

УЧЕБНИК

**В.Ю. Мишин, С.П. Завражнов,
А.В. Митронин, А.В. Мишина**

ФТИЗИАТРИЯ

3-е издание,
переработанное
и дополненное

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебника для
использования в образовательных учреждениях, реализующих основные
профессиональные образовательные программы высшего образования
по направлениям подготовки, содержащим учебную
дисциплину «Фтизиатрия»

Регистрационный номер рецензии 881 от 17 октября 2019 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	13
Предисловие	16

ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ФТИЗИАТРИИ

Глава 1. Краткий исторический очерк учения о туберкулезе	19
Глава 2. Этиология туберкулеза	40
2.1. Видовая принадлежность Микобактерий туберкулеза (таксономия)	40
2.2. Биохимические свойства	43
2.3. Морфология и тинкториальные свойства	44
2.4. Физиологические свойства	46
2.5. Антигенная структура	48
2.6. Устойчивость к внешним факторам	49
2.7. Изменчивость	50
Глава 3. Патогенез и патоморфология туберкулеза	55
3.1. Патогенез	55
3.2. Иммунопатогенез	58
3.3. Патоморфология	66
Глава 4. Эпидемиология туберкулеза	71
4.1. Источники инфекции	71
4.2. Пути и механизмы передачи инфекции	72
4.3. инфекционный процесс	74
4.4. Основные эпидемиологические показатели	76
4.5. Профилактика	79
Глава 5. Методы обследования больного туберкулезом	82
5.1. Клинические методы исследования	83
5.1.1. Сбор жалоб	84
5.1.2. Анамнез заболевания	89
5.1.3. Анамнез жизни	91
5.1.4. Объективное исследование	92
5.2. Исследование периферической крови	99
5.2.1. Клинический анализ крови	100
5.2.2. Биохимические исследования крови	103
5.3. Микробиологические методы исследования	104
5.3.1. Микроскопия	104
5.3.2. Люминесцентная микроскопия	105
5.3.3. Бактериологический метод	106
5.3.4. Полимеразная цепная реакция	109

5.4. Лучевые методы исследования	110
5.4.1. Крупнокадровая флюорография	111
5.4.2. Цифровая малодозная флюорография	111
5.4.3. Рентгеноскопия	112
5.4.4. Рентгенография	112
5.4.5. Томография	113
5.4.6. Компьютерная томография	114
5.4.7. Рентгеноконтрастные методы	116
5.4.8. Радионуклидные методы.	116
5.4.9. Ультразвуковое исследование	119
5.5. Инструментальные методы исследования	122
5.5.1. Бронхоскопия	122
5.5.2. Биопсия	124
5.6. Цитологические методы исследования	127
5.6.1. Цитологическое исследование мокроты	128
5.6.2. Цитологическое исследование материала биопсии	129
5.6.3. Цитологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа	131
5.7. Функциональные методы исследования легких	132
5.7.1. Дыхательная недостаточность	132
5.7.2. Спирография.	133
5.7.3. Исследование газов крови и кислотно-щелочного равновесия	136
5.7.4. Исследование регионарных функций легких	137
5.7.5. Исследование механики дыхания	138
5.8. Туберкулинодиагностика	138
5.8.1. Реакции на введение туберкулина	140
5.8.2. Чувствительность организма человека к туберкулину.	140
5.8.3. Техника постановки пробы Манту	142
5.8.4. Оценка пробы Манту.	142
5.8.5. Послевакцинальный иммунитет (послевакцинальная аллергия).	143
5.8.6. Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (раствора для внутрикожного введения («Диаскинтест®»)).	144
5.8.7. Побочные действия туберкулиновых проб и противопоказания.	146
5.8.8. Индивидуальная туберкулинодиагностика	146
5.8.9. Туберкулиноиммунодиагностика	148

Глава 6. Выявление больных туберкулезом.	151
6.1. Флюорография	152
6.1.1. Группы повышенного риска заболевания туберкулезом	153
6.1.2. Алгоритм исследования на выявление туберкулеза	155
6.2. Бактериологическая диагностика	157
6.3. Туберкулинодиагностика	159
6.4. Группы впервые выявленных больных	160
Глава 7. Диагностика туберкулеза.	162
Глава 8. Лечение туберкулеза.	166
8.1. Гигиенический и диетический режим	166
8.1.1. Лечебный и двигательный режим	167
8.1.2. Лечебное питание	168
8.2. Противотуберкулезные препараты	177
8.2.1. Основные противотуберкулезные препараты	180
8.2.2. Резервные противотуберкулезные препараты	185
8.3. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза	192
8.4. Химиотерапия больных туберкулезом	197
8.4.1. Основные принципы химиотерапии больных туберкулезом	197
8.4.2. Режимы химиотерапии больных туберкулезом	200
8.5. Побочное действие противотуберкулезных препаратов	202
8.5.1. Формы побочных реакций противотуберкулезных препаратов	202
8.5.2. Клинические проявления и методы устранения побочных реакций на противотуберкулезные препараты	205
8.6. Патогенетическое лечение больных туберкулезом	212
8.6.1. Дезинтоксикационная терапия	213
8.6.2. Гормонотерапия	214
8.6.3. Иммуномодулирующая терапия	215
8.6.4. Метаболитная терапия	218
8.6.5. Стимуляторы репаративных процессов	219
8.6.6. Физиотерапия	221
8.7. Коллапсотерапия больных туберкулезом легких	222
8.7.1. Искусственный (лечебный) пневмоторакс	222
8.7.2. Пневмоперитонеум	230
8.8. Хирургическое лечение больных туберкулезом легких	233
8.8.1. Цели хирургического лечения и показания	233
8.8.2. Виды оперативных вмешательств	234

Глава 9. Профилактика туберкулеза	240
9.1. Противотуберкулезная вакцинация	240
9.2. Химиопрофилактика (превентивное лечение) туберкулеза	246
Глава 10. Противотуберкулезный диспансер	250
10.1. Противотуберкулезная служба России	250
10.1.1. Общая характеристика и структура противотуберкулезного диспансера	250
10.1.2. Задачи и функции противотуберкулезного диспансера	251
10.2. Группы диспансерного наблюдения и учета контингентов противотуберкулезных учреждений	254
10.3. Определение активности туберкулезного процесса	260
10.3.1. Туберкулез сомнительной активности	260
10.3.2. Активный туберкулез	261
10.3.3. Хроническое течение активных форм туберкулеза	261
10.3.4. Клиническое излечение	261
10.3.5. Больные — выделители микобактерий туберкулеза (открытые формы туберкулеза легких)	262
10.3.6. Прекращение бактериовыделения	263
10.3.7. Остаточные посттуберкулезные изменения	263
10.3.8. Деструктивный туберкулез	264
10.3.9. Обострение (прогрессирование)	264
10.3.10. Рецидив	264
10.3.11. Основной курс лечения больных туберкулезом	264
10.4. Эпидемический очаг	265
10.5. Дезинфекция	268
10.5.1. Текущая дезинфекция	268
10.5.2. Заключительная дезинфекция	270
Тестовые вопросы к части I	276
Ответы и пояснения к тестовым вопросам	283

ЧАСТЬ II. ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ФТИЗИАТРИИ

Глава 11. Клиническая классификация туберкулеза	289
Глава 12. Туберкулезная интоксикация у детей и подростков	293
12.1. Патогенез и патоморфология	293
12.2. Рентгенологическая картина	294
12.3. Клиническая картина	295
12.4. Диагностика	295
Глава 13. Туберкулез органов дыхания	297

13.1. Первичный туберкулезный комплекс	297
13.1.1. Патогенез и патоморфология	297
13.1.2. Клиническая картина	299
13.1.3. Рентгенологическая картина	300
13.1.4. Диагностика	303
13.2. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	304
13.2.1. Анатомия внутригрудных лимфатических узлов	304
13.2.2. Патогенез и патоморфология	304
13.2.3. Клиническая и рентгенологическая картина	306
13.2.4. Диагностика	312
13.3. Диссеминированный туберкулез	313
13.3.1. Патогенез и патоморфология	313
13.3.2. Клиническая и рентгенологическая картина	318
13.3.3. Диагностика	325
13.4. Очаговый туберкулез легких	326
13.4.1. Патогенез и патоморфология	326
13.4.2. Клиническая картина	328
13.4.3. Рентгенологическая картина	329
13.4.4. Диагностика	331
13.5. Инфильтративный туберкулез легких	332
13.5.1. Патогенез и морфология	332
13.5.2. Клиническая картина	333
13.5.3. Рентгенологическая картина	334
13.5.4. Диагностика	338
13.5.5. Лечение	341
13.6. Казеозная пневмония	341
13.6.1. Патогенез и патоморфология	342
13.6.2. Клиническая картина	343
13.6.3. Рентгенологическая картина	345
13.6.4. Диагностика	347
13.7. Туберкулема легких	347
13.7.1. Патогенез и патоморфология	347
13.7.2. Клиническая картина	348
13.7.3. Рентгенологическая картина	349
13.7.4. Диагностика	351
13.8. Кавернозный туберкулез легких	351
13.8.1. Патогенез и патоморфология	351
13.8.2. Клиническая картина	352
13.8.3. Рентгенологическая картина	352

13.8.4. Диагностика	354
13.9. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	354
13.9.1. Патогенез и патоморфология	354
13.9.2. Клиническая картина	355
13.9.3. Рентгенологическая картина	356
13.9.4. Диагностика	358
13.10. Цирротический туберкулез легкиХ	358
13.10.1. Патогенез и патоморфология	358
13.10.2. Клиническая картина	359
13.10.3. Рентгенологическая картина	360
13.10.4. Диагностика	362
13.11. Туберкулезный плеврит	362
13.11.1. Патогенез и патоморфология	362
13.11.2. Сухой (фибринозный) плеврит	362
13.11.3. Экссудативный плеврит	363
13.11.4. Диагностика	372
13.11.5. Лечение	374
13.12. Туберкулез бронхов и трахеи.	375
13.12.1. Патогенез и патоморфология	375
13.12.2. Клиническая картина	376
13.12.3. Рентгенологическая картина	376
13.12.4. Диагностика	376
13.12.5. Лечение	378
13.13. Туберкулез органов дыхания, комбинированный с пылевыми профессиональными заболеваниями легких (кониотуберкулез)	378
13.13.1. Патогенез и патоморфология	379
13.13.2. Клиническая картина	379
13.13.3. Рентгенологическая картина	379
13.13.4. Диагностика	380
13.13.5. Лечение	381
13.14. Основы дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания.	382
13.14.1. Синдром ограниченного очагового затенения	383
13.14.2. Синдром затенения легочной ткани различной протяженности	383
13.14.3. Синдром округлого образования	385
13.14.4. Синдром кольцевидной тени	385
13.14.5. Синдром легочной диссеминации.	386

13.14.6. Синдром расширения и деформации корня легкого	387
13.14.7. Синдром наличия жидкости в плевральной полости . . .	388
Глава 14. Осложнения туберкулеза органов дыхания	390
14.1. Инфекционно-токсический шок	390
14.1.1. Патогенез	391
14.1.2. Клиническая картина	392
14.1.3. Лечение	393
14.2. Кровохарканье и легочное кровотечение	394
14.2.1. Этиология и патогенез	394
14.2.2. Клиническая картина	398
14.2.3. Диагностика	398
14.2.4. Лечение	399
14.3. Спонтанный пневмоторакс	401
14.3.1. Этиология и патогенез	402
14.3.2. Клиническая картина	404
14.3.3. Диагностика	405
14.3.4. Лечение	407
14.4. Легочное сердце	409
14.4.1. Патогенез	410
14.4.2. Клиническая картина	410
14.4.3. Лечение	411
14.5. Амилоидоз внутренних органов	412
14.5.1. Клиническая картина	413
14.5.2. Лечение	413
Глава 15. Туберкулез других органов и систем	415
15.1. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы	415
15.1.1. Патогенез и патоморфология	416
15.1.2. Клиническая картина	417
15.1.3. Диагностика	420
15.1.4. Лечение	421
15.2. Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов	422
15.2.1. Патогенез и патоморфология	422
15.2.2. Клиническая картина	423
15.2.3. Диагностика	425
15.2.4. Лечение	426
15.3. Туберкулез костей и суставов	427
15.3.1. Патогенез и патоморфология	427

15.3.2. Клиническая картина	428
15.3.3. Рентгенологическая картина	430
15.3.4. Диагностика	432
13.3.5. Исходы костно-суставного туберкулеза	434
15.3.6. Лечение.	435
15.4. Туберкулез мочевых и половых органов	435
15.4.1. Туберкулез почек	435
15.4.2. Туберкулез мочевых путей	438
15.4.3. Туберкулез мужских половых органов	439
15.4.4. Туберкулез женских половых органов	441
15.5. Туберкулез глаз	442
15.5.1. Клинические формы туберкулеза глаз	442
15.5.2. Диагностика	443
15.5.3. Лечение	444
Глава 16. Туберкулез челюстно-лицевой области	445
16.1. Классификация клинических форм туберкулеза челюстно-лицевой области.	445
16.2. Туберкулез слизистой оболочки рта	446
16.2.1. Патогенез и патоморфология.	446
16.2.2. Клиническая картина	447
16.2.3. Диагностика	451
16.3. Туберкулез миндалин И глотки	452
16.3.1. Патогенез и патоморфология.	452
16.3.2. Клиническая картина	452
16.3.3. Диагностика	453
16.4. Туберкулез костей и суставов челюстно-лицевой области.	453
16.4.1. Патогенез и патоморфология.	453
16.4.2. Туберкулез лобной кости	454
16.4.3. Туберкулез скуловой кости.	455
16.4.4. Туберкулез челюстей	455
16.4.5. Диагностика	460
16.5. Туберкулез периферических лимфатических узлов	460
16.5.1. Патогенез и патоморфология.	460
16.5.2. Клиническая картина	461
16.5.3. Рентгенологическая картина	462
16.5.4. Диагностика	462
16.6. Туберкулез слюнных желез	463
16.6.1. Патогенез и патоморфология.	463

16.6.2. Клиническая картина	463
16.6.3. Рентгенологическая картина	463
16.6.4. Диагностика	464
16.7. Проявления ВИЧ-инфекции в полости рта у больных туберкулезом.	464
16.8. Лечение туберкулеза челюстно-лицевой области	466
16.8.1. Местное лечение туберкулеза слизистой оболочки	467
16.8.2. Местное лечение туберкулеза костей и суставов	467
16.8.3. Лечение больных туберкулезным паротитом	467
16.9. Особенности оказания стоматологической помощи больным туберкулезом легких	468
16.9.1. Профилактика.	469
16.9.2. Меры противoinфекционной защиты в стоматологических лечебных учреждениях.	469
16.9.3. Гигиенические мероприятия	470
16.9.4. Индивидуальные меры предосторожности	471
Глава 17. Туберкулез при особых клинических ситуациях и в сочетании с сопутствующими заболеваниями	473
17.1. Туберкулез и материнство	473
17.1.1. Врожденный туберкулез	473
17.1.2. Лечение беременных женщин	476
17.1.3. Лечение женщин, кормящих детей грудным молоком	476
17.1.4. Лечение женщин, принимающих пероральные контрацептивы	476
17.2. Туберкулез у лиц пожилого и старческого возраста	477
17.2.1. Диагностика	478
17.2.2. Лечение	478
17.3. Туберкулез в сочетании с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких и бронхов	479
17.3.1. Внебольничная пневмония.	479
17.3.2. Нозокомиальная пневмония	480
17.3.3. Хронический неспецифический (необструктивный) бронхит	481
17.3.4. Хроническая обструктивная болезнь легких.	481
17.3.5. Лечение	483
17.4. Туберкулез в сочетании с диабетом	484
17.4.1. Клиническая картина	485
17.4.2. Лечение	487

17.5. Туберкулез в сочетании с болезнями желудочно-кишечного тракта	487
17.5.1. Клиническая картина	488
17.5.2. Лечение	490
17.6. Туберкулез в сочетании с алкоголизмом и наркоманией	490
17.6.1. Особенности патогенеза и клинической картины	490
17.6.2. Лечение	492
17.7. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией	493
17.7.1. Эпидемиология	493
17.7.2. Патогенез и патоморфология	495
17.7.3. Клиническая картина	497
17.7.4. Диагностика	499
17.7.5. Лечение	500
Тестовые вопросы к части II	502
Ответы на тестовые вопросы и пояснения	511
Литература	515
Предметный указатель	516

Глава 3

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

3.1. ПАТОГЕНЕЗ

Туберкулез наиболее часто поражает легкие — основные входные ворота инфекции. Заражение (инфицирование) туберкулезом чаще всего происходит через дыхательные пути (аспирационный путь) при контакте с заразным больным, который при кашле выделяет во внешнюю среду капельки мокроты, содержащие МБТ. Причем только менее 10% этих частиц размером менее 5 мкм попадают в альвеолы и вызывают туберкулезное воспаление. Подавляющее большинство остальных более крупных частиц оседают на слизистой оболочке полости рта и верхних дыхательных путей и удаляются оттуда благодаря функции мукоциллиарного клиренса.

Инфицирование туберкулезом реже возникает при энтеральном попадании МБТ (при употреблении продуктов питания от больных туберкулезом животных).

Для инфицирования и развития заболевания туберкулезом основное значение имеют:

- массивность инфекции, доза и длительность поступления МБТ в организм человека;
- состояние естественной реактивности и факторов защиты организма в период воздействия инфекционного агента.

Механизмы защиты бронхолегочной системы действуют на уровне проводящих и респираторных отделов и осуществляются за счет конденсирования воздуха, механической очистки, фагоцитоза клетками неспецифической защиты и местного иммунитета.

Неповрежденная слизистая полости рта, носоглотки и верхних дыхательных путей — непроницаемый барьер для МБТ. Здесь осуществляется механическая очистка воздуха за счет фильтрации и осаждения инородных частиц, удаления их вследствие чихания и кашля. Наибо-

лее значимая часть механической очистки — **мукоцилиарный клиренс** на уровне бронхов и бронхиол. Клиренс обеспечивается секретом, содержащим лизоцим, протеазы, сурфактант, иммуноглобулин А (IgA), который обволакивает (опсонизирует) МБТ и движением ресничек реснитчатого эпителия выводит их из организма.

Нарушение целостности слизистой полости рта и носоглотки, кариозные зубы, афтозные стоматиты, парадонтоз, синуситы, хронические тонзиллиты, а также периоды возрастной смены зубов у детей могут являться входными воротами для туберкулезной инфекции.

В трахее и крупных бронхах МБТ, как правило, не задерживаются и оседают в нижних дыхательных путях и альвеолах, где они фагоцитируются нейтрофилами и альвеолярными макрофагами. При этом **фагоцитоз** — единственный естественный механизм уничтожения МБТ в организме человека.

Локальные изменения в месте внедрения МБТ обусловлены прежде всего неспецифической реакцией нейтрофильных лейкоцитов, которые фагоцитируют, но не разрушают возбудитель (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Электронограмма, увеличение $\times 20\ 000$. Микобактерия туберкулеза, фагоцитированная нейтрофилом (по Ерохину В.В.)

Под влиянием токсинов МБТ нейтрофилы разрушаются, вызывая воспалительную реакцию, которая сменяется более совершенной защитной реакцией с участием альвеолярных макрофагов, также осуществляющих неспецифический фагоцитоз возбудителя (рис. 3.2, см. цветную вклейку). От активности фагоцитоза во многом зависит эффективность всей системы противотуберкулезной защиты организма. Однако при туберкулезе макрофаги самостоятельно уничтожить МБТ не могут. Необходимо активирующее воздействие на них сенсibilизированных Т-лимфоцитов, в частности субпопуляции Т-хелперов (CD4+ лимфоцитов).

На слизистой альвеол МБТ опсонизируются иммуноглобулином М

(IgM), и этот комплекс связывается с Fc-рецептором, расположенным на поверхности макрофага для распознавания чужеродных микроорганизмов. Затем МБТ погружаются (инвагинируют) в цитоплазму клетки с образованием фагосомы, которая сливается с лизосомой с образованием фагосоно-лизосомного комплекса.

Лизосомы представляют весьма сложный комплекс органелл, содержащих большое число протеолитических ферментов, способных разрушать самые различные макромолекулы. Оптимальные условия для функционирования этих ферментных систем обеспечиваются благодаря слабой кислотности среды внутри лизосом (рН около 5).

Однако МБТ, попадая в макрофаги, могут сохраняться в фагосомах и даже продолжать размножение. При этом не происходит слияния фагосомы с лизосомой и неспецифический фагоцитоз носит **незавершенный характер**.

Механизмы, способствующие незавершенному фагоцитозу, до конца не установлены, но имеются данные, что в процессе размножения МБТ могут продуцировать аммиак и корд-фактор (фактор вирулентности).

Аммиак, с одной стороны, способен ингибировать слияние фагосомы с лизосомой, а с другой — путем защелачивания содержимого лизосомы снижать его ферментативную активность. Корд-фактор разрушительно действует на энергетический метаболизм макрофагов, вызывая поражение митохондрий и нарушение синтеза АТФ, что ведет к клеточной дистрофии и гибели клеток и в то же время тормозит синтез лизосомальных ферментов, что предохраняет МБТ от разрушения и повышает внутриклеточную выживаемость возбудителя, защищая его от механизмов лизиса в макрофаге (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Электронограмма, увеличение $\times 45\ 000$. Интактная микобактерия туберкулеза в фагосоме макрофага (по Ерохину В.В.)

В случаях блокирования процесса переваривания МБТ происходят разрушение макрофагов и выход МБТ из поглотивших их клеток, которые в свою очередь вновь фагоцитируются другими макрофагами. Незавершенный фагоцитоз макрофагами МБТ играет двоякую роль, обеспечивая не только защиту от туберкулеза, но и создавая благоприятные условия для выживания МБТ.

3.2. ИММУНОПАТОГЕНЕЗ

В процессе фагоцитоза макрофаги синтезируют биологически активные вещества (цитокины) (см. рис. 3.2, см. цветную вклейку):

- **фактор некроза опухоли альфа (TNF- α)** — вызывает воспаление, тормозит размножение МБТ, усиливает миграцию и активирует новые макрофаги, поступающие из кровеносных сосудов;
- **интерлейкин-1 (ИЛ-1)** — привлекает и активирует Т-лимфоциты-хелперы (CD4⁺ лимфоциты), поступающие из кровеносных сосудов.

При этом основная роль в развитии противотуберкулезного иммунитета отводится субпопуляции Т-лимфоцитов-хелперов или CD4⁺ лимфоцитам.

Координация взаимодействия между макрофагами и CD4⁺ лимфоцитами рассматривается как центральное звено в формировании противотуберкулезного иммунитета. При этом макрофаги представляют собственно эффекторы, а CD4⁺ лимфоциты выполняют функцию индукторов ГЗТ.

Развитие первичного и вторичного Т-клеточного иммунного ответа при туберкулезе представлено на рис. 3.4, см. цветную вклейку.

Первичный Т-клеточный иммунный ответ развивается при первичном заражении. При этом поступающие из капилляров периферической крови CD4⁺ лимфоциты вступают в контакт с макрофагами и получают информацию о фагоцитированных МБТ.

CD4⁺ лимфоциты (Т-хелперы) активизируются и синтезируют цитокины:

- **интерлейкин-2 (ИЛ-2)** специфически активирует новые макрофаги, поступившие из крови, в отношении МБТ;
- **интерферон-гамма (IF- γ)** усиливает специфический фагоцитоз макрофагами МБТ.

При первичном заражении инфекционный иммунитет развивается через 2—3 нед после первичного инфицирования, а достаточно выраженный иммунитет формируется через 6—8 нед.

Точные механизмы, с помощью которых уничтожаются МБТ, еще полностью не установлены. Тем не менее уже хорошо известны антимикобактериальные функции активированных макрофагов:

- качественное образование фагосомо-лизосомных комплексов;
- генерация реактивных продуктов кислорода (O_2) при кислородном взрыве и образование перекиси водорода (H_2O_2) в фагосомо-лизосомных комплексах под влиянием $IF-\gamma$;
- генерация реактивных продуктов азота (N) и образование оксида азота (NO) по L-аргинин-зависимому цитотоксическому пути в фагосомо-лизосомных комплексах под влиянием $IF-\gamma$ и с помощью TNF- α .

Таким образом, фагоцитоз МБТ становится **завершенным**, а уничтожение МБТ активированными макрофагами возрастает в 100–1000 раз (рис. 3.5).

Вторичный Т-клеточный иммунный ответ развивается в иммунном организме при повторном заражении МБТ в течение 24–72 ч. Это связано с циркуляцией в крови специфически активированных CD4+ лимфоцитов памяти, которые тут же мигрируют в ткани органа, куда проникли МБТ, и с помощью цитокинов (ИЛ-2 и $IF-\gamma$) активируют антимикобактериальные функции макрофагов по уничтожению МБТ.

Морфологический эквивалент формирования защитных иммунных клеточных механизмов организма против туберкулезной инфекции — **специфическая гранулема**. В гранулеме имеются 3 вида морфологических элементов (рис. 3.6, см. цветную вклейку):

- центр гранулемы представлен казеозным некрозом ткани, который создает неблагоприятные условия для роста МБТ из-за снижения парциального давления кислорода (pO_2);

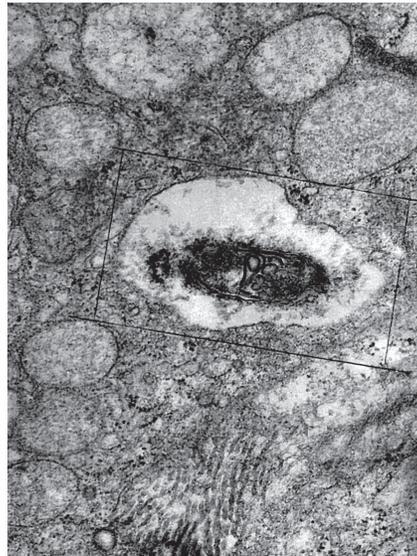


Рис. 3.5. Электронограмма, увеличение $\times 45\,000$. Микобактерия туберкулеза, разрушающаяся в фаголизосомном комплексе макрофага (по Ерохину В.В.)

- казеозный некроз окружен макрофагами и лимфоцитами;
- по периферии гранулемы располагаются нейтрофильные лейкоциты.

В некоторых туберкулезных гранулемах по периферии формируются эпителиоидные клетки и гигантские многоядерные клетки Пирогова—Лангханса — несколько слившихся малоактивных макрофагов, являющихся хранилищем МБТ, которые не в состоянии уничтожить своих внутриклеточных паразитов (рис. 3.7, см. цветную вклейку).

По мере формирования противотуберкулезного иммунитета происходит заживление гранулемы, которое начинается с обезвоживания и уплотнения казеозных масс с отложением солей кальция. По периферии гранулемы увеличивается количество фибробластов и фибрилл коллагена, образуется соединительнотканная капсула. В последующем в течение 5–10 лет гранулема полностью замещается соединительной тканью с солями кальция, формируется фиброзный или кальцинированный очаг (рис. 3.8, см. цветную вклейку).

Развитие специфического иммунитета и формирование фиброзных и кальцинированных очагов при первичном туберкулезе не в состоянии полностью уничтожить МБТ. Полное устранение возбудителя при туберкулезе не достигается даже при хорошо скоординированном взаимодействии макрофагов и CD4+ лимфоцитов, в результате чего организм остается инфицирован, хотя активный патологический процесс развивается далеко не во всех случаях. В фиброзных и кальцинированных очагах МБТ трансформируются в L-формы, которые поддерживают иммунитет. Однако любое нарушение иммунного баланса в последующие годы в сторону развития иммунодефицита создает условия для реактивации туберкулеза и развития клинически выраженных форм заболевания.

В развитии туберкулеза можно проследить 3 основных патогенетических варианта течения туберкулеза, когда клеточные реакции организма на внедрение МБТ носят четко разграниченные иммунологические, морфологические и клинические проявления (рис. 3.9).

- Вариант течения туберкулеза, связанный с реакцией организма на первичное экзогенное заражение, определяется как **первичный туберкулез**.
- Вариант течения туберкулеза, связанный с реакцией организма на вторичное заражение (экзогенная суперинфекция) или реактивацию уже заживших постпервичных изменений (эндогенная инфекция), рассматривается как **вторичный туберкулез**.

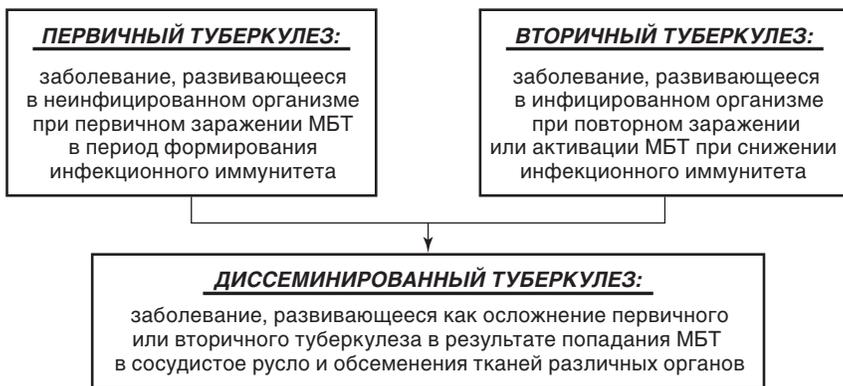


Рис. 3.9. Патогенетические варианты туберкулеза

- При обоих вариантах течения болезни возможно осложнение, связанное с проникновением МБТ в лимфатические и кровеносные сосуды и обсеменением тканей различных органов, определяемое как **диссеминированный туберкулез**.

При **первичном туберкулезе** (рис. 3.10) в зависимости от места входных ворот первичного внедрения МБТ воспалительный очаг (первичный очаг) может образоваться в полости рта, миндалинах, легких, кишечнике — **первичный аффект**. Некоторая часть МБТ остается на месте проникновения, другая с током лимфы и крови переносится к месту внедрения — в региональные лимфатические узлы. В зависимости от локализации входных ворот инфекции могут поражаться подчелюстные, шейные, над- и подключичные, подмышечные, внутригрудные и другие региональные лимфатические узлы.

Последующее размножение МБТ происходит как в легких, так и в лимфатических узлах, и организм реагирует образованием **специфической гранулемы**.

МБТ, продолжая размножаться, разносятся по организму с током крови и лимфы, возникает так называемая **первичная, или облигатная (обязательная), микобактериemia**. МБТ оседают и фиксируются в тканях различных органов, где наиболее выражена микроциркуляторная капиллярная сеть (капилляры лимфатических узлов, клубочков коркового слоя почек, эпиметафизарных отделов трубчатых костей, ампулярно-фимбриального отдела маточной трубы, увеального тракта глаз).

ПАТОГЕНЕЗ ПЕРВИЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА
(болезнь развивается у детей и подростков при первичном заражении МБТ)

↓
ЭКЗОГЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ

↓
ВХОДНЫЕ ВОРОТА МБТ:

1. Слизистая полости рта.
2. Слизистая носоглотки.
3. Слизистая трахеи и бронхов.
4. Слизистая тонкого кишечника.

↓
ПРЕДИММУННЫЙ ПЕРИОД

продолжается в течение 4–8 недель до формирования инфекционного иммунитета и появления положительной туберкулиновой кожной реакции

↓
Внедрение МБТ в подслизистый слой и в лимфатические капилляры, их фиксация в региональных лимфатических узлах и развитие специфического воспаления

↓
МИКОБАКТЕРИМИЯ:

в результате попадания МБТ в кровеносное русло через пораженные лимфатические узлы:

ОБЛИГАТНАЯ (обязательная) → ТРАНЗИТОРНАЯ (кратковременная)

↓
МБТ циркулирует в кровеносном русле с фиксацией и развитием очагов специфического воспаления в тканях различных органов, где наиболее выражена микроциркуляторная капиллярная сосудистая сеть:

лимфатические узлы, эпиметафизарные отделы костей, корковый слой надпочечников и почек, ампулярно-фимбриальный отдел маточных труб, эндометрий матки и мозговое вещество яичника, семенной канатик и влагалищная оболочка яичка, увеальный тракт глаза, центральная и периферическая нервная система и т.д.

↓
ИММУННЫЙ ПЕРИОД:

прекращение микобактерии, фиксация МБТ в тканях различных органов и появление положительной туберкулиновой кожной реакции, определяемой как **ИНФИЦИРОВАННОСТЬ МБТ**

↓
У 90–95% здоровых детей и подростков — происходит спонтанное излечение (без применения противотуберкулезных препаратов) с формированием минимальных остаточных изменений в тканях различных органов и развитием иммунитета к повторному заражению

↓
У 5–10% ослабленных детей и подростков (из контактов с больными туберкулезом, из социально дезадаптированных семей, с сопутствующими заболеваниями и т.п.) — развиваются клинические формы первичного туберкулеза, требующие лечения противотуберкулезными препаратами

Рис. 3.10. Схема патогенеза первичного туберкулеза

Таким образом, с момента первичного заражения туберкулезная инфекция носит **генерализованный и системный характер**, дающий в последующем возможность развития внелегочных форм туберкулеза.

Первичный туберкулез у 90–95% впервые инфицированных лиц протекает без клинических проявлений, и о наступившем заражении свидетельствует только переход отрицательной туберкулиновой реакции в положительную — **выраж туберкулиновых проб**. Он может также завершиться спонтанным излечением (без применения противотуберкулезных препаратов) с минимальными (малыми) фиброзными или кальцинированными остаточными специфическими изменениями в легких, внутригрудных лимфатических узлах и тканях других органов.

Только у 5–10% впервые инфицированных лиц развиваются клинические формы туберкулеза с выраженными клиническими проявлениями, что требует лечения противотуберкулезными препаратами. При излечении формируются выраженные остаточные изменения в легких (кальцинированные очаги Гона и Симона), лимфатических узлах (петрификаты или кальцинаты) и тканях других органов.

Отсутствие клинических проявлений первичной туберкулезной инфекции может быть объяснено высоким уровнем естественной резистентности организма человека к туберкулезу, а также приобретенным в результате вакцинации БЦЖ искусственным иммунитетом.

Первичное заражение МБТ, возникающее на фоне поствакцинного иммунитета у вакцинированного вакциной БЦЖ ребенка, происходит по типу **вторичного Т-клеточного иммунного ответа** и развивается в течение 24–72 ч. Это происходит за счет специфически активированных CD4+ лимфоцитов памяти, которые сразу мигрируют в зону внедрения МБТ и активируют антимикобактериальные функции макрофагов. При этом отсутствуют поражение региональных лимфатических узлов, микобактериemia и развитие очагов в тканях различных органов.

Длительность поствакцинного иммунитета определяется специфически активированными CD4+ лимфоцитами памяти, которые циркулируют в крови в течение 5–6 лет, активируя макрофаги при повторных случаях заражения МБТ. В связи с этим для поддержания поствакцинного иммунитета на достаточно высоком уровне необходимы повторные ревакцинации детей и подростков в возрасте 6–7 и 13–14 лет.

Необходимое условие для развития **вторичного туберкулеза** — снижение естественной резистентности и специфического иммунитета под влиянием неблагоприятных внешних и внутренних факторов. К таким факторам относят социально-экономическое неблагополучие, социальные стрессы и войны, неблагоприятную экологию, недостаточ-

ность питания, сопутствующие заболевания, в том числе алкоголизм, наркоманию, ВИЧ-инфекцию и др. При этом, как правило, у больных вторичным туберкулезом развиваются клинические проявления болезни и практически отсутствует тенденция к спонтанному излечению, что характерно для первичного туберкулеза (рис. 3.11).



Рис. 3.11. Схема патогенеза вторичного туберкулеза

Вторичный туберкулез развивается в результате экзогенной суперинфекции (новое заражение) и эндогенной реактивации при обострении остаточных посттуберкулезных изменений различных форм первичного туберкулеза.

Противотуберкулезное лечение может полностью привести к клиническому излечению, однако его отсутствие ведет к летальному исходу. При этом важное значение имеют состояние защитных механизмов макроорганизма, способность противостоять действию возбудителя, развитие полноценных репаративных процессов.

Необходимое условие для развития **диссеминированного туберкулеза** — выраженный иммунодефицит (рис. 3.12). В этих случаях туберкулез развивается при осложненном течении первичного или вторичного туберкулеза, когда из очага специфического воспаления МБТ попадают в кровеносное русло и обсеменяют ткани различных органов с развитием в них очагов туберкулезного воспаления. Течение болезни сопровождается выраженными клиническими проявлениями и высокой вероятностью летального исхода.



Рис. 3.12. Схема патогенеза диссеминированного туберкулеза

3.3. ПАТОМОРФОЛОГИЯ

В основе туберкулезного воспаления лежат три классических вида **тканевых реакций**:

- альтерация (некроз);
- экссудация (приток клеток и жидкостей из сосудов);
- пролиферация (размножение клеток в очаге воспаления).

В зависимости от иммунологического состояния организма и степени патогенности микобактерий преобладает та или другая реакция. На этом основано все многообразие форм туберкулеза легких и их течения.

Различные сочетания патоморфологических проявлений создают предпосылки для чрезвычайно большого разнообразия туберкулезных изменений, особенно при хроническом течении заболевания со сменой периодов обострения и затихания процесса. К этому необходимо добавить и различные осложнения, связанные с особенностями специфического процесса, такими как распространение МБТ с током лимфы или крови, разрушение пораженного органа с образованием каверны, поражение сосудов с развитием кровохарканий и легочных кровотечений, нарушение обменных процессов с развитием амилоидоза внутренних органов и др.

Разнообразие морфологических реакций в органах и тканях при туберкулезе зависит от патогенеза, формы, стадии, локализации и распространенности патологического процесса и в первую очередь связано с состоянием и функциональной активностью иммунной системы организма человека в момент развития специфического воспаления.

Различия в морфологических реакциях специфического воспаления при первичном и вторичном туберкулезе в эксперименте показал еще Р. Кох. После первичной подкожной прививки здоровой морской свинке МБТ в этом месте через 10–14 дней возникает незаживающая язва, обязательно поражаются регионарные лимфатические узлы. Повторное введение МБТ также приводит к образованию язвы, но при этом не поражаются регионарные лимфатические узлы (феномен Коха).

К специфическим изменениям относят туберкулезное воспаление, которое выражается в трех основных **формах воспалительных реакций**:

- **продуктивное** (с развитием гранулем);
- **экссудативное** (с развитием экссудата);
- **некротическое**, или **творожистое** (с развитием первичных некрозов ткани).

Продуктивное воспаление в легких развивается при незначительном снижении неспецифической и иммунологической реактивности организма.

С течением времени казеозные изменения подвергаются медленному рассасыванию с последующим склерозом, фиброзом и инкапсуляцией по периферии самого некроза, а при специфическом лечении гранулема может подвергаться фиброзному превращению с отложением солей извести.

Эти процессы наблюдаются при **очаговом, ограниченном диссеминированном и инфильтративном туберкулезе легких, туберкулезе**, а также при **ограниченных внелегочных туберкулезных поражениях** в лимфатических узлах, головном мозге, костях, суставах и других органах. Иммунологические исследования у данной категории больных не выявляют нарушений как в количественном соотношении, так и в снижении функциональной активности иммунокомпетентных клеток.

Такие формы туберкулеза, как правило, выявляют у больных при регулярных профилактических обследованиях, они протекают бессимптомно или малосимптомно.

При прогрессировании процесса наблюдается увеличение казеозного некроза, усиливается инфильтрация грануляционной ткани макрофагами и лимфоидными клетками, а также нейтрофилами. Специфический процесс распространяется контактным и лимфогенным путями.

Экссудативное воспаление в легких имеет характер неспецифической пневмонии и характеризуется острым альвеолитом и очаговым или диффузным выпотом фибрина, лейкоцитов, иногда эритроцитов. В данном случае имеет место так называемая **фаза неспецифического воспаления**.

У больных с преобладанием экссудативного компонента воспаления иммунодефицит характеризуется умеренно сниженными количественными и функциональными нарушениями в системе клеточного иммунитета.

Постепенно по периферии появляются специфические гранулемы, характерные для туберкулезного воспаления. Возникают участки лобулярной специфической пневмонии с поражением бронхов (бронхолобулярные инфильтраты), с тенденцией к слиянию и распространению процесса в пределах 1–2 сегментов, реже — доли легкого. Туберкулезные инфильтраты в легких подвергаются казеозному превращению. При этом казеозные массы плохо рассасываются и имеют тенденцию к расплавлению и формированию каверн. Образующаяся каверна служит

источником поступления МБТ в другие отделы легких и образования новых очагов, инфильтратов и каверн.

При заживлении массы казеозного некроза уплотняются, в последующем отмечается отложение мелких зерен солей кальция. В грануляционной ткани увеличивается количество фибробластов и фибрилл коллагена, объединяющихся в коллагеновые волокна, которые образуют соединительнотканую капсулу вокруг туберкулезного очага. В последующую специфическая грануляционная ткань все больше замещается фиброзной.

Эти процессы относят к **распространенному инфильтративному деструктивному туберкулезу легких и внелегочным кавернозным поражениям**.

В клинической картине у таких больных на первый план выходит синдром интоксикации, при распаде легочной ткани и формировании каверн в легких — бронхолегочные проявления, а при кавернах в других органах — органные проявления в центральной нервной системе (ЦНС), костях, почках и т.д. Чем больше объем поражения с экссудативно-казеозными изменениями, тем острее клинические проявления заболевания. При внелегочных локализациях отмечается нарушение функций пораженного органа.

При **творожистом некрозе** отмечаются значительные функциональные нарушения, сочетающиеся с выраженным количественным дефицитом Т-клеток и макрофагов; особенно это характерно для пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

Творожистый некроз ткани легкого характеризуется образованием обширных долевых и лобарных поражений легочной ткани, состоящих из сливающихся друг с другом очагов первичного некроза легочной ткани с очень скудной специфической клеточной реакцией эпителиоидных клеток, лимфоцитов и преобладанием нейтрофилов. Творожистый некроз наблюдается в неизменной ткани легкого, иногда с последующим развитием специфических гранулем вокруг участков некроза. Это отличает данный вид специфического поражения от экссудативного воспаления, где экссудат (а не некроз) — доминирующий компонент специфического воспаления.

Данный вид специфического поражения легочной ткани выделен в отдельную клиническую форму — **казеозную пневмонию**, одну из острых и злокачественных разновидностей течения болезни. **При внелегочных поражениях развитие творожистого некроза приводит к полному разрушению пораженного органа.**

При творожистом воспалении наряду с развитием некроза имеются системное поражение микроциркуляторного русла продуктивного характера, а также тромбгеморрагические изменения, ведущие к ишемии и быстрому некрозу пораженных участков легкого или других органов. Сосудистые поражения носят универсальный характер и касаются как вен, так и артерий: в одних случаях они проявляются периваскулярной клеточной инфильтрацией мононуклеарного характера, в других воспалительная инфильтрация может захватывать все слои стенки сосуда, когда развивается деструктивный васкулит и наблюдаются фибриноидные некрозы сосудов.

При этом виде специфического воспаления быстро наступает творожистое перерождение жидких и клеточных элементов воспалительного экссудата с образованием вначале сухих, а затем разжиженных некротических масс. Патогистологические исследования обнаруживают в легких картину пневмонии смешанного типа. В одних альвеолах находится масса фибрина и лейкоцитов, а в других преобладает скопление жидкого экссудата или мононуклеарных клеток. Очень быстро может наступать организация фибрина, что дает картину **карнификации** (патологическое изменение легочной ткани, при котором она приобретает консистенцию и вид сырого мяса). В процесс обязательно вовлекается висцеральная и париетальная плевро с формированием плевральных казеозных наслоений. Нарастание творожистого некроза, который быстро, иногда в течение 2–3 нед, распространяется на все большие участки легочной ткани, нередко сопровождается секвестрацией некротизированных участков легкого. При этом образуются секвестрирующие полости неправильной формы с неровными и нечетко контурированными краями или гнойным размягчением казеозных масс с формированием каверн разной величины — от мелких до гигантских.

При творожистом некрозе патологические изменения начинаются в респираторной части ацинуса, а затем очень быстро поражают весь ацинус, вызывая образование вначале казеозных эндобронхиолитов, а затем казеозных эндобронхитов в более крупных бронхах.

Остроразвивающиеся и морфологически необратимые поражения легких при творожистом некрозе сопровождаются выраженным синдромом интоксикации и инфекционно-токсическим шоком, бронхолегочными проявлениями с развитием дыхательной недостаточности, а также глубокими метаболическими и гемодинамическими изменениями всех внутренних органов (ЦНС, сердечно-сосудистой системы, печени, почек, надпочечников и др.).

Процессы заживления при творожистом некрозе идут замедленными темпами ввиду обширности морфологических повреждений легкого и большой микобактериальной популяции. Один из редких исходов творожистого некроза при эффективной химиотерапии — развитие цирроза. Однако клиническое излечение возможно только при оперативном лечении и удалении основного очага специфического поражения легких и других органов.

В сердечно-сосудистой и нервной системе, кроветворных органах, серозных оболочках и других могут появляться так называемые **токсико-аллергические**, или **параспецифические, реакции** как результат антигенемии и связывания антигенов МБТ с белками крови с образованием крупных специфических иммунных комплексов. Морфологически эти изменения проявляются очаговой или диффузной макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрацией в результате поражения этими комплексами соответствующих органов и систем.

Течение и исходы туберкулеза следует рассматривать только в условиях проводимого лечения противотуберкулезными препаратами (специфическая химиотерапия), которые должны назначаться всем больным активным туберкулезом легких. В процессе химиотерапии отмечается ее разрушающее влияние на возбудитель, вследствие чего резко снижается количество МБТ и создаются благоприятные условия для развития репаративных процессов.

Вместе с тем при применении химиотерапии отмечается разное течение туберкулезного процесса:

- регрессия с последующим заживлением и клиническим излечением;
- стабилизация без клинического излечения с сохранением каверны или других изменений;
- временное затихание воспалительного процесса с последующим возникновением обострения;
- развитие хронического процесса или прогрессирование заболевания.