

## **Конспект лекций по туберкулезу**

УДК 37.6  
ББК 92  
М84

**Мостовая Е.С.**

М84 Конспект лекций по туберкулезу / Е. С. Мостовая —  
М.: Т8 Издательские технологии / RUGRAM, 2020. — 182 с. —  
(Полезные конспекты).

ISBN 978-5-521-75796-1

В данном издании подробно изложена современная информация о причинах возникновения, механизмах развития туберкулеза. Описаны основные клинические формы и методы диагностики, лечения и профилактики специфической туберкулезной инфекции. Рассмотрены вопросы вакцинации. Данные лекции станут помощником студенту при подготовке к экзамену, врачам различных специальностей в процессе их работы.

BIC JN  
BISAC EDU000000

## Вопрос 1. Исторический обзор

Туберкулез как заболевание, поражающее людей, известно с древних времен. Фтизиологией (от гр. *phthisis* – «истощение») называл науку о туберкулезе Мортон, автор первой монографии об этом заболевании «Фтизиология, или трактат о чахотке» (1689). В настоящее время фтизиатрия – раздел клинической медицины, занимающийся изучением причин и механизмов развития туберкулеза, а также методов его диагностики, лечения и профилактики. Туберкулез – это общее инфекционное заболевание, поражающее все органы и системы человека, но наиболее часто органы дыхания. Основные клинические проявления туберкулеза – кашель, мокрота, кровохаркание, истощение – описаны еще Гиппократом, Галеном, Абу Али ибн Синой. Следы костного туберкулеза, в частности туберкулезного спондилома, были обнаружены на скелете человека, жившего еще в каменном веке, и в мумифицированных трупах египтян, умерших еще за 2000–3000 лет до н. э., также отмечались аналогичные изменения.

В XVI в. французский анатом Сильвий при описании поражений легких у больных, умерших от чахотки, употребил слово «бугорок» (*tuberculum*). Но лишь в начале XIX в. во Франции патологи и терапевты Бейль, а затем Лаэннек показали, что бугорок и казеозный некроз составляют универсальные морфологические проявления туберкулеза. Термин «туберкулез» был введен Лаэннеком и немецким терапевтом Шенлейном.

В середине XIX в. французский врач Вильмен наблюдал заражение туберкулезом матросов от заболевшего ранее. Чтобы доказать инфекционную природу туберкулеза, он собирал мокроту больных и

пропитывал ею подстилку для морских свинок. Животные умирали от туберкулеза. После дальнейших опытов, в которых Вильмен вызывал туберкулез у животных введением им в дыхательные пути мокроты или крови больных туберкулезом, он сделал заключение о том, что туберкулез – заразная, вирулентная болезнь. Инфекционную природу туберкулеза подтвердил патолог Конгейм в опытах на животных. Кусочки органов больных туберкулезом он вводил в переднюю камеру глаза кролика и наблюдал образование в глазу туберкулезных бугорков.

Крупнейшее научное событие в истории медицины произошло в 1882 г. Немецкий бактериолог Роберт Кох открыл возбудителя туберкулеза, который был назван бациллой Коха. Возбудителя туберкулеза Кох обнаружил при микроскопическом исследовании мокроты больного туберкулезом после предварительной окраски препарата везувином и метиленовым синим. Была выделена культура возбудителя туберкулеза в чистом виде. В Берлине в 1882 г. Кох сделал доклад «Этиология туберкулеза», в котором представил убедительные данные об открытии им возбудителя туберкулеза, в последующем Кох был удостоен Нобелевской премии. Среди основных причин Кох подчеркивал роль социальных факторов. «Готовность к болезни, – писал он, – особенно велика в ослабленных, находящихся в плохих условиях организмах. Пока имеются на Земле трущобы, куда не проникает луч света, чахотка будет и дальше существовать». В 1890 г. Кох впервые получил туберкулин, который он определил как «водно-глицериновую вытяжку туберкулезных культур». На конгрессе врачей в Берлине он доложил об этом средстве, которое якобы может сделать неуязвимыми восприимчивых к туберкулезу животных и излечить их. «Возможно, – сказал Кох, – это средство окажется полезным людям». Однако предполагавшаяся в связи с

открытием туберкулина революция в лечении и профилактике туберкулеза оказалась мифом. Надежды тысячи больных туберкулезом, которые направились к Коху в Берлин, сменились чувством разочарования: туберкулин не оказывал лечебного эффекта, более того, вызывал прогрессирование заболевания. Кох был осужден медицинской общественностью.

В разработке методов диагностики туберкулеза историческими вехами стали предложенная в 1819 г. Лаэннеком аускультация легких и открытие в 1895 г. Рентгеном икс-лучей. В 1907 г. детский врач из Вены Пирке предложил кожную пробу с туберкулином для выявления инфицированных. Он ввел понятие об аллергии и явился основоположником туберкулинодиагностики.

В 1919 г. французские ученые Кальметт и Герен создали вакцинный штамм микобактерии туберкулеза для противотуберкулезной вакцинации людей. Этот штамм они получили в результате многократных (230) последовательных пассажей микобактерии туберкулеза бычьего вида. Вакцинный штамм был назван бациллы Кальметт – Герена (BCG).

Впервые вакцина БЦЖ была привита новорожденному ребенку в 1921 г. В России противотуберкулезное течение зародилось в конце XIX в. Основывалось оно на благотворительной деятельности, в которой участвовали различные организации и многочисленные представители всех сословий. Первыми общественными организациями по изучению мер борьбы с туберкулезом были комиссии при Пироговском обществе и при московском отделе «Русского общества охранения народного здравия» (1891). Вопросы лечения больных занимали и отечественных ученых-терапевтов Г. А. Захарьина, С. П. Боткина, А. А. Остроумова, В. А. Манассеина. Г. А. Захарьин, детально разработавший

анамнестический метод диагностики туберкулеза и других заболеваний, обосновал терапию больных туберкулезом как сочетание гигиенических мероприятий, климатотерапии, диетотерапии, медикаментозного лечения. Уже через год после Великой Октябрьской социалистической революции был организован первый Научно-исследовательский институт туберкулеза. В 1925 г. Кальметт передал профессору Л. А. Тарасевичу штамм вакцины БЦЖ, зарегистрированный в нашей стране как БЦЖ-1. Начался период экспериментального и клинического изучения вакцины БЦЖ-1. Уже через 3 года анализировался первый опыт вакцинации детей, показавший, что вакцинация безвредна, а смертность от туберкулеза среди вакцинированных детей, находящихся среди бактериовыделителей, меньше, чем среди невакцинированных.

С середины 50-х гг. XX в. вакцинация новорожденных стала обязательной в городах и в сельской местности. Вакцина БЦЖ обеспечила высокий уровень защиты детей от заболевания туберкулезом, особенно острым милиарным туберкулезом, туберкулезным менингитом. До 1962 г. применялся пероральный метод вакцинации новорожденных и накожный метод при ревакцинации. С 1962 г. для вакцинации и ревакцинации применяют более эффективный внутрикожный метод введения вакцины БЦЖ. В 1985 г. была предложена для вакцинации новорожденных с отягощенным постнатальным периодом вакцина БЦЖ-М с меньшей антигенной нагрузкой. На современном этапе организации борьбы с туберкулезом наибольшее значение приобретает работа по раннему распознаванию этого заболевания. Успешность ее в первую очередь зависит от уровня знаний и умения врача. Главное – это своевременно заподозрить

туберкулез, квалифицированно обследовать больного и направить его к фтизиатру.

## **Вопрос 2. Общие понятия о туберкулезе**

1. Возбудителями туберкулеза являются микобактерии туберкулезного комплекса (МБТК), это такие виды, как *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*. Микобактерии туберкулеза – это палочки, длинные, тонкие, иногда слегка изогнутые. В цитоплазме клеток обнаруживаются зерна Муха. Спор и капсул не образуют. Неподвижны. Аэробы. Характерная особенность – высокое содержание в клеточной стенке липидов, что обеспечивает устойчивость к кислотам, щелочам и спиртам, а также плохую восприимчивость к анилиновым красителям. Грамположительные, но по Грамму окрашиваются с трудом, поэтому для окраски используют метод Циля – Нильсена. Микобактерии туберкулеза требовательны к питательным средам. Оптимальной для их культивирования является яичная среда с добавлением глицерина (среда Левенштейна – Йенсена). Растут медленно, через 28–35 дней на плотных средах образуются морщинистые, сухие, с неровными краями, изолированные, не сливающиеся друг с другом колонии. На жидких средах микобактерии туберкулеза растут в виде морщинистой пленки. Для дифференциации видов используют различия в их биохимических свойствах (ниациновый тест, редукцию нитратов, расщепление мочевины).

В антигенной структуре микобактерий выделяют 4 группы антигенов:

- 1) общие для всех;
- 2) общие для медленно растущих;
- 3) общие для быстро растущих;

4) общие для определенного вида.

Антигенами являются белки и фосфатиды клеточной стенки, корд-фактор, эндотоксин – туберкулин. Факторами вирулентности возбудителей являются токсические компоненты клеточной стенки – высшие жирные кислоты (миколовая, туберкулостеариновая, фтионовая), корд-фактор (димиколат трегалозы) и эндотоксин – туберкулин.

2. К числу инфекционных заболеваний относится туберкулез, имеющий в настоящее время глобальное распространение. Так, в докладах ВОЗ, опубликованных в последние десятилетия, подчеркивается, что около трети населения земного шара инфицированы *Mycobacterium tuberculosis*. Ежегодно в мире выявляется около 8 млн больных с различными клиническими проявлениями туберкулеза; умирает около 1,5 млн человек, у которых причиной смерти явились активные формы туберкулеза. Следует подчеркнуть, что большая часть инфицированных людей переносят латентные формы туберкулеза. Реактивация латентного туберкулеза может произойти под воздействием неблагоприятных факторов, включая и заболевания, приводящие к иммуносупрессивному эффекту, как например СПИД, системные гематологические и онкологические заболевания, хронический стресс, голод и другие состояния. В большинстве случаев первичное заражение человека происходит посредством ингаляционного проникновения в дыхательные пути аэрозоля, в капелях которого находятся *Mycobacterium tuberculosis*. Патогены, достигая альвеолярной поверхности, захватываются макрофагами. В тех макрофагах, которые не активированы, происходит репликация бактерий, нарушается процесс их элиминации из легких. Макрофаги на ранних стадиях инфекционного заболевания секретируют провоспалительные цитокины:

интерлейкины-1, 2, 6, 12 и фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), а также хемокины. С процессом экспрессии генов, ответственных за продукцию цитокинов и хемокинов, связывают и процесс возрастающей миграции макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов в очаг воспалительного процесса. Перечисленные клетки участвуют в формировании гранулемы. В центре гранулемы находятся макрофаги, которые окружены Т- и В-лимфоцитами. Эволюционно сложившаяся морфологическая реакция организма человека (в виде образования гранулемы) направлена на ограничение процесса диссеминации инфекционной воспалительной реакции.

В последние годы внимание было обращено на роль дендритных клеток в процессе формирования гранулемы. Дендритные клетки относят к числу антиген представляющих клеток, они играют центральную роль в инициации первичного иммунного ответа. Однако их роль в формировании гранулематозной воспалительной реакции остается мало изученной областью иммунитета при туберкулезе. Tomoyoshi Tsuchiya et al. (2003) на модели экспериментально вызванного туберкулеза у крыс исследовали участие дендритных клеток в образовании гранулемы. Плеоморфные клетки в большом количестве аккумулируются на границе образовавшейся гранулемы. На мембране клеток экспрессированы молекулы большого комплекса гистосовместимости (МНС II класс), к которым относят В7-1 и В7-2, а также специфические маркеры «моноцит / макрофаг». Функциональная роль этих клеток проявляется в их влиянии на противовоспалительную активность лимфоцитов. В частности, этот биологический эффект достигается за счет экспрессии пептида BCG. Эти данные проливают новый свет не только на участие дендритных клеток в образовании гранулемы, но раскрывают новые механизмы межклеточного

взаимодействия. Получены также новые данные регулирования иммунологической активности Т-лимфоцитов и их участия в формировании гранулемы как гиперчувствительной реакции замедленного типа, возникающей в ответ на колонизацию *M. tuberculosis*. Следующий этап исследования – установление роли дендритных клеток в формировании туберкулезной гранулемы у человека.

В фокусе современных исследований находится также установление роли нейтрофилов в формировании противотуберкулезного иммунитета. Активация циркулирующих полиморфонуклеаров, полученных от больных с активными формами туберкулеза, ассоциируется с индуцированным апоптозом. Природу этих изменений изучала группа Mercedes Aleman et al. (2002). Авторы установили изменения в экспрессии CD11b, CD16. Биологические эффекты *M. tuberculosis* проявляются в ускоренном апоптозе полиморфонуклеарных клеток. Необходимо подчеркнуть, что ускоренный апоптоз можно наблюдать со стороны других клеток, в частности макрофагов, gdT-лимфоцитов, что также связывают с процессом колонизации микобактерий туберкулеза.

Однако следует признать, что наибольшая научная информация накоплена по изучению роли лимфоцитов и макрофагов в формировании иммунитета при туберкулезе. Межклеточное взаимодействие между Т-лимфоцитами и макрофагами играет важную роль в формировании гранулемы и противоинфекционной защиты при колонизации *Mycobacterium tuberculosis*. Формирование эффективной иммунологической защиты зависит от клеточного взаимодействия, что определено в виде клеточного иммунитета. Предпосылками к активному научному исследованию роли Т-лимфоцитов в