

Возбудитель туберкулёза и его особенности

Студентка 501 группы лечебного факультета
Косарева Анастасия Романовна

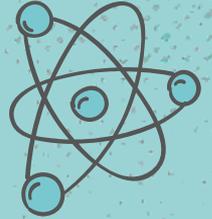
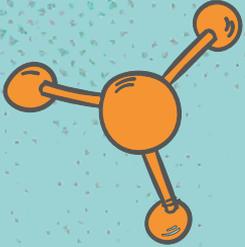


ЭТИОЛОГИЯ

Туберкулез — инфекционное заболевание, поражающее людей и животных (антропозооноз), вызываемое микобактериями туберкулеза (МБТ), с преимущественно аэрогенным путем передачи возбудителя и респираторным заражением, при котором развивается специфическое гранулематозное воспаление в легких и развитием реакций Т-клеточного иммунитета по типу гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), а при лимфогематогенном распространении МБТ могут также поражаться ткани практически всех органов организма.

Заболевание развивается и прогрессирует при снижении естественной резистентности и приобретенного Т-клеточного иммунитета организма.

Таксономия*



01

Домен
Bacteria

02

Тип
Actinobacteria

03

Семейство
Mycobacteriaceae

04

Род
Mycobacterium

05

Вид
Mycobacterium
tuberculosis

*В соответствии с классификацией МБТ 1882 г. Роберта Коха

Основные видовые признаки



Сильно патогенные и сильно вирулентные МБТ обладают свойством безудержного размножения в тканях организма с развитием очага специфического туберкулезного воспаления. Возникший туберкулезный очаг не подвергается обратному развитию и прогрессирует

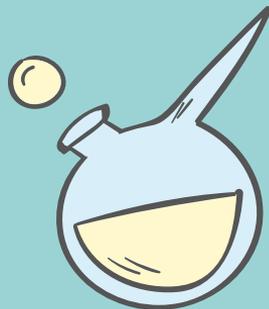
Состав микобактериальной клетки



Белки, углеводы

Белки состоят из туберкулопротеинов (56% сухого вещества). В их состав входят почти все известные аминокислоты.

Главные гликопептиды — сульфопептиды, фосфатидилинозитоманнозиды, микозиды и арабинолипиды.



Липиды, минеральные соли

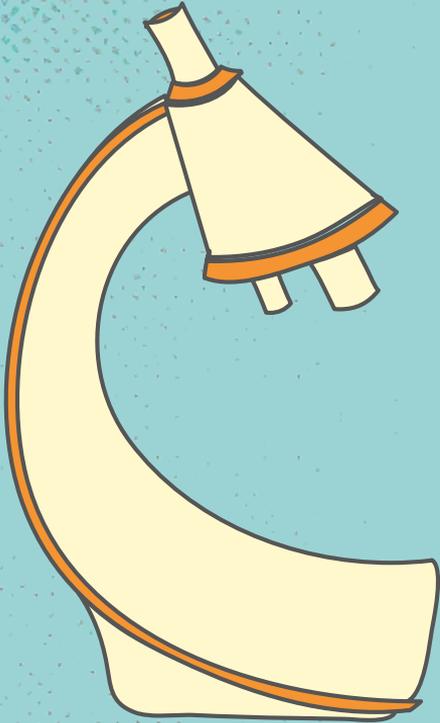
Липиды составляют 10-40% сухого вещества. Наиболее активна фосфатидная липидная фракция. Минеральные вещества — кальций, фосфор, магний, калий, железо, цинк и марганец — в виде различных соединений составляют около 6%.



Вода

Вода составляет 85,9%

Биохимические свойства

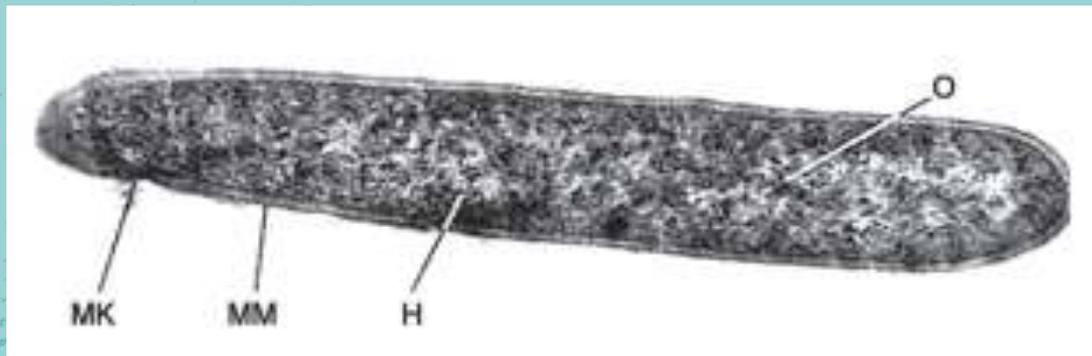


Отличительные свойства МБТ — кислото- и спиртоустойчивость, проявляющиеся в способности МБТ сохранять окраску карболовым фуксином даже при интенсивном обесцвечивании высокими концентрациями кислотами, спиртами и щелочами, что обусловлено высоким содержанием в клеточных стенках микобактерий миколоевой высокомолекулярной жирной кислоты ($C_{88}H_{176}O_4$), липидов и восков.

Особое значение для жизнедеятельности МБТ играет корд-фактор (фактор вирулентности), расположенный в клеточной стенке в виде монослоя и состоящий на 70% из миколоевой кислоты и на 30% из трегалазы. Корд-фактор в вирулентных культурах, выращенных на искусственных питательных средах, обеспечивает «разветвленный» вид роста. С ним связывают устойчивость МБТ к воздействию растворами кислот, щелочей и спирта, а также развитие воспалительных и некротических изменений в клетках и тканях органов.

Морфология и тинкториальные свойства (1)

МБТ — Gr+ прямые или слегка изогнутые неподвижные палочки длиной 1–10 мкм (чаще 1–4 мкм), шириной 0,2–0,7 мкм; по виду они могут быть гомогенными или зернистыми со слегка загнутыми краями. Электронно-микроскопические исследования МБТ позволили дифференцировать в них микрокапсулу, многослойную клеточную мембрану, цитоплазму с органеллами (гранулы, вакуоли, рибосомы) и нуклеотид.



Электроннограмма, увеличение $\times 20\ 000$. Ультраструктура микобактерии туберкулеза: МК — микрокапсула; ММ — многослойная клеточная мембрана; Н — нуклеотид; О — органеллы (по Ерохину В.В.)



Морфология и тинкториальные свойства (2)

Микрокапсула из полисахаридов придает устойчивость к неблагоприятным воздействиям внешней среды. Толстая клеточная стенка обеспечивает механическую и осмотическую защиту. Клеточная стенка состоит из 4 слоев: внутренний образован пептидогликаном, последующие слои включают миколовые кислоты, гликолипиды, воск и корд-фактор, которые обуславливают склеивание МБТ и оказывают токсическое действие на макрофаги при фагоцитозе. При этом высоковирулентные штаммы МБТ на твердых питательных средах образуют культуры в виде кос и жгутов. Такой состав клеточной стенки определяет устойчивость МБТ к воздействию кислот и щелочей, а также высокую гидрофобность клетки в целом. Согласно современным представлениям, в состав цитоплазматической мембраны входят липопротеидные комплексы. С мембраной связаны ферментные системы. В цитоплазматической мембране осуществляются процессы, ответственные за специфичность реакций микобактериальной клетки на окружающую среду. Цитоплазма МБТ состоит из гранул и вакуолей различной величины. Основная часть мелкогранулярных включений представлена рибосомами, на которых синтезируется специфический белок. Ядерная субстанция МБТ определяет специфические свойства клетки, причем важнейшие из них — синтез белка и передача наследственных признаков потомству.

Для нормального развития МБТ нуждаются в кислороде, поэтому их относят к аэробам. Потребление кислорода микробной клеткой связано с окислительно-восстановительными процессами и высоким уровнем синтеза АТФ. При формировании гранул размножение МБТ замедляется из-за снижения в них парциального давления кислорода. Однако имеются сведения о том, что некоторые виды МБТ можно рассматривать как факультативные анаэробы.

Физиологические свойства (1)

Размножение может происходить 3 способами:

Споро- образование

У МБТ выделены 2 гена (sigF и whiB) образования спор, действующих в латентной фазе роста возбудителя.

Простое деление

Цикл деления материнской клетки на 2 дочерние занимает от 13 до 24ч

Почкование

Весь цикл размножения и воспроизводства продолжается примерно 7-9 сут

Физиологические свойства (2)

Генетическая характеристика:

В 1998 г. полностью расшифрован геном МБТ. Он имеет длину 4411529 пар нуклеотидов, которые почти в 70% представлены гуанином и цитозином. Нуклеотид содержит 4000 генов, из них 60 кодируют компоненты РНК. Для МБТ имеются уникальные гены *mtp40* и *mrb70*, которые применяются для выявления МБТ с помощью ПЦР. Геном МБТ радикально не отличается от других видов микобактерий. Большая часть генов обеспечивает синтез ферментов липогенезиса и липолизиса. Тожественность ДНК-комплекса составляет 99,9%. На основании белков ESAT-6 и CFP-10 в РФ разработан аллерген рекомбинантный туберкулезный (Диаскинтест®), который при внутрикожной пробе Манту позволяет проводить дифференциальную диагностику поствакциной и инфекционной аллергии у детей и подростков.



Антигенная структура

Видоспецифические антигены МБТ находятся в клеточной стенке. Они вызывают в организме развитие реакций клеточного иммунитета и антителообразование. Антигенными свойствами обладают белки, полисахариды и липиды. В серологических реакциях участвуют преимущественно полисахариды МБТ, главные из них — глюкан, маннан, арабиноманнан и арабиногалактан. Липиды также обладают иммунологической активностью и обеспечивают в различных антигенных комплексах адъювантное действие. Фосфатидная фракция липидов вызывает специфическую тканевую реакцию с образованием в организме морских свинок эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова–Лангханса. Антигенный компонент МБТ, индуцирующий формирование ГЗТ, — белки, а полисахариды и липиды таким действием не обладают. Однако гликолипиды клеточной стенки (мурамиллипептид, димиколат трегалозы) обладают мощным адъювантным действием, что широко используется для усиления иммунного ответа на слабоиммуногенные антигены или гаптены, в том числе на туберкулин. Антителообразование могут стимулировать и выявлять самые различные компоненты МБТ, но четкой закономерности при этом обнаружить не удастся, поскольку антитела к разным антигенам микобактерий имеют неодинаковую динамику при туберкулезном процессе. Установлено, что концентрация антипротеиновых антител наиболее высока при прогрессирующем и хроническом течении туберкулезного процесса, а антиполисахаридных — при благоприятном.

Устойчивость к внешним факторам

МБТ вследствие особенностей клеточной стенки и высокого содержания в ней липидов обладают значительной устойчивостью к неблагоприятным воздействиям внешних физических и химических агентов, холоду, теплу, влаге и свету



В высохшей мокроте живут до 1–1,5 лет (в жилом помещении), на страницах книг — до 10 мес



В естественных условиях без солнечного света живут несколько месяцев. МБТ довольно устойчивы к действию ионизирующей радиации.



В почве и воде жизнеспособны около года, в уличной пыли — около месяца. Они выдерживают процессы гниения и могут в течение 3–6 мес оставаться живыми в погребенных трупах.



В сыром молоке живут 14–18 дней, скисание и пастеризация молока не ведут к их гибели. В масле и сыре живут 8–12 мес. При прогревании молока выдерживают нагревание при температуре 55–60 °С в течение 60 мин, при 70 °С — в течение 20 мин; кипячение убивает МБТ в течение нескольких минут



Лиофилизированные и замороженные МБТ сохраняют жизнеспособность 30 лет и более. Сухой жар при 100 °С оказывает губительное действие в течение 60 мин.

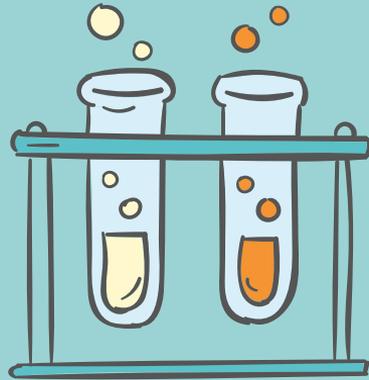


Под действием солнечного света погибают через 1,5 ч. УФ лучи убивают их через 2–3 мин. При кипячении во влажной мокроте погибают через 5 мин, а в высушенной мокроте — через 45 мин. УЗ- волны разрушают МБТ. 5% карболовая кислота и 5% формалин убивают МБТ в мокроте в течение 24 ч; 3–5% раствор хлорамина и 10–20% раствор хлорной извести — в течение нескольких часов.

Изменчивость (1)

Клеточный полиморфизм

Проявляется в образовании нитевидных, актиномицетных и кокковидных форм при росте на различных питательных средах



МБТ могут также существовать в виде фильтрующихся форм, размером 0,22–0,24 мкм, округлой формы, некоторые из них окружены плотной клеточной стенкой

L-формы с утратой плотной клеточной стенки и образованием сферопластов, окруженных цитоплазматической мембраной, сходной с мембраной клеток макроорганизма. Уровень метаболизма резко снижен и вирулентность ослаблена. Ген *isi* участвует в превращении типичных форм МБТ в L-формы и наоборот

Изменчивость (2)

Дормантное состояние

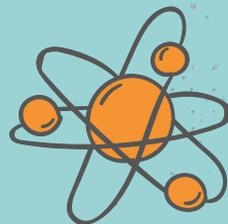
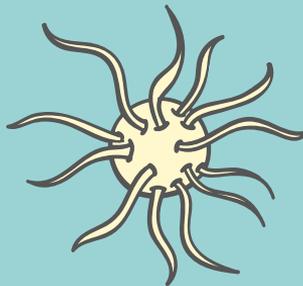
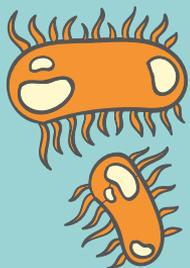
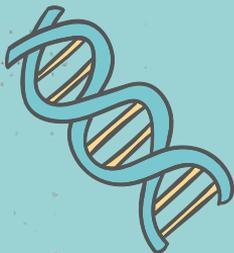
-это когда временно подавлены и замедлены обычные физиологические функции бактериальной клетки, как бы находящиеся в глубоком сне, и при котором не происходит деление (Chaves A. et al., 2015; Lipworth S. et al., 2016). Дормантное состояние МБТ модулируется в лабораторных условиях и вызывается путем неблагоприятных условий: низкое содержание питательных веществ, снижение температуры, изменения рН и др. Это определяется неспособностью микроорганизмов расти на плотных питательных средах, низкой метаболической активностью, утратой устойчивости к воздействию кислот, щелочей и спирта и замедления деления клеток. Одним из важных последствий перехода МБТ в дормантное состояние является возникновение их толерантности к противотуберкулезным препаратам. При этом дормантное состояние отличается от персистенции, которая определяет возникновение измененных форм МБТ (L-форм или ультрамелких форм) и устойчивости к противотуберкулезным препаратам. Эти состояния определяют изменчивость и высокую адаптацию МБТ при проведении лечения противотуберкулезными препаратами.

Лекарственная устойчивость

МБТ обладают природной генетической устойчивостью ко многим неспецифическим антимикробным препаратам из семейств пенициллинов, β -лактамов, макролидов, карбапенемов, цефалоспоринов, тетрациклинов, однако чувствительны к аминогликозидам (стрептомицин, канамицин, амикацин), полипептидам (капреомицин), рифамицинам (рифампицин, рифабутин) и фторхинолонам (ципрофлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин).

Приобретенная лекарственная устойчивость МБТ проявляется в возможности размножаться при воздействии на них противотуберкулезных препаратов, что является одним из самых значимых проявлений генетической изменчивости микроорганизмов. Феномен приобретенной генетической изменчивости проявляется в развитии точечных мутаций в хромосомах и формировании новых генов, контролирующих синтез новых белков-ферментов, разрушающих или инактивирующих конкретные противотуберкулезные препараты.

Особое значение для эффективного лечения туберкулеза имеет устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину — самым эффективным и бактерицидным препаратам, определяемая как множественная лекарственная устойчивость, а также широкая лекарственная устойчивость — к изониазиду, рифампицину и к фторхинолонам в сочетании с инъекционными антибиотиками (канамицин, амикацин и капреомицин). Высокий уровень их выявления у больных в значительной мере определяет неэффективность лечения и неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в регионе, стране и мире.



Готова ответить на Ваши вопросы!

89276614222

anastkosareva@mail.ru

