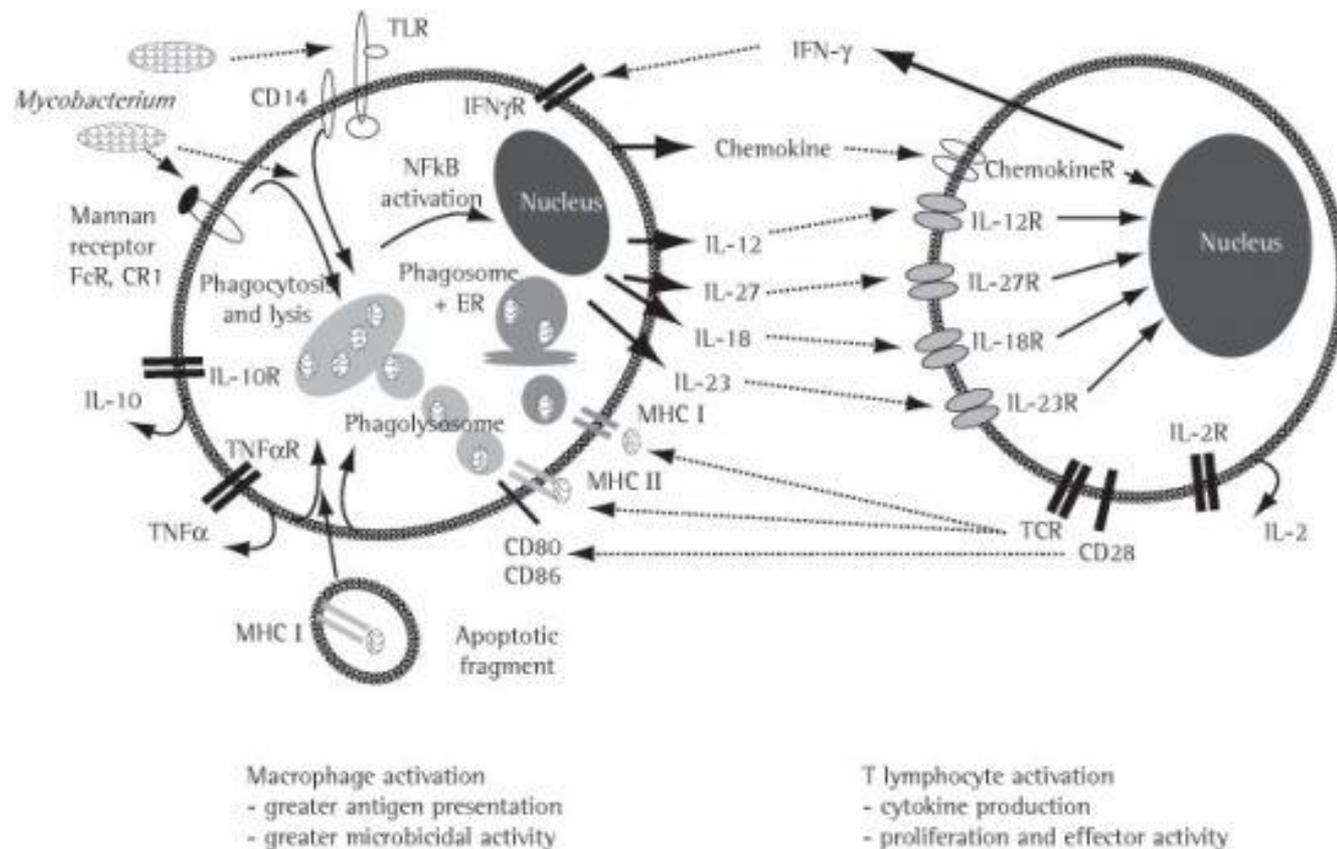
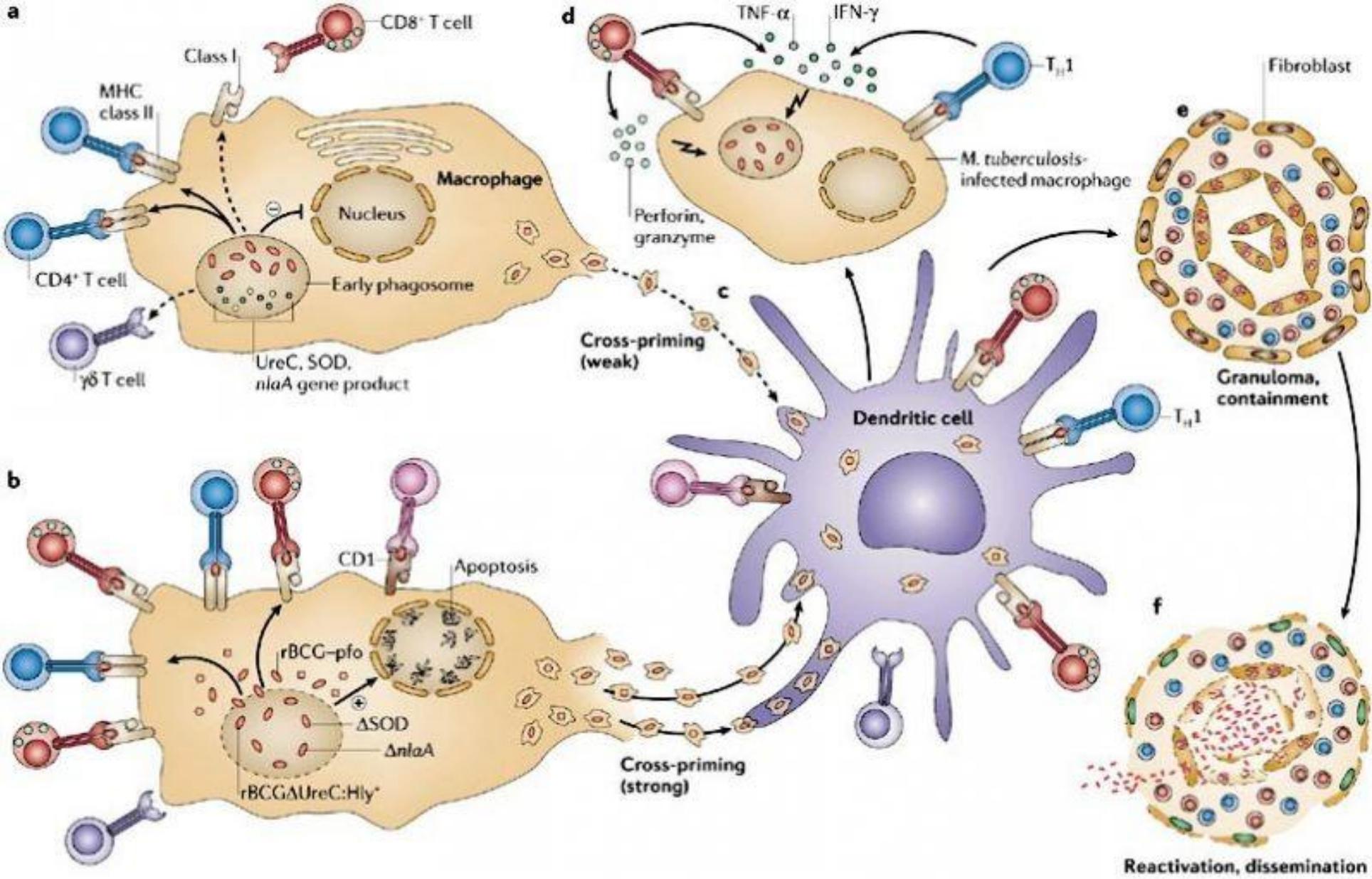
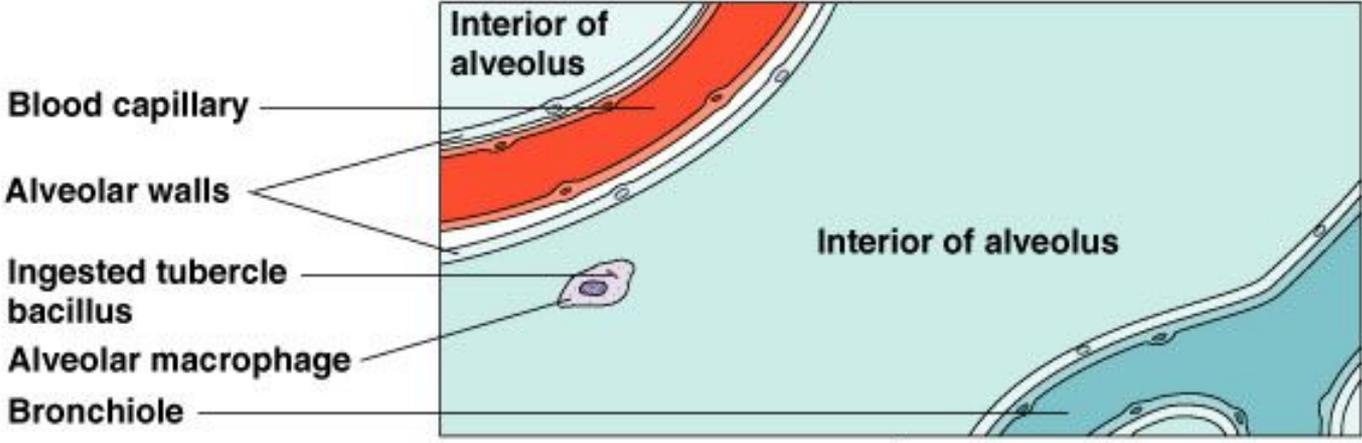


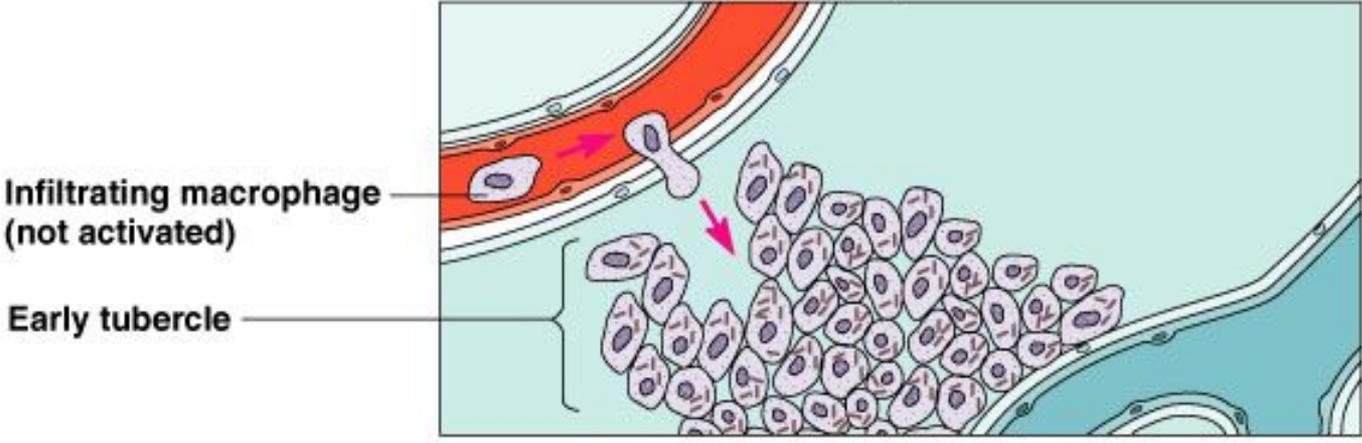
Figure 1 - Mechanisms involved in the activation of macrophages and T lymphocytes by mycobacteria - The recognition and phagocytosis of mycobacteria can occur via mannan receptors or receptors for activation products of the complement system, including complement receptor 1 (CR1). After being phagocytosed, the bacilli are processed into phagolysosomes, and the antigens (Ags) are presented to CD4+ T lymphocytes via major histocompatibility complex (MHC) class II cells. The fusion of phagosomes with endoplasmic reticulum or phagocytosed apoptotic vesicles can favor the presentation of Ags to CD8+ T cells via MHC class I. However, the activation of Toll-like receptors (TLRs) promotes the degradation and release of nuclear factor kappa B (NF-κB) which moves toward the cell nucleus and induces the activation of the transcription of a variety of genes that lead to the production of cytokines such as interleukin (IL)-12 and tumor necrosis factor alpha (TNF-α), as well as to the expression of co-stimulating molecules such as CD80 and CD86 (which interact with CD28). IL-23, IL-18 and IL-27 are also produced by the macrophages and, together with IL-12, they induce the production of interferon-gamma (IFN-γ) by T lymphocytes. The production of IL-2 and IL-2 receptors occurs in activated T cells and induces the proliferation of T lymphocytes. IFN-γ and TNF-α activate macrophage microbicidal mechanisms. IFN-γ is also involved in the production of chemokines. IL-10, produced by macrophages and by T lymphocytes, acts as an endogenous immunosuppressant; TCR: T-cell receptor (T lymphocyte receptor); FcR: receptor for the Fc portion of antibodies.

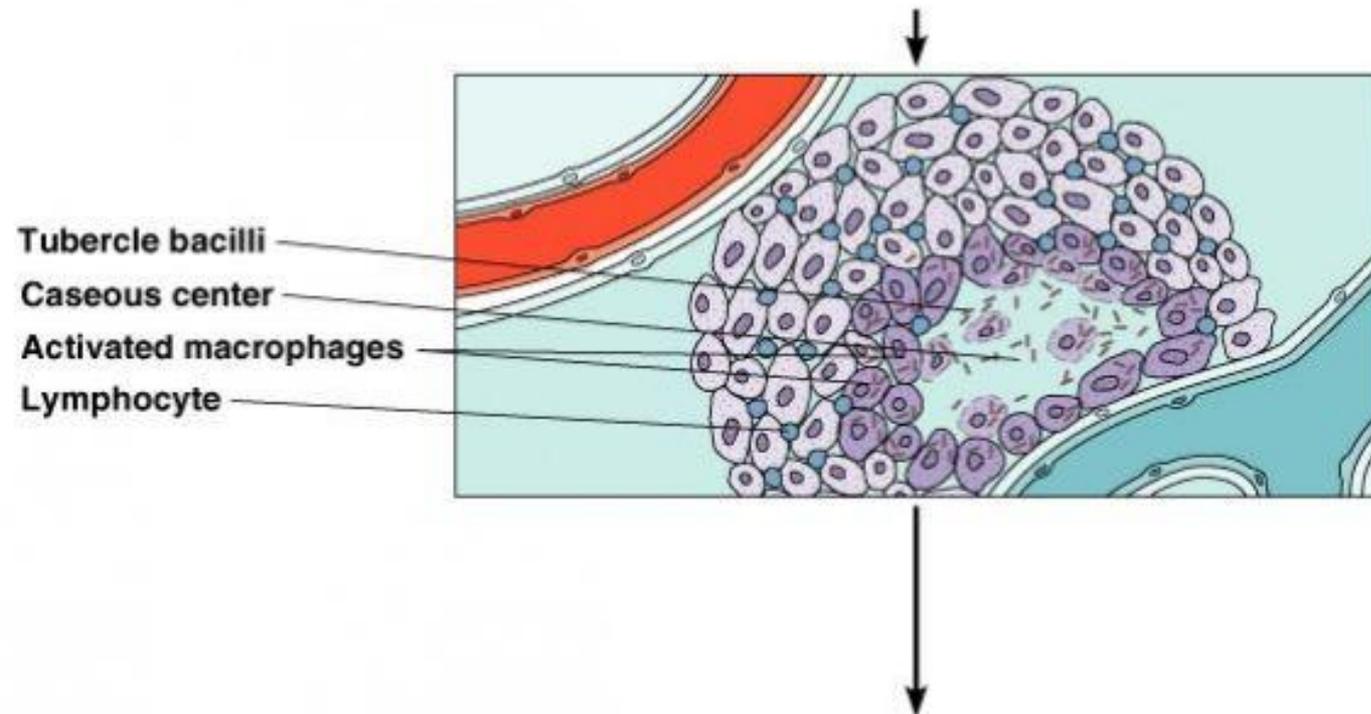


1 Tubercle bacilli that reach the alveoli of the lung (Figure 24.2) are ingested by macrophages, but some often survive. Infection is present, but no symptoms of disease.

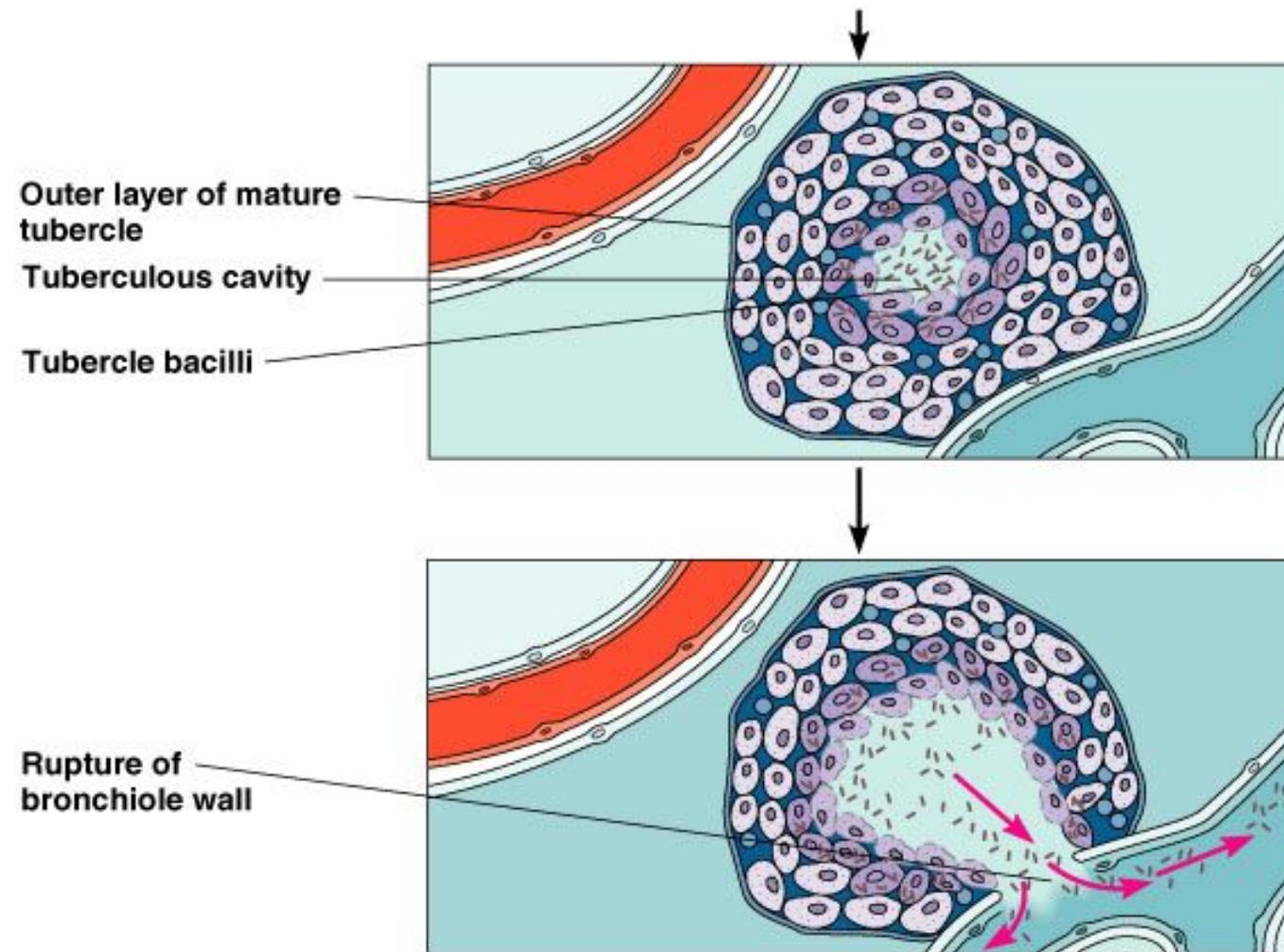


2 Tubercle bacilli multiplying in macrophages cause a chemotactic response that brings additional macrophages and other defensive cells to the area. These form a surrounding layer and, in turn, an early tubercle. Most of the surrounding macrophages are not successful in destroying bacteria but release enzymes and cytokines that cause a lung-damaging inflammation.





3 After a few weeks, disease symptoms appear as many of the macrophages die, releasing tubercle bacilli and forming a *caseous center* in the tubercle. The aerobic tubercle bacilli do not grow well in this location. However, many remain dormant (latent TB) and serve as a basis for later reactivation of the disease. The disease may be arrested at this stage, and the lesions become calcified.



4 In some individuals, disease symptoms appear, as a mature tubercle is formed. The disease progresses as the caseous center enlarges in the process termed *liquefaction*. The caseous center now enlarges and forms an air-filled *tuberculous cavity* in which the aerobic bacilli multiply outside macrophages.

5 Liquefaction continues until the tubercle ruptures, allowing bacilli to spill into a bronchiole (see Figure 24.2) and thus be disseminated throughout the lungs and then to the circulatory and lymphatic systems.



Инттоксикация

Туб-з легких

«Нет»

ИНТОКСИКАЦИИ.

Туб-з кости ...

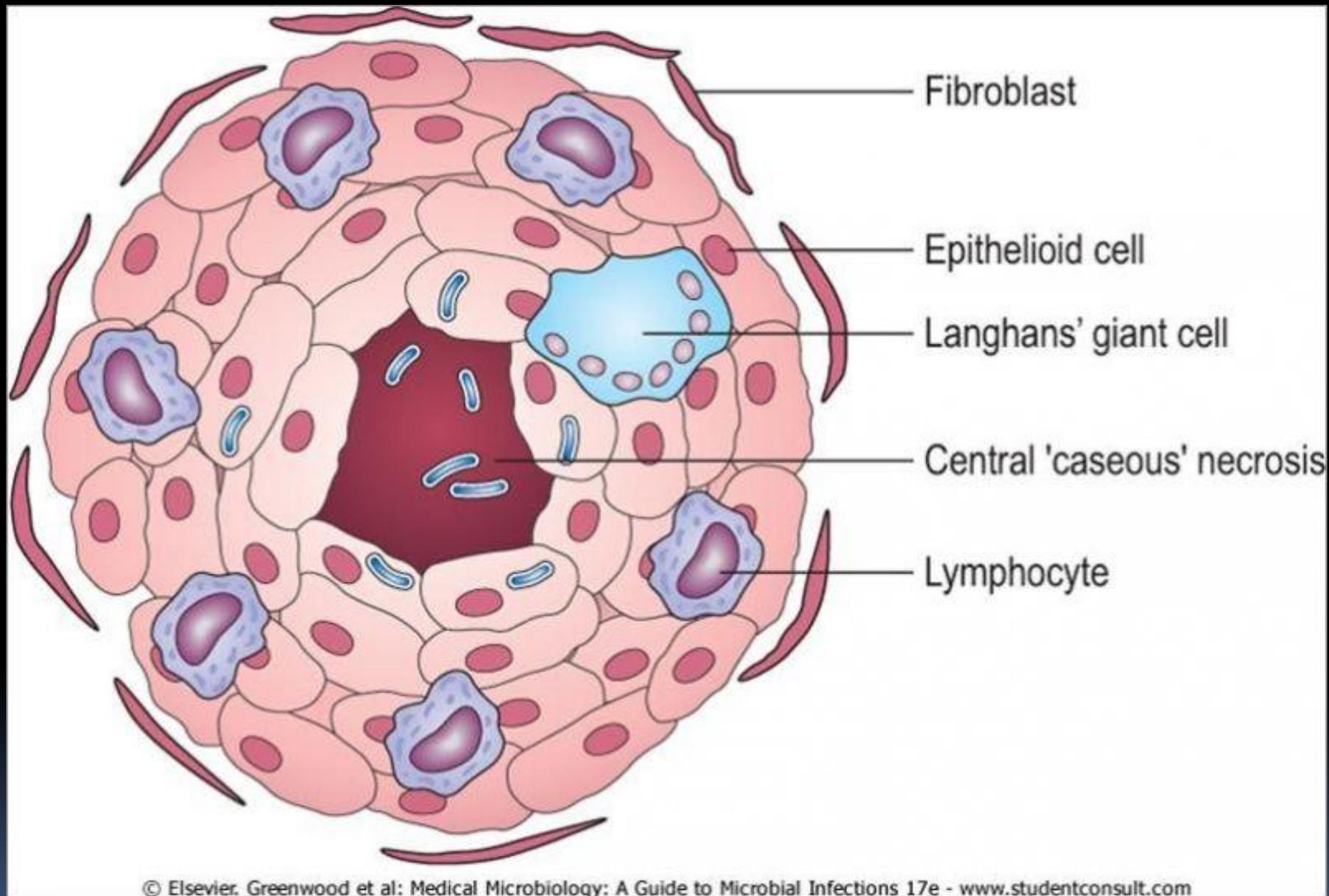
Сильная

ИНТОКСИКАЦИЯ.

Развитие реакции повреждения ткани приводит к образованию в центре

гранулемы очага казеозного некроза

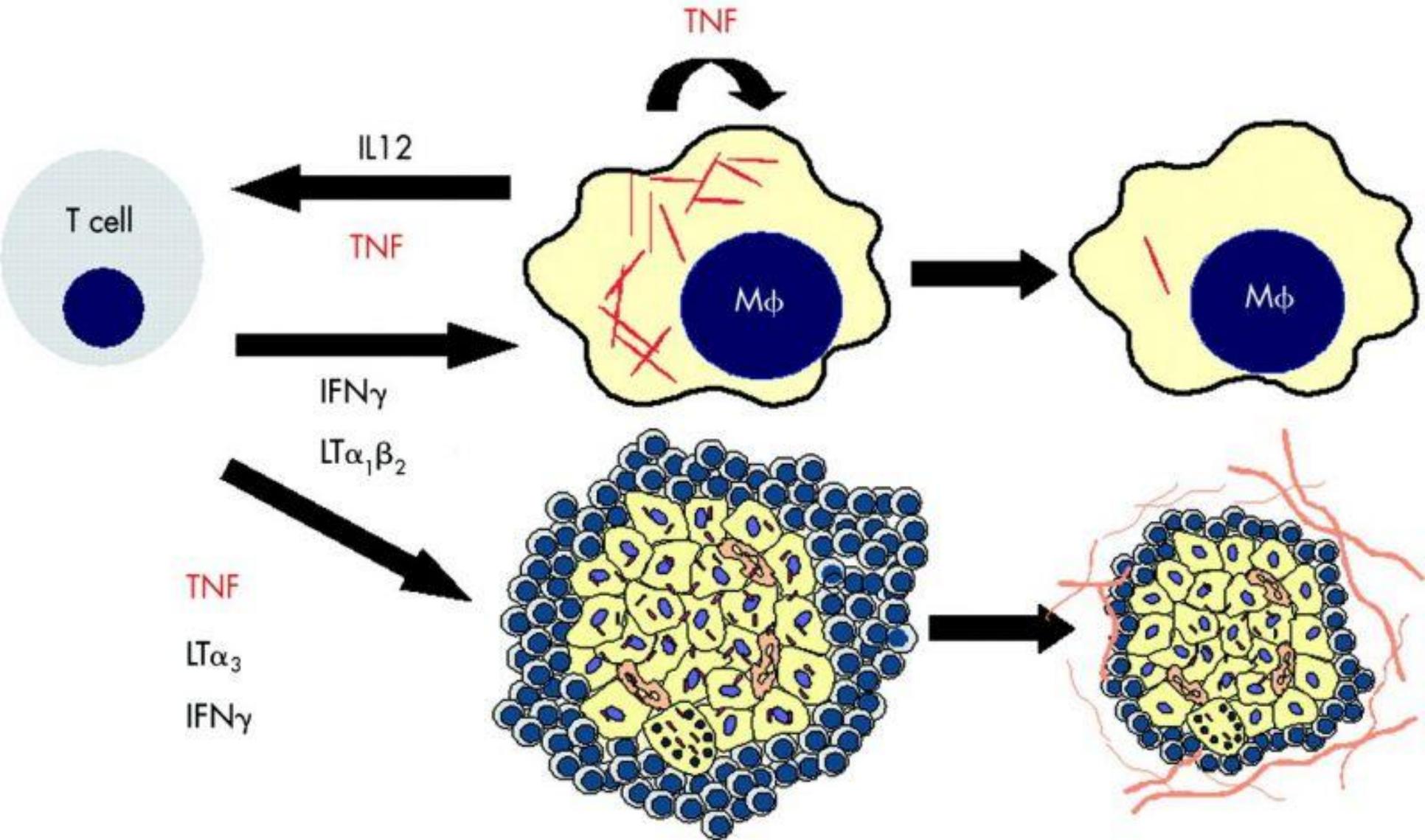
В случае заживления очага некротические массы уплотняются, обызвествляются в результате отложения солей кальция, вокруг очага формируется соединительно-тканная капсула – **очаг Гоно**



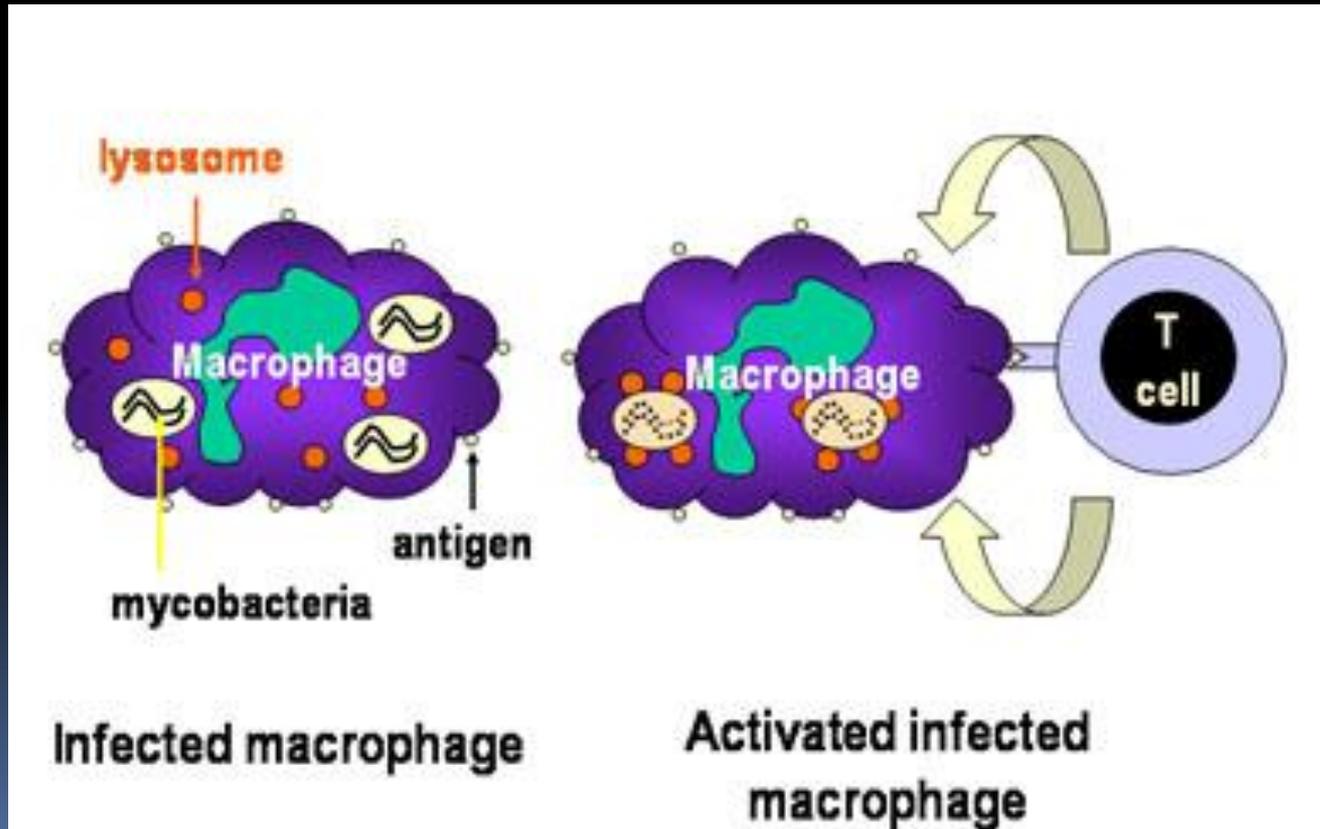
Структура туберкулезной

гроздьки

Формирование гранулемы

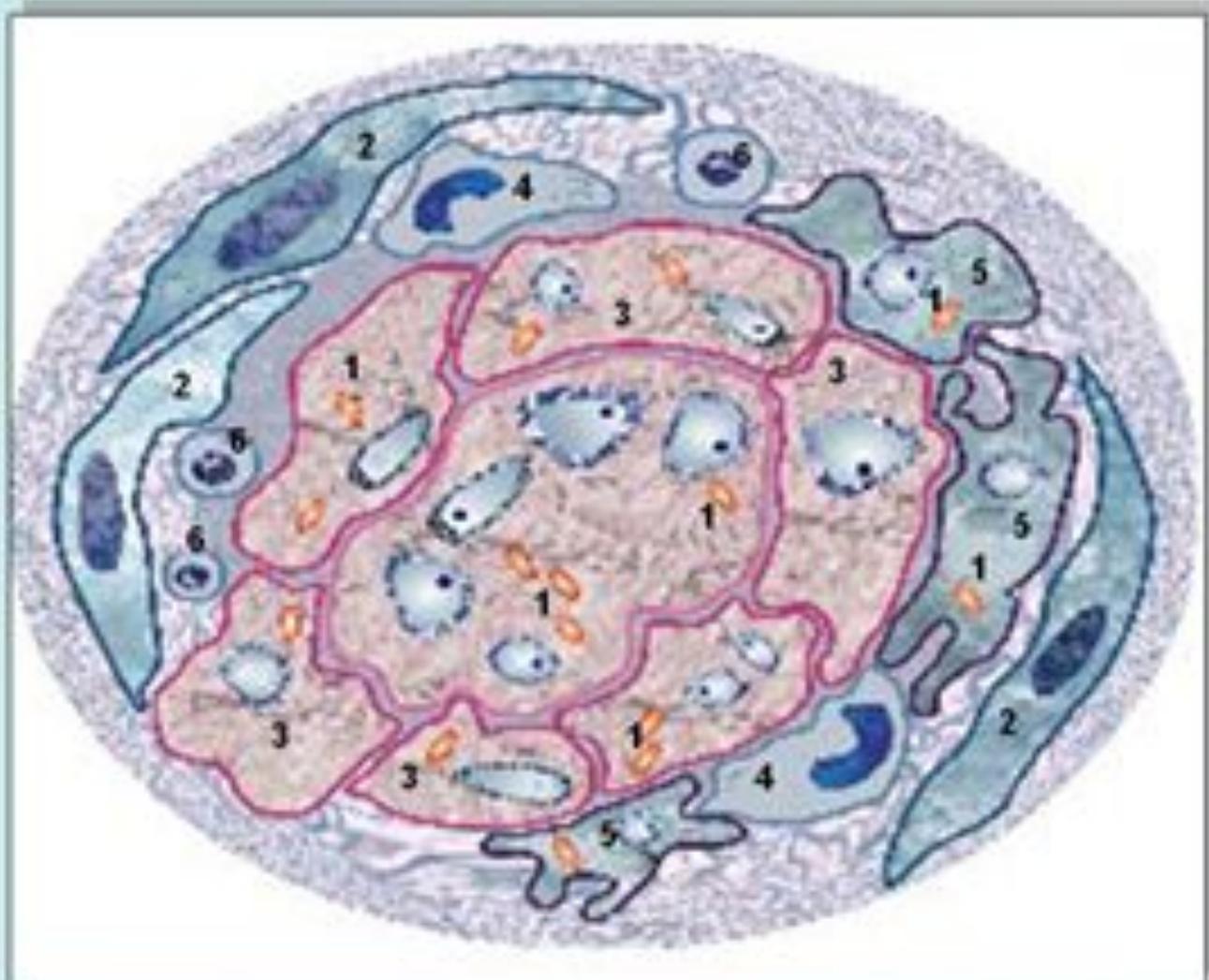


Mechanism of host defense against intracellular infection by mycobacteria. Mycobacteria infecting macrophages live in cytoplasmic vesicles that resist fusion with lysosomes and consequent destruction of the bacteria by macrophage bacteriocidal activity. However, when the appropriate T cell recognizes an infected macrophage it releases macrophage-activating molecules that induce lysosomal fusion and the activation of macrophage bactericidal activities



Зрелая гранулема

BCG - живая вакцина, и после введения вызывает инфекционный процесс, который у иммунологически полноценных переходит в стадию персистенции, при которой бактерии BCG становятся некультивируемыми



- 1 - BCG
- 2 - фибробласты
- 3 - эпителиоидные клетки
- 4 - моноциты
- 5 - макрофаги
- 6 - лимфоциты



Кальцинаты в легком говорят о перенесенном первичном туберкулезе легких.

Latency

- Solidification/calcification of primary complex → sterile
- Metastatic lesions established during early haematogenous dissemination of tubercle bacilli frequently continue to harbour viable organisms
- 90% of infected people remain infected for life but with no evidence of clinical disease

Задача

У больного с впервые выявленным инфильтративным туберкулез легких в фазе распада после 6 месяцев туберкулостатической терапии продолжало сохраняться изолированное тонкостенное образование в легком. Произведена сегментэктомия.

В резецированном участке легкого определялась полость, имеющая трехслойное строение.

Как называется это полостное образование?

Ответ

Полостное образование в легком при туберкулезе, имеющее трехслойное строение, называют каверной.

- Внутренний слой каверны представлен казеозно-некротическими массами,
- средний – специфической грануляционной тканью и
- наружный – волокнистой соединительной тканью.



Стомфак

Туберкулезная волчанка (*Tuberculosis vulgaris*)

ЧЛО (челюстно-лицевой области)

Основным первичным элементом туберкулезных поражений СОПР является люпома — специфический туберкулезный **бугорок** красного или желто-красного цвета, мягкой консистенции, **1-3 мм в диаметре**. Располагаются группами: свежие образуются по периферии, а находящиеся в **центре склонны к творожистому распаду** и слиянию с соседними бугорками. При этом образуются неглубокие **язвы** с

мягкими неровными, подрытыми, краями, выстланные ярко-красными или желто-красными папилломатозными **малиноподобными**

разрастаниями, покрытыми желтоватым налетом;

которые легко кровоточат

туберкулезные бугорки, дальнейшее развитие которых ведет к **распаду в центре** и образованию неглубокой очень **болезненной язвы**, имеющей ползучий характер (растет по периферии).

Дно и края язвы имеют зернистый характер (за счет бугорков), покрыты желто-серым налетом.

Окружающие язву ткани отечные. **По периферии язвенной поверхности можно выявить мелкие абсцессы**, так называемые **зерна** или **тельца Треля**. Присоединяется вторичная инфекция, и края и дно язвы уплотняются.

На языке и переходных складках язвы имеют форму **щелей с подрывными краями**.

Лимфатические узлы вначале могут и не пальпироваться, а потом увеличиваются, имеют плотноэластическую консистенцию, болезненны.

Располагаются поражения туберкулезной волчанки преимущественно **на коже лица (в виде бабочки)** распространяясь на верхнюю губу.

туберкулезная волчанка

проходит **стадии**

- **инфильтративную,**
- **бугорковую,**
- **язвенную и**
- **рубцовую.**

Патогистология туберкулезных бугорков

- Эпителиоидные клетки,
- гигантские клетки Пирогова-Ланганса ,
- лимфоциты по периферии.

Казеозный некроз выражен слабо или совсем отсутствует.

Воспалительный инфильтрат составляют лимфоциты и плазмоциты.

Палочки Коха встречаются в незначительном количестве.

Задача стомфаку

Больной К 48 лет, обратился с жалобами на слабость и одышку, боли в грудине, приступообразный кашель. В полости рта на слизистой оболочки мягкого неба отмечается язва с изъеденными краями неправильной формы. На дне язвы отмечаются папилломатозные разрастания напоминающие сочную малину.

Поставьте окончательный диагноз

Задача стомфаку

Больной Н. страдает открытой формой туберкулеза.

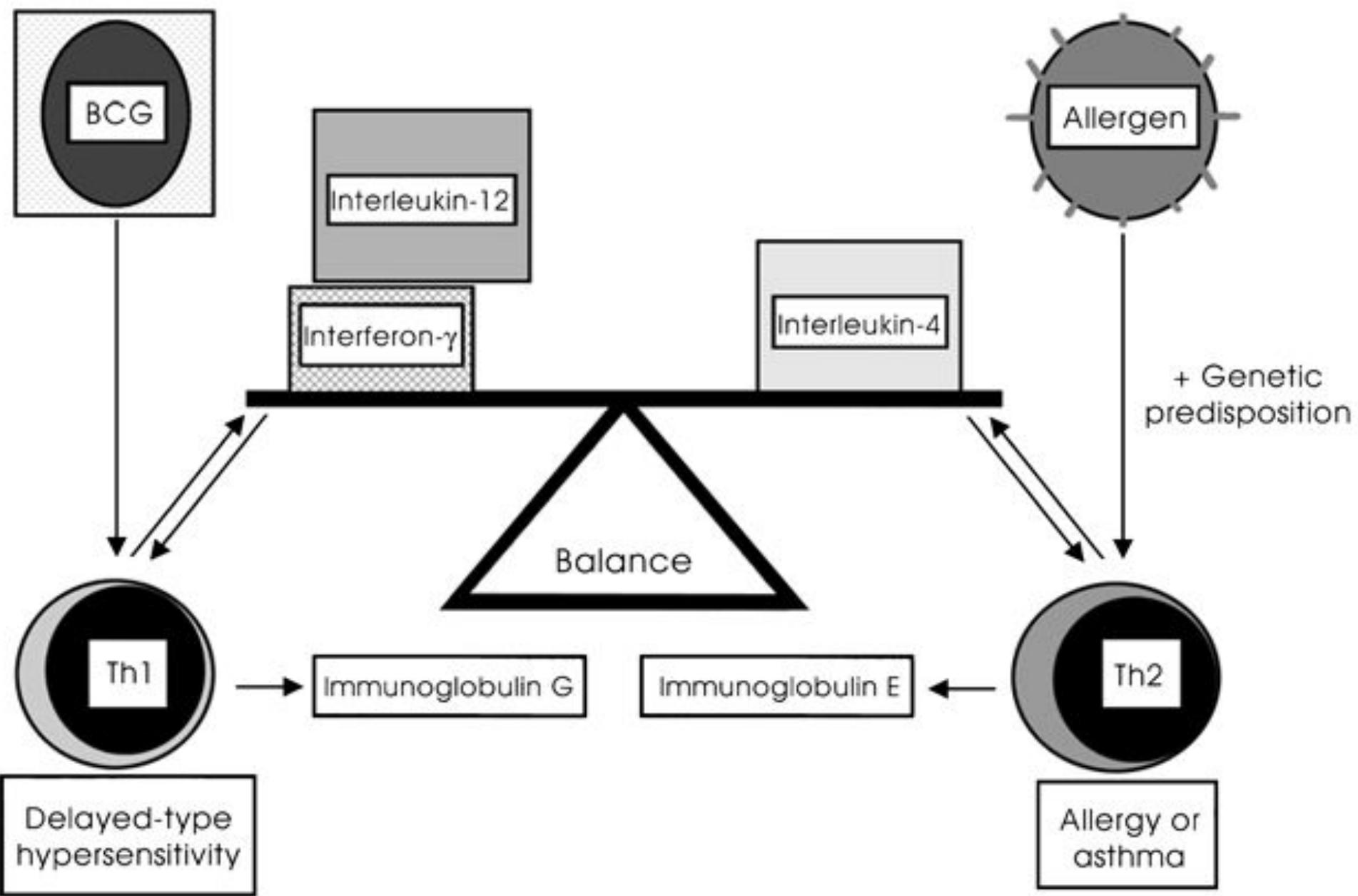
В полости рта отмечается язва до 2,5 см диам. Язва неправильной формы, с изъеденными подрытыми краями, мягкой консистенции. На дне язвы определяется небольшое количество желто-серых бугорков в виде пятнышек.

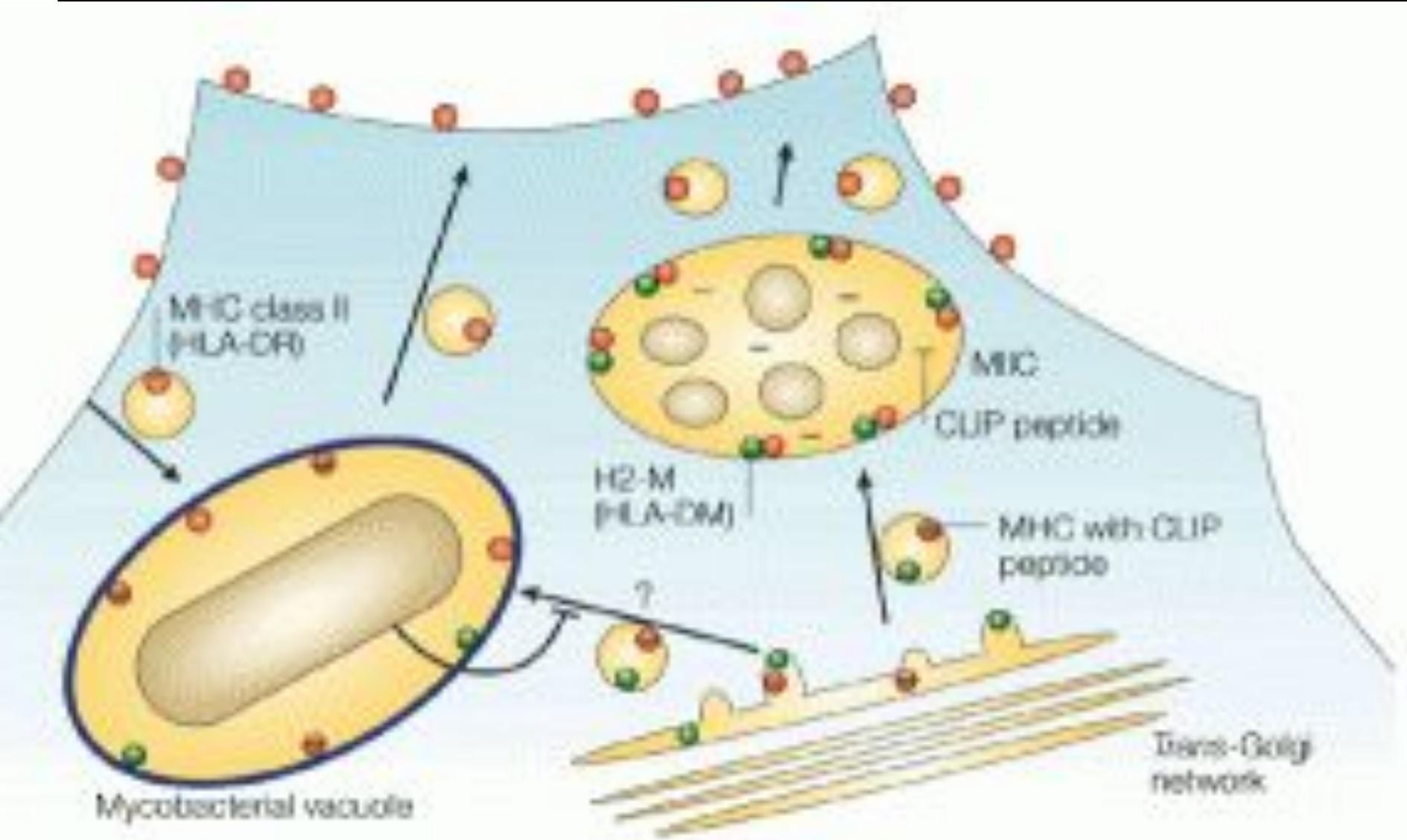
О проявлении какой формы туберкулеза идет речь?

Ответ: МИЛИАРНО-ЯЗВЕННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ



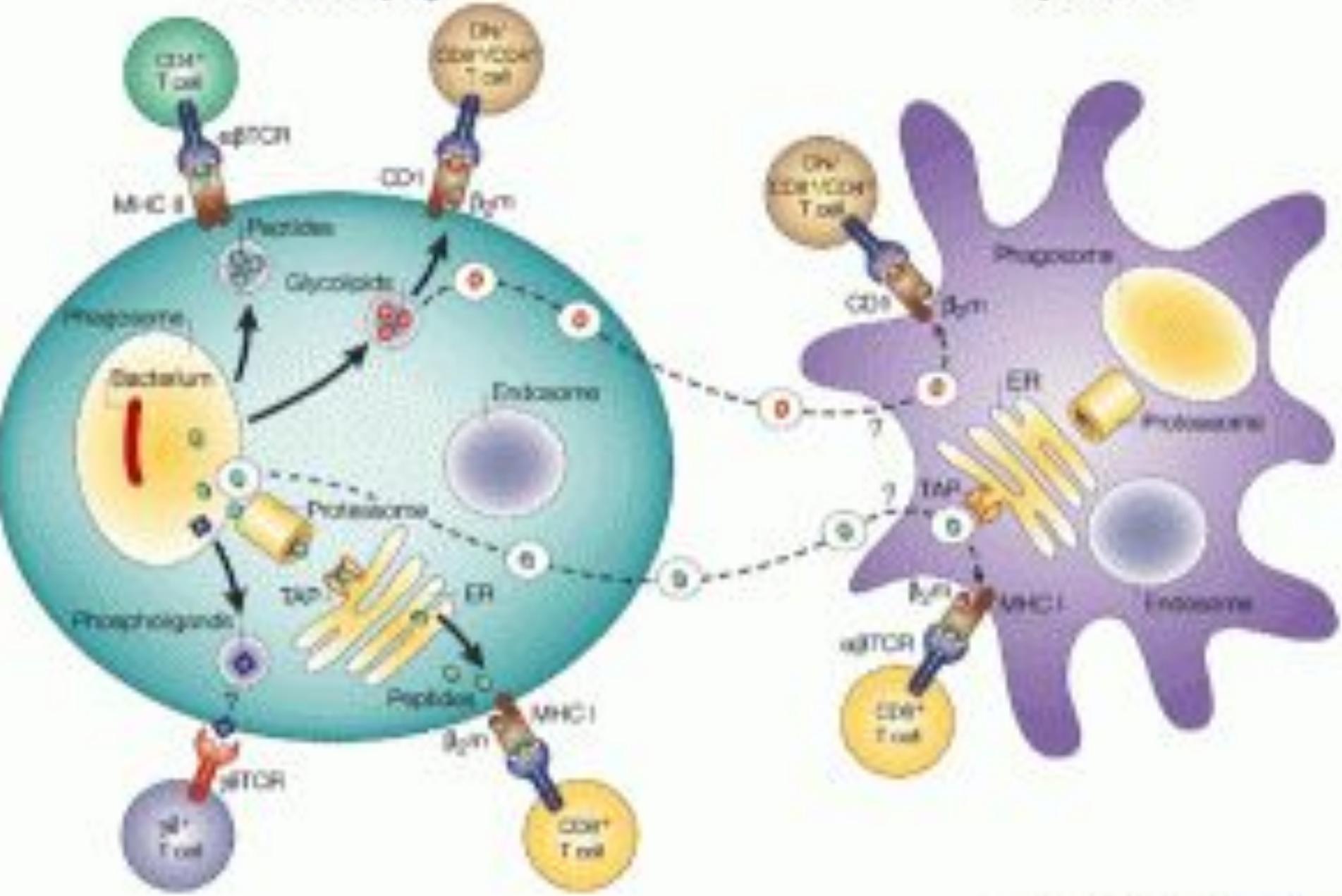
Особенности иммунитета





Infected macrophage

Bystander DC



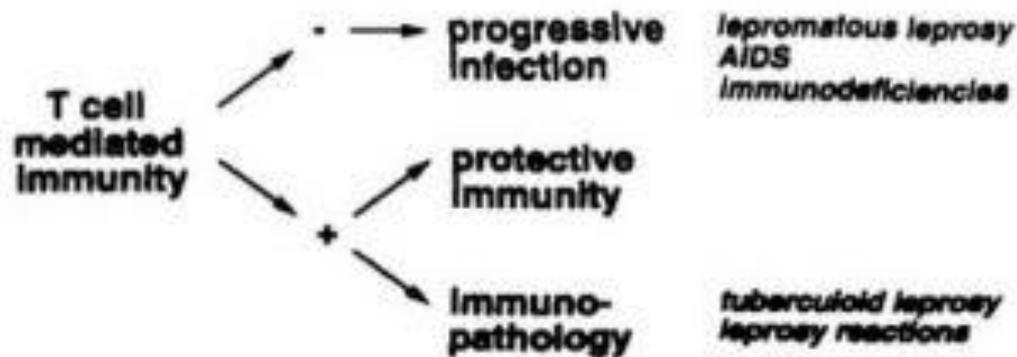
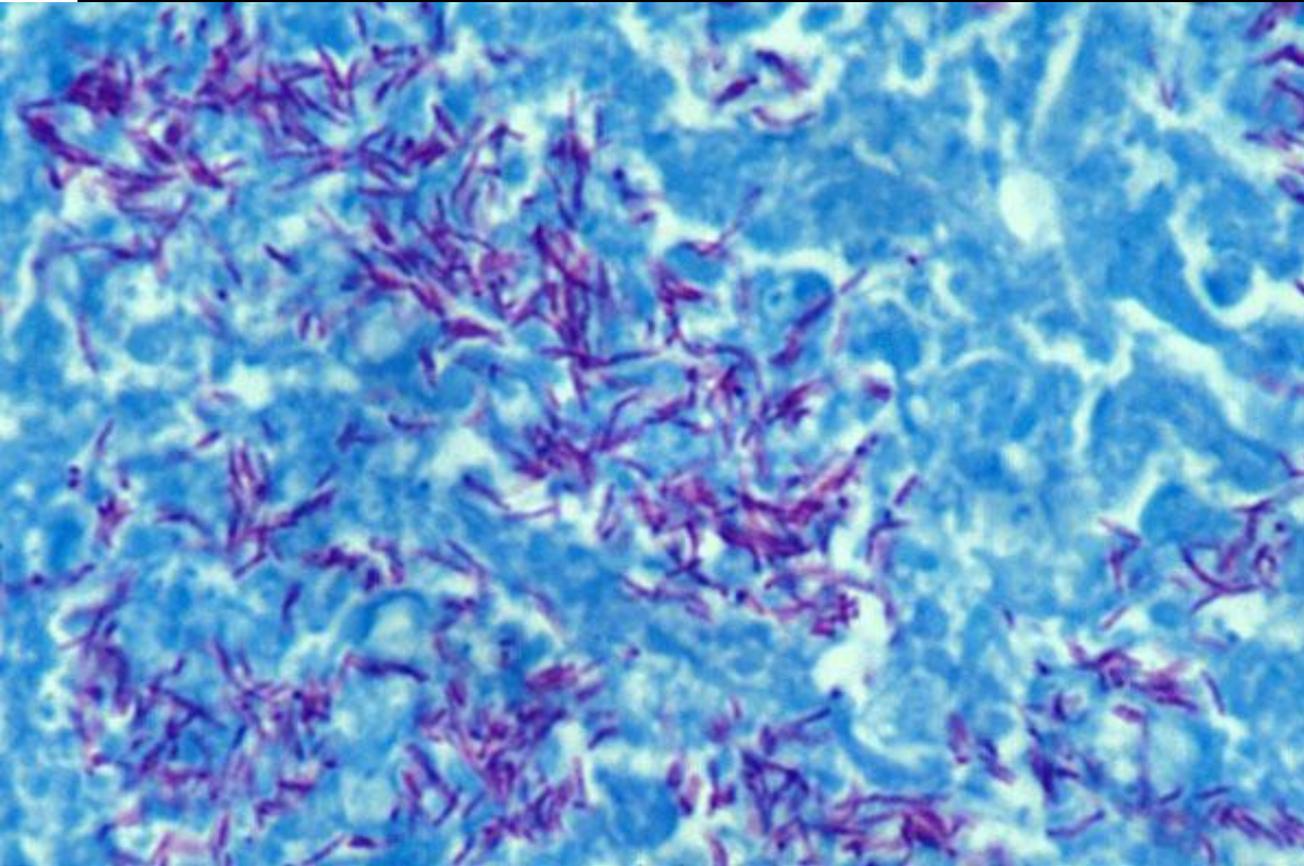


FIGURE 2. T-cell-mediated immunity and immunopathology in mycobacterial infections.



Exudative tuberculosis

in immunosuppression, containing an overwhelming number of acid-fast bacilli within the lesion (**Ziehl-Neelsen**).

⌈@The lesion is highly biohazardous. The airborne transmission of *M. tuberculosis* should be avoided during autopsy by wearing the N95 particulate mask.

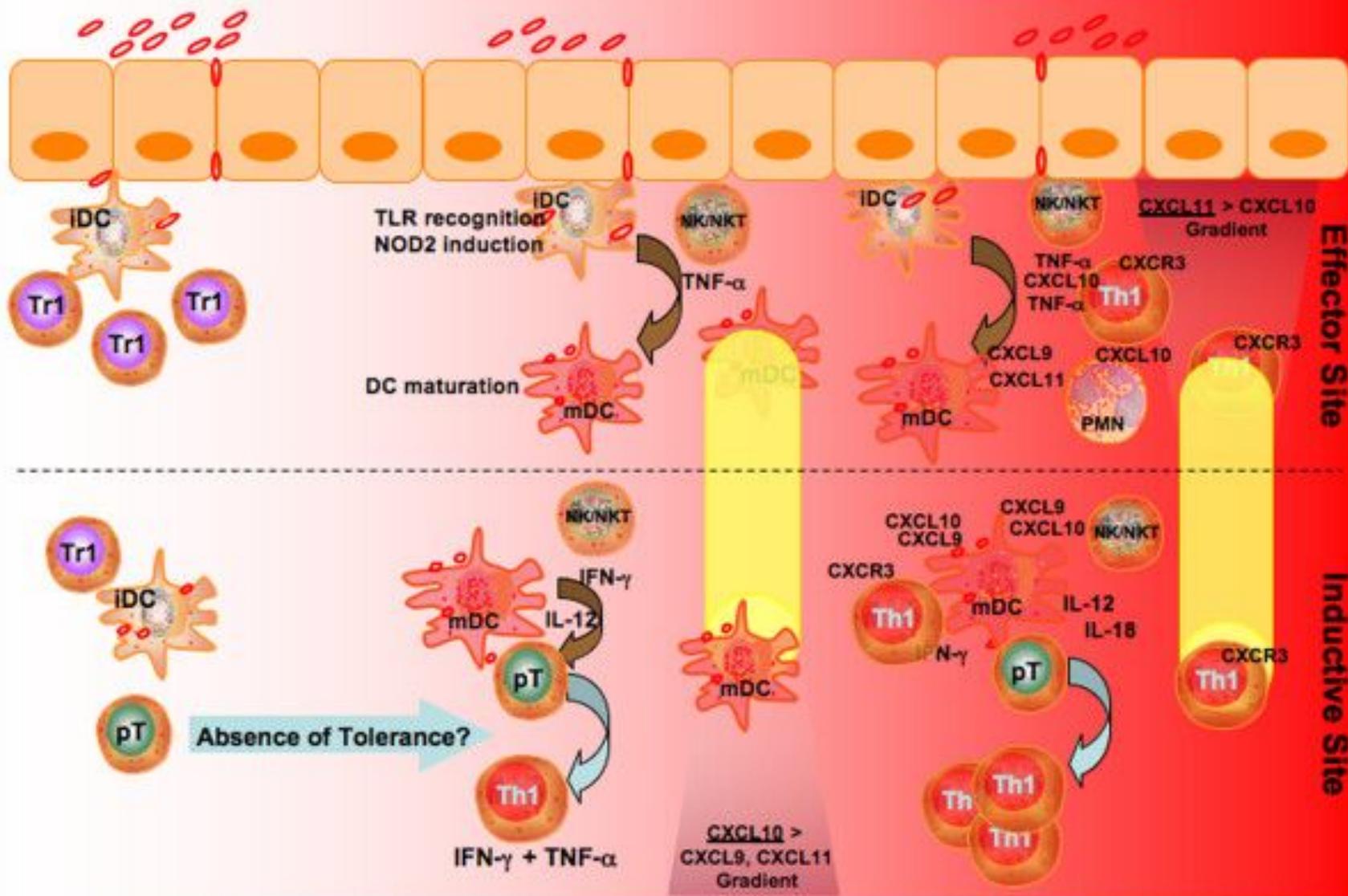
<http://www.biomedcentral.com/1471-2172/9/25>

- The role of ***Mycobacteria* in the etiology of Crohn's disease (CD)** has been a contentious subject for many years. Recently, our laboratory showed that spontaneous colitis in IL-10^{-/-} mice is driven in part by antigens (Ags) conserved in *Mycobacteria*. The present study dissects some of the common cellular and molecular mechanism that drive *Mycobacteria*-mediated and spontaneous colitis in IL-10^{-/-} mice.
- **Results (2008 год)**
- We show that serum from inflammatory bowel disease (IBD) patients contain significantly higher levels of *Mycobacterium avium paratuberculosis*-specific IgG1 and IgG2 antibodies (Abs), serum amyloid A (SAA) as well as CXCR₃ ligands than serum from healthy donors. To study the cellular mechanisms of *Mycobacteria*-associated colitis, pathogen-free IL-10^{-/-} mice were given heat-killed or live *M. avium paratuberculosis*. The numbers of mucosal T cells, neutrophils, NK/NKT cells that expressed TNF α , IFN- γ , and/or CXCL10 were significantly higher in mice that received live *Mycobacteria* than other groups. The numbers of mucosal CXCR₃⁺, CXCL9⁺, CXCL11⁺ and/or IFN- γ ⁺ dendritic cells (DCs) were also significantly higher in *M. avium paratuberculosis*-challenged mice, than compared to control mice.

**Tr1 cell-dependent
non-responsiveness to
Mycobacteria**

**Mycobacteria
Responsiveness**

**Chronicity &
Relapse of Colitis**



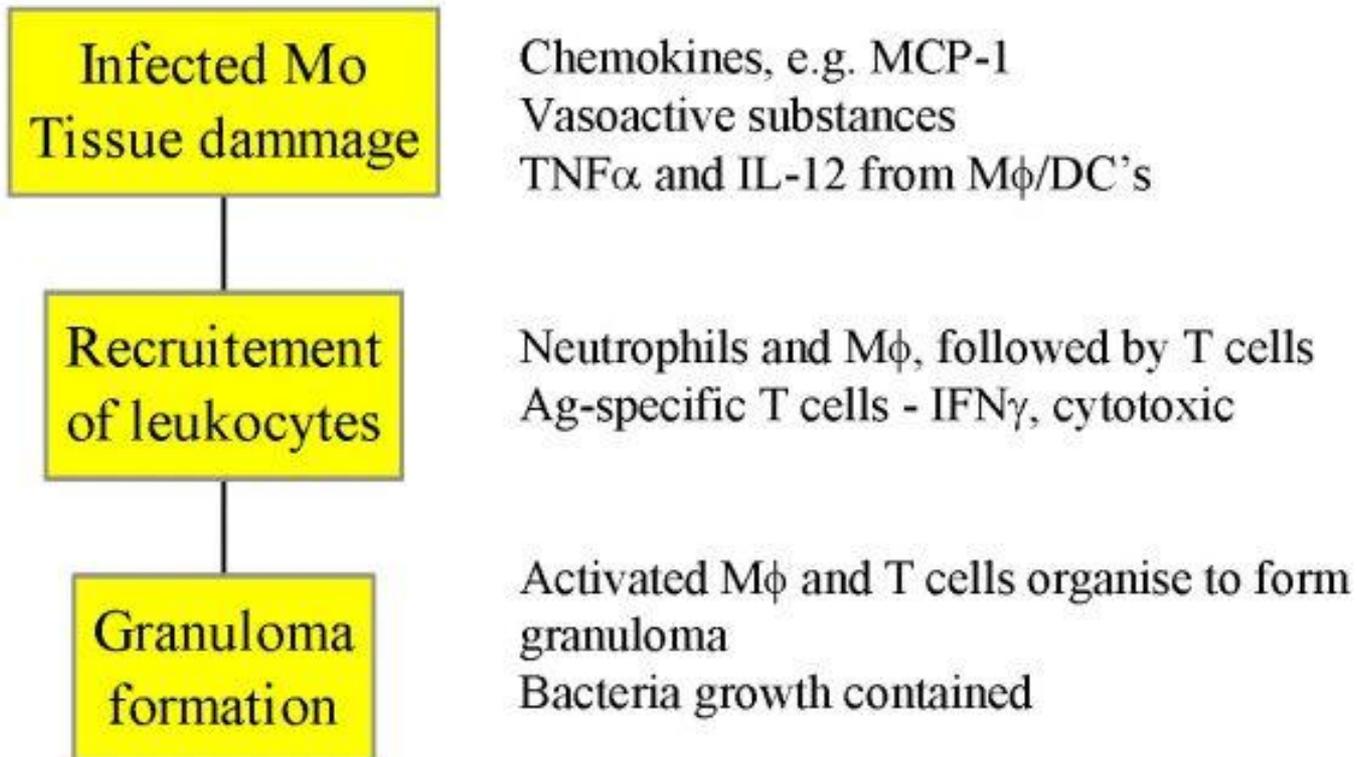
Chronicity of Disease & Increasing SAA, Anti-Mycobacteria IgG1/IgG2, and CXCR3 ligand levels

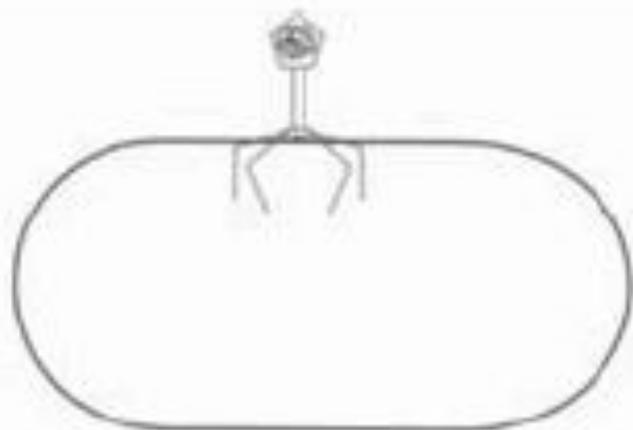
Подпись к рис.

Possible cellular and molecular mechanisms of

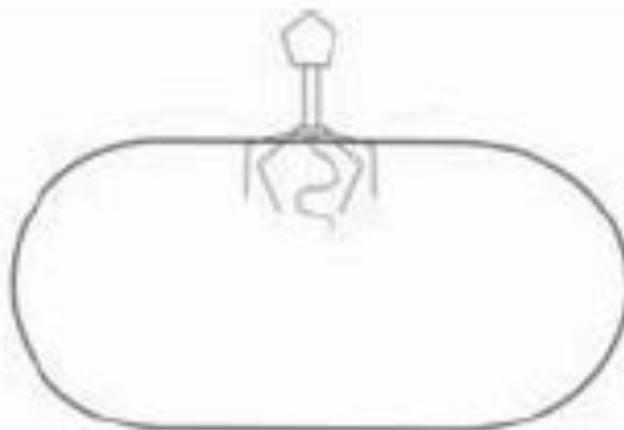
***Mycobacteria*-mediated colitis.** The differential production of CXCR₃ ligands and their recognition by CXCR₃⁺ cells are involved in *Mycobacteria*-enhanced colitis. Regulatory T cells (Tr₁) are critical to maintain tolerance or homeostasis in the presence of commensal flora. In a host (e.g., IL-10^{-/-} or NOD₂/CARD15 or TLR polymorphisms) that is deficient in the regulation of tolerance, inactive dendritic cells (iDC) mature and aid in the differentiation of precursor T helper cells (pT) to Th₁ cells. These Th₁ cells express CXCR₃, TNF-α, and IFN-γ, while mature dendritic cells (mDC) and other activated antigen-presenting cells express CXCR₃, CXCL₉, CXCL₁₁, and IL-12p₄₀ to support Th₁ development as well as the recruit of CXCR₃- and CXCL₁₀-expressing cells (e.g., CD8⁺ T cells, polymorphonuclear cells (PMN), natural killer (NK) and NK T cells (NKT)) for the propagation and recurrence of IBD, which correlates with increases in SAA, CXCR₃ ligands, and anti-*Mycobacteria* IgG₁ and IgG₂ Abs.

Protective immune response to M. tb: host genetics and immune determinants



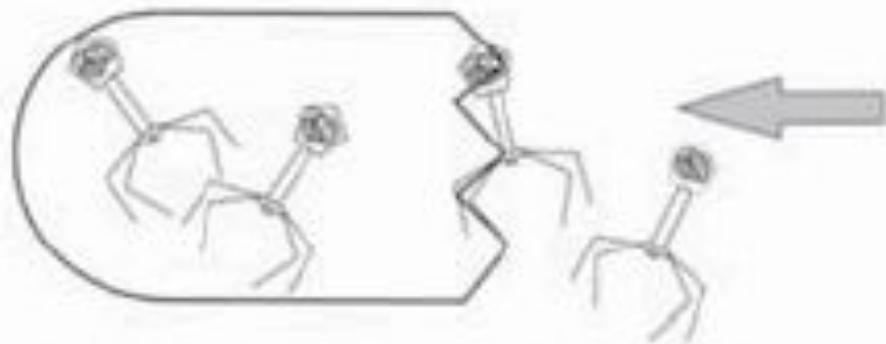


1- Phage D29 binds to its receptor to the mycobacterial cell wall.

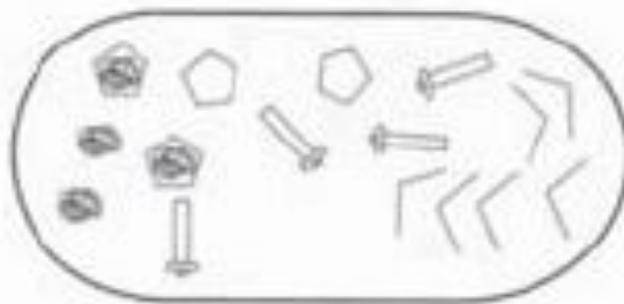


2- Phage DNA is transferred across the cell membrane.

Anti-mycobacterial drug.

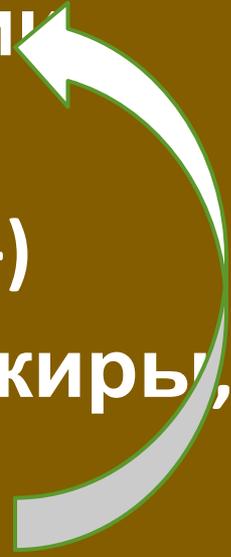


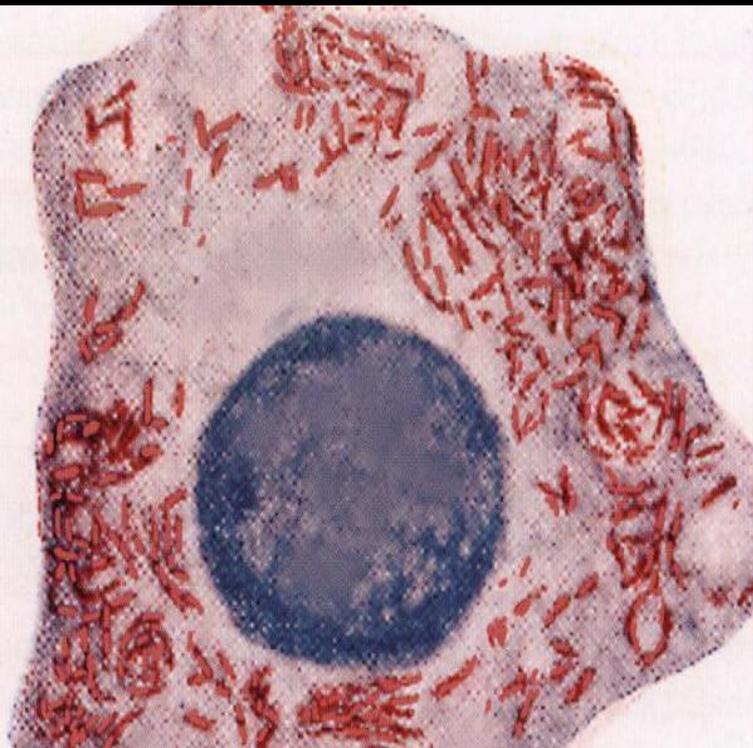
4- The mycobacterial cell lyses releasing phage D29 progeny.



3- Phage replicates its components.

Факторы защиты

- 1) Фагоцитоз макрофагами
незавершенный, нейтрофилами
завершенный
 - 2) СК – (система комплемента -)
 - 3) Др. НФЗ (гранулемы, тепло, жиры,
отхаркивание, фаги-? ...)
 - 4) Клеточный иммунитет +++
 - 5) Гуморальный иммунитет □ АТ
(опсонизируюи бактерии) □
- Быстро прогрессирующий туберкулез
- 



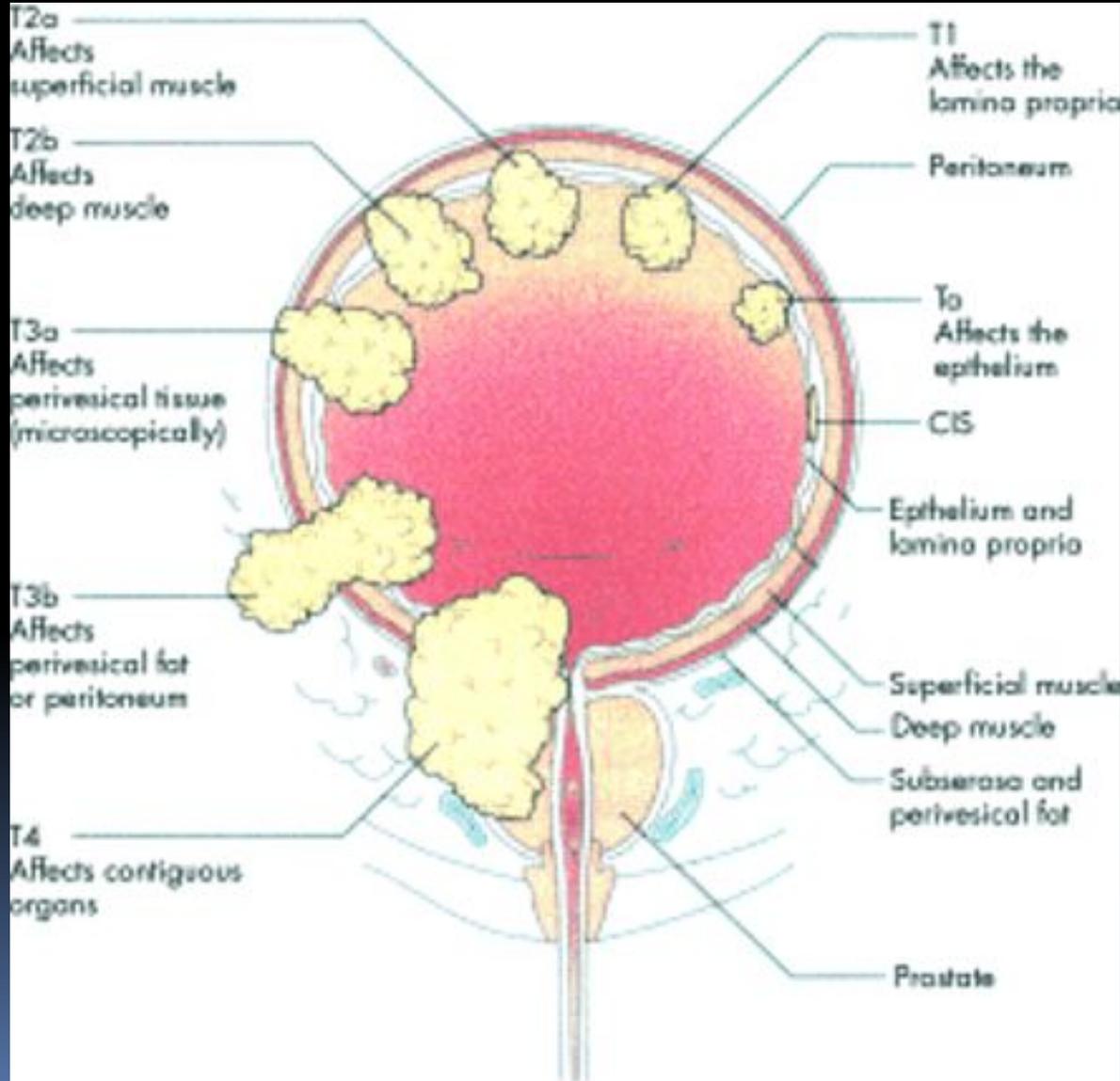
Фагоцитоз бактерий
макрофагами
незавершенный

Фагоцитоз бактерий
нейтрофилами иногда
завершенный



Иммунитет нестерильный

Использование БЦЖ (+ ИЛ-2) при раке мочевого пузыря





Клиника

(см. след. файл)







- 
- Люди с нелеченым активным туберкулезом умрут через сколько лет?

50% умирают 2 года

Патогенез туберкулеза

- Бациллы пролиферируют внутри альвеолярных макрофагов и убивают клетки.
- Зараженные макрофаги продуцируют цитокины и хемокины, которые привлекают другие фагоцитарные клетки, которые в конечном итоге образуют узелковые. гранулематозная структура называется бугорком или Gohn Focus



бугорок увеличивается, и бактерии попадают в локальные дренирующие лимфатические узлы. □ Лимфаденопатия, характерное проявление первичного туберкулеза (Клеточный некроз похож на сыр) / фиброз / кальцификация - комплекс Гона)

Комплекс Гона (в конце концов, комплекс становится кальцинированным)

- 
- Где размножается инфекция?
 - внутри альвеолярных макрофагов



Что такое милиарный туберкулез?

милиарный туберкулез в настоящее время используется для обозначения ВСЕХ форм прогрессирующего, широко распространенного гематогенного туберкулеза, даже если классические патологические или рентгенологические данные отсутствуют.



- Опишите сопротивление в Mtb
- - обусловлено хромосомными перестройками и точечными мутациями
- - нет признаков ХГТ или плазмид

- Treatment первой линии для Mtb

- 2 месяца

- - Изониазид

- - Риф

- -

- Этамбутол

- - Пиразинамид

- - Стрептомицин

- 4 месяца

- - Изониазид

- - Риф

- Назовите новый устойчивый к лекарствам штамм Mtb в WC
- DRF150



- У микобактерий в клеточной стенке находится уникальный компонент - миколиновая кислота.

