План

1. Источники возбудителя

2. Классификация микобактерий туберкулеза

3. Возбудитель туберкулеза

4. Антигенная структура микобактерий

5. Химический состав

6. Изменчивость микобактерий

7. Патогенность и вирулентность различных видов микобактерий

8. Механизм передачи возбудителя

9. Влияние химических факторов на микобактерии

10. Иммунизирующее свойства микобактерий

11. Диагностика

12. Дифференциальная диагностика

13. Иммунитет аллергия при туберкулезе

14. Специфическая профилактика

15. Патогенез и патоморфология туберкулеза

**1.** **Источники возбудителя.**

Туберкулез – хроническая болезнь, нередко латентная инфекция, которая распространяется сравнительно медленно. Это объясняется медленным размножением возбудителя (скорость деления микобактерий туберкулеза Митчисон определяет 18ч, Фробишер – 24ч) и длительностью инкубационного периода (от недель до нескольких лет). Своевременно не выявленная инфекция нередко развивается годами, а все это время животное остается опасным для окружающих здоровых животных. Источником возбудителя могут быть не только различные виды животных, но и человек. При туберкулезе животных возможна множественная локализация поражений: легкие, печень, вымя, половые органы, желудочно – кишечный тракт. В других случаях могут быть поражены только легкие, но выделение микобактерий происходит и через дыхательные пути, и с фекалиями, так как мокрота, содержащая возбудителя, часто проглатывается и попадает в желудочно – кишечный тракт. Одна из особенностей туберкулеза КРС заключается в том, что при заражении в молодом возрасте болезнь проявляется только при первом, втором и третьем отелах.

Микобактерии устойчивы к воздействию факторов окружающей среды и могут выживать в почве, воде, навозе и других объектах в течение нескольких месяцев и лет.

К туберкулезу восприимчивы многие виды домашних и диких животных, промысловых зверей и птиц (более 55 видов млекопитающих, более 25 видов птиц), а также человек.

Процесс распространения туберкулеза среди животных принято называть эпизоотическим процессом. Он представляет собой цепь последовательных заражений от одного животного к другому. Это возможно только при наличии, во – первых, источника возбудителя, т.е. зараженного животного; во – вторых, факторов передачи, т.е. объектов внешней среды, которые могут обеспечить перенос возбудителя; в – третьих, наличие восприимчивого поголовья. Отсутствие одного из звеньев делает передачу туберкулеза невозможным.

Эпизоотический процесс – явление сложное. В зависимости от условий содержания, кормления, эксплуатации животных, хозяйственной деятельности человека он или подавляется. Или активизируется.

Инфекция – есть результат взаимодействия живого возбудителя и организма животного. Внедрение микобактерий туберкулеза в организм животного, их размножение в нем, перемещение в другой живой организм представляет собой способ существования возбудителя, т.е. его сохраненпеим5 в природе как вида.

Возбудитель туберкулеза по свой природе – паразит, использующий организм животного как источник питания и проживания. Поэтому естественным местом его пребывания, размножения и паразитирования может быть только живой организм. Внешняя среда для него, в принципе, чужда и неприятна. Однако возможно временное сохранение возбудителя во внешней среде. Например, возбудитель туберкулеза птичьего вида может сохраняться годами. Кроме того, хорошо о возможности выращивания микроорганизма на искусственных питательных средах. Но ни корма, ни почва, ни искусственные питательные среды не становятся источниками возбудителя, т.к. условия его паразитирования в этом случае отсутствуют. Внешняя среда для возбудителя – только место временного пребывания, куда он попадает из организма зараженного животного. Следовательно, источники возбудителя туберкулеза – это зараженные животные, от которых возбудитель болезни может передаваться здоровым животным.

Туберкулез протекает длительно, в течение нескольких месяцев и лет. Для него, как и для других инфекционных болезней, свойственна цикличность течения, т.е. последовательная смена периодов развития: инкубационного, начала, разгара и затухания. В инкубационном периоде болезни обычно не происходит выделения возбудителя во внешнюю среду. В начальном периоде, как правило, отмечают выделение возбудителя. Период разгара болезни характеризуется максимальным выделением возбудителя и высокой опастностью больных животных.

Основным источником возбудителя туберкулеза у КРС служат больные животные этого же вида. Определенное значение в распрастранении болезни имеют и другие животные, зараженные туберкулезом бычьего вида и имеющие контакт со здоровыми животными.

**2. Классификация микобактерий туберкулеза.**

В основу классификации микобактерий положены как морфологические, так и биологические признаки. Виды микобактерий различаются между собой как по воздействию на организм человека или животного, так и по способности использовать те или иные питательные вещества, образовывать пигмент, по росту при различных температурах. При разграничении различных видов особое значение придают внешнему виду колоний, которые могут быть бесцветными или окрашенными, прозрачными или плотными, гладкими или шероховатыми, обладать медленным ростом и т.д.

Идентификация микобактерий представляет большие трудности. Участились случаи выделения из патологического материала нетуберкулезных (атипичных) микобактерий, являющихся самостоятельными видами. Род микобактерий включает в себя более 30 видов. К патогенным видам относят М.bovis, M.tuberculosis, M.avium, M.africanum, M.paratuberculosis, M.leprae.

К потенциально патогенным видам для людей принадлежат M.konsasii, M.marinum, M.scrofulaceum, M.xeponi, M.ulcerans, M.fortuitum, M.chelonei. Остальные 16 видов непатогенны для человека.

Некоторые виды атипичных микобактерий вызывают у свиней патоморфологические изменения в лимфатических узлах, неотличимые от изменений, обусловленных микобактериями туберкулеза, у других животных – сенсибилизацию их к туберкулину. Каждый из видов микобактерий наиболее опасен для того вида животных, в котором он приобрел патогенные свойства.

M.bovis дают первичный рост в виде мелких гладких колоний на 30-45-60-ый день. При пассажах рост наблюдают на 14-21-ый день. Колонии не имеют пигмента, имеют белый или сероватый цвет. На жидкой среде образуют тонкую пленку. Температурный оптимум 37 – 38 С, при температуре 22 и 45 С - не растут. Патогенны для крупного рогатого скота, свиней, овец, коз, верблюдов, буйволов, оленей, маралов, собак, кошек и других видов животных, а также человека.

M.tuberculosis образуют первичный рост при посеве патологического материала на 21-45-60-ый день. Пассажированные культуры растут быстрее – на 10-14-21-ый день. Рост на плотной яичной среде, содержащий глицерин, обычно пышный; культуры имеют кремовый цвет оттенок и растут в виде шероховатых R-колоний, но могут быть гладкие, сливающиеся между собой (S-вариант). На жидкой питательной среде микобактерии человеческого вида туберкулеза образуют морщинистую грубую пленку, а иногда даже придонный крошковатый рост. Температурный оптимум 37-38 С, при22 и 45 С не растут. В мазке, окрашенном по Цилю-Нильсену, морфологически представлены в виде полиморфных, тонких, спирто -, кислотоустойчивых палочек, часто изогнутых. Патогенны для человека, обезьян, морских свинок, мышей, собак, коше, попугаев. У крупного рогатого скота, как правило, обуславливают сенсибилизацию организма к туберкулину для млекопитающих и лишь изредка вызывают ограниченные изменения , преимущественно в лимфатических узлах, регионарных местам проникновения микобактерий.

M.avium отличаются от бычьего и человеческого видов морфологией колоний. Они мягкие, слизистые, серовато – белые, изредка слегка желто – пигментированные, иногда при посеве из патологическотго материала вырастают в виде приподнимающихся над поверхностью среды «лепешек» или «бубликов». Рост появляется к концу 15–20–30–ого дня, иногда позже, при пересевах к 7-10 дню. В субкультурах представлены в виде гладкого, влажного налета. Культуры лучше растут при 43-45 С. Морфологически M.avium в мазках из культур выглядят как тонкие кислотоустойчивые палочки, более длинные и полиморфные в мазках-отпечатках из органов зараженных кур и кроликов. Патогенны в основном для птиц, кроликов, белых мышей, могут вызывать патологические изменения в органах у свиней и других животных.

M.africanum вызывает туберкулез у людей в тропической Африке. Систематическое положение как отдельного вида пока обсуждается.

M.microti служит причиной естественного туберкулеза у полевых мышей.

M.paratuberculosis в мазках из патологического материала располагаются кучками, гнездами и палисадами, редко – попарно, три, четыре и еще реже – одиночно. Чрезвычайно трудно растут на искусственных питательных средах и только при обязательном добавлении к ним так называемого фактора роста. Оптимальная температура роста 38 С. Первичный рост появляется через 30-60 дней, иногда позже, в виде мельчайших колоний, постепенно приобретающих бело-кремовый цвет и увеличивающихся. Патогенны для крупного рогатого скота, коз, верблюдов, овец, северных оленей.

M.konsasii – палочки от умеренно длинных до длинных, расширяются и имеют заметную поперечную исчерченность. На яичных средах образуют гладкие или шероховатые колонии через 7 дней или позже посева. Оптимальная температура роста 37 С. Относится к фотохромогенным микобактериям. Патогенны для человека. Вызывает хронические легочные заболевания у людей, сходные с туберкулезом.

M.simiae – фотохромогенные, ниацонотрицательные, каталазо- и пероксидозаположительные. Патогенны преимущественно для обезьян.

M.marinum вызывают у людей кожные гранулемы вследствие ссадин при купании в бассейне. Культуры фотохромогенны.

M.scrofulaceum – на яичных средах растут при 25-37 С в виде гладких колоний желтого или оранжевого цвета. Рост появляется через 7 дней после посева при выращивании в термостате при 37 С. Для животных незначительно патогенны, редко выявляют локализованные поражения печени и селезенки у крыс, хомяков и цыплят; у морских свинок, зараженных подкожно, в месте инокуляции появляются абсцессы и увеличиваются регионарные лимфатические узлы.

M.intracellularae – палочки от коротких до длинных. На яичных средах через 7 дней после посева образуют гладкие непигментированные колонии при температуре 37 С. По мере старения колонии могут желтеть. Вызывают патологоанатомические изменения в лимфатических узлах свиней. Патогенны для цыплят.

M.xeponi – длинные нитевидные палочки. Растут при температуре 40-45 С. Молодые культуры дают непигментированные шероховатые колонии; позднее появляется пигмент желтого цвета. Выделены от жабы. Потенциально патогенны для человека.

M.gastri – умеренно длинные и тонкие палочки. На яичных средах образуют гладкие и грубые колонии через 7 дней и более после посева. Растут при температуре 25-40 С. Выделяют из почв, вод, желудка человека.

M.terrae – умеренно длинные тонкие палочки. На яичных средах расьтут на 7 дней и более после посева в виде гладких или шероховатых колоний белого или темно-желтого цвета при температуре 37 С. Выделяют из почвы.

M.triviale – на яичных средах растут в виде шероховатых R-колоний.

M.fortuitum – палочки длиной от 1-3 мкм , кокковидные, утолщенные, иногда с нитевидными разветвлениями. На яичных средах рост отмечают через 2-4 дня после посева, колонии могут быть гладкими, полусферической формы. У морских свинок, кроликов и мышей редко вызывают генерализованную инфекцию даже при больших дозах заражения.

Локальные поражения обычно выявляют в почках мышей, морских свинок, кроликов, обезьян, цыплят. При заражении мышей в ухо наблюдают феномен вытечки.

Выделяют из лимфатических узлов крупного рогатого скота; обнаруживают в почве, в организме хладнокровных животных. Потенциально патогенны для человека.

M.chelonei – микроорганизмы разной морфологии размером от 0,2 - 0,5 до 1-6 мкм. Через 3-4 после посева на всех питательных средах появляются гладкие, ровные колонии, влажные, нехромогенные или имеющие кремовую окраску. Эти микобактерии вызывают проходящие поражения у мышей, морских свинок, хомяков и кроликов. Они обладают ограниченной патогенностью при внутрибрюшинном введении. Внутривенное заражение вызывает у мышей сильное поражение селезенки, печени легких и почек, у человека – патологические изменения в синовиальной ткани коленного сустава и поражения в ягодичной части, подобно абсцессам.

M.phlei – короткие палочки длиной 1 -2 мкм. В посевах на яичной среде через 2- дней растут в виде шероховатых колоний темно-желтого или оранжевого цвета. Некоторые культуры дают гладкие мягкие или маслянистые колонии. Могут обуславливать сенсибилизацию крупного рогатого скота к туберкулинам.

M.dienhoferi – короткие прямые палочки размером от 0,5 – 0,8 до 1-30 мкм часто с толстыми закругленными концами. через три дня после посева на яичныхсредах появляются колонии от серого до темно-желтого цвета,. Колонии обычно гладкие полусферические и блестящие. Оптимальный рост при температуре 22-37 С. Рост подавляется полностью при 42 С.

M.thamnopheos - длинные стройные палочки размером от 4до 7 мкм, слегка изогнутые. На яичных питательных средах через 5-7 дней появляются влажные непигментированные колонии, иногда окрашенные в розовый или оранжево-розовый цвет. Растут при температуре 10-35 С, не растут при температуре 37 С. Патогенны для змей, лягушек, ящериц и рыб, непатогенны для морских свинок, кроликов и домашней птицы.

M.flavescens – на яичных средах через 7-10 дней после посева образуют мягкие, окрашенные в оранжевый цвет колонии. Непатогенны для человека и животных.

M.nonchromogenicum – выделены от мышей.

M.ulcerans – выделены из кожных поражений людей в Австралии, Мексике, Новой Гвинеи, Африке и Малайских островах.

M.vaccae – выделены из молочных желез коров. Найдены на лугах, пастбищах, в прудах, колодцах, иногда в кожных поражениях у коров.

M.smegmatis – выделены из смегмы, найдены в почве и воде.

M.leprae – вызывает лепру у человека.

M.lepramurium- не растут in vitro, но могут экспериментально пассажироваться через крыс, хомяков, мышей. Вызывают лепру у крыс, мышей и некоторых других родственных им грызунов.

В микробиологической литературе описано более 250 наименований видов микобактерий (Runyon,1972). Международный подкомитет по микобактериям утвердил только 26 наименований видов микобактерий.

Выделяемые из организма человека и домашних животных микобактерий, отличающихся по свойствам от M.tuberculosis и M.bovis, а также от сапрофитных микобактерий, находящихся в окружающей среде, названы паратуберкулезными (Hauduroy, 1946). Их также называют атипичными, неклассифицированными, неидентифицированными, анонимными или оппортунистическими микобактериями.

Заболевания людей, вызванное атипичными микобактериями, предложено называть микобактериозами (Freerksen,1960). Это понятие полностью не уточнено, и некоторые авторы считают, что в группу микобактериозов следует включить туберкулез, в то время как другие не придерживаются этого мнения (Васильев, 1971).

В почве, воде, пыли, траве, на водопроводных, резиновых трубах, медных инструментах, в некоторых продуктах питания (молоке, масле, сметане), на коже здоровых людей и животных, в смегме, в нормальном содержимом желудка и ушной сере, а иногда и в патологических выделениях (мокроте, плевральном выпоте) находят кислотоустойчивые сапрофитные микобактерии. Они непатогенны для человека и животных. Различают три группы кислотоустойчивых сапрофитов (Драбкина, 1963; Васильев, 1971).

1-я группа – M.phlei, или Тимофеевой травы. К этой группе относятся сапрофиты, выделенные из молока (M.lacticola), пыли (M.stercosis), воды, масла и др. Обладают небольшой первичной токсичностью; чтобы убить одну здоровую морскую свинку, нужен 1г очищенного белка M.flei, в то время как для той же цели достаточно 100-150мг микобактерий туберкулеза.

2-я группа - M.smegmatis. Обнаружены на коже и половых органах человека и животного.

3-я группа – M.fortuitum. Для морских свинок и кроликов не патогенны. При внутривенном введении мышам в почках образуются абсцессы, из которых выделяют множество микобактерий.

Кроме этих классификаций были предложены и другие. Так, Bonicke (1962) использовал некоторые биохимические свойства, Collins (1966) разделил атипичные микобактерии на 10 групп. Kappler (1966) применил 18 и биохимических тестов и распределил микобактерии на 12 групп.

Микобактерии можно классифицировать по Sneath – методу. Он заключается в том, что классифицируемые штаммы располагают в таблицах по индексам их сходства (под сходством понимают отношение свойств, общих для двух организмов. Индексы сходства S вычисляют по формуле:

nS 100

S= ;

nS + nd

где в числителе число сходств (nS) двух штаммов, умноженное на 100, а в знаменателе число сходств плюс число различий (nd) у двух штаммов. Результат получают в процентах. Чем больше испытано свойств, тем точнее определены штаммы.

Предложенные классификации не ре9ают проблему атипичных микобактерий. И хотя многие из них широко пользуются до настоящего времени (группировка Раньона), необходима дальнейшая работа по идентификации микобактерий и рациональной систематизации с целью установления их видовой принадлежности (Головлев, Скрябин, 1972; Зыков, Ильина, 1978).

**3. Возбудители туберкулеза.**

Истинными микобактериями туберкулеза являются M.bovis, M.tuberculosis, M.avium, причем последняя лишь как возбудитель туберкулеза птиц; если M.avium выделяют от свиней и крупного рогатого скота, то речь идет об атипичных микобактериях.

M.bovis относится к основному возбудителю туберкулеза крупного рогатого скота. Однако он патогенен и для других домашних и диких жвачных, человека и приматов, плотоядных, а также попугаев, и возможно некоторых других хищных птиц.

M.bovis – слегка изогнутые или прямые, короткие или умеренно длинные, тонкие с закругленными концами палочки (0,3 – 0,6 мкм в ширину, 1,5 – 4 мкм в длину). Внутри палочки иногда находят зерна (зерна Муха), обычно расположены на концах микобактерий. Как размер, так и число находящихся в них гранул зависит от возраста культуры и условий ее роста (Драбкина, 1963). Однако полиморфизм микобактерий отмечают не только в культуре, но и патологическом материале, где наряду с коккоподобными формами могут присутствовать и более длинные формы. В патологическом материале микобактерии туберкулеза бычьего вида расположены параллельно или под углом, или кучками.

Микобактерии туберкулеза неподвижны, спор не образуют, жгутиков не имеют. Оптимальная температура роста М.bovis - 37-38 С. Добавление глицерина к яичным средам замедляет рост микобактерий или он вообще не проявляется. При высеве патологического материала на среду Левенштейна – Иенсена вырастают круглые, маленькие, влажные, почти прозрачные колонии цвета слоновой кости (дисгонический рост). Культура M.bovis – микроаэрофильна. Поэтому посев в жидких или полужидких средах дает рост в глубине среды. При пересевах культура адаптируется к аэробному росту.

M.tuberculosis – основной возбудитель туберк4леза человека, однако он патогенен и для приматов, собак, попугаев и некоторых животных, контактирующих с человеком. Мало патогенен для кроликов, кошек, коз, крупного рогатого скота и домашней птицы.

M.tuberculosis – прямые или слегка изогнутые тонкие палочки, иногда встречаются очень короткие или длинные, а иногда ветвящиеся формы. Таким образом, бактериям туберкулеза свойственен полиморфизм. Особенно часто полиморфизм микобактерий описывают при антибактериальной терапии. Молодые особи микобактерий – длиннее, а более зрелые – короче, появляются кокковые формы. В старых культурах иногда бывают ветвистые формы микобактерий. Микобактерии содержат гранулы, количество которых различны и зависит от многих факторов.

M.tuberculosis дает рост на искусственных питательных средах быстрее, чем M.bovis. добавление глицерина к питательным средам улучшает и ускоряет рост M.tuberculosis.микобактерии туберкулеза человеческого вида на плотных яичных средах растут в виде сухих, крошковатых, матовых колоний неправильной формы, иногда напоминающих цветную капусту. На бычьей сыворотке, глицериновом картофеле и 5%-ной глицериновой сыворотке они растут медленно, пышно, толстыми складчатыми краями (эугонический рост). Обычно колонии имеют цвет слоновой кости, однако при старении приобретают кремовую или даже желтую окраску. В воде плохо суспензируются. Культура M.tuberculosis высокоаэробна; посев в жидкую или полужидкую питательную среду дает рост на поверхности среды. Оптимальная температура роста 37 С, но растет, хотя значительно хуже, при 30-34 С (рН 6,4 – 7,0). При комнатной температуре и повышенной температуре (45 С), как и M.bovis, роста не дает.

M.avium – основной возбудитель туберкулеза домашних и диких птиц. Он патогенен и для свиней, в меньшей степени для крупного рогатого скота. У людей может вызвать туберкулез нередко с тяжелым течением (Благодарный, 1980).

M.avium – тонкие, прямые или изогнутые, с округленными концами, сплошные или зернистые палочки. Размер непостоянен, зависит от условия их обитания и др. факторов. Сильно развит полиморфизм, вследствие чего в препаратах – мазках отмечают как коккоподобные, так и длинные палочки. Рост культуры микобактерий туберкулеза птичьего вида на плотных яичных средах появляется раньше, чем у культур микобактерий бычьего и человеческого видов. Колонии влажные, гладкие, блестящие; имеют вид закругленных бляшек цвета слоновой кости. На твердых питательных средах иногда образуются кольцеобразные колонии с валикоподобными краями. Такие колонии на средах дают обычно культуры старше 1,5 мес. штаммы M.tuberculosis и M.bovis кольцеобразных колоний не образуют. При старении штаммы M.avium иногда приобретают желтый цвет. Редко выявляют сухие, шероховатые колонии (R – форма).

M.avium не так требовательны к питательным средам, как возбудитель туберкулеза бычьего и человеческого вида. Поэтому он растет и на обычном и на сахарном агаре. На глицериновом агаре дает быстрый рост в виде рыхлого плоского налета; на глицериновом бульоне образует поверхностную пленку. Хорошо суспензируется в физиологическом растворе. Оптимальная температура роста 40 С, но дает рост и при 45 С, и в большинстве случаев при комнатной температуре, но значительно медленнее и скуднее.

На основании изучения белкового состава микобактерий, который специфичен для представителей каждого вида и обусловлен наследственным кодом, связанным со структурой ДНК, обнаружено близкое сходство денситограмм M.avium и М.intracellularae. Данные о сходстве белкового комплекса служат дополнительным основанием для отнесения M.avium к нехромогенным атипичным микобактериям по классификации Раньона (Фадеева с соавторами, 1981).

***а)*** ***Атипичные микобактерии.***

Интерес к проблеме атипичных микобактерий возник в начале 50-ых годов 20 века, когда были выявлены заболевания людей клинически и рентгенологически сходные с туберкулезом, но возбудители которых отличались от микобактерий туберкулеза. Атипичные микобактерии не отличаются от возбудителя туберкулеза по морфологическим и тинкториальным свойствам, но существенно различаются по культуральным, биохимическим и вирулентным свойствам для лабораторных животных (Каграманов, 1963). Их называют также неклассифицируемыми, анонимными микобактериями.

Относительно сущности микобактерий имеются различные точки зрения. Некоторые исследователи считают их мутантами туберкулезных микобактерий (Каграманов, 1967; Дыхно с соавторами, 1966; Тогунова, 1966). Эта точка зрения связана с тем, что почти все атипичные микобактерии были выделены от больных туберкулезом. Под влиянием процессов заживления микобактерии теряют свои основные или же приобретают другие свойства. Решающим фактором, доказывающим происхождение атипичных микобактерии от истинных микобактерий туберкулеза, считали возможность перехода их перехода в типичный вирулентный штамм возбудителя туберкулеза (Каграманов, 1963; Клебанов, 1966). Генетическое родство атипичных микобактерий с туберкулезными, подтверждает их способность вызывать у подопытных животных специфические или параспецифические для туберкулеза клеточные реакции, а также сенсибилизировать лабораторных животных к туберкулину (Каграманов, 1963 и др.).

После внедрения в практику туберкулостатических препаратов атипичные микобактерии из патологических препаратов стали выделять чаще. Ряд авторов причиной возникновения глубоких и подчас необратимых изменений у микобактерий туберкулеза считают химиотерапию, подтверждением этого послужило выделения ряда атипичных микобактерий на средах, содержащих фтивадиз (Драбкина, Макарова, 1965; Дыхно, 1966).

В настоящее время атипичные микобактерии считают самостоятельным видом бактерий. На основании анализа нуклеиновых кислот и серологического исследования микобактерий, а также количественной таксономии доказано, что атипичные микобактерии являются самостоятельным видами, а не мутантами M.tuberculosis (Wayne,1971). Установлена специфичность белкового комплекса для различных групп и видов микобактерий (Фадеева с соавторами, 1984). Условно – патогенные атипичные микобактерии более сходны с микобактериями туберкулеза, чем с сапрофитами (Фадеева с соавторами, 1981).

С помощью таких методов исследования, как газожидкостная хроматография, масс – спектрометрия и ядерный магнитный резонанс, получена более точная информация о составе и строении микробных липидов, которая подтверждает самостоятельность видов атипичных микобактерий.

У разных видов микобактерий обнаружены как специфические видовые, так и межвидовые антигенные связи. Tuboly (1967), изучая восемь антигенных компонентов M.bovis определил что, M.avium было четыре, а у видов сапрофитных микобактерий – лишь 2-3 антигенных компонента, идентичных с M.bovis. все это свидетельствует о неидентичности атипичных микобактерий возбудителям туберкулеза.

**4.** **Антигенная структура микобактерий.**

У микобактерий установлены как специфические видовые, так и межвидовые и даже межродовые антигенные связи. У отдельных штаммов микобактерий выявлены различные антигены (Kniker, 1965). Все без исключения микобактерии содержат вещество, устойчивое к нагреванию и протеолитическим ферментам (Castelnuovo, Morellini, 1965). Это вещество – полисахарид, который и служит общим антигеном. Кроме того, различные виды микобактерий имеют специфические антигены.

В штаммах M.tuberculosis – 10, в штаммах M.bovis, M.avium и атипичных микобактериях – 8-10, а в сапрофитных видах микобактерий – 4-6 антигенных компонентов. У M.avium найдено четыре, видов сапрофитных микобактерий – лишь 2-3 идентичных с M.bovis имеют идентичный антигенный спектр из восьми антигенов, из которых 5-6 были общеродовыми и реагировали с антисыворотка – ми к микобактериям и других видов: шесть – с M.tuberculosis ,3-5 - с M.kansasii, 2-4 – с M.marium, 2-4 – с M.scrofulaceum, 1-3 – с M.avium,1-4 – с M.intracellularae, 3-4 – с M.xeponi,1-2 – с M.fortuitum. В культурных фильтратах M.bovis обнаружено до 20, а у M.tuberculosis – 17 антигенов (Лысенко, 1984, 1987).

Антигены различных видов микобактерий (M.bovis, M.tuberculosis, M.avium) неидентичны между собой по количественному и качественному содержанию химических веществ (Шарифуллин, 1981).

**5. Химический состав.**

В состав микобактерий входит вода (80-80,9%), зольные (2,6%) и органические вещества (11,6%), в то числе липиды, белки, полисахариды и др.Из зольных веществ в микобактериях обнаружены фосфор, кальций, магний, натрий, калий, железо, цинк и марганец. В микобактериях туберкулеза человеческог7го вида фосфор занимает 74% зольных веществ.

*Белки и ДНК.* Белки составляют 57-84% сухой массы микобактерий. Они имеют ряд характерных свойств. Каждому виду микобактерий характерен свой набор белковых фракций, которые можно использовать для идентификации различных видов микобактерий. Белки микобактерий содержат от 18 до 20 аминокислот, в основном аргинин, гистидин и лизин. Из микобактерий туберкулеза выделены туберкулопротеиды, которые у здоровых животных не вызывают поражения тканей. При введение таких туберкулопротеидов в организм экспериментального животного развивается чувствительность замедленного типа или кожная реакция типа Артюса. При соединении туберкулопротеидов с липополисахаридами или другими компонентами микобактерий в организме экспериментальных животных развивается состояние повышенной чувствительности замедленного типа. В сенсибилизированном организме туберкулопротеиды вызывают кожные и общие туберкулиновые реакции. Туберкулопротеиды – это единственные компоненты микобактерий. Которые продуцируют in vitro реакции. Считающиеся аналогами кожной пробы повышенной чувствительности замедленного типа.

Туберкулопротеиды являются полными антигенами, вызывая в организме животных специфические антитела. Они также активны и специфичны в серологических реакциях. ДНК микобактерий относится к гуанин – цитозин (ГЦ) –типу ДНК

*Полисахариды.* Составляют до 15 % сухой массы микобактерий туберкулеза. Они присутствуют в микобактериях как в свободном, так и связанном состоянии с фосфотидами, воском, нуклеиновыми кислотами и белками.

*Липиды.* В отличие от других микроорганизмов микобактерии туберкулеза характеризуются повышенным содержанием липидов, достигающих 10-40% сухого веса микобактерии. Содержание липидов в микробной клетке не стабильно, А колеблется в зависимости от вида микобактерий, возраста культуры и среды, на которой их выращивают.

В микобактериях большая часть липидов сосредоточена в клеточной стенке. Так, в стенках M.bovis сосредоточено до 66% вех липидов.

В клетках глицерин образует сложные эфиры не только с обычными жирами, но и с миколовыми кислотами. Воск в большинстве случаев представляет собой гликолипиды, пептидолипиды и гликопептидолипиды. Истинный воск хроматографически обнаружен в липидах клеточной стенке патогенных микобактерий (1966г.). Глицериды и воск служат запасными клеточными веществами.

Кроме того, в микобактериях присутствуют миколовые кислоты, которые имеют 58-87 атомов углерода в молекуле, а алифатическая цепь содержит 22-24 углеродных атома. Миколовые кислоты входят в состав клеточных стенок микобактерий, образуя арабиногалактанмукопептидный комплекс, а также находятся в стенках в свободном состоянии, в составе воска Д и корд-фактора. Кислотоустойчивость микобактерий непосредственно связана с присутствием в клетках миколовых кислот.

Разветвленные жирные кислоты (фтиеновые, микоцеразиновые и миколовые и их эфиры) вызывают образование туберкулезных бугорков. Особенно токсичным липидным соединениям оказался корд-фактор 6,6 –димиколат трегалозы, содержащийся во всех микобактериях. Корд – фактор подавляет миграцию лейкоцитов, что в конечном счете защищает внедрившееся в макроорганизм микобактерии от разрушения их лейкоцитами. Липиды играют важную биологическую роль в повышении резистентности к неблагоприятным условиям внешней среды и макроорганизма. Благодаря им микобактерии устойчивы к кислотам, щелочам, антисептическим веществам, высушиванию и т.д.

Липиды микобактерий обладают комплексным биологическим действием, которое выражается в их токсичности, образовании специфических изменений вы тканях, от них зависит вирулентность микобактерий, а также формирование чувствительности повышенного типа.

**6. Изменчивость микобактерий.**

Один из видов изменчивости микобактерий туберкулеза – образование фильтрующихся форм (Тогунова, 1927; Хоменко с соавт. 1982). Это очень мелкие, невидимые при обычной микроскопии формы, обладающие весьма слабой вирулентностью. Их можно выявить лишь в случае реверсии, используя для этого повторные пассажи на морских свинках. В этих случаях иногда обнаруживаются кислотоустойчивые палочки, обладающие весьма низкой вирулентностью.

Фильтрующиеся формы следует рассматривать как мельчайшие фрагменты микобактерий туберкулеза, образующиеся в неблагоприятных условиях существования и способны к реверсии.

Хотя этому вопросу посвящено много работ отечественных и зарубежных авторов, природа данных форм, их структура, а также значение в патогенезе туберкулеза до сих пор окончательно не установлены.

L – формы микобактерий туберкулеза получены и описаны впервые в 1942 году Alexander – Jackson, в Советском Союзе – в 1972-1974 гг. Шмелевым и Дорожковой. Это дефектные в отношении клеточной стенки или полностью утратившие ее варианты микобактерий. Для L – форм характерны резко измененная морфология бактериальной клетки и пониженный метаболизм. Они имеют низкую вирулентность и быстро разрушаются во внешней среде. Из – за отсутствия или повреждения клеточной стенки они не воспринимают обычно применяемые красители для окраски микобактерий, вследствие чего их не удается обнаружить бактериоскопически в мазках из пораженных органов. Превращение микобактерий туберкулеза в L – формы происходит не только под действием противотуберкулезных препаратов, но и под влиянием защитных сил макроорганизма, и, возможно, других факторов (Земскова, Дорожкова, 1984).

L – формы микобактерий туберкулеза могут находиться в макроорганизме в стабильном и нестабильном состоянии, т.е. реверсировать в исходный микробный вид с восстановлением вирулентности. При этом вирулентные свойства стабильных L – форм микобактерий резко понижены по сравнению с вирулентностью нестабильных форм. Последние вызывают у морских свинок генерализованный туберкулез, в то время как стабильные L – формы обуславливают лишь морфологические изменения, близкие к вакцинному процессу. Стабильные L – формы микобактерий в преобладающем большинстве случаев находят в неактивных очагах туберкулеза. Предполагают, что эти очаги способствуют возникновению у здоровых инфицированных людей противотуберкулезного нестерильного иммунитета (Земскова, Дорожкова, 1984).

В современных крупных хозяйствах на фоне использования химиотерапии создаются благоприятные условия для образования L – форм микобактерий туберкулеза в организме у крупного рогатого скота (Байтерякова, Макаров, 1982). Применении изониазида с лечебно – профилактической целью при туберкулезе телят способствует образованию в организме L – форм микобактерий. Эти L – формы вызывают скрытое течение болезни (Федосеев с соавт., 1985).

Присутствие в организме КРС микобактерий туберкулеза объясняет латентное течение животных в тех хозяйствах, где причину туберкулеза обычным методами исследования установить не удается (Байтерякова с соавт., 1982).

L – трансформация микобактерий туберкулеза изучена еще не достаточно, так же как и патогенетическая роль L – форм микобактерий туберкулеза.

Лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза следует рассматривать как одну из форм проявление из изменчивости. В частности, в присутствии, туберкулостатического препарата как фактора отбора может произойти изменение значительной части клеток в популяции или доминирующее размножение лекарственно устойчивых микроорганизмов. Лекарственная устойчивость у различных штаммов микобактерий не постоянна, а колеблется в широких пределах. В основе возникновения лекарственной устойчивости лежит спонтанная мутация. Вследствие спонтанной мутации возможны изменения в морфологии колоний штамма микобактерий.

Кроме того, описан ряд мутагенных факторов: УФЛ, радиация, различные химические вещества и др., вызывающие у микобактерий образование пигментных, лекарственно устойчивых, ауксотрофных и других измененных мутантов.

**7.Патогенность и вирулентность различных видов микобактерий.**

Под патогенностью микобактерий подразумевается их способность преодолевать естественные защитные силы организма, проникать в него, размножаться в нем и вызывать патологические изменения, а под вирулентностью – степень болезнетворности микобактерий.

Патогенность микобактерий не является стабильным признаком, а меняется в зависимости от многих признаков. Так, вид микобактерий, обладающий выраженной вирулентностью для одного вида животных, безвреден для других. Например, микобактерии патогенны для птиц, однако не патогенны для морских свинок, лошадей и редко вызывают туберкулез у крупного рогатого скота.

Один и тот же штамм микобактерий может иметь различную вирулентность в отношении различных животных одного и того же вида (Драбкина,1963). Поэтому для определения вирулентности изучаемого штамма микобактерий следует использовать несколько видов опытных животных. Кроме того, на вирулентность влияют пути их введения в организм, доза вводимого штамма, возраст изучаемого штамма и, конечно, животное, подвергающееся заражению.

Виды возбудителей туберкулеза наиболее патогенны для тех животных, на которых они адаптировались. Так, M.bovis – наиболее патогенен для крупного рогатого скота, M.tuberculosis – для человека, а M.avium – для птиц.

Возбудитель туберкулеза КРС патогенен и для других домашних и диких жвачных и плотоядных животных, человека и обезьян, однако степень патогенности для них различна.

Возбудителем туберкулеза бычьего вида заражаются и верблюды, причем процент их зараженности больше в тех хозяйствах, где более широко распространен туберкулез крупного рогатого скота (Кибасов, 1980). Хотя овцы более устойчивы к M.bovis по сравнению с КРС, но в условиях обширного заражения последних высоковирулентным возбудителем и овцы заболевают туберкулезом (Данко, 1983). У пушных зверей к возбудителю туберкулеза КРС особенно чувствительны норки и нутрии, несколько меньше – песцы и серебристо – черные лисицы (Хайкин, 1983). У свиней регистрировали туберкулез, вызванный M.bovis. Наибольшую заболеваемость свиней отмечали в хозяйствах неблагополучных по туберкулезу КРС. Частота заболеваемости у кошек и собак зависит от степени контактирования их с крупным рогатым скотом больных туберкулезом (Басыбеков с соавторами, 1985). Кроме вышеназванных животных туберкулезом бычьего вида заболевают лошади, козы, ослы, обезьяны, кролики, морские свинки и другие виды животных.

M.avium – основной возбудитель туберкулеза диких и домашних птиц. Чаще он вызывает туберкулез у кур и отряда куриных, реже – у уток, гусей, индюков, лебедей и других видов птиц. Представители отряда Куринных заражаются как спонтанно, так и экспериментально при любом способе инфицирования, причем заражение возбудителем приводит к развитию туберкулеза, которое заканчивается гибелью птиц.

Возможно и заражение сельскохозяйственных животных тубе5ркулезом птичьего вида. При инфицировании КРС микобактериям птичьего вида обычно не развивается типичных патоморфологических изменений, однако названный возбудитель вызывает у КРС кратковременную сенсибилизацию организма к туберкулину. У КРС, сенсибилизированного M.avium, отсутствовали типичные изменения, однако в лимфатических узлах кишечника был обнаружен M.avium (Кочмарский, 1983).

Крупный рогатый скот заражается возбудителем туберкулеза птичьего вида через корм и воду, загрязненными испражнениями кури других птиц, в том числе и голубей. Но не исключена возможность инфицирования здоровых животных от зараженного M.avium скота (Доронин, 1961; Щербань, 1968).

При заражении КРС M.avium иногда поражены вымя, мезентеральные лимфатические узлы и серозные покровы грудной и брюшной полостей при нормальных легких, что несвойственно туберкулезу M.bovis. Из домашних птиц к возбудителю туберкулеза птиц наиболее восприимчивы свиньи. Источником заражения свиней M.avium могут быть больные куры (Щуревский, 1972). От клинически здоровых свиней с туберкулезоподобными изменениями в лимфатических узлах M.avium выделили Анищенко с соавторами (1970), Лиепиньш (1973), Юдин (1977), Солоненко (1980), Акберов (1986) и др.

В странах, где еще не ликвидирован туберкулез птиц, свиньи заражаются от домашней птицы. Однако ликвидация туберкулеза птиц и содержание свиней в промышленных комплексах отдаленно от домашней птицы незначительно уменьшило число реагирующих на туберкулин свиней.

В данном случае источником заражения могли быть голуби, воробьи, зараженные M.avium, а также почва и вода, где M.avium могут находиться длительное время.

Кроме вышеназванных видов животных возбудителем туберкулеза птиц заражаются лошади, козы, овцы, обезьяны, кролики и другие виды животных.

В медицинской литературе описаны случаи легочной и внелегочной формы туберкулеза у людей, вызванные микобактериями птичьего вида (Ченских с соавторами, 1986; Шмелев, 1973; Зыков, 1978). У ослабленных людей с нарушением сопротивляемости организма M.avium может стать причиной тяжелых легочных заболеваний (Зыков, Ильина, 1978).

Виды M.avium M.intracellulare по бактериологическому и биохимическому исследованиям практически неразличимы, то в последнее время их рассматривают как микобактерии комплекса avium – intracellulare. Возбудителями микобактериоза свиней почти без исключения являются микобактерии комплекса avium – intracellulare (Рудайтис, 1974; Зерен, 1975; Козлов, 1983; Нечваль, 1986).

Виды быстрорастущих микобактерий в основном сенсибилизируют животных к туберкулину, поскольку их выделяют их неизмененных лимфатических узлов КРС, реагировавшего на туберкулин.

Однако имеются случаи описания тяжело протекающих маститов коров, вызванных M.fortuitum и M.smegmatis.

Виды быстрорастущих микобактерий (M.fortuitum, M.chelonei) в единичных случаях были выделены из содержимого абсцессов собак и кошек (Басыбеков с соавторами, 1985).

Атипичными микобактериями заражаются и птицы. Описаны в основном случаи выделения атипичных микобактерий от кур, в том числе скотохромогенные и быстрорастущих микобактерий. От диких птиц также изолированы культуры атипичных микобактерий (Мартма, Тяхнас, 1974; Михайлова, 1976).

**8. Механизм передачи возбудителя.**

Перемещения возбудителя туберкулеза от зараженного организма в восприимчивый здоровый является для него биологической необходимостью, так как это обеспечивает сохранение возбудителя в природе как вида. Бесконечное пребывание возбудителя в организме невозможно, т.к. продолжительность жизни животного ограничена, а сего смертью погибает и возбудитель.

Попав из зараженного организма во внешнюю среду, возбудитель лишается естественных условий существования. Следовательно, срок его пребывания во внешней среде тоже ограничен. Микобактерии должны вновь внедриться в организм восприимчивого животного. Весь процесс перемещения возбудителя из зараженного организм в восприимчивый здоровый называют механизмом передачи. Он состоит из трех фаз: выведение возбудителя из зараженного животного, пребывание во внешней среде, внедрение в организм здорового животного.

Механизмом передачи возбудителя инфекции называют эволюционно сложившуюся видовую приспособленность патогенного микроорганизма к перемещению источника возбудителя инфекции к здоровому восприимчивому животному, что обеспечивает новые случаи заражения и непрерывность эпизоотического процесса. Характер передачи зависит от локализации возбудителя в зараженном организме и путей его выделения, а внедрения в новый организм – от нахождения ворот инфекции (Бакулов, 1979; Конопаткин, Бакулов, 1984).

Выведение возбудителя туберкулеза из организма зараженного животного осуществляется при физиологических процессах (дыхание, молокоотдача, дефекация, мочеиспускание, десквамация эпителия) и при патологических явлениях (кашель, носовые истечения, понос и т.д.).

В организм животного возбудитель внедряется через слизистую оболочку дыхательных путей или желудочно – кишечного тракта.

В корм микобактерии туберкулеза попадают с выделениями больных животных. Загрязнение почвы происходит при выпасе больных животных, орошении полей необеззараженным жидким навозом и сточными водами предприятий, перерабатывающих животное сырье и продукты (мясокомбинаты, убойные станции, молочные пункты и т.д.). Скорость санации зависит от типа самой почвы и входящих в нее органических и минеральных веществ, а также температуры, влажности, рН и других факторов. Корма могут загрязняться в помещениях (скотных дворах, свинарники, птичники), где содержатся больные животные, на территории фермы. Известны случаи заноса возбудителя в благополучные хозяйства с зараженным сеном, соломой.

В навозе микобактерии туберкулеза бычьего вида могут сохранять жизнеспособность от 5 до 24мес. (Самоволов, Жаров, 1973).

Трупы павших от туберкулеза животных и пораженные органы вынужденно убитых животных при определенных условиях также могут быть факторами передачи возбудителя. В труппах и пораженных органах микобактерии туберкулеза могут выживать до 2мес. и даже до 2 лет. Гниение и разложение трупов слабо действует на возбудителя туберкулеза. Несвоевременная уборка трупов и пораженных органов убитых животных ведет к заражению почвы, пастбищ, водоемов.

В мясе замороженном, хранящемся в холодильнике, возбудитель туберкулеза сохраняет жизнеспособность до 1 года, в соленом мясе – до 45-60дн. Поэтому использование необеззараженного мяса животных, больных туберкулезом, может привести к заражению пушных зверей, собак, кошек.

Яйца кур, больных туберкулезом, могут содержать возбудитель туберкулеза и способствовать его передачи.

Совокупность факторов и механизмов передачи возбудителя инфекции называют путями его распространения. Туберкулез может передаваться аэрогенным и алиментарным путем.

У людей возможно проникновение возбудителя через кожу, например при разделке мяса убитых животных и при вскрытии трупов животных, павших туберкулеза. В звероводстве люди могут заразиться подобным образом при вскрытии зверей, больных туберкулезом, и при съемке шкурок, когда при разрыве брюшной стенки происходит контакт пораженных органов с незащищенными руками (Хайкин, 1976).

Таким образом, пути передачи возбудителя туберкулеза чрезвычайно разнообразны. При проведении противотуберкулезных мероприятий большое значение имеют выявление этих путей и разрыв механизма передачи возбудителя.

**9.** **Влияние химических факторов на микобактерии.**

Микобактерии туберкулеза весьма устойчивы ко многим химическим веществам. Их высокая устойчивость связана со строением клеточной стенки, которая обеспечивает им механическую осмотическую защиту (Ерохин, 1982).

В отношение кислот микобактерии довольно резистентны. Так, в 5-10%-ном растворе соляной и серной кислот они становятся жизнеспособными в течение 24ч. В 5%-ном растворе фенола они не погибают в течение 24 ч. (Благодарный, 1980). Высокой бактерицидностью в отношении микобактерий 1%-ный раствор хлорамина с добавлением 1%-ного раствора хлористого аммония (Вашков, 1977). 0,5%-ный раствор этостерила убивает микобактерии туберкулеза в течение 30 мин., 5%-ный раствор карболовой кислоты – в течение 5 ч. и 3%-ный раствор лизола – в течение 1ч. Однако, по другим данным, даже 10%-ный раствор лизола убивает микобактерии туберкулеза только в течение 12ч. (Благодарный, 1980).

M.avium сохраняет вирулентность в патологическом материале, хранящемся в 30%-ном растворе глицерина при температуре 5 С в течение 2 месяцев, а выживаемость в течение 3 месяцев.

Довольно быстро микобактерии убивают 50-70% алкоголь (Lindner, 1971). Соление и кипячение лишь незначительно обезвреживает микобактерии.

Возбудители туберкулеза довольно чувствительны к действию кратковолнового УФ излучения, и при облучении их в течение 30с. Погибало 92,3% микобактерий (Шахбанов с соавт., 1972). Возбудитель бычьего вида погибал при инфракрасном электронагреве при температуре 75 С в течение 60с., человеческого и птичьего видов при 77 С – 3с. M.intracellulare при 75 С – 30с. Однако значительно устойчивее к инфракрасному излучению и электронагреву M.scrofulaceum, которая погибла при температуре 75 С только через 5мин. (Позднякова, 1985).

Устойчивость микобактерий к химическим и физическим факторам обусловлена как их видовой принадлежностью, так и условиями в которых они находятся. Атипичные микобактерии пор сравнению с M.bovis и M.avium более устойчивы к 3%-ному щелочному раствору формальдегида и 8%-ной эмульсии феносмолина, особенно M.intracellulare и M.gordonae (Колычев, 1984).

**10.** **Иммунизирующие свойства микобактерий.**

Со времени открытия возбудителя туберкулеза были проведены многочисленные исследования по изучению иммуногенности живых и убитых туберкулезных и атипичных микобактерий.

Иммунопрофилактика туберкулеза с помощью вакцин гетерогенного типа, изготавливаемых из микобактерий, патогенных для холоднокровных, оказалась неэффективной.

Иммунизация животных микобактериями туберкулеза, убитыми физичес - кими или химическими методами (тепло, солнечный свет, хлор, йод, олеиновая кислота, мочевина, ацетоном, бензином и др.), не дала удовлетворительных результатов (Кальметт, 1929).

При использовании в качестве вакцин возбудителя туберкулеза птичьего, человеческого, мышиного видов микобактерий, выделенных из медяницы, водяной черепахи, а также эмульсии, приготовленной из лимфатических узлов туберкулезных животных, были установлены их иммуногенные свойства.

Вакцина БЦЖ способствует образованию иммунитета у телят, но не обеспечивает надежной защиты от туберкулеза. Кроме того, появление аллергии у вакцинированных животных и отсутствие пригодных для практики методов дифференциации поствакцинальных реакций на туберкулин от постинфекционных затрудняет ее применение.

Как метод борьбы с туберкулезом иммунизацию КРС в ветеринарной практике не проводят (Шишков с соавт., 1986). Некоторые отечественные исследователи рекомендуют использовать вакцину БЦЖ в общем комплексе противотуберкулезных мероприятий.

Изучение вакцинного штамма микобактерий человеческого вида В-115 показало его высокую остаточную вирулентность. Из штамма «Валле» микобактерий туберкулеза бычьего вида получен новый авирулентный вакцинный штамм «БК - Харьков» (Черкасс, Кандыба, Дикий, 1974).

Изученные иммунизирующие свойства вакцины из штамма БЦЖ, жидкой вакцины «БК – Харьков», жидкой вакцины из штамма В-115 (Вейсфлейер, 1975) и из штамма «К» (Говоров, Кассич с соавт. ,1978) на КРС в экспериментальных и производных условиях. Прививка телят не дала образования иммунитета достаточной напряженности. При контакте с больными коровами телята заболевали туберкулезом.

**11. Диагностика.**

Для успешной борьбы с туберкулезом важное значение имеет своевременное выявление больных и зараженных животных. Диагноз на туберкулез у животных устанавливают на основание патологоанатомических, бактериологических, включая биологическую пробу, и аллергическ5их исследований с учетом эпизоотологических данных и клинических признаков болезни. В качестве дополнительных способов при диагностике туберкулеза у животных применяют серологические исследования и симультанную аллергическую пробу.

При проведении бактериологического исследования используют бактериоскопический, культуральный и биологический методы.

Для исследования необходимы кусочки печени, селезенки, легких и лимфоузлы от убитых или павших животных. При наличии туберкулезных изменений в органах берут пробы из пораженных участков. При пересылке взятый материал консервируют в 30%-ном растворе глицерина. От живых животных исследуют молоко, мокроту, слизь, гной и фекалии.

Для бактериоскопии из материала делают мазки, фиксируют их на пламени, окрашивают по Циль-Нильсену и исследуют под микроскопом. Микобактерии обнаруживаются не в каждом случае, поэтому просматривают100-200 или даже 500 полей зрения.

Иногда в материале, присланном в лабораторию, туберкулезных микобактерий мало и обнаружить их трудно. Тогда прибегают к методам обогащения: центрифугированию либо флотации. Для этого материал измельчают, растирают в ступке, заливают 1%-ным раствором едкого натра, размешивают и переносят в колбу, которую встряхивают 10-15 мин. Затем содержимое центрифугируют 10 мин., надосадочную жидкость сливают и, осадок нейтрализуют кислотой и из него делают мазки. Метод флотации основан на адсорбции углеводородами (ксилолом, бензином, лигроином) микобактерий туберкулеза и всплывании последних вместе с ними. Его используют чаще всего при исследовании молока и мокроты, бронхиальной слизи, экссудата.

Пи исследовании молока 30 мл его наливают в стерильные флаконы с узким горлом емкостью 100 мл и добавляют равное количество 5%-ного раствора едкого натра. Смесь встряхивают в течение 2-3 мин., а затем флаконы ставят в водяную баню при температуре 50-60 С на 1час. Затем к содержимому флакона добавляют 1 мл ксилола, и снова встряхивают в течение 15 мин. в шуттель-аппарате. После встряхивания во флакон добавляют дистиллированную воду, пока его содержимое не поднимется до узкой части горлышка. После отстаивания в течение 1-2 ч. в нем образуется сливкообразное кольцо. 3-4 капли из него наносят пастеровской пипеткой на слегка подогретое предметное стекло. По мере подсыхания наносят на предметное стекло по 3-4 капли еще 2-3 раза, чтобы получить толстый мазок. Мазки высушивают в сушильном шкафу, обезжиривают эфиром, фиксируют на пламени, окрашивают по Циль-Нильсену и микроскопируют.

Для получения культур микобактерий материал перед посевом подвергают обработке по методу Гона, Левенштейна-Сумиоши или Аликаевой. При обработке, по Гону, кусочки органов и тканей измельчают и растирают в ступке, затем заливают 3-10%-ным раствором серной кислоты и центрифугируют 10-15 мин. при 3 тыс.оборотов в минуту. Период воздействия кислотой не должен превышать 20-30 мин. Затем надосадочную жидкость сливают, в осадок добавляют несколько капель стерильного физраствора и делают посевы на питательные среды, а также готовят мазки. Применяя метод Левенштейна-Сумиоши, матеал обрабатывают таким же образом, но перед посевом осадок отмывают от серной кислоты 1-2 раза физиологическим раствором с помощью центрифуги. По методу А.П. Аликаевой материал разрезают на кусочки , помещают в ступку и заливают 3-6%-ным раствором серной кислоты на 10-20 мин. Затем кусочки тканей промывают 5 мин. физраствором и растирают.

Для получения культур микобактерий делают посевы на питательные среды (Петраньяни, Гельберга и др.). Каждый материал высевают на 5-10 пробирок о средой. Пробирки заливают расплавленным парафином. Посевы просматривают не реже одного раза в неделю и выдерживают в термостате не менее трех месяцев. В случае отсутствия роста с поверхности среды делают соскоб платиновой петлей, готовят мазок для бактериоскопии и в случае обнаружения в нем микобактерий делают посев на свежую среду.

Для биологического исследования используют тот же материал, который был приготовлен для посева, а наличие в нем серной кислоты нейтрализуют 10%-ным раствором двууглекислой соды.

Заражают кроликов, трех морских свинок, а при необходимости трех кур и ведут за ними наблюдение.

**12. Дифференциальная диагностика.**

Микобактерии различаются между собой по скорости и характеру роста на питательных средах, по морфологии, по патогенности и другим свойствам. Раньше определение вида их называли типированием, поскольку они делились на типы. Для определения вида микобактерий туберкулеза предложено немало методов: бактериоскопический, культуральный, биохимический и тд.

Для определения вида чаще всего используют биологический метод. С этой целью ставят биопробу на трех морских свинках и трех кроликах, а если необходимо, тои на трех курах. Культуру микобактерий вводят животным в дозе 1мг сырой бактериальной массы, суспендированной в 1мл стерильного физиологического раствора, морским свинкам подкожно в области паха, кроликам – внутривенно в краевую вену уха, курам – в подкрыльцевую вену. У морских свинок при развитии туберкулезного процесса через 2-4 недели на месте введения культуры образуется язва, а также увеличение и уплотнение регионарного лимфатического узла. Свинки прогрессивно худеют. У кроликов и кур при развитии туберкулеза наблюдают истощение и снижение аппетита. Кур исследуют туберкулином. Через три месяца морских свинок, кур и кроликов убивают, вскрывают и проводят бактериологическое исследование паренхиматозных органов.

Принадлежность исследуемой культуры к тому или иному виду определяют по таким данным:

- при генерализованном процессе у морских свинок и кроликов – M.bovis;

- при генерализованном процесс6е у морских свинок, а у кроликов отсутствие поражения или единичные очажки в легких – M. Tuberculosis;

- при генерализованном процессе у кур и сепсисе у кроликов – M.avium.

М.М. Иванов и Л.В. Кириллов предложил для определения M.avium исследуемую культуру вводить двум курам внутрикожно в бородку в дозе 0,1 мг. На месте введения M.avium вызывают припухлость, а к 25 – 30-му дню язву. Иногда наблюдается перфорация бородки.

***Серодиагностика.*** Для этой цели изучали реакции преципитации, агглютинации, диффузной преципитации, связывания комплемента, гемагглютинация и гемолиза. Реакция преципитации и реакция агглютинации у млекопитающих животных оказались неэффективными. Лишь у кур кровокапельная реакция агглютинации дала обнадеживающие результаты.

Наиболее изучена реакция связывания комплемента (РСК). Ее применяют как дополнительный метод при отборе животных для диагностического убоя среди реагирующих на туберкулин. В РСК большую роль играет качество антигена. Лучшим из них ранее считали метиловый антиген Негр и Бокэ. В последние годы более эффективны были признаны сложносмешанный антиген Т.А. Луценко и комплексный антиген Ю.Я.Кассича. В основу сложносмешанного антигена был взят полисахаридный комплекс, полученный из микобактерий туберкулеза. В состав комплексного антигена Ю.Я. Кассича входит полисахаридный комплекс, метиленовый экстракт туберкулезных микобактерий и водный экстракт легочной ткани здорового крупного рогатого скота.

Для постановки реакции исследуемые сыворотки инактивируют в водяной бане при 60 С в течение 30мин. Антиген и комплемент титруют. В пробирки разливают испытуемые сыворотки в разведениях: 1:5, 1:10, 1:20, 1:40 и 1:80 по 0,25мл и добавляют антиген и комплемент тоже по 0,25мл. Затем штативы с пробирками ставят на 30мин. в водяную баню при 37 – 38 С, потом вынимают и добавляют в каждую пробирку гемолитическую систему, которая состоит из 0,25мо 2%-ной взвеси эритроцитов барана и 0,25мл гемолизина в рабочем титре. Затем штативы снова помещают в водяную баню на 15мин. Реакцию учитывают предварительно после бани и окончательно через 16-18 часов. Оценку производят по задержке гемолиза. Получение положительной РСК в титре 1:20 и выше указывает на наличие у животного туберкулезного процесса.

Реакцию гемагглютинации предложил Мидлбрук и Дюбо. Сущность ее заключается в Ом, что антиген, содержащийся в вытяжках микобактерий, обладает способностью адсорбироваться на поверхности эритроцитов и сенсибилизировать их к сыворотке крови туберкулезных животных, которая вызывает агглютинацию таких эритроцитов.

Реакция гемолиза заключается в том, что после учета реакции гемагглютинации в каждую пробирку добавляют комплемент. В пробирках, где содержалась сыворотка туберкулезных животных, наступает гемолиз.

***Аллергическая диагностика.*** У животных, зараженных туберкулезом, через 15-20 дней появляется аллергия, что выражается повышением чувствительности к продуктам жизнедеятельности микобактерий (токсинам).

На протяжении многих лет для аллергической диагностики применяли только альттуберкулин Коха. В настоящее время у млекопитающих животных и птиц применяют альттуберкулин и сухой очищенный туберкулин (ППД – протеин пурифиед дериват).

Альттуберкулин готовят на биофабриках, выращивая культуры микобактерий туберкулеза бычьего и человеческого вида на мясо – пептонном глицериновом бульоне в течение 6-8 недель, после чего культуру взбалтывают и стерилизуют в автоклаве при 120 С 30мин., а затем выпаривают при 80-90 С до 1/10 первоначального объема, отстаивают и фильтруют через фильтр Зейтца. Полученный таким образом туберкулин прозрачен, коричневого цвета, имеет специфический запах. Он содержит около 40-50% глицерина.

ППД готовят, выращивая культуры микобактерий туберкулеза на синтетической среде. В фильтрат 8-недельной культуры добавляют трихлоруксусную кислоту для осаждения протеинов. Осадок обрабатывают, очищая от следов этой кислоты и высушивают. Полученный препарат представляет собой аморфную массу светло коричневого цвета с сероватым оттенком. К сухому очищенному туберкулину биофабрики выпускают растворитель, который представляет собой бесцветную прозрачную жидкость с легкой опалесценцией. Туберкулин и растворитель выпускают в ампулах и флаконах.

Применяют туберкулин для внутрикожной и глазной пробы.

Для внутрикожной туберкулинизации млекопитающих животных (кроме свиней и обезьян) применяют сухой очищенный туберкулин либо альттуберкулин для млекопитающих, для свиней – одновременно сухие очищенные туберкулины для млекопитающих и птиц, птицам – сухой очищенный туберкулин для птиц. Учитывают реакцию у КРС, буйволов, верблюдов через 72ч. после введения препарата, у коз, свиней, собак, пушных зверей через 48ч., а у птиц через – 30-36ч. у животных реакция на месте введения туберкулина проявляется в виде разлитого отека тестоватой или мягкой консистенции, не имеющей, как правило, четких границ с окружающей тканью. Что сопровождается местным повышением температуры, а иногда болезненностью. При учете реакции место введения препарата пальпируют, а при обнаружении изменения толщину кожной складки измеряют кутиметром, сравнивая ее с толщиной складки неизмененной кожи вблизи места введения туберкулина. Крупный рогатый скот, верблюдов и оленей считают реагирующими на туберкулез при утолщении кожной складки на 3мм и более; коз, овец, собак, свиней, пушных зверей, кур – при образовании припухлости в месте введения туберкулина, норок – при опухании века.

Глазную туберкулинизацию (офтальмопробу) применяют у лошадей. А иногда у крупного рогатого скота одновременно с внутрикожной пробой. Ее проводят двукратно с интервалом в 5-6 дней. Глазной пипеткой на конъюнктиву нижнего века наносят 3-5 капель туберкулина. Учитывают реакцию через 6, 9, 12, 24ч. после первого и через 3, 6, 9, 12ч. после второго введения. Реакция выражается в выделении слизисто-гнойного или гнойного секрета и гиперемии конъюнктивы.

***Эпизоотологический метод.*** При подозрении на заболевание животного туберкулезом проводят эпизоотологическое обследование. При этом обобщают и анализируют статистические данные ветеринарной отчетности о туберкулезе крупного рогатого скота и других видов животных не менее чем за пять лет. Учитывают данные боенской статистики. Выясняют когда и по каким ветеринарным документам поступили в хозяйство животные, условия их размещения в карантине, дату и результаты исследования в период профилактического карантина; возможность контакта животных этого хозяйства на пастбищах, водоемах и скотопрогонных трактах с животными неблагополучных хозяйств. Возбудитель туберкулеза может быть занесен в благополучные стада с необеззараженным обратом, доставленным с молочного завода, куда поступило молоко из неблагополучной фермы. При этом заболевание обычно регистрируют у телят.

Человек также может заражать крупный рогатый скот возбудителем туберкулеза бычьего вида, если он сам болеет туберкулезом, вызванным бактериями этого вида. Возбудитель туберкулеза человеческого вида сенсибилизирует КРС к туберкулину и лишь изредка вызывает ограниченные изменения, преимущественно в лимфатических узлах, регионарных местам проникновения микобактерий в организм животного. У свиней при заражении этим видом микобактерий обнаруживают патологоанатомические изменения, характерные для туберкулеза. Поэтому выясняют также наличие больных туберкулезом людей, работающих на ферме. Анализ этих данных способствует своевременному установлению диагноза.

***Клинический метод.*** Течение туберкулеза у животных обычно хроническое, с постоянно нарастающими симптомами. С момента заражения до появления признаков болезни может пройти несколько месяцев или лет. Клинические признаки туберкулеза у животных не всегда типичны. У одних больных животных они могут вообще отсутствовать, у других наблюдаются неяркие симптомы, по которым можно лишь подозревать заболевание туберкулез.

При нормальных условиях кормления и содержания туберкулез у крупного рогато скота может протекать без видимых клинических признаков. Они проявляются только при далеко зашедшем патологическом процессе. Чаще поражаются легкие, кишечник, вымя, а также подчелюстные, заглоточные, околоушные, бронхиальные, брыжеечные и другие лимфатические узлы. Каким бы путем не возникло заболевание, оно поначалу носит ограниченный характер в виде мелких очагов, преимущественно в легких. При легочной форме сначала повышается температура (40 С), появляется резкий короткий сильный кашель (особенно по утрам), который потом становится слабым, частым и сопровождается болями. Больные животные постепенно худеют, стоят сгорбленно, понуро опустив голову; передвигаются с трудом, редко ложатся, поднимаются со стоном. Шерстный покров взъерошен, теряет блеск, кожа теряет эластичность. Через рот и носовые отверстия иногда выделяется слизисто – гнойное истечение. Если поражена плевра, то животное ощущает боль при надавливании между ребрами.

Подчелюстные и заглоточные лимфатические узлы увеличиваются в размерах, становятся болезненными, малоподвижными. Кожа над ними постепенно истончается и, при прогрессировании болезни,

лимфатические узлы расплавляются, а образующийся в них гной прорывается наружу и длительное время выделяется через свищи.

Туберкулез кишечника протекает хронически и сопровождается прогрессирующим исхуданием и перемежающимися поносами, неподдающимися лечению.

Поражение вымени характеризуется местным процессом с поражением одной или обеих задних долей, иногда передних. Пораженная доля увеличена, диффузно или гнездно уплотнена. В глубине железистой ткани после сдаивания молока прощупываются туберкулезные очаги разной величины и консистенции. Надвымянные лимфатические узлы увеличены до размера куриного яйца, на ощупь плотные бугристые.

Поражение матки и яичников сопровождается абортами, яловостью.

Болезнь может протекать генерализованно, т.е. с поражением многих органов и лимфатических узлов.

Больные куры становятся вялыми, худеют. Бледнеет и сморщивается гребень. Птицы малоподвижны, яйценоскость снижается, грудные мышцы атрофируются. Генерализация процесса сопровождается поражением кишечного тракта. Отмечают понос, вызывающий резкое истощение птиц, иногда поражаются кости, суставы, развивается хромота.

Клиническое проявление болезни у других видов животных недостаточно характерно.

Из клинических методов диагностики при туберкулезе применяют осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию и термометрию.

При осмотре определяют упитанность животного, состояние кожи, лимфатических узлов, слизистых оболочек, количество дыхательных движений, их ритм, силу и симметричность, тип дыхания. Также исследуют прием корма и питья. Полость рта, глотки. Кишечник, акт дефекации экскременты.

Пальпацией устанавливают повышенную чувствительность гортани и грудной клетки. С помощью аускультации определяют состояние легких, желудка и кишечника. Перкуссией выявляют физическое состояние легких и плевры.

Осмотр проводят при дневном свете, чаще утром, когда животные поднимаются. При расстройстве тех или иных функций необходимо исследовать соответствующие системы организма. При наличии плохого аппетита, отсутствии жвачки или, наоборот, при длительных поносах особое внимание обращают на органы пищеварения, а при наличии кашля, истечений из носа – на дыхательную систему.

В начале заболевания перкуссия и аускультация не дают отклонений от нормы. С развитием процесса при аускультации слышны хрипы, ослабленное везикулярное дыхание или дыхательные шумы на отдельных участках легкого не прослушиваются совсем. Перкуссией обнаруживают очаги притупления.

При надавливании или перкуссии грудной клетки животные стараются отклониться и кашляют; шум трения плевры указывает на шероховатость плевральных листков или наличие жемчужных узлов.

Нормальная температура тела у крупного рогатого скота колеблется в пределах 37,5 – 39,5 С . по мере развития болезни температура временами повышается на 0,5 – 1,5 С.

Большое диагностическое значение имеет исследование лимфатических узлов методами осмотра и пальпации. При этом следует учитывать, что размер лимфатических узлов значительно колеблется в зависимости от размера и возраста животного. При исследовании обращают внимание на величину, строение, форму, консистенцию, температуру кожи, покрывающей узел, чувствительность, четкость отграничения от окружающих тканей, подвижность самого узла и находящейся под ним кожи.

У крупного рогатого скота легко прощупываются подчелюстные, предлопаточные, коленной складки, надвымянные, околоушные и заглоточные лимфатические узлы. При прощупывании подчелюстных лимфатических узлов одной рукой животное удерживают за рог, а другой пальпируют, предлопаточных – становятся рядом с шеей животного, лицом к задней части его тела, и, охватив шею обеими руками, просовывают пальцы под передний край лопатки. Надвымянные лимфатические узлы пальпируют после сдаивания молока обеими руками, стоя сзади животного и захватив пальцами справа и слева задние доли вымени в верхней трети последнего и постепенно пропуская их между пальцами. При туберкулезе лимфатические узлы обычно бугристые, плотные, безболезненные и малочувствительные и обыкновенно не сросшейся с находящейся над ними кожей. Иногда они достигают опухоли величиной почти с кулак и более, обычно малоподвижны, круглой или яйцевидной формы.

В некоторых случаях при переходе патологического процесса на серозный покров внутренних половых органов у коров повышается половая возбудимость, вследствие чего у них ежемесячно или с меньшими промежутками проявляются симптомы охоты. В позднейшей стадии болезни половое возбуждение становится почти беспрерывным («нимфомания»).

На плановом проведении профилактических и оздоровительных мероприятий можно предотвратить развитие клинических признаков туберкулеза у крупного рогатого скота, заразившегося возбудителем туберкулеза бычьего вида. Клинически больных животных чаще выявляют в стадах хозяйств, длительно неблагополучных по туберкулезу. Необходимо учитывать, клинически больные животные нередко находятся в состоянии анергии и на туберкулин не реагируют. Поэтому в неблагополучных по туберкулезу хозяйствах одновременно с туберкулинизацией необходимо проводить клиническое обследование животных.

**13. Иммунитет и аллергия при туберкулезе.**

При заражении животных туберкулезом в организме развиваются аллергия и иммунитет. Иммунитет следует рассматривать как невосприимчивость (чаще относительную) к первичному инфицированию, а в дальнейшем к суперинфекции, в результате чего организм либо не инфицируется вообще (что наблюдается крайне редко), либо заболевание протекает бессимптомно, организм преодолевает его самостоятельно.

Относительная врожденная резистентность к туберкулезной инфекции, более или менее выраженная, свойственна многим представителям животного мира. Из позвоночных наибольшей резистентностью обладают хладнокровные: рыбы, амфибии и рептилии. Среди наиболее высокоорганизованных представителей позвоночных – птиц и млекопитающих – одни виды высокорезистентны, другие менее резистентны или очень чувствительны к туберкулезу.

Инфекция у насекомых протекает по типу простого симбиоза, при котором микобактерии живут в теле насекомых на протяжении более или менее длительного времени, не вызывая туберкулезных изменений и не причиняя им никакого вреда.

Хладнокровные не восприимчивы к микобактериям человеческого, бычьего и птичьего вида, восприимчивы только к микобактериям хладнокровных.

Наиболее чувствительны попугаи, которые подвержены спонтанному заражению микобактериями птичьего, бычьего и человеческого вида. Гуси и утки проявляют большую резистентность к туберкулезу.

Среди млекопитающих к возбудителю туберкулеза восприимчивы обезьяны, морские свинки, крупный рогатый скот, кролики, а также человек.

К туберкулезной инфекции слабо восприимчивы крысы, Р. Кох скармливал крысам мясо павших от туберкулеза животных, и крысы оставались здоровыми.

Организм человека и крупного рогатого скота обладает известной степенью природного иммунитета. Но врожденный иммунитет недостаточен для того, что бы уберечь крупный рогатый скот и человека в случае массивного заражения.

Реактивность как свойство организма отвечать изменением жизнедеятельности на воздействия окружающей среды и нарушения деятельности систем организма обусловлена генетическими особенностями вида и отдельного организма. Реактивность микроорганизма отражает его способность предупреждать и преодолевать инфекцию и поэтому может служить состоянием показателем состояния организма на любо1й стадии эволюции туберкулеза.

О том, что видовая реактивность имеет решающее значение для возникновения и течения туберкулезной инфекции, известно давно. Но лишь в 40 – 50 гг. установлены пороговые дозы микобактерий туберкулеза, способные вызвать состояние инфицированности, переходящее в заболевание. Так, для возникновения специфических изменений в виде туберкулезного бугорка в легком морской свинки необходимо до 23 туберкулезных микобактерий (Lurie, Abromson, 1948).

Крупный рогатый скот обладает видовой специфической сопротивляемостью, выработавшейся и закрепившейся в поколениях в результате многовекового контакта с этой инфекцией. Без естественной устойчивости, вероятно, животные не могли бы устоять против эпизоотий. Степень индивидуальной врожденной устойчивости у животных неодинакова: одни тесно и длительно сталкиваются с бактериовыделителем и не заражаются, другие, заражаются, но не болеют, третьи – заражаются и болеют.

Резистентность организма к туберкулезу с возрастом колеблется. Заражение для новорожденных телят очень опасно, т.к. оно в этот период может перейти в заболевание. Но в большинстве случаев у животных, заразившихся в молодом возрасте, болезнь проявляется при первых, вторых, третьих отелах.

Организм животных располагает защитными реакциями в отношении туберкулезной инфекции, но его возможности самозащиты ограничены.

Если микобактерии туберкулеза, тем или иным путем попали в организм животного, приживаются в нем, то размножаются и вызывают тканевые изменения в различных органах в виде отдельных или множественных бугорков или более крупных туберкулезных поражений.

О наступившем поражении можно судить по ряду признаков. Один из них – реакция на туберкулин. Другой признак заражения – наличие в легких и лимфатических узлах туберкулезных изменений, которые обнаруживают при убое или гибели животного.

Весьма важная роль, как установил И.И. Мечников , принадлежит белым кровяным тельцам, клеткам печени, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга. Они фагоцитируют, разрушают и выводят из организма микобактерии и образуемые ими ядовитые вещества (токсины). Но даже если микобактерии и остаются в каком – либо органе, то образующи6е5ся при этом повреждения постепенно отграничиваются или рубцуются.

Механизм иммунитета при туберкулезной болезни во многом до конца еще не изучен, и некоторые вопросы его остаются спорными. У инфицированного микобактериями туберкулеза крупного рогатого скота развиваются все типы иммунологических реакций. Иммунный ответ при туберкулезе характеризуется не только выработкой различных антител и развитием клеточного иммунитета (фагоцитоза), но и появлением повышенной чувствительности замедленного типа (ПЧЗТ). Установлено, что ПЧЗТ на ряду с антителообразованием представляет неотъемлемую часть иммунных реакций организма и может рассматриваться как основное звено в развитии противотуберкулезного иммунитета.

В иммунном ответе организма участвуют лимфоидные клетки, среди которых выделяют В и Т – лимфоциты, отличающиеся организацией и условиями функционирования рецепторов, реагирующих с антителами. В – лимфоциты ответственны за гуморальные формы иммунного ответа организма. Т – лимфоциты не продуцируют антитела, но выполняют очень важную роль в клеточных иммунных реакциях в виде ПЧЗТ, 4участвуют в межклеточной кооперации в процессе синтеза антител.

Иммунная защита при туберкулезе связана главным образом с макрофагами и Т – лимфоцитами. Процесс начинается со взаимодействия микобактерий с макрофагами. Результатом чего могут быть как активация, так и супрессия специфического воспаления. Исходы взаимодействия микобактерий с макрофагами могут быть различны – от внутриклеточной деструкции до размножения и персистенции в организме, что зависит как и от биологических свойств микобактерий, так и от активации макрофагов, определяемой интенсивностью протекающих в них метаболических процессов.

Своеобразие противотуберкулезного иммунитета заключается в развитии комплекса иммунных процессов – клеточно-опосредованного иммунитета, ПЧЗТ и антителообразования. Но если клеточный иммунитет и замедленную гиперчувствительность рассматриваю как основные механизмы противотуберкулезного иммунитета, то в отношении биологической роли антител ясности нет. Их выявляют в низких титрах, они не обладают протективными свойствами и, как правило, не только корректируют, но часто конкурируют с выраженностью клеточного иммунитета. В связи с тем, что синтезируются антитела разных типов и разных классов, выполняющие различные функции, простого выявления в серологических реакциях титров циркулирующих антител явно не достаточно.

Туберкулез – инфекция, при которой с исключительной яркостью выражены все типы аллергических и парааллергических реакций при непосредственной зависимости клинико-анатомических признаков этого заболевания от состояния общей и иммунологической реактивности зараженного организма (Здродовский, 1969).

Аллергия – компонент специфического приобретенного иммунитета (поскольку она включается иммунологическими механизмами), который развивается в ответ на введение антигена (Авербах с соавт., 1976). Однако аллергия по сравнению с другим большинством иммунных реакций при взаимодействии с антигеном вызывает большое повреждение клеток макроорганизма. Это не специфическое повреждение по отношению к тканям. Т.к. оно обусловлено не наличием общих антигенных детерминант с чужеродным веществом, на котором развился иммунитет в тканях, а неспецифической фиксацией антител – реагинов ИМЛИ комплексов антиген – антитело на клетках. Аллергические реакции могут быть до определенного предела полезными и становятся вредными, когда повреждение тканей достигает больших размеров. Аллергические реакции могут быть как местными (локализованными), так и общими (например, анафилаксия).

В основе местных аллергических явлений при введении туберкулина лежит реакция между антигеном и антителом.

Туберкулезная аллергия связана с проникновением в организм туберкулезных микобактерий и характеризуется повышенной чувствительностью к повторному введению последних или их продуктов. Р.Кох (1891) наблюдал классический аллергический феномен (феномен Коха), в котором он установил, что туберкулезные свинки иначе реагируют на введение туберкулина, нежели здоровые. У здоровых животных первичное подкожное введение микобактерий вызывает в течение нескольких дней местное воспаление, которое сопровождается абсцессом и аденитом, инфекция генерализуется, а изъязвление не заживает до самой смерти животного. У туберкулезных же свинок происходит другая реакция: вслед за повторным введением микобактерий возникает местное аллергическое воспаление с дальнейшим изъязвлением поражения: уже через 2-3 дня кожа покрывается засыхающей коркой, через некоторое время последняя спадает и происходит последующее заживление рубцом, регионарные железы не вовлекаются в воспалительный процесс. Таким образом, в феномене Коха ярко выражена повышенная чувствительность туберкулезных животных к повторному введению микобактерий и в то же время резистентность к реинфекции. Интенсивность феномена Коха изменяется в зависимости от индивидуальности животного, от вида и вирулентности микобактерий, дозы реинфекции и времени промежутка между первичной инфекцией и реинфекцией (Драбкина, Равич – Щербо, 1959).

Туберкулиновые реакции отражают состояние аллергена в организме в связи с инфицированностью возбудителем туберкулеза. После открытия возбудителя был изыскан и применен как диагностикум туберкулин (Гельман, 1888, 1890). Для выявления аллергического ответа на туберкулин предложено большое количество проб: подкожная, внутрикожная, пальпебральная, глазная и т.д.В месте внутрикожного введения образуется припухлость, достигающая наибольшего размера через 48 – 72ч., т.е. это время необходимое для подхода и скопления иммунокомпетентных клеток, взаимодействия их с антигенами развития воспалительного процесса. По степени внешнего проявления реакции подразделяют на нормэргические, умеренные, гипеэргические – сильные и гипоэргические – слабые. Отсутствие реакции на туберкулин называют анергией. Аллергический ответ организма при поражении возникает через 5 – 10 или 42 – 60 дн. и более.

На проявление аллергических реакций влияет кормление, содержание животных, климато-географические условия, природа и доза вводимого раздражителя, место его введения, степень выраженности туберкулезного процесса в организме, анатомо-физиологические свойства места введения аллергена, индивидуальные особенности сам ого исследуемого организма, сопутствующие заболевания и др. факторы.

Термин «аллергия» остается широко распространенным, но нередко используется в извращенном представлении о патогенезе заболевания.

Так, например, до сих пор многие врачи считают положительную туберкулиновую пробу типичным проявлением аллергии при туберкулезе, тогда как реакция кожи на туберкулин – классическое проявление феномена ПЧЗТ, выраженное миграцией в кожу сенсибилизированных лимфоцитов и последующим воспалением этого участка. Механизм развития этой реакции при внутрикожной пробе такой же как при введении туберкулина, вакцины БЦЖ, аллергенов из атипичных микобактерий.

Кроме туберкулиновых проб для определения повышенной чувствительности замедленного типа in vitro применяют методы, основанные на воздействии специфических антигенов на иммунокомпетентные лимфоидные клетки. Наиболее широко используются реакции бласттрансформации лимфоцитов, торможение миграции макрофагов и лейкоцитов, повреждения нейтрофильных клеток крови и т.д. Однако широкого применения они не нашли.

**14. Специфическая профилактика.**

На начальном этапе внедрения противотуберкулезной вакцинации были предприняты различные способы изготовления и применения вакцин на лабораторных животных и на крупном рогатом скоте. Испытывали вакцины из убитых микобактерий туберкулеза, а также живые и ослабленные разными способами. Предохранительные вакцины разрабатывали Мисснер, Климмер, Кох, Беринг, Зельтер и др. Все эти вакцины в настоящее время представляют только исторический процесс.

В начале прошлого столетия была создана вакцина, приготовленная из культур микобактерий туберкулеза человеческого вида, ослабленных путем высушивании в безвоздушном пространстве (Беринг, Ремель и Руппель). Затем Климмер предложил для прививки крупного рогатого скота вакцину под названием «антифиматоль». Были попытки применить в качестве вакцины культуру микобактерий туберкулеза холоднокровных, выделенные от черепахи. Однако все эти вакцины не обладали достаточной иммуногенностью.

Способ изготовления противотуберкулезной вакцины был открыт бактериологом Кальметтом и ветеринарным врачом Гереном. В течение 13лет (1908 – 1921), сделав 230 пересевов, они получили живую культуру, безвредную не только для крупного рогатого скота, но и морских свинок и обезьян, обладающую в то же время хорошими иммунизирующими свойствами.

Таким образом, был разработан специальный штамм туберкулезной бактерии бычьего вида, названный в честь его создателей Бацилла Кальметта – Герена – БЦЖ.

Полученные данные о безвредности БЦЖ дали возможность Кальметту и Генеру в 1921г. приступить к первым прививкам новорожденных детей. Советскому Союзу штамм вакцины БЦЖ был передан Кальметтом в 1925г. Под руководством П.Р. Тарасевича отечественные ученые всесторонне исследовали вакцину и способствовали широкому ее внедрению в медицинскую практику.

Наряду с изучением безвредности, аллергенности и иммуногенности БЦЖ совершенствовались методы прививок и технология изготовления самой вакцины. Применяемая в СССР вакцина БЦЖ – 1 содержит от 8 до 30 млн. жизнеспособных особей в 1мг препарата, что позволяет добиться прививаемости 90 -98% детей.

Еще Кальммет и Герен показали, что иммунитет от вакцины БЦЖ у животных сохраняется около года или больше. Во Франции под непосредственным руководством Герена с 1924 по 1933гг. этой вакциной было привито более 40тыс. телят, в Италии Асколи вакцинировал более 10тыс. (Вишневский, 1929). Во Франции с 1932 по 1953г. для ветеринарии было поставлено 293 935 доз БЦЖ. Однако ежегодная необходимость ревакцинировать животных и строгое проведение других санитарных мероприятий постепенно сократили применение препарата. В Канаде первые опыты были поставлены И.Хильтоном (1930), который использовал вакцину БЦЖ в хозяйствах с инфицированностью до 50% и установил, что вакцина может повысить резистентность организма и задержать развитие туберкулеза. В Нидерландах вакцину применяли в сильно инфицированных хозяйствах, где не выполнялись условия изоляции и кормление телят на первом месяце жизни заведомо чистым молоком. Тем не менее был сделан вывод, что вакцинация повышает сопротивляемость организма телят против туберкулезной инфекции (Frenkel,1930).

В Италии и Испании вакцинацию животных против туберкулеза названной вакциной проводят и сейчас, хотя и не так широко. В Швейцарии и Тунисе вакцинация практикуется с разрешения ветслужбы в каждом отдельном случае.

В Советском Союзе первые опыты по изучению противотуберкулезной вакцины БЦЖ были поставлены в Казани (Верещагин, Аристовский, Благовещенский, 1926-1927), на Украине (Обуховский, Пашковский, 1926-1928), в Ленинградской области (Вишневский, 1926-1928).

После проведения комиссионных опытов с вакциной БЦЖ на телятах установили, что вакцинация телят культурой БЦЖ сообщает им выраженную устойчивость против последующего заражения. В опытах при экспериментальном заражении вирулентной культурой туберкулеза неиммунизированные телята через 4-5 мес. погибали от туберкулеза, тогда как животные, привитые БЦЖ, в течение 18мес. оставались здоровыми и туберкулезом не заболели (Верещагин, 1930).

Выяснено, что БЦЖ не вызывает общей реакции у телят (Погоняйло, 1951). Аллергическая реакция на туберкулин сохраняется до года и исчезает. Привитые телята более устойчивы к туберкулезу, чем непривитые. Сухая противотуберкулезная вакцина БЦЖ создает надежный продолжительный иммунитет у вакцинированных животных.

Внутрикожный метод иммунизации значительно эффективнее, чем другие методы, при этом аллергическое состояние развивается раньше и интенсивнее. С положительными результатами испытан пероральный метод применения вакцины БЦЖ на телятах (Селиванов, Лакман, 1970).

В большинстве опытов, в нашей стране по изучению вакцины БЦЖ для специфической профилактики туберкулеза у крупного рогатого скота, получены положительные результаты.

Эффективность вакцины БЦЖ доказана в борьбе с туберкулезом и среди других сельскохозяйственных животных. С успехом использовали БЦЖ для иммунизации свиней. Внутрикожное введение пушным зверям (норкам) БЦЖ в дозе 0,02 мг вызвало образование иммунитета длительностью 10-12мес. (Хайкин,1976).

Однако метод иммунопрофилактики вакциной БЦЖ, несмотря на ее удовлетворительные иммунизирующие свойства, длительное время не использовался в ветеринарной практике. Это связано с тем, что вакцинированных животных какое – то время нельзя туберкулинизировать, что, в свою очередь, затрудняет эпизоотологическую оценку стад.

Вакцину БЦЖ можно эффективно применять в определенных эпизоотологических ситуациях и в основном молодняку крупного рогатого скота. Поствакцинальная реакция на туберкулин сохраняется у молодняка не более 12мес. Поэтому через год после иммунизации животных, сохранивших реакцию на туберкулин, следует сдать на убой как инфицированных возбудителем туберкулеза.

В хозяйствах, где постоянно и длительно выделяют животных, реагирующих на туберкулин, и где не удается получить отрицательный результат по стаду, вакцина БЦЖ способствует усилению слабых аллергических реакций на туберкулин и по более полному выявлению животных, инфицированных туберкулезом. Это намного ускоряет сроки оздоровления неблагополучных хозяйств, где туберкулезная инфекция длится годами. Так, после применения вакцины БЦЖ через 15мес. из хозяйств удаляют всех реагирующих животных, затем проводят контрольные исследования и дезинфекцию. Неблагополучное хозяйство удается оздоровить в течение двух лет.

Непрерывно проводимые эпизоотические наблюдения над оздоровленными от туберкулеза стадами, изучение у иммунизированных животных клеточной реакции бласттрансформации лимфоцитов, а также контрольные заражения иммунизированных коров, осуществляемые через различные сроки после вакцинации, позволяют утверждать, что иммунитет к возбудителю туберкулеза сохраняется вакцинированных животных не менее трех лет. Продолжительность и напряженность иммунитета определяли в результате экспериментального заражения привитых животных вирулентной культурой туберкулеза.

Результаты экспериментальных и производственных исследований свидетельствуют о возможности проведения специфической профилактики в общем комплексе противотуберкулезных мероприятий.

**15.** **Патогенез и патоморфология туберкулеза.**

Характерные особенности патогенеза и патологической морфологии туберкулеза определяются древностью этой инфекции, хроническим течением и волнообразным проявлением клинико-анатомических форм.

На древность паразитарных отношений возбудителя туберкулеза с животным миром указывают не только археологические находки туберкулезных изменений в костных останках животных, но чрезвычайно широкий ареол восприимчивых животных (млекопитающие, птицы, хладнокровные им др.), наличие разных видов туберкулезного возбудителя приспособившихся к разным видам животных и разнообразие его морфологических форм (фильтрующаяся, зернистая, ветвистая, бактериальная и др.).

Наконец, об этом свидетельствует и типичная реакция организма животного на внедрение возбудителя в виде своеобразной гранулы (туберкула). Хроническое течение туберкулеза, длящегося у некоторых животных многие годы и десятилетия, во время которых изменяются внешние условия и внутреннее состояние организма, определяет значительную смену клинико – морфологических форм. В частности, способность возбудителя туберкулеза долгое время сохраняться в организме обуславливает появление скрытых (латентных) форм течения болезни, длительность аллергии и неспецифического иммунитета, что выражается волнообразным проявлением патологического процесса.

Самый характерный патоморфологический признак туберкулеза – очаговое воспаление – туберкул (бугорок), который дал название не только болезни – туберкулезу (бугорчатке), но и возбудителю – Mycobacterium tuberculosis.

В классической форме форм туберкул имеет типичное строение: в центре его располагается некротический очаг, нередко с отложением извести, а по его периферии – грануляционная ткань, состоящая из двух зон (поясов): зоны эпителиоидных и гигантских клеток и зоны лимфоидных клеток.

**А) Гистогенез.**

Туберкулезный возбудитель, попадая в организм через любые ворота инфекции, мигрирует по лимфатическим и кровеносным сосудам как посторонняя частица до тех пор, пока не задержится в том или ином капилляре. На основании электронно-микроскопических и гистохимических методов исследований в доочаговый период различают две стадии туберкулезного воспаления: интерстициальную, характеризующуюся изменениями в интерстиции и моноклеарную, выражающуюся скоплением моноцитов, лимфоидных элементов, размножением макрофагов.

Экзотоксины бактерий вызывают раздражение, а затем и повреждение ткани, эмиграцию нейтрофильных лейкоцитов, размножение макрофагов. На смену гибнущим нейтрофилам появляются лимфоидные клетки. Лизосомные ферменты фагоцитов усиливают альтернативную фазу воспаления, в частности, разрушаются капилляры в очаге воспаления, который становится бессосудистым. Из поврежденных сосудов выделяется плазма крови, она свертывается и в смеси с омертвевшими элементами местных тканей образует массу, макроскопически напоминающую творог, весьма характерную для туберкулезного поражения. В творожистой массе довольно быстро откладываются глыбки извести, а в последствии возможно значительное обызвествление очага некроза. При микроскопическом исследовании в относительно гомогенной некротической массе видны комковатые, сморщенные ядра и их обломки- следы кариопикноза и кариорексиса клеточных элементов. При специфической окраске методом серебрения можно выявить остатки стромы пораженного органа.

Макрофаги, сохраняющиеся по периферии некротического очага, превращаются в эпителиоидные клетки, получившие такое название за сходство с клетками эпителия. Это клетки с крупным пузырьковидным ядром и значительной массой цитоплазмы, лишенные межклеточного вещества. Среди них встречаются гигантские клетки Пирогова – Лангханса, типичные для инфекционных гранулем (сапных, бруцеллезных и др.), они в несколько раз крупнее эпителиоидных клеток с большим количеством ядер (до 20-30), расположенных подковообразно или кольцеобразно по периферии клетки. В цитоплазме таких клеток можно видеть глыбки извести и обломки туберкулезных клеток. Наружную зону туберкула представляют лимфоидные клетки – мелкие, с темным ядром и едва заметным слоем цитоплазмы.

Клеточные элементы туберкулезной гранулемы выполняют специальные функции защиты: эпителиоидные и гигантские клетки (активные фагоциты) не пропускают сквозь свой строй микробов, лимфоидно-клеточная зона выполняет антитоксические функции и продуцирует антитела.

Эти защитные свойства гранулемы настолько сильные, что за пределами ее нет признаков патологических изменений.

Впоследствии туберкулезный узелок нередко подвергается значительному обызвествлению. В грануляционной ткани образуются многоядерные клетки – кальциокласты, способствующие рассасыванию извести и некротических масс. Вокруг туберкула образуется соедительнотканная капсула и может наступать даже для организации некротического очага.

Как и всякий воспалительный очаг, характеризующийся тремя обязательными компонентами: альтерацией (дегенеративно-некратическими изменениями), экссудацией (выпотевание составных частей крови) и пролиферацией(размножением клеточных элементов), туберкулы могут варьировать в своей патоморфологической структуре.

Альтернативные туберкулезные поражения выражаются прогрессирующими некротическими изменениями (казеозом), причем грануляционная ткань не успевает формироваться. Эту форму туберкулезного изменения наблюдают у животных, не обладающих иммунитетом (обезьяны, морские свинки и др.), у новорожденных, истощенных и старых животных, при высокой вирулентности возбудителя.

Экссудативные туберкулезные поражения характеризуются также прогрессирующим некрозом и резко выраженными экссудативными изменениями в виде отека, гиперемии, лимфоидно-клеточной гиперплазии по периферии некротического участка. Их наблюдают как гиперэргические реакции при бурном развитии болезни.

Продуктивная форма туберкулезного поражения проявляется отсутствием или минимальными некротическими изменениями, разрастанием эпителиоидных и гигантских клеток. Ее регистрируют у высокорезистентных видов (лошадей, крыс), у животных, вакцинированных БЦЖ. Такие изменения в дальнейшем подвергаются фиброзному превращению и иногда бесследно исчезают.

Макроскопически туберкулезные поражения различают по величине и патоморфологической характеристике.

Очаговые поражения могут быть милиарными, субмилиарными и крупноочаговыми.

Милиарные очаги – круглые просовидные очажки размером около 1-2 мм с желтовато-серой казеозной массой и серовато-белой узкой грануляционной зоной. Очажки мелкого размера, иногда на пределе видимости, называют субмилиарными. Крупноочаговые поражения достигают размеров горошины (около 0,5-1 см). Они образуются при гематогенной и лимфогенной генерализации.

Клинико-морфологическая форма туберкулеза зависит от аллергического состояния организма. Различают первичную (нормэргическую) и вторичную (аллергическую) стадии туберкулеза.

***Стадии туберкулеза.*** Первичный туберкулез включает первичный комплекс, который может быть полным неполным и сложным, и раннюю генерализацию – милиарную и крупноочаговую.

Вторичный туберкулез может быть в двух формах: поздняя генерализация и изолированное поражение органов.

Первичный туберкулез развивается в организме, не имевшим ранее контакта с туберкулезным возбудителем, т.е. это начальная форма развития болезни, не зависящая от способа заражения и ворот инфекции.

Клинико – анатомический первичный комплекс проявляется начальным поражением, выражающимся в классической форме сочетанием органа (первичный эффект) и регионарно ему лимфатического узла (полный первичный комплекс). Гораздо чаще выявляют поражение только лимфатических узлов без поражения органа, который им обслуживается (неполный первичный комплекс). Сложным называют наличие полного или неполного первичного комплекса в нескольких анатомических аппаратах, возникших более или менее одновременно, например в дыхательной и пищеварительной системы.

При массивной инфекции и высокой вирулентности возбудителя, слабой резистентности организма животного первичный комплекс образуется в воротах инфекции.

При незначительной массе инфекционного материала бактерии способны бесследному проникновению через ворота инфекции, мигрируют по лимфатическим и кровеносным сосудам и локализуются в лимфатических узлах и органах, наиболее благоприятствующих развитию бактерий (легких), или в месте наименьшего сопротивления, которым может быть любой орган в состоянии физического напряжения, перестройки (молочная железа, беременная матка) или повреждения различной этиологии.

Очаг первичного эффекта может быть маленьким (на пределе видимости); в легких процесс может охватывать одну или несколько смежных долек, в кишечнике – частично или полностью солитарный фолликул или пейерову бляшку, в печени – отдельные дольки.

В дальнейшем при благоприятном течении процесса поисходит обызвествление, инкапсуляция и организация первичных очагов.

В легких первичные очаги располагаются в наиболее вентилируемых частях органа, преимущественно под плеврой главных долей вблизи тупого края; в кишечнике – в подвздошной кишке, реже в других отделах тонкого кишечника.

Образование неполного первичного комплекса объясняют способностью прохождения бактерий через орган, послуживший воротами инфекции, и задержкой возбудителя в процессе лимфогенной миграции. Поэтому при убое животных положительно реагирующих на туберкулин, следует обращать особое внимание на лимфоузлы (подчелюстные, заглоточные, брыжеечные, надвымянных).

У долгоживущих животных и у человека первичные поражения имеют тенденцию к обратному развитию: подвергаются обызвествлению, инкапсуляции и организации, но возбудитель сохраняется долго, поддерживая аллергическое состояние и нестерильный иммунитет.

В неблагоприятных случаях болезни процесс прогрессирует: возможен экспансивный рост туберкулезных изменений, захватывающий новые смежные участки с первичным поражением , но нередко, при прорыве инфекции из первичного очага в кровеносные, лимфатические и естественные каналы органа, развивается генерализованный местный процесс или по всему организму с возникновением милиарных, субмилиарных поражений.

Генерализованный процесс при наличии цветущего первичного комплекса носит название ранней генерализации, но обычно приводит к летальному исходу. Она является естественным развитием первичного комплекса и потому входит в понятие первичного туберкулеза. Представляется ненаучным его обособление под названием пролонгированного (продолженного), а тем более послепервичного туберкулеза. Туберкулезу свойственно волнообразное течение со меной фаз затухания и обострения процесса, возможно даже заживление первичного очага. Однако бывают и вспышки туберкулеза вследствие эндогенной или экзогенной реинфекции.

Эндогенная реинфекция может быть вызвана вспышкой туберкулезного процесса в казавшемся зажившем туберкулезном очаге при падении резистентности и иммунитета вследствие общего и частичного голодания (белкового, минерального, витаминного и др.), физиологической перестройки (беременность), заболевания истощающими, эндокринными и острыми инфекционными заболеваниями. При этом наблюдают рассасывание известковых отложений из некротической массы, истончение грануляционной ткани, развитие перифокального отека, экспансивного разрастания очага, местной и общей метастазии.

Экзогенная реинфекция возникает при новом заражении туберкулезом, когда происходит срыв установившейся резистентности и иммунитета.

Характерная особенность реинфекции – отсутствие нового первичного комплекса. Генерализация развивается всеми возможными путями: гематогенными, лимфогенными, интраканикулярными с образованием милиарных, субмилиарных и крупноочаговых поражений во всех органах с заметными аллергическими особенностями (казеоз, перифокальный отек, недоразвитие грануляционной ткани).

Некоторые исследователи отрицают возможность реинфекции у сельскохозяйственных животных, считая, что они не доживают до этой стадии болезни, и любое проявление туберкулеза после образования первичного комплекса называют послепервичным туберкулезом.

Своеобразную форму вторичного туберкулеза представляет изолированное поражение отдельных органов при отсутствии генерализации. Эту форму связывают с прорывом первого местного органного иммунитета при относительно высокой резистентности организма в целом. Примерами этой формы может быть тяжелое изолированное поражение легких, кишечника, молочной железы, костей при отсутствии туберкулезных изменений в других органах.