

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»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	13
Предисловие	15

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	45
2.5. Антигенная структура	48
2.6. Устойчивость к внешним факторам	49
2.7. Изменчивость	50
Глава 3. Патогенез и патоморфология туберкулеза	54
3.1. Патогенез	54
3.2. Иммунопатогенез	57
3.3. Патоморфология	65
Глава 4. Эпидемиология туберкулеза	70
4.1. Источники инфекции	70
4.2. Пути и механизмы передачи инфекции	71
4.3. Инфекционный процесс	73
4.4. Основные эпидемиологические показатели	75
4.5. Профилактика	78
Глава 5. Методы обследования больного туберкулезом	81
5.1. Клинические методы исследования	82
5.1.1. Сбор жалоб	83
5.1.2. Анамнез заболевания	88
5.1.3. Анамнез жизни	90
5.1.4. Объективное исследование	91
5.2. Исследование периферической крови	98
5.2.1. Клинический анализ крови	99
5.2.2. Биохимические исследования крови	102
5.3. Микробиологические методы исследования	103
5.3.1. Микроскопия	103
5.3.2. Люминесцентная микроскопия	104

5.3.3. Бактериологический метод	105
5.3.4. Полимеразная цепная реакция	108
5.4. Лучевые методы исследования	109
5.4.1. Крупнокадровая флюорография	110
5.4.2. Цифровая малодозная флюорография	110
5.4.3. Рентгеноскопия	111
5.4.4. Рентгенография	111
5.4.5. Томография	112
5.4.6. Компьютерная томография	113
5.4.7. Рентгеноконтрастные методы	115
5.4.8. Радионуклидные методы.	115
5.4.9. Ультразвуковое исследование	118
5.5. Инструментальные методы исследования	120
5.5.1. Бронхоскопия	120
5.5.2. Биопсия	123
5.6. Цитологические методы исследования	127
5.6.1. Цитологическое исследование мокроты	127
5.6.2. Цитологическое исследование материала биопсии	129
5.6.3. Цитологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа	130
5.7. Функциональные методы исследования легких	131
5.7.1. Дыхательная недостаточность	132
5.7.2. Спирография.	133
5.7.3. Исследование газов крови и кислотно-щелочного равновесия	135
5.7.4. Исследование регионарных функций легких	136
5.7.5. Исследование механики дыхания	137
5.8. Туберкулинодиагностика	137
5.8.1. Реакции на введение туберкулина	139
5.8.2. Чувствительность организма человека к туберкулину.	140
5.8.3. Техника постановки пробы Манту	141
5.8.4. Оценка пробы Манту.	141
5.8.5. Послевакцинальный иммунитет (послевакцинальная аллергия)	142
5.8.6. Препарат диаскинтест	143
5.8.7. Побочные действия туберкулиновых проб и противопоказания	145
5.8.8. Индивидуальная туберкулинодиагностика	145
5.8.9. Туберкулиноиммунодиагностика	147

Глава 6. Выявление больных туберкулезом.	149
6.1. Флюорография	150
6.1.1. Группы повышенного риска заболевания туберкулезом.	151
6.1.2. Алгоритм исследования на выявление туберкулеза	153
6.2. Бактериологическая диагностика	154
6.3. Туберкулинодиагностика	157
6.4. Группы впервые выявленных больных	158
Глава 7. Диагностика туберкулеза.	160
Глава 8. Лечение туберкулеза.	164
8.1. Гигиенический и диетический режим.	164
8.1.1. Лечебный и двигательный режим	165
8.1.2. Лечебное питание.	166
8.2. Противотуберкулезные препараты	175
8.2.1. Основные противотуберкулезные препараты	177
8.2.2. Резервные противотуберкулезные препараты.	184
8.2.3. Новые противотуберкулезные препараты	187
8.3. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза	188
8.4. Химиотерапия больных туберкулезом.	193
8.4.1. Основные принципы химиотерапии больных туберкулезом	194
8.4.2. Режимы химиотерапии больных туберкулезом.	196
8.5. Побочное действие противотуберкулезных препаратов	200
8.5.1. Формы побочных реакций противотуберкулезных препаратов	200
8.5.2. Клинические проявления и методы устранения побочных реакций на противотуберкулезные препараты.	203
8.6. Патогенетическое лечение больных туберкулезом	210
8.6.1. Дезинтоксикационная терапия	211
8.6.2. Гормонотерапия	212
8.6.3. Иммуномодулирующая терапия	213
8.6.4. Метаболитная терапия	215
8.6.5. Стимуляторы репаративных процессов	217
8.6.6. Физиотерапия	219
8.7. Коллапсотерапия больных туберкулезом легких.	220
8.7.1. Искусственный (лечебный) пневмоторакс	220
8.7.2. Пневмоперитонеум	227
8.8. Хирургическое лечение больных туберкулезом легких	231
8.8.1. Цели хирургического лечения и показания.	231
8.8.2. Виды оперативных вмешательств	232

Глава 9. Профилактика туберкулеза	238
9.1. Противотуберкулезная вакцинация	238
9.2. Химиопрофилактика (превентивное лечение) туберкулеза	243
Глава 10. Противотуберкулезный диспансер	247
10.1. Противотуберкулезная служба России	247
10.1.1. Общая характеристика и структура противотуберкулезного диспансера	247
10.1.2. Задачи и функции противотуберкулезного диспансера	248
10.2. Группы диспансерного наблюдения и учета взрослых кон- тингентов противотуберкулезных учреждений	250
10.3. Определение активности туберкулезного процесса	251
10.3.1. Туберкулез сомнительной активности	251
10.3.2. Активный туберкулез	252
10.3.3. Хроническое течение активных форм туберкулеза	252
10.3.4. Клиническое излечение	253
10.3.5. Больные — выделители микобактерий туберкулеза (открытые формы туберкулеза легких)	253
10.3.6. Прекращение бактериовыделения	254
10.3.7. Остаточные посттуберкулезные изменения	255
10.3.8. Деструктивный туберкулез	255
10.3.9. Обострение (прогрессирование)	255
10.3.10. Рецидив	255
10.3.11. Основной курс лечения больных туберкулезом	256
10.4. Эпидемический очаг	256
10.5. Дезинфекция	259
10.5.1. Текущая дезинфекция	259
10.5.2. Заключительная дезинфекция	261
10.6. Профилактические мероприятия в противотуберкулезных учреждениях	262
Тестовые вопросы к части I	265
Ответы и пояснения к тестовым вопросам	272

ЧАСТЬ II. ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ФТИЗИАТРИИ

Глава 11. Клиническая классификация туберкулеза	279
Глава 12. Туберкулезная интоксикация у детей и подростков	283
12.1. Патогенез и патоморфология	283
12.2. Рентгенологическая картина	284
12.3. Клиническая картина	285

12.4. Диагностика	285
12.5. Лечение	286
Глава 13. Туберкулез органов дыхания	287
13.1. Первичный туберкулезный комплекс	287
13.1.1. Патогенез и патоморфология	287
13.1.2. Клиническая картина	289
13.1.3. Рентгенологическая картина	290
13.1.4. Диагностика	293
13.1.5. Лечение	294
13.2. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	295
13.2.1. Анатомия внутригрудных лимфатических узлов	295
13.2.2. Патогенез и патоморфология	295
13.2.3. Клиническая и рентгенологическая картина	297
13.2.4. Диагностика	303
13.2.5. Лечение	304
13.3. Диссеминированный туберкулез	304
13.3.1. Патогенез и патоморфология	305
13.3.2. Клиническая и рентгенологическая картина	309
13.3.3. Диагностика	317
13.3.4. Лечение	318
13.4. Очаговый туберкулез легких	318
13.4.1. Патогенез и патоморфология	319
13.4.2. Клиническая картина	321
13.4.3. Рентгенологическая картина	322
13.4.4. Диагностика	324
13.4.5. Лечение	324
13.5. Инфильтративный туберкулез легких	325
13.5.1. Патогенез и морфология	325
13.5.2. Клиническая картина	326
13.5.3. Рентгенологическая картина	327
13.5.4. Диагностика	331
13.5.5. Лечение	334
13.6. Казеозная пневмония	334
13.6.1. Патогенез и патоморфология	335
13.6.2. Клиническая картина	336
13.6.3. Рентгенологическая картина	338
13.6.4. Диагностика	340
13.6.5. Лечение	340

13.7. Туберкулема легких	341
13.7.1. Патогенез и патоморфология	341
13.7.2. Клиническая картина	342
13.7.3. Рентгенологическая картина	342
13.7.4. Диагностика	345
13.7.5. Лечение	345
13.8. Кавернозный туберкулез легких	346
13.8.1. Патогенез и патоморфология	346
13.8.2. Клиническая картина	347
13.8.3. Рентгенологическая картина	347
13.8.4. Диагностика	347
13.8.5. Лечение	348
13.9. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	349
13.9.1. Патогенез и патоморфология	349
13.9.2. Клиническая картина	350
13.9.3. Рентгенологическая картина	351
13.9.4. Диагностика	352
13.9.5. Лечение	352
13.10. Цирротический туберкулез легких	354
13.10.1. Патогенез и патоморфология	354
13.10.2. Клиническая картина	354
13.10.3. Рентгенологическая картина	356
13.10.4. Диагностика	356
13.10.5. Лечение	356
13.11. Туберкулезный плеврит	358
13.11.1. Патогенез и патоморфология	358
13.11.2. Сухой (фибринозный) плеврит	358
13.11.3. Экссудативный плеврит	359
13.11.4. Диагностика	368
13.11.5. Лечение	370
13.12. Туберкулез бронхов и трахеи	371
13.12.1. Патогенез и патоморфология	371
13.12.2. Клиническая картина	372
13.12.3. Рентгенологическая картина	372
13.12.4. Диагностика	372
13.12.5. Лечение	374
13.13. Туберкулез органов дыхания, комбинированный с пылевыми профессиональными заболеваниями легких (кониотуберкулез)	374
13.13.1. Патогенез и патоморфология	375
13.13.2. Клиническая картина	375

13.13.3. Рентгенологическая картина	375
13.13.4. Диагностика	376
13.13.5. Лечение	377
13.14. Основы дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания	378
13.14.1. Синдром ограниченного очагового затенения	379
13.14.2. Синдром затенения легочной ткани различной протяженности	379
13.14.3. Синдром округлого образования	381
13.14.4. Синдром кольцевидной тени	381
13.14.5. Синдром легочной диссеминации	382
13.14.6. Синдром расширения и деформации корня легкого	383
13.14.7. Синдром наличия жидкости в плевральной полости	384
Глава 14. Осложнения туберкулеза органов дыхания	386
14.1. Инфекционно-токсический шок	386
14.1.1. Патогенез	387
14.1.2. Клиническая картина	388
14.1.3. Лечение	389
14.2. Кровохарканье и легочное кровотечение	390
14.2.1. Этиология и патогенез	390
14.2.2. Клиническая картина	394
14.2.3. Диагностика	394
14.2.4. Лечение	394
14.3. Спонтанный пневмоторакс	397
14.3.1. Этиология и патогенез	397
14.3.2. Клиническая картина	400
14.3.3. Диагностика	401
14.3.4. Лечение	403
14.4. Легочное сердце	405
14.4.1. Патогенез	406
14.4.2. Клиническая картина	406
14.4.3. Лечение	407
14.5. Амилоидоз внутренних органов	407
14.5.1. Клиническая картина	407
14.5.2. Лечение	408
Глава 15. Туберкулез других органов и систем	409
15.1. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы	409

15.1.1. Патогенез и патоморфология	410
15.1.2. Клиническая картина	411
15.1.3. Диагностика	414
15.1.4. Лечение	415
15.2. Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов	416
15.2.1. Патогенез и патоморфология	416
15.2.2. Клиническая картина	417
15.2.3. Диагностика	419
15.2.4. Лечение	420
15.3. Туберкулез костей и суставов	421
15.3.1. Патогенез и патоморфология	421
15.3.2. Клиническая картина	423
15.3.3. Рентгенологическая картина	424
15.3.4. Диагностика	427
15.3.5. Исходы костно-суставного туберкулеза	428
15.3.6. Лечение	429
15.4. Туберкулез мочевых и половых органов	429
15.4.1. Туберкулез почек	430
15.4.2. Туберкулез мочевых путей	433
15.4.3. Туберкулез мужских половых органов	434
15.4.4. Туберкулез женских половых органов	436
15.5. Туберкулез глаз	437
15.5.1. Клинические формы туберкулеза глаз	437
15.5.2. Диагностика	438
15.5.3. Лечение	439
Глава 16. Туберкулез челюстно-лицевой области	440
16.1. Классификация клинических форм туберкулеза челюстно- лицевой области	440
16.2. Туберкулез слизистой оболочки рта	441
16.2.1. Патогенез и патоморфология	441
16.2.2. Клиническая картина	442
16.2.3. Диагностика	446
16.3. Туберкулез миндалин и глотки	447
16.3.1. Патогенез и патоморфология	447
16.3.2. Клиническая картина	447
16.3.3. Диагностика	448
16.4. Туберкулез костей и суставов челюстно-лицевой области	448
16.4.1. Патогенез и патоморфология	448
16.4.2. Туберкулез лобной кости	449

16.4.3. Туберкулез скуловой кости	450
16.4.4. Туберкулез челюстей	450
16.4.5. Диагностика	453
16.5. Туберкулез периферических лимфатических узлов	455
16.5.1. Патогенез и патоморфология	455
16.5.2. Клиническая картина	456
16.5.3. Рентгенологическая картина	457
16.5.4. Диагностика	457
16.6. Туберкулез слюнных желез	457
16.6.1. Патогенез и патоморфология	458
16.6.2. Клиническая картина	458
16.6.3. Рентгенологическая картина	458
16.6.4. Диагностика	459
16.7. Проявления ВИЧ-инфекции в полости рта у больных туберкулезом	459
16.8. Лечение туберкулеза челюстно-лицевой области	461
16.8.1. Местное лечение туберкулеза слизистой оболочки	462
16.8.2. Местное лечение туберкулеза костей и суставов	462
16.8.3. Лечение больных туберкулезным паротитом	462
16.9. Особенности оказания стоматологической помощи больным туберкулезом легких	463
16.9.1. Профилактика.	464
16.9.2. Меры противoinфекционной защиты в стоматологических лечебных учреждениях	464
16.9.3. Гигиенические мероприятия	465
16.9.4. Индивидуальные меры предосторожности	466
Глава 17. Туберкулез при особых клинических ситуациях и в сочетании с сопутствующими заболеваниями	468
17.1. Туберкулез и материнство	468
17.1.1. Врожденный туберкулез	468
17.1.2. Лечение беременных женщин	471
17.1.3. Лечение женщин, кормящих детей грудным молоком	471
17.1.4. Лечение женщин, принимающих пероральные контрацептивы	471
17.2. Туберкулез у лиц пожилого и старческого возраста	472
17.2.1. Диагностика	473
17.2.2. Лечение	473
17.3. Туберкулез в сочетании с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких и бронхов	474

17.3.1. Внебольничная пневмония	475
17.3.2. Нозокомиальная пневмония	485
17.3.3. Хронический неспецифический (необструктивный) бронхит	476
17.3.4. Хроническая обструктивная болезнь легких	476
17.3.5. Лечение	477
17.4. Туберкулез в сочетании с диабетом	477
17.4.1. Клиническая картина	479
17.4.2. Лечение	481
17.5. Туберкулез в сочетании с болезнями желудочно- кишечного тракта	481
17.5.1. Клиническая картина	482
17.5.2. Лечение	484
17.6. Туберкулез в сочетании с алкоголизмом и наркоманией	484
17.6.1. Особенности патогенеза и клинической картины	484
17.6.2. Лечение	486
17.7. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией	487
17.7.1. Эпидемиология	487
17.7.2. Патогенез и патоморфология	489
17.7.3. Клиническая картина	490
17.7.4. Диагностика	492
17.7.5. Лечение	493
Тестовые вопросы к части II	495
Ответы на тестовые вопросы и пояснения	504
Литература	508
Предметный указатель	509
Указатель лекарственных средств	521

Глава 2

ЭТИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

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

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

2.1. ВИДОВАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА (ТАКСОНОМИЯ)

*В соответствии с современной классификацией МБТ (*Mycobacterium tuberculosis*), открытую в 1882 г. Koch (Кохом), относятся к истинным бактериям (домен *Bacteria*), к типу актинобактерий (*Actinobacteria*), к роду *Mycobacterium*, к семейству *Mycobacteriaceae*.*

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 и образуют **группу *Mycobacterium tuberculosis complex***.

- *M. tuberculosis humanus* (*M. tuberculosis*) — человеческий вид, вызывающий 85–90% всех заболеваний туберкулезом 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% заболеваний туберкулезом у людей (исходно устойчивый к противотуберкулезному препарату пиразинамиду).

- *M. tuberculosis bovis BCG (M. bovis BCG)* — вид вакцинного штамма БЦЖ.
- *M. tuberculosis africanus (M. africanus)* — африканский вид, вызывающий до 90% заболеваний у населения Южной Африки (исходно устойчивый к противотуберкулезному препарату тиоацетазону).
- *M. tuberculosis microti (M. microti)* — мышинный вид, вызывающий заболевание у полевых мышей и редко у человека.
- *M. tuberculosis typhus canettii (M. canettii)* — вид, вызывающий заболевание у собак и редко у человека.
- *M. tuberculosis typhus caprae (M. caprae)* — вид, вызывающий заболевание у диких млекопитающих (волки, лисы и др.) и редко у человека.
- *M. tuberculosis typhus pinnipedii (M. pinnipedii)* — вид, вызывающий заболевание у морских млекопитающих (тюленей) и редко у человека.

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 вызывать специфическое поражение в тканях и органах макроорганизма, а также иммунологические реакции и формировать специфический иммунитет.

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 вызывают иммунологическую перестройку и формируют специфический послевакцинный 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 частые возбудители туберкулеза у человека (в 92% случаев) — *M. tuberculosis*, а *M. bovis* и *M. africanum* вызывают развитие туберкулеза у человека соответственно примерно в 5% и 3% случаев. Другие МБТ вызывают заболевания у человека в единичных случаях.

Для выявления МБТ используют световую и люминесцентную микроскопию, культуральные методы и автоматизированные системы. Достаточно активно развиваются молекулярно-генетические методы. Исследование различных диагностических материалов для выявления МБТ играет ведущую роль в диагностике туберкулеза.

К микобактериям, также абсолютно патогенным для человека, относят *M. leprae*, не растущие на питательных средах.

Другие микобактерии относят к **нетуберкулезным микобактериям** (НТМБ), которые 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 служит источником инфекции для человека.

В настоящее время по классификации Рунуон (Раньен) (1959) выделяют **4 группы нетуберкулезных микобактерий**.

- **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%). К ним относят *M. scrofulaceum*, *M. хnopi*, *M. szulgal*, *M. gordone*, *M. aquae*.
- **Группа 3** — нефотохромогенные, не образующие пигмент. К ним относят *M. avium complex* (МАС — *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. paratuberculosis* и *M. silvaticum*), *M. bathey*, *M. malmoense*, *M. ulcerans*, *M. heatophilum*, *M. smegmatis*, *M. nonchromogenicum*.
- **Группа 4** — быстрорастущие (в течение 3–5 дней). К ним относят *M. fortuitum complex* (*M. fortuitum* и *M. chelonae*), *M. abscessus*.

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

НТМБ — условно патогенные возбудители заболевания, которое получило название **микобактериоз** (вследствие естественной устойчивости этих микобактерий к большинству противотуберкулезных препаратов). Лечение микобактериозов вызывает определенные трудности.

Клиническая важность микобактериальных инфекций постоянно возрастает. Это прежде всего связано с высоким уровнем инфицированности населения НТМБ. В этих 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 МАС 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* и имеется перекрестная чувствительность при внутрикожной пробе с препаратом диаскинтест.

2.2. БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

МБТ — анаэробные организмы с высоким содержанием гуанина и цитозина в молекуле ДНК.

Химический состав МБТ сложен и своеобразен. В состав микобактериальной клетки 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, фосфатидилинозитоманнозиды, микозиды и арабинолипиды (трегалоза-6,6-димиколат).

Белки состоят из туберкулопротеинов, что составляет 56% сухого вещества МБТ. В их состав 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 МБТ сохранять окраску карболовым фуксином даже при интенсивном обесцвечивании высокими концентрациями кислотами, спиртами и щелочами, что обусловлено высоким содержанием в клеточных стенках микобактерий **миколовой высокомолекулярной жирной кислоты** ($C_{88}H_{176}O_4$), **липидов и восков**.

Особое значение для жизнедеятельности МБТ играет **корд-фактор**, или **фактор вирулентности**, расположенный в клеточной стенке в виде монослоя и состоящий на 70% из миколоевой кислоты и на 30% из углевода (трегалазы). Корд-фактор в вирулентных культурах, выращенных на искусственных питательных средах, обеспечивает «разветвленный» вид (жгуты) роста. С ним связывают устойчивость МБТ к воздействию растворами кислот, щелочей и спирта, а также развитие воспалительных и некротических изменений в клетках и тканях органов.

2.3. МОРФОЛОГИЯ И ТИНКТОРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА

МБТ — грамположительные прямые или слегка изогнутые неподвижные палочки, патогенные для человека и многих видов животных. Наиболее восприимчивы к заражению морские свинки.

МБТ по форме 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 (нуклеотид) (рис. 2.1).

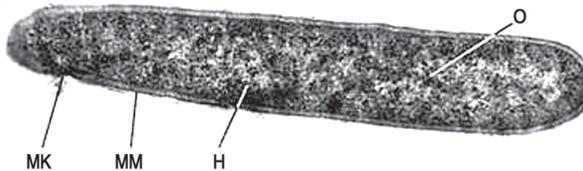


Рис. 2.1. Электронограмма, увеличение $\times 20\,000$. Ультраструктура микобактерии туберкулеза: *МК* — микрокапсула; *ММ* — многослойная клеточная мембрана; *Н* — нуклеотид; *О* — органеллы (по Ерохину В.В.)

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. 2.2).

Клеточная стенка МБТ состоит из четырех слоев. Первый (внутренний) слой образован пептидогликаном; последующие слои включают миколовые кислоты, гликолипиды, воск и корд-фактор (фактор вирулентности), которые обуславливают склеивание МБТ и оказывают токсическое действие на макрофаги при фагоцитозе. При этом высоковирулентные штаммы МБТ на твердых питательных средах образуют культуры в виде кос и жгутов (рис. 2.3, см. цветную вклейку).

Такой состав клеточной стенки определяет устойчивость МБТ к воздействию кислот и щелочей, а также высокую гидрофобность клетки в целом.

Согласно современным представлениям, в состав цитоплазматической мембраны, расположенной под клеточной стенкой, входят липопротеидные комплексы. С мембраной связаны ферментные системы. В цитоплазматической мембране осуществляются процессы, ответственные за специфичность реакций микобактериальной клетки на окружающую среду.

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

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

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

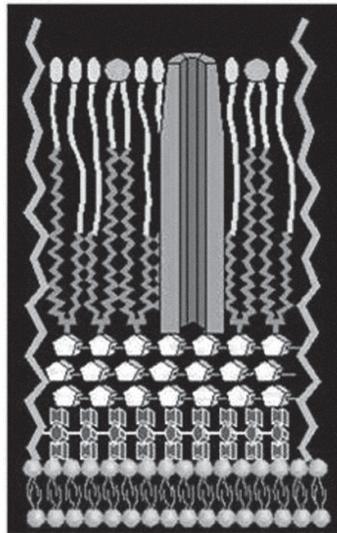


Рис. 2.2. Устройство клеточной стенки микобактерии туберкулеза

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.

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. 2.4).



Рис. 2.4. Электронограмма, увеличение $\times 50\,000$. Микобактерия туберкулеза в стадии поперечного деления (по Ерохину В.В.)

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 цито-

плазме клетки увеличиваются некоторые шаровидные структуры, имеющие вид зерен. Цитоплазма медленно исчезает, зерна освобождаются из клетки и могут в дальнейшем прорасти в новые особи. У МБТ выделены 2 гена (*sigF* и *whiB*) образования спор, действующих в латентной фазе роста возбудителя.

Генетическая характеристика. В 1998 г. полностью расшифрован геном МБТ. Он имеет длину 4 411 529 пар нуклеотидов, которые почти в 70% представлены гуанином и цитозином. Нуклеотид содержит 4000 генов, из них 60 кодируют компоненты рибонуклеиновой кислоты (РНК). Для МБТ имеются уникальные гены, в частности гены *mtp40* и *mpb70*, которые применяются для выявления МБТ с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) (рис. 2.5, см. цветную вклейку).

Геном МБТ радикально не отличается от других видов микобактерий. Большая часть генов обеспечивает синтез ферментов липогенезиса (синтеза миколевой кислоты, гликолипидов и воска — для построения клеточной стенки) и липолизиса (синтеза корд-фактора — для разрушения клеточных структур организма человека и животных).

Тожественность дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) комплекса МБТ (*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*).

В области RD1 кодируется синтез двух секреторных белков:

- ESAT-6 (*early secreted antigenic target*) — ранний секретируемый белок делеционного региона-6 RD1 МБТ;
- CFP-10 (*culture filtrate protein-10*) — белок фильтрата культуры делеционного региона-10 RD1 МБТ.

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* (MAC — *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. paratuberculosis* и *M. silvaticum*),

M. fortuitum complex (M. fortuitum и M. chelonae), M. kansasii, M. marinum, 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, а следовательно, отсутствие возможности синтеза секреторных белков (ESAT-6 и CFP-10) *M. bovis BCG* позволяет проводить диагностику инфекционной и послевакциной 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 распространены данные микобактерии.

На основании этих белков в Российской Федерации разработан аллерген рекомбинантный туберкулезный (Диаскинтест®), который при внутрикожной пробе Манту позволяет проводить дифференциальную диагностику поствакциной и инфекционной аллергии у детей и подростков.

2.5. АНТИГЕННАЯ СТРУКТУРА

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

В последнее время проводятся 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 гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) и усиливать фагоцитоз макрофагов.

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

ногалактан. Липиды также обладают иммунологической активностью и обеспечивают в различных антигенных комплексах адьювантное 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, а полисахариды и липиды таким действием не обладают. Однако гликолипиды клеточной стенки (мурамиллипептид, димиколат трегалозы) обладают мощным адьювантным 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 удастся, 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.

2.6. 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 30 лет и более. Сухой жар при 100 °С оказывает губительное действие в течение 60 мин.

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

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

При кипячении МБТ во влажной мокроте погибают в течение 5 мин, а в высушенной мокроте — 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 ее жизнеспособность.

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

Обычные дезинфекционные агенты слабо эффективны в отношении МБТ. Они 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% 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.

2.7. ИЗМЕНЧИВОСТЬ

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

Другой вид клеточного полиморфизма — L-формы с утратой плотной клеточной стенки и образованием сферопластов, окруженных цитоплазматической мембраной, сходной с мембраной клеток макроорганизма (рис. 2.6).

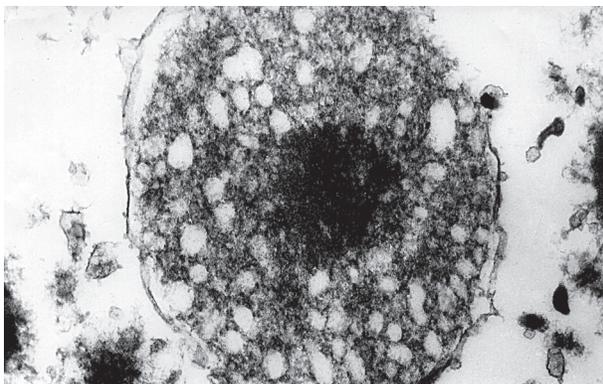


Рис. 2.6. Электронограмма, увеличение $\times 20\ 000$. L-форма микобактерии туберкулеза (по Ерохину В.В.)

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

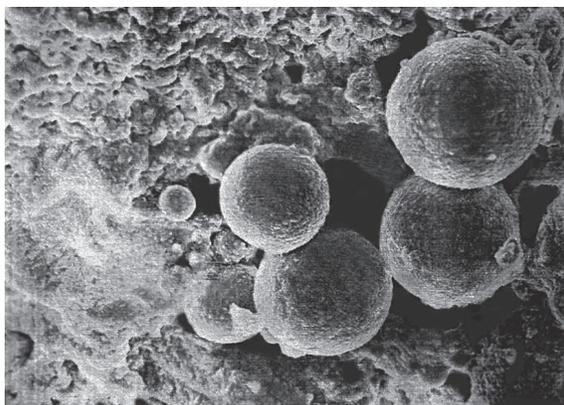
МБТ могут также существовать в виде ультрамелких (фильтрующихся) форм, представляющих собой частицы (0,22–0,24 мкм) округлой формы, причем некоторые из них окружены плотной клеточной стенкой (рис. 2.7).

Основным свойством L-форм и ультрамелких (фильтрующихся) форм является их нечувствительность к противотуберкулезным препаратам.

Таким образом, МБТ имеют свой закономерный факультативный цикл развития — существование и размножение в виде типичных палочковидных форм при определенном благоприятном для них состоянии окружающей среды. При неблагоприятном изменении каких-либо параметров среды обитания МБТ утрачивают клеточную стенку и транс-



а



б

Рис. 2.7. Ультрамелкая (вирусоподобная) форма микобактерии туберкулеза (по Ерохину В.В.): *а* — электронограмма, *б* — сканограмма, увеличение $\times 35\,000$

формируются в L-формы, обладающие повышенной устойчивостью к неблагоприятным для них воздействиям (гипоксии, действию противотуберкулезных препаратов и др.), приобретают способность долго сохраняться и даже размножаться почкованием в виде 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.

В последнее время у МБТ описано дормантное состояние, когда временно подавлены и замедлены обычные физиологические функции бактериальной клетки, как бы находящиеся в глубоком сне, и при котором не происходит деление (Chaves A. et al., 2015; Lipworth S. et al., 2016). Дормантное состояние МБТ модулируется в лабораторных условиях и вызывается путем неблагоприятных условий: низкое содержание питательных веществ, снижение температуры, изменения pH и др. Это определяется неспособностью микроорганизмов расти на плотных питательных средах, низкой метаболической активностью, утратой устойчивости к воздействию кислот, щелочей и спирта и замедления деления клеток. Одним из важных последствий перехода МБТ в дормантное состояние является возникновение их толерантности к противотуберкулезным препаратам. При этом дормантное состояние отличается от персистенции, которая определяет возникновение измененных форм МБТ (L-форм или ультрамелких форм) и устойчивости к противотуберкулезным препаратам. Эти состояния определяют изменчивость и высокую адаптацию МБТ при проведении лечения противотуберкулезными препаратами.

МБТ обладают природной (дикой) генетической устойчивостью ко многим неспецифическим антимикробным препаратам, относящимся к семействам пенициллинов, β -лактамов, макролидов, карбапенемов, цефалоспоринов, тетрациклинов, однако 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 противотуберкулезных препаратов, 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 противотуберкулезные препараты (см. раздел 8.3 «Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза»).

Особое значение для эффективного лечения туберкулеза имеет устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину — самым эффективным и бактерицидным препаратам, определяемая как **множественная лекарственная устойчивость (МЛУ)**, а также **широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ)** — к изониазиду, рифампицину и к фторхинолонам в сочетании с инъекционными антибиотиками (канамицин, амикацин и капреомицин). Высокий уровень их выявления у больных в значительной мере определяет неэффективность лечения и неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в регионе, стране и мире.