

**В.Н. Зими́на, В.А. Коше́чкин, А.В. Кра́вченко**

# **ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У ВЗРОСЛЫХ**

**РУКОВОДСТВО**



**Москва**  
**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА**  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
**2014**

## Глава 1

# ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЕЗА

### 1.1. ХАРАКТЕРИСТИКА МИКОБАКТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

**Туберкулез** (от лат. *tuberculum* — бугорок) — инфекционное заболевание, способное поражать любые органы и ткани человека. Заболевание вызывается микобактериями туберкулеза (МБТ) и характеризуется полиморфной клинической картиной с образованием специфических гранул в местах локализации возбудителя и развитием иммунных реакций замедленного типа. Фтизиология (от греч. *phthisis* — чахотка, истощение тела) — учение о туберкулезе.

24 марта 1882 г. на заседании Берлинского физиологического общества немецкий ученый **Роберт Кох** сделал доклад «Этиология туберкулеза», в котором сообщил, что обнаружил и выделил возбудителя туберкулеза в чистой культуре. В этом же докладе он определил систему доказательств причастности этих микроорганизмов к этиологии заболевания, сформулировав три условия, которые впоследствии были названы в честь него триадой Коха. Для доказательства того, что причиной туберкулеза является заражение бациллами, а также их рост и размножение в организме, необходимо выделить бациллы из организма, вырастить их в виде чистой культуры и путем введения выделенных бацилл животным воспроизвести аналогичное заболевание.

В честь Р. Коха возбудитель туберкулеза получил название «бацилла Коха» (*bacillus Kochii*), которое долгое время использовалось в систематике микроорганизмов. За это открытие в 1905 г. он был удостоен Нобелевской премии. В настоящее время академическим таксономическим названием бациллы Коха является **микобактерия туберкулеза**.

**Микобактерии туберкулеза** — грамположительные, прямые или слегка изогнутые неподвижные палочки. Отличительным свойством *M. tuberculosis* является устойчивость к кислотам, спиртам и щелочам, что обусловлено высоким содержанием в клеточных стенках микобактерий липидов и восков. Клеточная стенка МБТ — причина одной

из основных детерминант вирулентности. Она состоит из нескольких слоев. Миколовые кислоты формируют толстый внешний слой. Внутренние слои мембраны состоят из арабиногликана, липоманнана, и пептидогликанов. На поверхности клеток присутствуют маннанные гликопротеиды, которые также могут секретироваться в период роста, и корд-фактор (фактор вирулентности), придающий микроколониям бактерий вид кос и оказывающий токсическое действие на макрофаги при фагоцитозе (рис. 1, см. цветную вклейку).

Микобактерия туберкулеза относится к группе микобактерии, содержащей единственный род — *Mycobacterium*. В 1975 г. род *Mycobacterium*, в соответствии с данными определителя Берджи, включал около 30 видов, а к 2010 г. это число уже приблизилось к 140. Большинство видов микобактерий относятся к сапрофитным микроорганизмам, широко распространенным в окружающей среде. В последнее время значительно возросло количество видов микобактерий, вызывающих заболевания человека, — микобактериозы. Как правило, это условно-патогенные микроорганизмы, широко распространенные в окружающей среде. Переход их из категории сапрофитных к патогенным обусловлен распространением у людей иммунодефицитных состояний, и прежде всего ВИЧ-инфекции. К настоящему времени считается, что порядка 30 видов микобактерий могут стать причиной нетуберкулезных микобактериозов. Наиболее часто встречаемые из них — *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*, *M. chelonai*. К роду микобактерий относится и возбудитель проказы — *M. leprae*. Туберкулез вызывается лишь несколькими видами микобактерий: *M. tuberculosis* (в 95–98% случаев), *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*. Эта группа микобактерий отличается выраженным генетическим сходством и составляет единый комплекс микобактерий (*M. tuberculosis complex*). Представленные в дальнейшем материалы о туберкулезе имеют отношение только к заболеванию, вызываемому *M. tuberculosis*.

К основным видовым свойствам МБТ относятся: высокая резистентность к факторам внешнего воздействия, выраженный полиморфизм, медленное размножение и патогенность — способность жить и размножаться в тканях живого организма и вызывать специфическое туберкулезное воспаление.

**Высокая резистентность к факторам внешнего воздействия.** МБТ обладают устойчивостью к физическим и химическим агентам, сохраняют жизнеспособность при очень низких температурах, а повышение

до 80 °С могут выдерживать в течение 5 мин. Во внешней среде микобактерии туберкулеза также достаточно устойчивы. В воде они могут сохраняться до 150 дней. Высохшие микобактерии вызывают туберкулез у морских свинок через 1–1,5 года. Вне живого организма они остаются жизнеспособными в течение многих месяцев, особенно в темных, сырых помещениях. Для МБТ губительны прямые солнечные лучи, искусственное ультрафиолетовое облучение и хлорсодержащие дезинфицирующие средства. В искусственных условиях микобактерии туберкулеза растут только на специальных твердых и жидких питательных средах. МБТ по своей природе нечувствительны ко многим антибиотикам:  $\beta$ -лактамам, макролидам, цефалоспорином и тетрациклинам. Это свойство в первую очередь связано с тем, что высокогидрофобная клеточная поверхность служит своего рода физическим барьером для терапевтических агентов и антибиотиков.

Главная причина устойчивости закодирована в структуре генома туберкулезной палочки, и даже в отношении противотуберкулезных препаратов МБТ способны формировать устойчивость (резистентность). Одновременная лекарственная устойчивость МБТ к нескольким препаратам, и прежде всего к основным — изониазиду и рифампицину, в последние годы значительно снижает эффективность лечения туберкулеза. В результате современное здравоохранение имеет дело не просто с опасным возбудителем туберкулеза, а с целым набором его штаммов, устойчивых к разным противотуберкулезным лекарственным средствам. На практике для организации эффективного лечения туберкулеза важно не только обнаружить МБТ, но и определить их резистентность, причем достаточно быстро — в течение 2–3 дней, чтобы вовремя назначить эффективную химиотерапию.

**Выраженный полиморфизм.** Форма и размеры МБТ непостоянны, что зависит от возраста клеток и меняющихся условий среды. Помимо изогнутых палочек форма микобактерий туберкулеза может быть нитевидной, кокковидной, мелкозернистой фильтрующейся и, наоборот, гигантской ветвящейся.

Одним из важных видов изменчивости МБТ является формирование так называемых L-форм, связанных со структурой клеточной мембраны возбудителя. L-формы характеризуются сниженным уровнем метаболизма, подавленной вирулентностью. Оставаясь жизнеспособными, они могут длительное время находиться в организме и индуцировать противотуберкулезный иммунитет. L-формы МБТ способны при соответствующих условиях реверсировать (модифицироваться) в палоч-