ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив 14
Список сокращений и условных обозначений. 15
Важнейшие пульмонологические термины 18

ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ФТИЗИАТРИИ

Глава 1. Краткий исторический очерк учения о туберкулезе. 23

Глава 2. Этиология туберкулеза 44
2.1. Видовая принадлежность микобактерий туберкулеза (таксономия). 44
2.2. Биохимические свойства 48
2.3. Морфология и тинкториальные свойства 49
2.4. Физиологические свойства 52
2.5. Генетическая характеристика 53
2.6. Антигенная структура. 55
2.7. Устойчивость к внешним факторам 56
2.8. Изменчивость 57

Глава 3. Патогенез и патоморфология туберкулеза 60
3.1. Патогенез 60
3.2. Иммунопатогенез 63
3.3. Патоморфология 72

Глава 4. Эпидемиология туберкулеза 77
4.1. Источники инфекции 77
4.2. Пути и механизмы передачи инфекции 78
4.3. Инфекционный процесс 80
4.4. Основные эпидемиологические показатели 82

Глава 5. Методы обследования больного туберкулезом 89
5.1. Клинические методы исследования 90
5.1.1. Сбор жалоб 91
5.1.2. Анамнез заболевания. 97
5.1.3. Анамнез жизни 99
5.1.4. Объективное исследование. 101
5.2. Исследование периферической крови 108
5.2.1. Клинический анализ крови 108
5.2.2. Биохимическое исследование крови. 111
5.3. Микробиологические методы исследования 112
5.3.1. Микроскопия 112

5.3.2. Люминесцентная и светодиодная флюоресцентная микроскопия 114
5.3.3. Культуральные методы 115
5.3.4. Полимеразная цепная реакция 118
5.3.5. Методы определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза 119
5.4. Лучевые методы исследования 125
5.4.1. Цифровая малодозная флюорография 125
5.4.2. Рентгеноскопия 126
5.4.3. Рентгенография 127
5.4.4. Томография 139
5.4.5. Компьютерная томография 140
5.4.6. Рентгеноконтрастные методы 143
5.4.7. Радионуклидные методы 143
5.4.8. Ультразвуковое исследование 145
5.5. Инструментальные методы исследования 147
5.5.1. Бронхоскопия 147
5.5.2. Биопсия 149
5.5.3. Торакоскопия 151
5.5.4. Медиастиноскопия 151
5.6. Цитологические методы исследования 152
5.6.1. Цитологическое исследование мокроты 153
5.6.2. Цитологическое исследование материала биопсии 154
5.6.3. Цитологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа 155
5.7. Функциональные методы исследования легких 157
5.7.1. Спирометрия 157
5.7.2. Пикфлоуметрия 168
5.7.3. Бодиплетизмография 169
5.7.4. Пульсоксиметрия 170
5.7.5. Капнография (капнометрия) 173
5.7.6. Исследование газов крови и кислотно-щелочного равновесия 174
5.8. Туберкулинодиагностика 177
5.8.1. Реакции на введение туберкулина 178
5.8.2. Чувствительность организма человека к туберкулину 180
5.8.3. Проба Коха 180
5.8.4. Проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами сухого очищенного туберкулина Линниковой 181
5.8.5. Поствакцинальный иммунитет (поствакцинальная аллергия) 183

5.8.6. Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (внутрикожная аллергическая проба с препаратом Диаскинтест®) 184
5.8.7. Побочные действия туберкулиновых проб и противопоказания 186
5.9. Иммунологические методы исследования 187

Глава 6. Выявление больных туберкулезом 191
6.1. Основные методы выявления туберкулеза 191
6.1.1. Лучевая диагностика 192
6.1.2. Микробиологическая диагностика 193
6.1.3. Туберкулинодиагностика 195
6.2. Группы впервые выявленных больных 197
6.3. Группы повышенного риска заболевания туберкулезом 198
6.4. Алгоритм обследования на выявление туберкулеза 199
6.5. Определение активности туберкулезного процесса 210

Глава 7. Лечение туберкулеза 213
7.1. Гигиенический и диетический режим 213
7.1.1. Лечебный и двигательный режим 213
7.1.2. Лечебное питание 215
7.2. Противотуберкулезные препараты 222
7.2.1. Противотуберкулезные препараты первого ряда 225
7.2.2. Противотуберкулезные препараты второго ряда 229
7.3. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза 238
7.4. Химиотерапия туберкулеза 244
7.4.1. Основные принципы химиотерапии больных туберкулезом 244
7.4.2. Режимы химиотерапии больных туберкулезом 246
7.5. Побочное действие противотуберкулезных препаратов 253
7.5.1. Формы побочных эффектов противотуберкулезных препаратов 253
7.5.2. Клинические проявления и методы устранения побочных реакций на отдельные противотуберкулезные препараты 261
7.6. Патогенетическое лечение больных туберкулезом 276
7.6.1. Дезинтоксикационная терапия 277
7.6.2. Гормонотерапия 278
7.6.3. Иммуномодулирующая терапия 279
7.6.4. Метаболитная терапия 282
7.6.5. Стимуляторы репаративных процессов 283
7.6.6. Физиотерапия 285

7.7. Коллапсотерапия 286
7.7.1. Искусственный (лечебный) пневмоторакс 286
7.7.2. Пневмоперитонеум 293
7.7.3. Клапанная бронхоблокация 297
7.8. Хирургическое лечение больных туберкулезом легких 298
7.8.1. Виды оперативных вмешательств при туберкулезе органов дыхания 300
7.8.2. Виды оперативных вмешательств при внелегочном туберкулезе 309
7.9. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение . . .313

Глава 8. Профилактика туберкулеза 314
8.1. Противотуберкулезная вакцинация 315
8.2. Химиопрофилактика (превентивное лечение) туберкулеза 325

Глава 9. Противотуберкулезная служба России 329
9.1. Организация оказания медицинской помощи больным туберкулезом 329
9.2. Противотуберкулезный диспансер 336
9.3. Группы диспансерного наблюдения контингентов в противотуберкулезных учреждениях 339
9.4. Эпидемический очаг 341
9.5. Дезинфекция 359
9.5.1. Текущая дезинфекция 359
9.5.2. Заключительная дезинфекция 361
9.6. Профилактические мероприятия в противотуберкулезных учреждениях 362

Тестовые вопросы к части I 365

ЧАСТЬ II. ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ФТИЗИАТРИИ

Глава 10. Клиническая классификация туберкулеза 375
10.1. Особенности кодирования туберкулеза по Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра 375
10.2. Классификация туберкулеза 378
10.3. Формулировка диагноза у больного туберкулезом 381

Глава 11. Туберкулезная инфекция первичного периода 386
11.1. Латентная туберкулезная инфекция 386

Глава 12. Туберкулезная интоксикация у детей и подростков 388
12.1. Патогенез и патоморфология 388

12.2. Клиническая картина и диагностика. 389
12.3. Рентгенологическая картина. 391

Глава 13. Туберкулез органов дыхания 392
13.1. Первичный туберкулезный комплекс 392
13.1.1. Патогенез и патоморфология. 392
13.1.2. Клиническая картина и диагностика 393
13.1.3. Рентгенологическая картина 395
13.2. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. 398
13.2.1. Анатомия внутригрудных лимфатических узлов 398
13.2.2. Патогенез, патоморфология. 398
13.2.3. Клиническая картина и диагностика 399
13.2.4. Рентгенологическая картина 401
13.3. Диссеминированный туберкулез 404
13.3.1. Патогенез и патоморфология. 405
13.3.2. Клиническая картина и диагностика 409
13.3.3. Рентгенологическая картина 415
13.4. Очаговый туберкулез легких 419
13.4.1. Патогенез и патоморфология. 419
13.4.2. Клиническая картина и диагностика 422
13.4.3. Рентгенологическая картина 423
13.5. Инфильтративный туберкулез легких. 425
13.5.1. Патогенез и патоморфология. 425
13.5.2. Клиническая картина и диагностика 426
13.5.3. Рентгенологическая картина 428
13.6. Казеозная пневмония. 432
13.6.1. Патогенез и патоморфология. 432
13.6.2. Клиническая картина и диагностика 433
13.6.3. Рентгенологическая картина 435
13.7. Туберкулема легких 436
13.7.1. Патогенез и патоморфология. 437
13.7.2. Клиническая картина и диагностика 438
13.7.3. Рентгенологическая картина 438
13.8. Кавернозный туберкулез легких. 441
13.8.1. Патогенез и патоморфология. 441
13.8.2. Клиническая картина и диагностика 441
13.8.3. Рентгенологическая картина 443
13.9. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких 443
13.9.1. Патогенез и патоморфология. 443
13.9.2. Клиническая картина и диагностика 444
13.9.3. Рентгенологическая картина 446

13.10. Цирротический туберкулез легких 447
13.10.1. Патогенез и патоморфология 447
13.10.2. Клиническая картина и диагностика 447
13.10.3. Рентгенологическая картина 449
13.11. Туберкулезный плеврит 450
13.11.1. Патогенез и патоморфология 450
13.11.2. Сухой (фибринозный) плеврит 451
13.11.3. Экссудативный плеврит 453
13.11.4. Аллергический плеврит 455
13.11.5. Перифокальный плеврит 455
13.11.6. Туберкулез плевры 456
13.11.7. Гнойный туберкулезный плеврит (эмпиема плевры) 460
13.11.8. Диагностика 461
13.12. Туберкулез бронхов и трахеи 465
13.12.1. Патогенез и патоморфология 465
13.12.2. Клиническая картина и диагностика 466
13.12.3. Рентгенологическая картина 467
13.13. Туберкулез органов дыхания, комбинированный с пылевыми профессиональными заболеваниями легких (кониотуберкулез) 467
13.13.1. Патогенез и патоморфология 468
13.13.2. Клиническая картина и диагностика 468
13.13.3. Рентгенологическая картина 469

Глава 14. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких 471
14.1. Дифференциальная диагностика туберкулезной интоксикации 471
14.2. Дифференциальная диагностика туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов 473
14.3. Дифференциальная диагностика первичного туберкулезного комплекса 477
14.4. Дифференциальная диагностика милиарного и диссеминированного туберкулеза легких 480
14.5. Дифференциальная диагностика очагового туберкулеза легких 484
14.6. Дифференциальная диагностика инфильтративного туберкулеза легких 487
14.7. Дифференциальная диагностика казеозной пневмонии 490
14.8. Дифференциальная диагностика туберкулемы легких 491
14.9. Дифференциальная диагностика кавернозного и фиброзно-кавернозного туберкулеза 495

14.10. Дифференциальная диагностика цирротического туберкулеза легких 499
14.11. Дифференциальная диагностика туберкулезного плеврита 501
14.12. Дифференциальная диагностика туберкулеза верхних дыхательных путей 505

Глава 15. Осложнения туберкулеза органов дыхания 506
15.1. Инфекционно-токсический шок 506
15.1.1. Патогенез 507
15.1.2. Клиническая картина 512
15.1.3. Лечение 513
15.2. Кровохарканье и легочное кровотечение 517
15.2.1. Этиология и патогенез 517
15.2.2. Клиническая картина 520
15.2.3. Диагностика 521
15.2.4. Лечение 521
15.3. Спонтанный пневмоторакс 523
15.3.1. Этиология и патогенез 524
15.3.2. Клиническая картина 526
15.3.3. Диагностика 527
15.3.4. Лечение 529
15.4. Легочное сердце 531
15.4.1. Патогенез 531
15.4.2. Клиническая картина 532
15.4.3. Лечение 532
15.5. Амилоидоз внутренних органов 533
15.5.1. Клиническая картина 535
15.5.2. Лечение 535
15.6. Дыхательная недостаточность 536
15.6.1. Классификация 536
15.6.2. Клиническая картина 539
15.6.3. Диагностика 541
15.6.4. Лечение 541

Глава 16. Туберкулез других органов и систем 542
16.1. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы 542
16.1.1. Патогенез и патоморфология 543
16.1.2. Клиническая картина 544
16.1.3. Диагностика 547
16.1.4. Лечение 548

16.2. Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов. 549
16.2.1. Патогенез и патоморфология 550
16.2.2. Клиническая картина 550
16.2.3. Диагностика 553
16.2.4. Лечение 553
16.3. Туберкулез костей и суставов 554
16.3.1. Патогенез и патоморфология 554
16.3.2. Клиническая картина 555
16.3.3. Рентгенологическая картина 558
16.3.4. Диагностика 561
16.3.5. Исходы костно-суставного туберкулеза 562
16.3.6. Лечение 563
16.4. Туберкулез мочевых и половых органов 563
16.4.1. Туберкулез почек 563
16.4.2. Туберкулез мочевых путей 567
16.4.3. Туберкулез мужских половых органов 569
16.4.4. Туберкулез женских половых органов 570
16.5. Туберкулез глаз 571
16.5.1. Клинические формы туберкулеза глаз 572
16.5.2. Диагностика 573
16.5.3. Лечение 573
16.6. Туберкулезный перикардит 573
16.6.1. Клиническая картина 574
16.6.2. Диагностика 575
16.6.3. Лечение 576
16.7. Туберкулез органов эндокринной системы 577
16.7.1. Туберкулез надпочечников 578
16.7.2. Туберкулез щитовидной железы 579
16.7.3. Туберкулез гипоталамуса и гипофиза 580
16.8. Туберкулез кожи 581
16.8.1. Патогенез и патоморфология 581
16.8.2. Клиническая картина 581
16.8.3. Диагностика 587
16.8.4. Лечение 587

Глава 17. Туберкулез челюстно-лицевой области 588
17.1. Туберкулез слизистой оболочки рта 588
17.1.1. Патогенез и патоморфология 589
17.1.2. Клиническая картина 590
17.1.3. Диагностика 592

17.2. Туберкулез миндалин и глотки 593
17.2.1. Патогенез и патоморфология 593
17.2.2. Клиническая картина 593
17.2.3. Диагностика 593
17.3. Туберкулез костей и суставов челюстно-лицевой области 594
17.3.1. Патогенез и патоморфология 594
17.3.2. Туберкулез лобной кости 594
17.3.3. Туберкулез скуловой кости 595
17.3.4. Туберкулез челюстей 595
17.3.5. Диагностика 598
17.4. Туберкулез периферических лимфатических узлов 599
17.4.1. Патогенез и патоморфология 599
17.4.2. Клиническая картина 599
17.4.3. Рентгенологическая картина 600
17.4.4. Диагностика 600
17.5. Туберкулез слюнных желез 601
17.5.1. Патогенез и патоморфология 601
17.5.2. Клиническая картина 601
17.5.3. Рентгенологическая картина 601
17.5.4. Диагностика 602
17.6. Проявления ВИЧ-инфекции в полости рта у больных туберкулезом 603
17.7. Лечение туберкулеза челюстно-лицевой области 604
17.7.1. Местное лечение туберкулеза слизистой оболочки рта 605
17.7.2. Местное лечение туберкулеза костей и суставов лицевой области 605
17.7.3. Лечение больных туберкулезным паротитом 605
17.8. Особенности оказания стоматологической помощи больным туберкулезом легких 606
17.8.1. Профилактика. 607
17.8.2. Меры противоинфекционной защиты в стоматологических лечебных учреждениях 607
17.8.3. Гигиенические мероприятия 608
17.8.4. Индивидуальные меры предосторожности 609

Глава 18. Дифференциальная диагностика внелегочного туберкулеза. 610
18.1. Дифференциальная диагностика туберкулеза мозговых оболочек и центральной нервной системы 610
18.2. Дифференциальная диагностика туберкулеза кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов. 612

18.3. Дифференциальная диагностика туберкулеза костей и суставов 613
18.4. Дифференциальная диагностика туберкулеза мочевых и половых органов 616
18.5. Дифференциальная диагностика туберкулеза глаз 618
18.6. Дифференциальная диагностика туберкулеза периферических лимфатических узлов 619

Глава 19. Туберкулез при особых клинических ситуациях и в сочетании с коморбидными заболеваниями 621
19.1. Туберкулез и материнство 621
19.1.1. Врожденный туберкулез 622
19.1.2. Лечение беременных 624
19.1.3. Лечение женщин, кормящих детей грудным молоком 628
19.1.4. Лечение женщин, принимающих пероральные контрацептивы 628
19.2. Туберкулез у лиц пожилого и старческого возраста 628
19.2.1. Диагностика 629
19.2.2. Лечение 630
19.3. Туберкулез в сочетании с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких и бронхов 630
19.3.1. Внебольничная пневмония 631
19.3.2. Нозокомиальная (внутрибольничная) пневмония 632
19.3.3. Хронический простой (необструктивный) бронхит 632
19.3.4. Хроническая обструктивная болезнь легких 633
19.4. Туберкулез в сочетании с сахарным диабетом 640
19.4.1. Клиническая картина и диагностика 641
19.4.2. Лечение 643
19.5. Туберкулез в сочетании с болезнями желудочно-кишечного тракта 643
19.5.1. Клиническая картина и диагностика 644
19.5.2. Лечение 645
19.6. Туберкулез в сочетании с алкоголизмом и наркоманией 646
19.6.1. Особенности патогенеза и клинической картины 646
19.6.2. Лечение 647
19.7. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией 648
19.7.1. Эпидемиология 649
19.7.2. Патогенез и патоморфология 650
19.7.3. Классификация и клиническая картина 653
19.7.4. Диагностика 660
19.7.5. Лечение 662

19.8. Туберкулез в сочетании с COVID-19 663
19.8.1. Эпидемиология 664
19.8.2. Клиническая картина 664
19.8.3. Диагностика 665
19.8.4. Лечение 668

Тестовые вопросы к части II 669
Рекомендуемая литература 677
Предметный указатель 679

Часть I

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ФТИЗИАТРИИ

Глава 2
ЭТИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

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

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

Mycobacterium tuberculosis complex (комплекс МБТ) — это группа микроорганизмов рода *Mycobacterium*, вызывающих специфические туберкулезные поражения органов и тканей.

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) — это патогенные или условно-патогенные представители рода *Mycobacterium*, способные вызывать у человека заболевания, например, лепру, микобактериозы.

Пациент с рецидивом туберкулеза — это пациент, у которого предыдущий курс химиотерапии туберкулеза был завершен эффективно, а затем был зарегистрирован повторный эпизод заболевания.

2.1. ВИДОВАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА (ТАКСОНОМИЯ)

В соответствии с современной классификацией микроорганизм *Mycobacterium tuberculosis*, открытый в 1882 г. Робертом Кохом, относят к истинным бактериям:

- домен *Bacteria*;
- тип *Actynobacteria*;
- порядок *Actinomycetales*;
- семейство *Mycobacteriaceae*;

- род *Mycobacterium*;
- вид *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*).

Большинство видов микобактерий относят к сапрофитным микробам.

Группа облигатных паразитов среди микобактерий численно незначительна и представлена 8 видами, которые при попадании в ткани организма человека вызывают воспаление в виде специфической туберкулезной гранулемы. Эти виды образуют группу *Mycobacterium tuberculosis complex*, **МБТ-комплекс** (**рис. 2.1**).

- *M. tuberculosis humanus (M. tuberculosis)* — человеческий вид, вызывающий 85–90% всех случаев туберкулеза у людей.
- *M. tuberculosis bovines (M. bovis)* — бычий вид, вызывающий заболевание у копытных животных, передающийся через выделения и мясо домашнего скота и составляющий 10–15% случаев туберкулеза у человека. Исходно устойчив к ПТП пиразинамиду.
- *M. tuberculosis bovines BCG (M. bovis BCG)* — вид вакцинного штамма БЦЖ.
- *M. tuberculosis africanum (M. africanum)* — африканский вид, вызывающий до 90% случаев заболевания у населения Южной Африки, исходно устойчив к ПТП тиоацетазону.
- *M. tuberculosis microti (M. microti)* — мышиный вид, вызывающий заболевание у полевых мышей и в редких случаях у человека.
- *M. tuberculosis typhus canettii (M. canettii)* — вид, вызывающий заболевание у собак и в редких случаях у человека.
- *M. tuberculosis typhus caprae (M. caprae)* — вид, вызывающий заболевание у диких млекопитающих (волки, лисы и др.) и в редких случаях у человека.
- *M. tuberculosis typhus pinnipedii (M. pinnipedii)* — вид, вызывающий заболевание у морских млекопитающих (тюленей) и редко у человека.
- *M. tuberculosis orygis (M. orygis)* — вид, вызывающий заболевания у ориксов, носорогов, молочного скота, макак-резусов и человека.
- *M. tuberculosis mungi (M. mungi)* — вид, вызывающий заболевания у полосатых мангустов и в редких случаях у человека.
- *M. tuberculosis suricattae (M. suricattae)* — вид, вызывающий заболевания у сурикатов и в редких случаях у человека.

Общими свойствами *Mycobacterium tuberculosis complex* являются их неподвижность, медленный рост на плотных средах (>2 нед), специфическое строение клеточной стенки и отсутствие пигментообразования. У представителей МБТ-комплекса отмечается чрезвычайно высокое сходство на уровне ДНК (идентичность последовательности составляет у видов >99%) и наличие в ДНК вставочной последовательности 6110 (IS6110), отсутствующей у других видов МБТ.

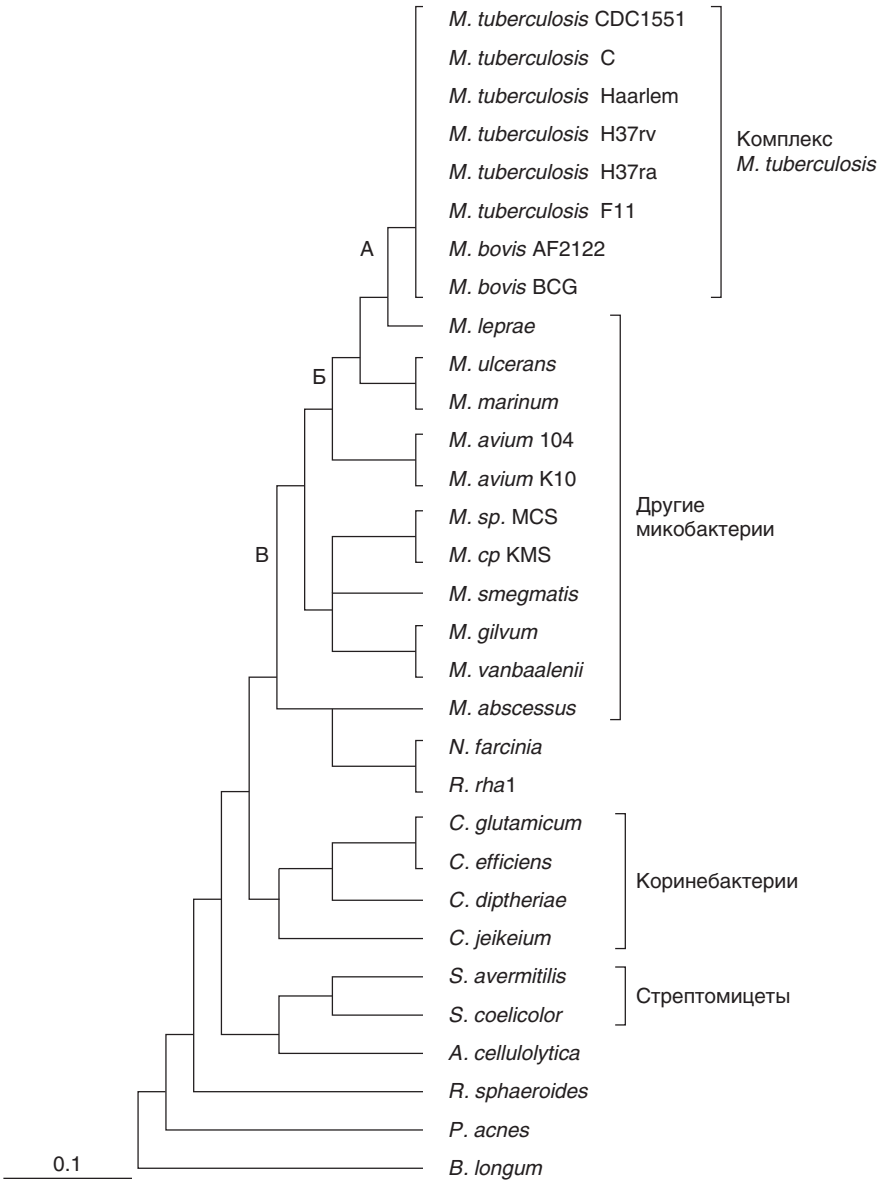


Рис. 2.1. Виды микобактерий туберкулеза

Основные видовые признаки МБТ — патогенность и вирулентность.

- **Патогенность** — способность возбудителя жить и размножаться в тканях живого организма и вызывать специфические ответные гранулематозные морфологические реакции, приводящие к определенной специфической нозологической форме патологии — туберкулезу.
- **Вирулентность** проявляется прежде всего в интенсивности размножения возбудителя и его активности в вызывании специфического поражения тканей и органов макроорганизма, а также вызывании иммунологических реакций и формирования специфического иммунитета.

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

Слабопатогенные и слабовирулентные *M. bovis BCG* (вакцинный штамм БЦЖ) вызывают в тканях минимальные специфические реакции, быстро разрушаются и выделяются из организма. В то же время они обусловливают иммунологическую перестройку и формируют специфический поствакцинальный иммунитет.

Важное отличие маловирулентных и слабопатогенных МБТ — их отношение к фагоцитозу макрофагами макроорганизма. Эти МБТ после размножения захватываются макрофагами и быстро разрушаются. Очаги, вызванные этими микобактериями, подвергаются рассасыванию.

Наиболее распространенный возбудитель туберкулеза у человека (92% случаев) — *M. tuberculosis*. *M. bovis* и *M. africanum* вызывают развитие туберкулеза у человека примерно в 5 и 3% случаев соответственно. Другие МБТ вызывают заболевания у человека в единичных случаях.

К микобактериям, **абсолютно патогенным для человека**, относят *Mycobacterium leprae* — возбудитель лепры, не растущий на питательных средах.

К **НТМБ** относят также условно-патогенные возбудители **микобактериоза**. Эти микобактерии обладают естественной устойчивостью к большинству ПТП. Всего их насчитывают более 50 видов. По своим морфологическим свойствам они не отличаются от МБТ, но являются самостоятельными видами микобактерий. НТМБ широко распространены в окружающей среде, что способствует инфицированию человека.

В настоящее время по классификации Раньена (Runyon, 1959) выделяют **4 группы НТМБ**.

- **Группа 1** — фотохромогенные, образующие пигмент после экспозиции на свету. К ним относят *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*.
- **Группа 2** — скотохромогенные, образующие пигмент желто-оранжевого цвета в темноте. Это самая большая группа среди НТМБ (60–70%), включающая *M. scrofulaceum*, *M. xnopi*, *M. szulgal*, *M. gordone*, *M. aquae*.

- **Группа 3** — нефотохромогенные, не образующие пигмент. К ним относят *M. avium complex* (МАС — *M. avium*, *M. inracellulare*, *M. paratuberculosis* и *M. silvaticum*), *M. bathey*, *M. malmoense*, *M. ulcerans*, *M. heamophilum*, *M. smegmatis*, *M. nonchromogenicum*.
- **Группа 4** — быстрорастущие (в течение 3–5 дней). Это *M. fortuitum complex* (*M. fortuitum* и *M. chelonae*), *M. abscessus*.

Первые три группы отличаются тем, что на питательных средах растут медленно (в течение 1–12 нед), в то время как четвертая — в течение 3–5 дней.

Клиническая важность микобактериальных инфекций постоянно возрастает. Это прежде всего связано с высокой инфицированностью населения НТМБ. В таких условиях возникновение заболевания связано с развитием вторичных иммунодефицитных состояний и распространением ВИЧ-инфекции. В России в настоящее время среди НТМБ в качестве возбудителей заболеваний человека наиболее часто встречаются *M. avium complex* и *M. fortuitum complex*, а крайне редко — *M. kansasii* и *M. scrofulaceum*. Важность инфицирования организма человека некоторыми видами НТМБ в настоящее время определяется тем, что их генетическая структура соответствует таковой у *M. bovis BCG*, в связи с чем существует перекрестная чувствительность при внутрикожной пробе с АТР (Диаскинтестом♠).

2.2. БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Химический состав МБТ сложен и своеобразен. Клеточная стенка МБТ организована в несколько слоев и является одной из самых сложных среди всех прокариот. В состав входят вода (85,9%), белки, углеводы, липиды и минеральные соли.

Липиды составляют 10–40% сухого вещества. Из липидных фракций наиболее активна фосфатидная, вызывающая в интактном организме морской свинки специфическую тканевую гранулематозную реакцию с образованием эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова–Лангханса.

Главные гликопептиды — сульфопептиды, фосфатидилинозитолманнозиды, микозиды и арабинолипиды (трегалоза-6,6-димиколат).

Белки представлены туберкулопротеинами, на них приходится 56% сухого вещества МБТ. В состав туберкулопротеинов входят почти все известные аминокислоты.

Минеральные вещества (кальций, фосфор, магний, калий, железо, цинк и марганец) в виде различных соединений составляют около 6%.

Отличительные свойства МБТ — **кислото-** и **спиртоустойчивость**, которые проявляются в способности сохранять окраску карболовым фуксином даже при интенсивном обесцвечивании кислотами, спиртами и щелочами

в высокой концентрации. Эти свойства обусловлены значительным содержанием в клеточных стенках микобактерий **высокомолекулярной жирной миколовой кислоты** ($C_{88}H_{176}O_4$), **липидов** и **восков**.

2.3. МОРФОЛОГИЯ И ТИНКТОРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА

МБТ являются аэрофилами (аэробные организмы) и мезофилами (диапазон температур 37–42 °С) с высоким содержанием гуанина и цитозина в молекуле ДНК. Однако в процессе жизнедеятельности в неблагоприятных условиях метаболизм МБТ может измениться, а клетки могут трансформироваться в микроаэрофилы и даже стать анаэробами.

МБТ — грамположительные прямые или слегка изогнутые неподвижные палочки, патогенные для человека и многих видов животных. Наиболее восприимчивы к заражению морские свинки. По форме МБТ напоминают палочки длиной 1–10 мкм (чаще 1–4 мкм), шириной 0,2–0,7 мкм; по виду они могут быть гомогенными или зернистыми со слегка загнутыми краями.

Электронно-микроскопические исследования МБТ позволили дифференцировать в них микрокапсулу, многослойную клеточную мембрану, цитоплазму с органеллами (гранулы, вакуоли, рибосомы) и ядерную субстанцию — нуклеоид (**рис. 2.2**).

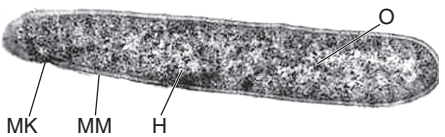


Рис. 2.2. Электронограмма, увеличение ×20 000. Ультраструктура микобактерии туберкулеза: МК — микрокапсула, ММ — многослойная клеточная мембрана, Н — нуклеоид, О — органеллы (Ерохин В.В.)

Снаружи вся МБТ покрыта полисахаридным капсулоподобным материалом, на котором закреплено большинство антигенов и который обеспечивает взаимодействие с другими бактериями и клетками человека.

Микрокапсула состоит из полисахаридов и играет важную роль в жизнедеятельности МБТ, в том числе придает им устойчивость к неблагоприятным воздействиям внешней среды.

Толстая клеточная стенка, насыщенная липидами, ограничивает клетку снаружи, обеспечивая механическую и осмотическую защиту (**рис. 2.3**, **цветная вклейка**).

Клеточная стенка состоит из **четырех слоев**, которые обусловливают склеивание МБТ и оказывают токсическое действие на макрофаги

при фагоцитозе. Высоковирулентные штаммы МБТ на твердых питательных средах образуют культуры в виде кос и жгутов (**рис. 2.4**, **цветная вклейка**). Микобактерии имеют особую клеточную стенку, в составе которой присутствуют специфические соединения: внешние липиды, миколовые кислоты, липоарабиноманнан, маннозиды, полисахариды и пептидогликан.

Первый (внутренний) слой образован пептидогликаном **муреином**, который служит каркасом клеточной стенки и отвечает за осмотическую защиту клетки. Снаружи от пептидогликана располагается слой полисахаридов, представленный арабиногалактанами. Полисахаридный слой изнутри связан с пептидогликаном, а снаружи – с миколовыми кислотами.

- **Миколовые кислоты** образуют подобие палисада, определяя восковидность структуры. Они не только фиксированы в каркасе клеточной стенки, но и присутствуют в виде свободных гликолипидов-сульфолипидов (сульфатидов) и корд-фактора. Гены их метаболизма занимают более 20% генома МБТ. **Воск и корд-фактор (фактор вирулентности). Корд-фактор** (от англ. cord — веревка), или **фактор вирулентности**, расположен в клеточной стенке в виде монослоя и состоит на 70% из миколовой кислоты и на 30% из углевода (трегалозы). Корд-фактор в вирулентных культурах, выращенных на искусственных питательных средах, обеспечивает «разветвленный» вид роста («жгуты»). С ним связывают устойчивость МБТ к воздействию растворов кислот, щелочей и спирта, а также развитие воспалительных и некротических изменений в клетках и тканях органов.
- **Слой внешних липидов называют микозидами (специфическими воскам), определяющими антигенные свойства микобактерий. Гликолипиды** (микозиды) структурно и функционально напоминают липополисахариды наружной мембраны грамотрицательных бактерий, но лишены их агрессивности. Тем не менее они токсичны и, подобно корд-фактору и сульфатидам, вызывают образование гранулем.

Липоарабиноманнан заякорен закреплен на цитоплазматической мембране, пронизывает клеточную стенку и выходит на ее поверхность. Он представляет собой гетерогенную смесь высокомолекулярных липополисахаридов, углеводным компонентом которых служат разветвленные полимеры арабинозы и маннозы, а липидная часть состоит из диацилглицерольных производных пальмитиновой и туберкуло-стеариновой кислот. Особенности терминального фрагмента липоарабиноманнана (прежде всего его маннозные радикалы — кэпы) существенно влияют на взаимоотношения микобактерий с макрофагами, вмешиваясь в патогенез туберкулезного процесса. Клеточная стенка пронизана порами, обеспечивающими транспорт веществ.

Высокое содержание липидов определяет спиртоустойчивость, щелочеустойчивость и кислотоустойчивость микобактерий, а также высокую гидрофобность клетки в целом, затрудняет окрашивание микобактерий обычными методами, обусловливает вирулентность и длительную сохраняемость микобактерий в окружающей среде. Кроме того, липиды экранируют бактериальную клетку, подавляют фагоцитоз, блокируют активность клеточных ферментов, а терминальные фрагменты липоарабиноманнана подавляют активацию Т-лимфоцитов и лейкоцитов.

Согласно современным представлениям, в состав цитоплазматической мембраны, расположенной под клеточной стенкой, входят липопротеидные комплексы. С мембраной связаны ферментные системы, в частности, окислительно-восстановительные. В цитоплазматической мембране осуществляются процессы, обусловливающие специфичность реакций микобактериальной клетки на факторы окружающей среды.

Цитоплазматическая мембрана МБТ путем инвагинации в цитоплазму формирует внутрицитоплазматическую мембранную систему, или мезосому.

Мезосомы считаются полифункциональными структурами, с ними связана локализация многих ферментных систем, они участвуют в синтезе материала клеточной стенки, выполняют роль посредника между ядром и цитоплазмой. Согласно одному из исследований (Кац Л.Н., Волк А.В., 1974), отмечено слабое развитие или отсутствие мезосом у авирулентных штаммов МБТ и их L-форм.

Цитоплазма МБТ состоит из гранул и вакуолей различной величины. Основная часть мелкогранулярных включений представлена рибосомами, на которых синтезируется специфический белок.

Белки состоят из туберкулопротеинов, составляющих 56% сухого вещества МБТ. В их состав входят почти все известные аминокислоты. Особую известность получил комплекс «антиген 85». Он состоит из трех близкородственных белков, относимых к числу сильных индукторов иммунного ответа против *M. tuberculosis*. Данный комплекс выполняет функцию фермента, соединяющего миколовые кислоты с трегалозой. Они являются основными носителями антигенных свойств микобактерий, высокотоксичные. Вызывают формирование ГЗТ.

Полисахариды составляют до 15% сухой массы клетки. Являются гаптенами. Липиды составляют до 40% сухой массы клеток. Обнаружено три фракции липидов: фосфатидная (растворимая в эфире), жировая (растворимая в эфире и ацетоне), восковая (растворимая в эфире и хлороформе). Липиды представлены миколовой, фтионовой, масляной, пальмитиновой, туберкулостеариновой кислотами.

Ядерная субстанция МБТ определяет специфические свойства клетки, важнейшие из которых — синтез белка и передача наследственных признаков потомству.

Для нормального развития МБТ нуждаются в кислороде, поэтому их относят к аэробам, однако есть сведения о том, что некоторые виды МБТ можно рассматривать как факультативные анаэробы. Потребление кислорода микробной клеткой связано с окислительно-восстановительными процессами и высоким уровнем синтеза аденозинтрифосфорной кислоты. При формировании гранулем размножение МБТ в них замедляется из-за снижения парциального давления кислорода (pO_2).

2.4. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Размножение МБТ происходит путем **простого деления** клетки. При электронно-микроскопическом исследовании установлено, что деление начинается с двустороннего вдавления цитоплазматической мембраны в цитоплазму. При соединении этих перегородок образуются две дочерние особи.

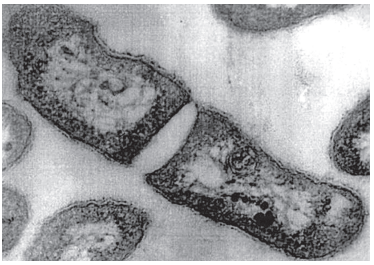


Рис. 2.5. Электронограмма, увеличение ×50 000. Микобактерия туберкулеза в стадии поперечного деления (Ерохин В.В.)

Цикл простого деления материнской клетки на две дочерние занимает от 13–14 до 18–24 ч. Микроскопически видимый рост микроколоний на жидких средах можно обнаружить на 5–7-й день, видимый рост колоний на поверхности твердой среды — на 12–20-й день (**рис. 2.5**).

Известен более сложный цикл деления — **почкование**. На определенном этапе крупное гранулярное образование на одном из полюсов клетки, окруженное небольшой частью цитоплазмы, начинает перемещаться к периферии клетки, образуя выпуклость на поверхности клеточной мембраны. В дальнейшем бугорок увеличивается в размерах и отпочковывается от материнской клетки в виде образования кокковидной формы. Внутри этих форм происходит ряд превращений, в результате которых в них постепенно формируются обычные кислотоустойчивые палочки. Весь цикл размножения и воспроизводства продолжается примерно 7–9 сут.

Еще один из возможных способов размножения МБТ — **спорообразование**, что роднит их с актиномицетами. При этом процессе в цитоплазме клетки увеличиваются некоторые шаровидные структуры, имеющие вид зерен. Цитоплазма медленно исчезает, зерна освобождаются из клетки и могут в дальнейшем прорастать в новые особи. У МБТ выделены 2 гена образования спор (*sigF* и *whiB*), действующих в латентной фазе роста возбудителя.

2.5. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В 1998 г. полностью расшифрован геном МБТ. Он имеет длину 4 411 529 пар нуклеотидов, которые почти на 70% представлены гуанином и цитозином. Нуклеотид содержит 4000 генов, из них 60 кодируют компоненты рибонуклеиновой кислоты (РНК). Некоторые гены МБТ уникальны, в частности, гены *mtp40* и *mpb70*, которые используют для выявления МБТ с помощью ПЦР (**рис. 2.6**, **цветная вклейка**).

Геном МБТ радикально не отличается от других видов микобактерий. Он представлен кольцевой хромосомой (молекулярная масса генома *M. tuberculosis* H37Rv составляет $2{,}5 \times 10^9$ Да) и характеризуется высоким содержанием (65,6%) азотистых оснований гуанина и цитозина (содержание пар гуанина и цитозина более 50% характерно для грамположительных *Actinobacteria*); 98% генома составляют кодирующие последовательности.

Генетические исследования позволили выявить факторы вирулентности МБТ. Формирование вирулентного фенотипа *M. tuberculosis* определяют продукты генов, кодирующих уникальные компоненты клеточной стенки, которые обеспечивают синтез ферментов липогенезиса [поверхностные белки (Erp), белки-регуляторы метаболизма разветвленных жирных и миколовых кислот (Mas, Fad26, Fad28, FbpA, MmaA4, PcaA), транспортные белки и порины (MmpL7, OmpA)], а также образование гликолипидов (LAM), пептидогликанов и других метаболитов, подавляющих факторы иммунитета макроорганизма и способствующих липолизису (примером может служить синтез корд-фактора для разрушения клеточных структур организма человека и животных).

Выявление различий в геномах между патогенными и непатогенными штаммами помогло разработать диагностическую систему, позволяющую выявлять иммунные реакции, связанные с инфицированием патогенами комплекса МБТ. При этом для индукции иммунной реакции (выработки интерферона) применяют антигены, экскретирующиеся при участии системы ESX-1. На этом основаны квантифероновый тест и T-SPOT, а также кожная проба с АТР (Диаскинтест®).

Тождественность ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae* и *M. pinnipedii)* составляет 99,9%.

Расшифровка геномов разных видов микобактерий позволила выделить в геноме комплекса МБТ уникальную область — **RD1 (Region of Difference-1), отсутствующую у *M. bovis* и *M. bovis BCG***.

В дальнейшем было установлено, что данная область RD1 присутствует также у *M. leprae* и у ряда НТМБ (*M. kansasii* и *M. marinum, M. szulgai*).

В области RD1 кодируется синтез двух секреторных белков:

- ESAT-6 (от англ. Early Secreted Antigenic Target-6) — ранний секретируемый белок делеционного региона-6;
- CFP-10 (от англ. Culture Filtrate Protein-10) — белок фильтрата культуры делеционного региона-10.

Белки ESAT-6 (с молекулярной массой около 6 кДа) и CFP-10 (с молекулярной массой 10 кДа) определяют скорость размножения МБТ, степень вирулентных свойств и массивность развития специфических изменений в органах. При этом белок ESAT-6 проявляет усиливающие свойства в комплексе ESAT-6–CFP-10, который формирует длительный постинфекционный иммунный ответ.

В то же время область RD1 отсутствует не только у *M. bovis BCG* и *M. bovis*, но также у целой группы НТМБ, таких как *M. avium complex*, *M. fortuitum complex* (*M. fortuitum* и *M. chelonae*), *M. scrofulaceum*, *M. abscessus*, *M. gordone*, *M. malmoense*, *M. smegmatis*, *M. branderi*, *M. celatum*, *M. genavense*, *M. terrae*, *M. vaccae*.

При этом отсутствие области RD1, следовательно, отсутствие возможности синтеза секреторных белков ESAT-6 и CFP-10 в *M. bovis BCG*, позволяет проводить диагностику инфекционной и поствакцинальной чувствительности к туберкулину у детей и подростков. Однако при отсутствии области RD1 у большого числа НТМБ, широко распространенных во внешней среде, могут возникать существенные трудности в диагностике, особенно в регионах, где данные микобактерии широко распространены.

На основании этих белков в Российской Федерации разработан АТР — аллерген бактерий [туберкулезный рекомбинантный] (Диаскинтест♠), который при внутрикожной пробе позволяет проводить дифференциальную диагностику поствакцинальной и инфекционной аллергии у детей и подростков.

Генотипы микобактерий туберкулеза

Спейсеры (от англ. spacer — «разделитель») — участки некодирующей ДНК, расположенные между тандемно повторяющимися генами. Их функция заключается в обеспечении высокого уровня точности транскрипции в связанных генах.

- *Beijing* — очень неблагоприятная генетически родственная группа штаммов восточноазиатского семейства, наиболее часто встречаемая в России и в мире и характеризуемая потерей спейсеров 1–34 при сполиготипировании. *M. tuberculosis* этого генотипа более вирулентны, характеризуются быстрым ростом, вызывают большие гистопатологические изменения, при которых отмечается большая смертность.
- *Beijing-like* — неполный профиль *Beijing* в виде усеченного генотипа, в котором отсутствуют отдельные спейсеры.

- *Haarlem* характеризуется отсутствием при сполиготипировании спейсера 31, наиболее распространен в Северной Европе и Центральной Африке. К этому же семейству относят штаммы МБТ Haarlem 4, Ural, которые обнаружены в России в 2004–2005 гг. и для которых характерна потеря спейсеров 29–31.
- *T* отличается отсутствием спейсеров 33–36, чаще всего встречается среди современных штаммов *M. tuberculosis* и мало изучен.
- *LAM-латиноамериканское семейство* характеризуется отсутствием спейсеров 21–24, широко распространен в Средиземноморском регионе и странах Латинской Америки.
- *Microti*, *Rus 1*, *EA VNM 14* относят к редко встречаемым генотипам. Взаимосвязь всех этих генотипов с клиническими проявлениями туберкулеза изучена мало.

В России наиболее распространен штамм *M. tuberculosis* кластера *Beijing*; многочисленные исследования показали, что этот штамм обладает высокой трансмиссивностью и способностью к быстрому формированию лекарственной устойчивости к ПТП.

2.6. АНТИГЕННАЯ СТРУКТУРА

Видоспецифические антигены МБТ находятся в клеточной стенке. Они вызывают в организме развитие реакций клеточного иммунитета и антителообразование. Антигенными свойствами обладают белки, полисахариды и липиды.

В последнее время проводят интенсивные исследования по выделению и очистке различных антигенных компонентов МБТ с последующим испытанием их иммунологических свойств. Такие антигены могут быть получены как из фильтратов культур, так и из разрушенных разными способами микобактериальных клеток с помощью методов физико-химического воздействия или аффинной хроматографии на поли- или моноклональные антитела, либо с использованием генной инженерии.

Белки с молекулярной массой 45 000 и 48 000 кДа вызывают кожные реакции и стимулируют лимфоциты в культуре ткани у зараженных МБТ морских свинок.

Низкомолекулярные белки с молекулярной массой 10 000, 28 000–30 000 кДа, полученные из фильтратов культур МБТ, обладают туберкулиновой активностью, в то же время высокомолекулярные белки с молекулярной массой до 150 000 кДа могут вызывать ГЗТ и усиливать фагоцитоз макрофагов.

В серологических реакциях участвуют преимущественно полисахариды МБТ, главные из них — глюкан, маннан, арабиноманнан и арабино-

галактан. Липиды также обладают иммунологической активностью и обеспечивают в различных антигенных комплексах адъювантное действие. Фосфатидная фракция липидов вызывает специфическую тканевую реакцию с образованием в организме экспериментальных животных (морских свинок) эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова–Лангханса.

Антигенный компонент МБТ, индуцирующий формирование ГЗТ, — белки. Полисахариды и липиды таким действием не обладают. Однако гликолипиды клеточной стенки (мурамиллипептид, димиколат трегалозы) обладают мощным адъювантным действием, что широко используется для усиления иммунного ответа на слабоиммуногенные антигены или гаптены, в том числе на туберкулин (Литвинов В.И., 1989).

Антителообразование могут стимулировать и выявлять самые различные компоненты МБТ, но четкой закономерности при этом обнаружить не удается, поскольку антитела к разным антигенам микобактерий имеют неодинаковую динамику при туберкулезном процессе. Установлено, что концентрация антипротеиновых антител наиболее высока при прогрессирующем и хроническом течении туберкулезного процесса, а антиполисахаридных — при благоприятном.

2.7. УСТОЙЧИВОСТЬ К ВНЕШНИМ ФАКТОРАМ

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

В естественных условиях при отсутствии солнечного света МБТ могут сохранять свою жизненную способность в течение нескольких месяцев.

В высохшей мокроте они могут оставаться живыми до 1–1,5 лет (в жилом помещении), на страницах книг — до 10 мес.

В почве и воде МБТ остаются жизнеспособными около года, в уличной пыли — около месяца.

Они выдерживают процессы гниения и могут в течение 3–6 мес оставаться живыми в погребенных трупах.

В сыром молоке МБТ выживают 14–18 дней, скисание и пастеризация молока не ведут к их гибели.

В масле и сыре МБТ не погибают в течение 8–12 мес.

При прогревании молока они выдерживают нагревание при температуре 55–60 °С в течение 60 мин, нагревание при 70 °С — в течение 20 мин, кипячение убивает МБТ в течение нескольких минут.

Лиофилизированные и замороженные МБТ сохраняют жизнеспособность в течение 30 лет и более.

Сухой жар при 100 °С оказывает губительное действие на МБТ в течение 60 мин.

Особо высокой устойчивостью во внешней среде обладают формы МБТ в виде спор, сохраняющих жизнеспособность и способность к превращению в типичные клеточные формы в течение длительного времени.

Культура МБТ, облученная солнечным светом, погибает в течение 1,5 ч. Ультрафиолетовые лучи убивают МБТ через 2–3 мин.

При кипячении МБТ во влажной мокроте погибают в течение 5 мин, а в высушенной — только через 45 мин.

МБТ довольно устойчивы к действию ионизирующей радиации. Так, 36-часовое облучение рентгеновскими лучами культуры МБТ на питательной среде слабо действует на их жизнеспособность.

Ультразвуковые волны разрушают МБТ. Под действием электромагнитных волн с частотой колебаний 2000 кГц МБТ теряют способность размножаться.

Обычные дезинфекционные агенты слабо эффективны в отношении МБТ, которые устойчивы к кислотам, щелочам, спирту. Слабые растворы серной кислоты или 10–15% гидроксид натрия не убивают МБТ в течение 30 мин. Однако более длительное воздействие концентрированных растворов кислот оказывается для них губительным. 5% карболовая кислота и 5% формальдегид (Формалин♦) убивают МБТ в мокроте в течение 24 ч.

Надежной дезинфекции мокроты больных туберкулезом можно добиться при применении препаратов йода и хлора, обладающих высоким бактерицидным действием на МБТ. 2% раствор хлорной извести убивает МБТ в течение 24–48 ч. Более высокие концентрации препаратов хлора — 3–5% раствор хлорамина и 10–20% раствор хлорной извести — вызывают их гибель в течение нескольких часов.

2.8. ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Одно из характерных свойств МБТ — их способность изменять свою клеточную форму под воздействием внутренних факторов организма и факторов внешней среды (фенотипическая изменчивость). **Клеточный полиморфизм МБТ проявляется в образовании нитевидных, актиномицетных и кокковидных форм при росте на различных питательных средах.**

Другой вид клеточного полиморфизма — образование **L-форм** с утратой плотной клеточной стенки и формированием сферопластов, окруженных цитоплазматической мембраной, сходной с мембраной клеток макроорганизма (**рис. 2.7**).

В связи с такой перестройкой меняются не только морфология МБТ, но и антигенный состав и патогенность для человека и животных. L-формы

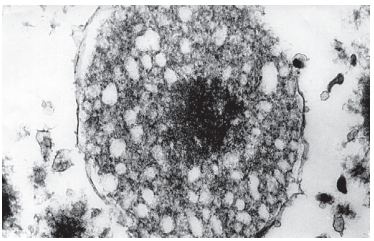


Рис. 2.7. Электронограмма, увеличение ×20 000. L-форма микобактерии туберкулеза (Ерохин В.В.)

МБТ устойчивы к большинству ПТП. Они характеризуются резко сниженным уровнем метаболизма и ослабленной вирулентностью. L-формы длительное время могут без изменений находиться (персистировать) в организме человека или животного, не вызывая воспалительных изменений и поддерживая противотуберкулезный иммунитет. Однако при снижении иммунореактивности организма они способны активизироваться и превращаться (реверсировать) в типичные микобактерии, вызывая реактивацию специфического процесса. Выявлен ген *icl*, участвующий в превращении типичных форм МБТ в L-формы и наоборот.

МБТ могут также существовать в виде ультрамелких (фильтрующихся) форм, представляющих собой частицы (0,22–0,24 мкм) округлой формы, причем некоторые из них окружены плотной клеточной стенкой (**рис. 2.8**).

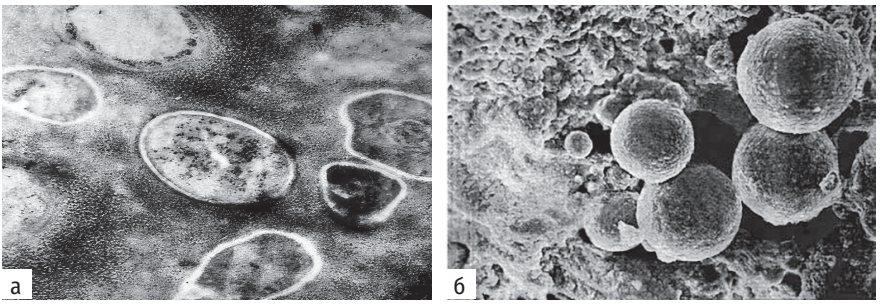


Рис. 2.8. Ультрамелкая (вирусоподобная) форма микобактерии туберкулеза (Ерохин В.В.): а — электронная микрофотография; б — сканограмма, увеличение ×35 000

Основное свойство L-форм и ультрамелких (фильтрующихся) форм — нечувствительность к ПТП.

Таким образом, МБТ имеют закономерный факультативный цикл развития. При определенном благоприятном состоянии окружающей среды они существуют и размножаются в виде типичных палочковидных форм. При неблагоприятном изменении каких-либо параметров среды обитания МБТ утрачивают клеточную стенку и трансформируются в L-формы, обладающие повышенной устойчивостью к неблагоприятным для них воздействиям (гипоксии, действию ПТП и др.), приобретают способность долго сохраняться и даже размножаться почкованием с образованием зернистых шаров различной величины. При длительном неблагоприятном

воздействии (например, продолжительном курсе химиотерапии) зернистые шары (L-формы) могут распадаться на мельчайшие некислотоустойчивые фильтрующиеся формы. При исключении неблагоприятных факторов L-трансформированные и фильтрующиеся формы МБТ реверсируются в классическую палочковидную форму.

Недавно у МБТ было описано **дормантное состояние**, когда обычные физиологические функции бактериальной клетки временно подавляются и замедляются, то есть клетка как бы находится в глубоком сне, при котором не происходит деление (Chaves A. et al., 2015; Lipworth S. et al., 2016). Дормантное состояние МБТ можно модулировать в лаборатории, создавая неблагоприятные для микроорганизма условия: низкое содержание питательных веществ, снижение температуры, изменения водородного показателя (pH) и др. Дормантное состояние проявляется неспособностью расти на плотных питательных средах, низкой метаболической активностью, утратой устойчивости к воздействию кислот, щелочей и спирта и замедлением деления клеток. Одно из важных последствий перехода МБТ в дормантное состояние — возникновение толерантности к ПТП. При этом дормантное состояние отличается от персистенции, характеризуемой возникновением измененных форм МБТ (L-форм или ультрамелких форм) и устойчивости к ПТП. Эти состояния определяют изменчивость и высокую адаптацию МБТ при проведении лечения ПТП.

МБТ обладают **природной (дикой) генетической устойчивостью** ко многим неспецифическим антимикробным препаратам, относящимся к семействам пенициллинов, β-лактамов, макролидов, карбапенемов, цефалоспоринов и тетрациклинов. Однако они чувствительны к аминогликозидам (стрептомицин, канамицин, амикацин), полипептидам (капреомицин), рифамицинам (рифампицин, рифабутин) и фторхинолонам (ципрофлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин) (Бастиан И., Порталс Ф.).

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