

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЕЗА: современные представления

ЕРОХИН В.В.
ФГБУ ЦНИИТ РАН
2014 г.

Туберкулётз — инфекционно-аллергическое заболевание, вызываемое микобактериями туберкулёза, хронического волнообразного течения с формированием специфической клеточной трансформации и имеющий социальную зависимость.

ЭТИОЛОГИЯ

- **24 марта 1882 г.** Роберт Кох сделал доклад на тему: «Этиология туберкулеза» на заседании Берлинского общества естествоиспытателей и сообщил об открытии возбудителя туберкулёза, которая впоследствии была названа палочкой Коха;
- Через 100 лет **24 марта** объявлен Всемирным днем борьбы с туберкулезом.

«Если число жертв является показателем значительности болезни, то туберкулез оставит далеко позади такие инфекционные болезни как чума, холера и другие инфекции».

Слова, сказанные Робертом Кохом в этот день сохраняют свою актуальность и в начале XXI века.

Инфекционная природа туберкулеза.

- В начале XIX века ученый Р. Лаэннек доказал, что бугорки и казеозный некроз являются анатомическими проявлениями туберкулеза. В медицину введен термин «туберкулез».
- В середине XIX века врач Ж. Вильмен, патолог Ю. Конгейм подтвердили инфекционную природу туберкулеза. В докладе Парижской академии наук (1865 г.), Жан Вильмен доложил, что «туберкулез» - специфическое заболевание и его причиной является инфекция.

Клинические проявления туберкулеза.

- Гиппократ, Авиценна Ибн Сина подробно описали клинические проявления туберкулеза, как инфекционного заболевания. Авиценна в труде «Канон врачебной науки», указал, что чахотка легких имеет различное течение, в зависимости от внешних и внутренних факторов.
- В России, профессор Московского университета Г.И. Сокольский в 1838 г. издал книгу: «Учение о грудных болезнях», в которой подробно описал клинические и патоморфологические особенности чахотки легких.

Г.И. Сокольский выделил 3 основные формы болезни:

- инфильтративную;
- диссеминированную;
- кавернозную.

Этот труд о чахотке служил пособием для многих поколений врачей России.

Сегодня можно считать что Г.И. Сокольский является основоположником Российской фтизиатрии.

➤ Н.И. Пирогов впервые описал так называемый «военный туберкулез», проводил вскрытия умерших от туберкулеза солдат. Им описана «полковая» эпидемическая вспышка туберкулеза при массовом поступлении больных солдат в госпиталь. Внутригоспитальная туберкулезная инфекция вызывала, как правило, остротекущий туберкулез.

Возбудитель туберкулеза – МБТ.

➤ Виды микобактерий туберкулеза, вызывающие туберкулез: *M.Tuberculosis Humanus*, *M.bovis*, *BCG* , *M.avium*, *M.africanum*, *M.microti*, *M.canetii*. В 90% случаев туберкулез у человека вызывают *M.Tuberculosis Humanus*;

- Другие микобактерии, вызывающие различные микобактериозы, отнесены к группе нетуберкулезных микобактерий. Их распространенность микобактериозов среди впервые выявленных больных колеблется от 0,5 до 6%. Микобактериоз легких, как правило, наблюдается при иммунодефицитных состояниях. Наиболее часто при микобактериозах выявляются *M.avium* и *M.intracellulare*.
- Клиническую значимость имеет вид *M.kansasii*, встречающийся в водоемах. Этот штамм вызывает хроническое заболевание легких, напоминающее туберкулез (В.И. Литвинов, М.В. Макарова, М.А. Краснова, 2008).

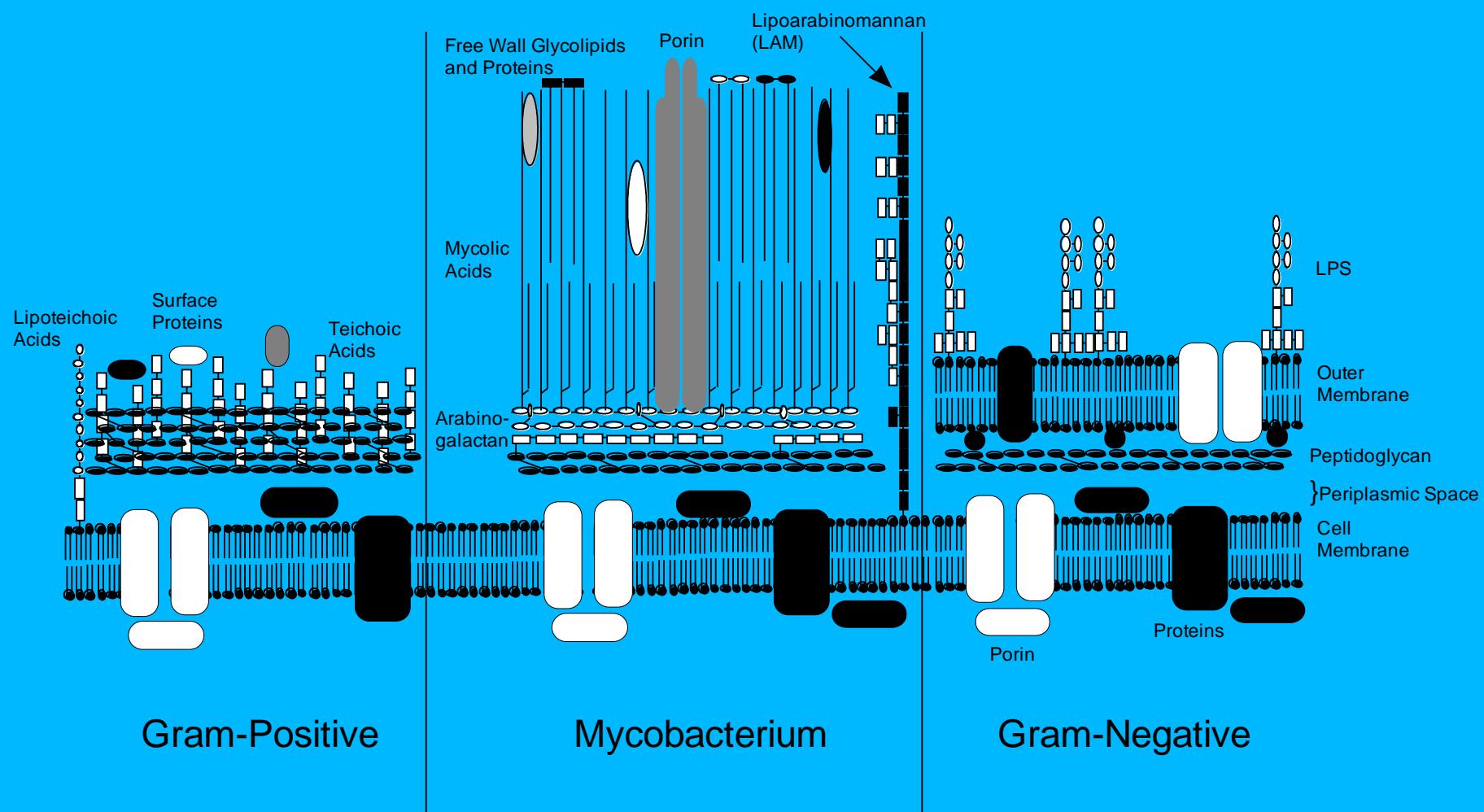
- **M.Tuberculosis** в последнее время делят на кластеры или суперсемейства, (например семейство «W»- Beijing», A1 и др.)
- Морфология и размеры МБТ зависят от возраста и условий существования. Это тонкие, слегка изогнутые палочки длиной 1-8 мкм, шириной 0,2-0,6 мкм. *Полиморфизм, И.И. Мечников, 1888 г.;*
- Изменчивость, L-формы (Дорожкова И. Р., Земскова З.С., 1984), ультрамелкие (В.И.Голышевская).

Электронная микроскопия – ультраструктура МБТ:

➤ **микрокапсула, клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана, мезосома, цитоплазма, включения, нуклеоид.**

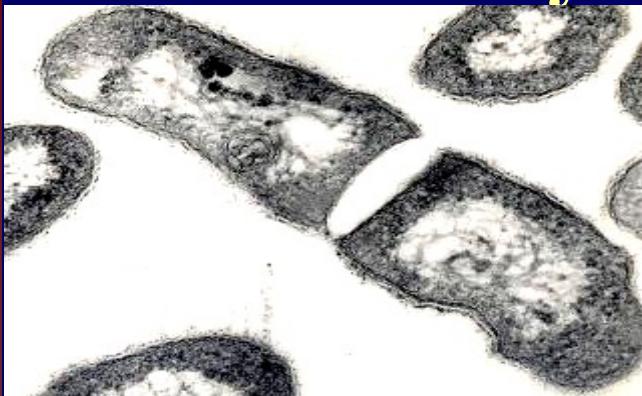
➤ Корд-фактор
(гликолипид-trehalose-6,6'-dimycolate)
присутствует в большом количестве на
поверхности клеточной стенки вирулентных
МБТ в виде мицелл, защищает МБТ от
разрушения в макрофаге.

Cell Wall of Gram-Positive, Mycobacterium and Gram-Negative Cells



Parsons, L.M., et al. 1997 Infect. Dis. Clinics N.A. 11:905-928

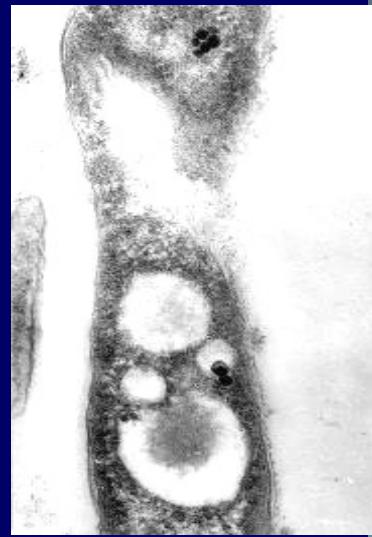
Ультраструктура микобактерий туберкулеза (МБТ)



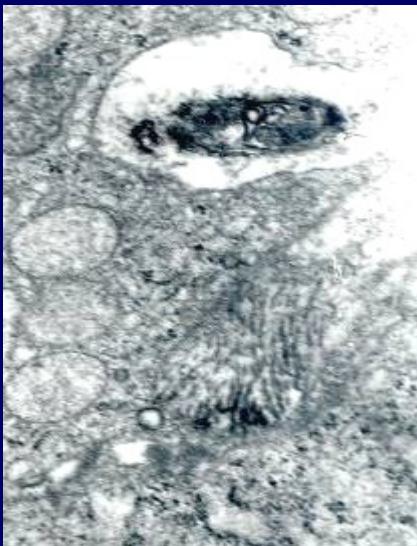
а



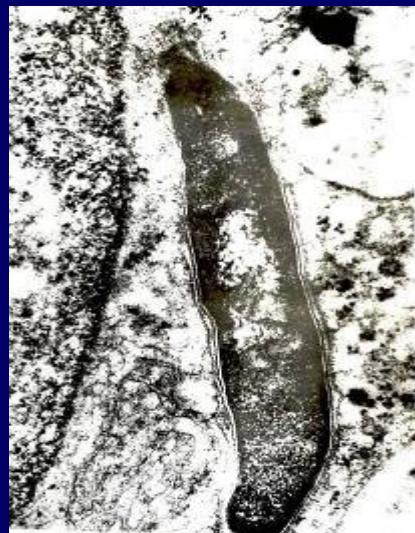
б



в



г



д



е

Рис. 2

Деление МБТ

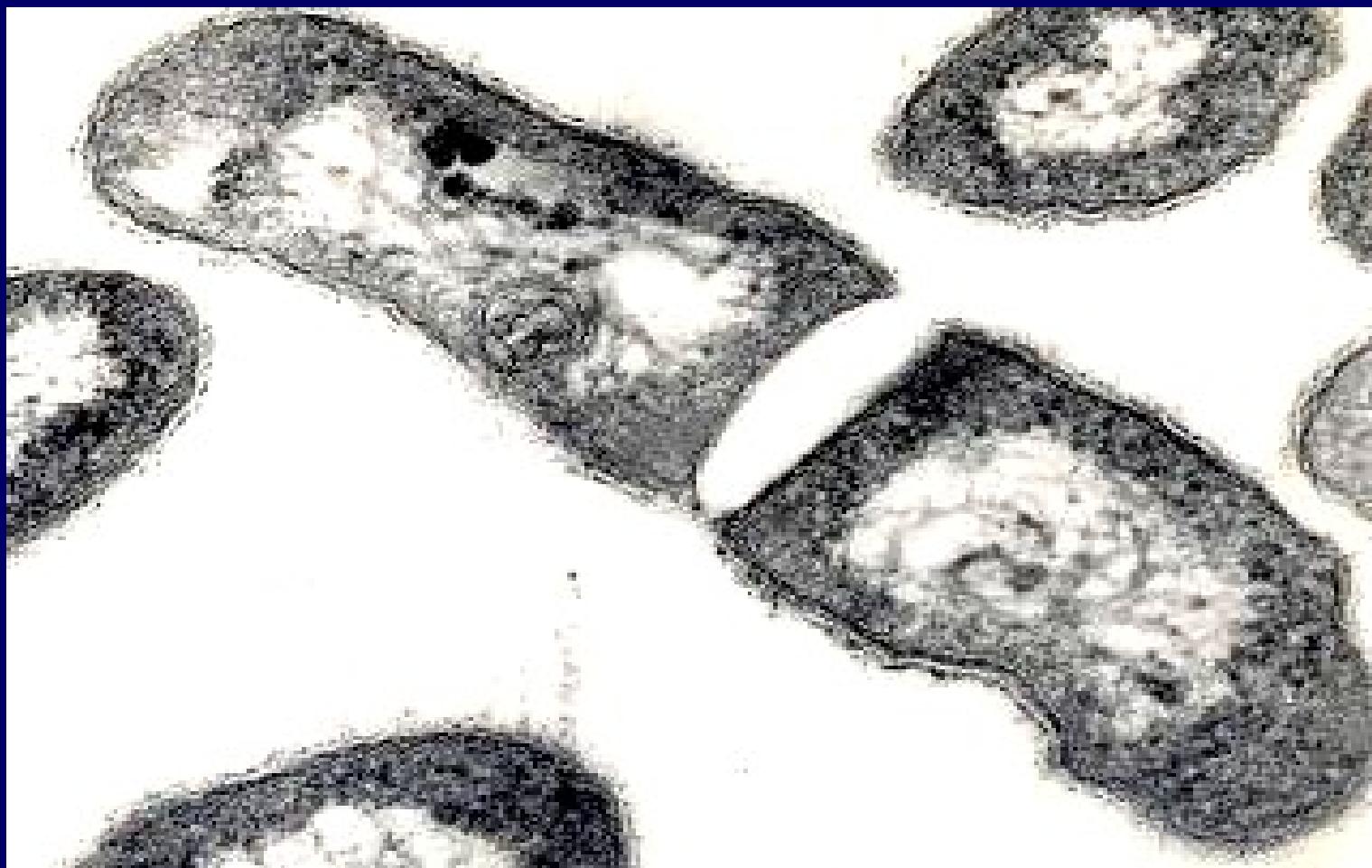


Рис. 3

МБТ. РАЗВИТА МЕЗОСОМА

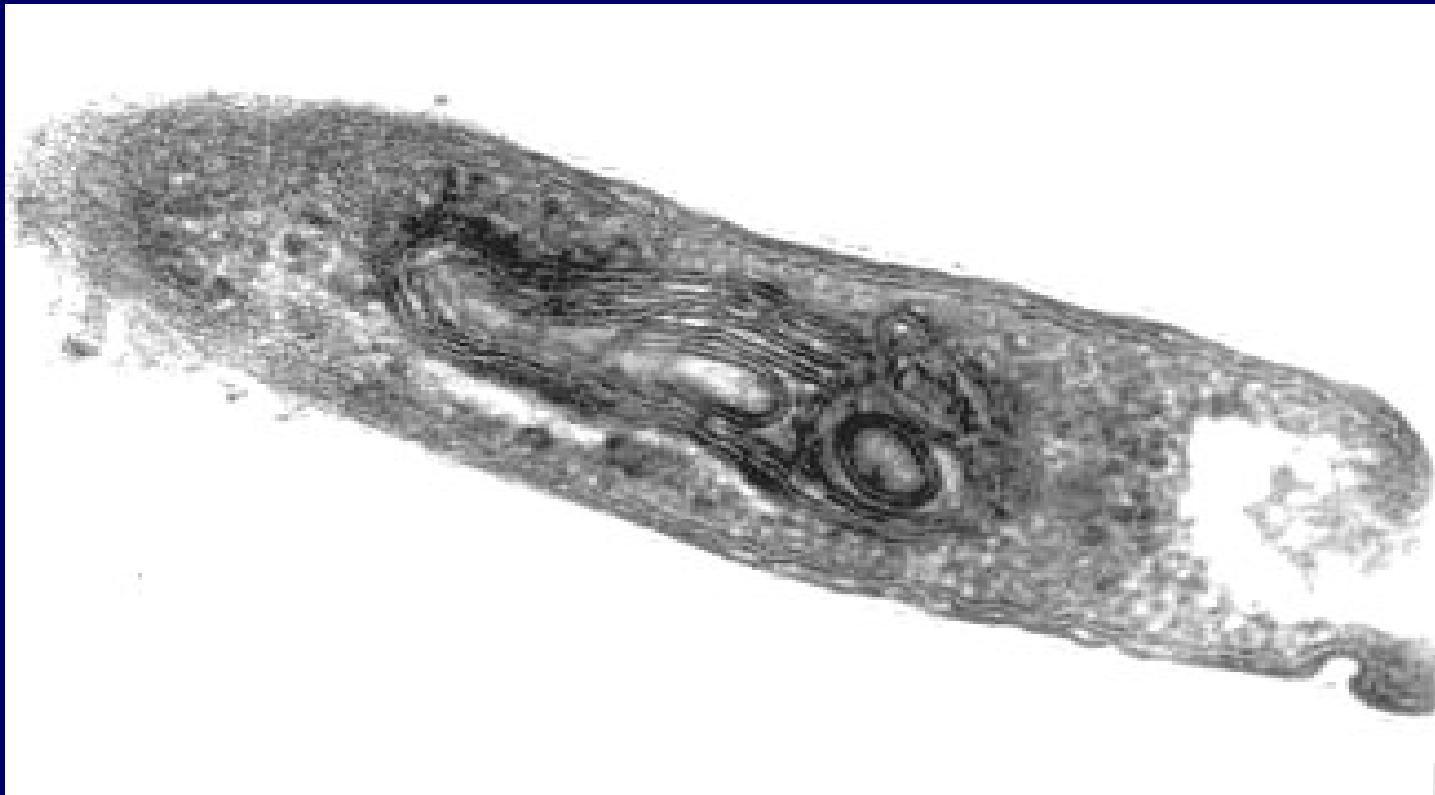


Рис. 4

**Геном МБТ (*включает около 4000 генов*),
лекарственная устойчивость, трансмиссия
МБТ.**

**Мишени МБТ, на которые действуют
противотуберкулезные препараты.**

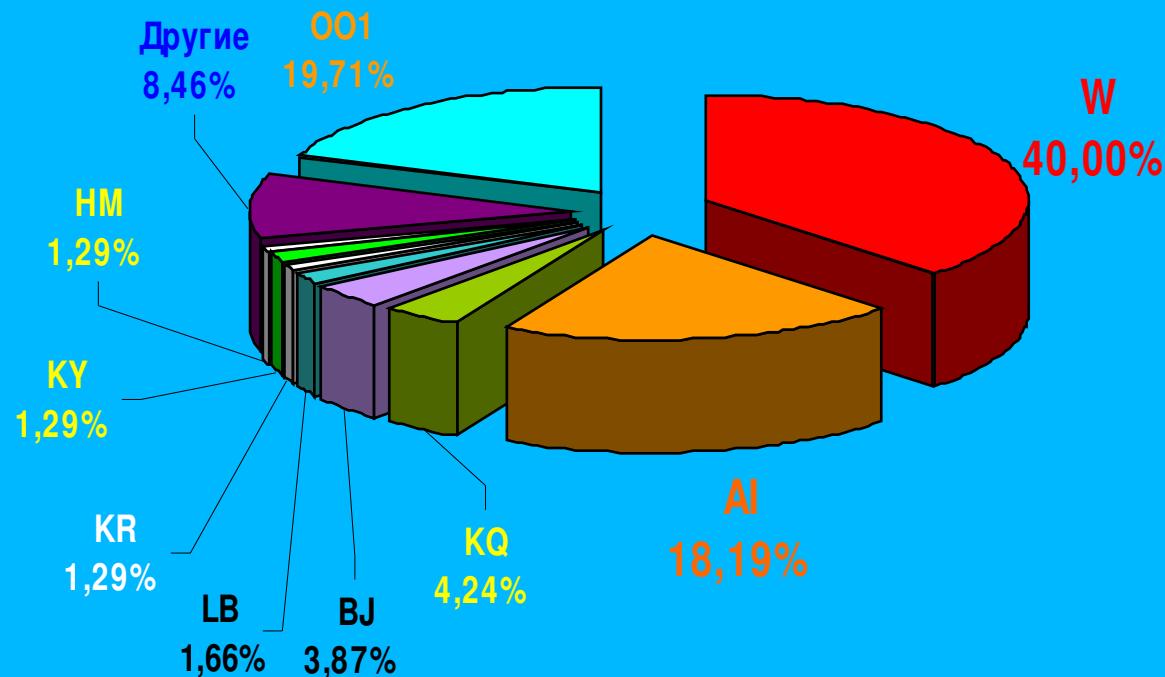
Например:

- Рифампицин – на ДНК-зависимую РНК-полимеразу, ингибируя белковый синтез.
- Изониазид – на мицеловые кислоты клеточной стенки МБТ;

Генетические кластеры МБТ

- Генотипирование штаммов МБТ, выделенных от больных из разных регионов страны, выявило более 40 семейств, из которых преобладают - W (40%) и AI (20%);
- Молекулярно-эпидемиологические исследования показали высокую распространенность штаммов «W»- Beijing-семейства. В неблагополучных по туберкулёзу территориях РФ распространение W-штаммов доходит до 40-80% (Черноусова Л.Н., Марьяндышев А. О.);

Генотипические варианты (RFLP IS6110) 1227 штаммов *M.tuberculosis*, выделенных от больных из 8 регионов России



Особенность штаммов *M.tuberculosis* W кластера по сравнению со штаммами других генотипов

- Высокая приспособляемость к выживанию в макрофагах
- МЛУ (50% и выше)
(Черноусова Л.Н. и соавт.).

II. ПАТОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЕЗА

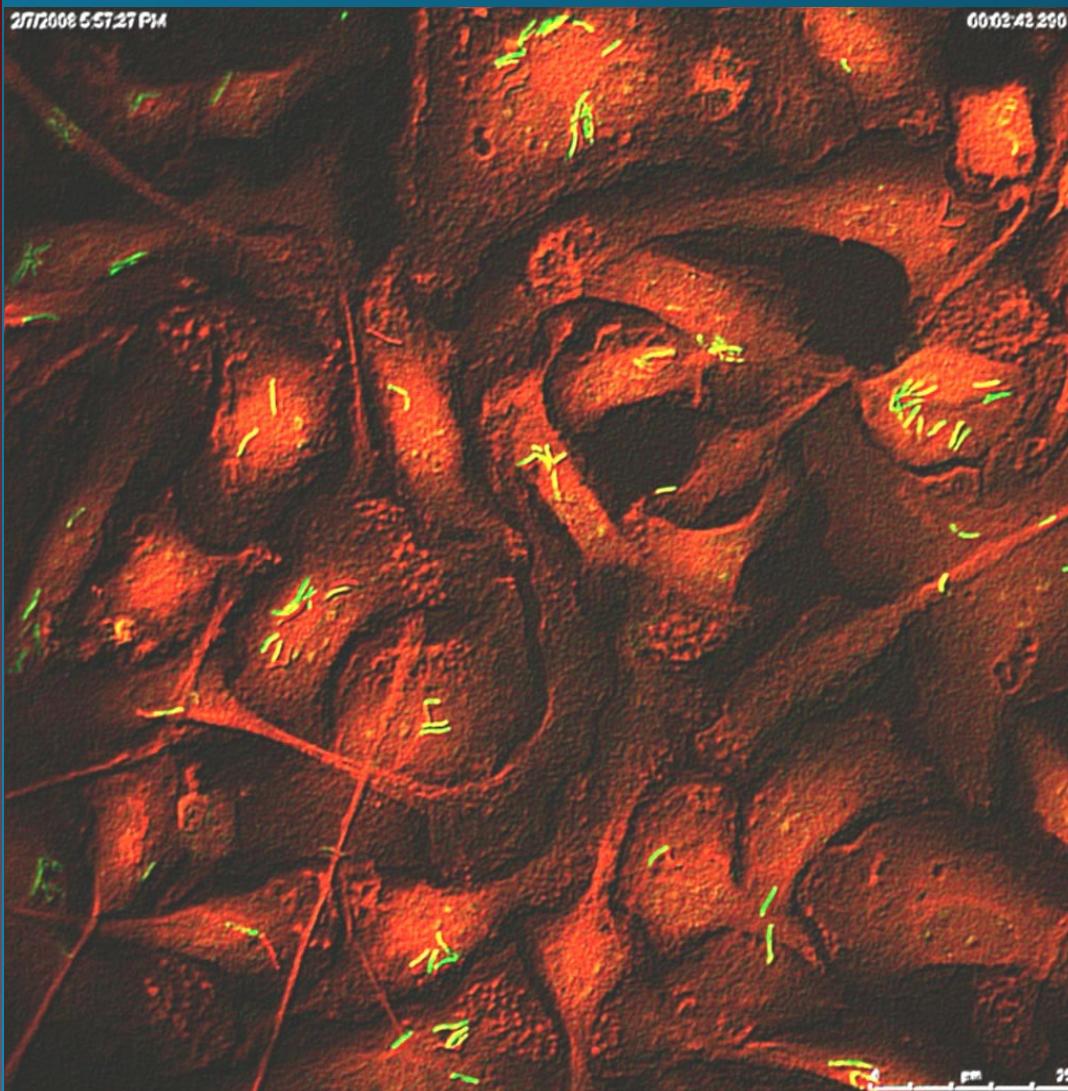
1.Проникновение МБТ в дыхательные пути, фагоцитоз альвеолярными макрофагами

2.Макрофаг активирован: Латентное состояние в макроорганизме – механизм персистирования (выживания), не вызывая болезни, т.н. дремлющие (дормантные) МБТ.

3.Макрофаг не активирован: размножение МБТ и развитие болезни.

МБТ могут блокировать формирование фагосом и фаголизосом – незавершённый фагоцитоз.

Микобактерии туберкулеза, фагоцитированные макрофагами мыши



Микрофотография,
инвертированный
конфокальный
микроскоп

Окраска аурамином

Возбуждающий
лазер 405 нм

Рис. 5



Рис. 6

Активированные макрофаги секретируют провоспалительные цитокины:

- Интерлейкины – 1, 2, 6, 12 и TNF- α , а также хемокины (Гергерт В.Я. и др.) и приобретают способность блокировать действие МБТ на формирование фагосом и фаголизосом, разрушать МБТ через прямое воздействие на них радикалов O_2 и оксида азота.
- Снижение функциональной активности макрофагов следует отнести к числу факторов, способствующих персистированию МБТ.

АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ МАКРОФАГ (сканирующая электронная микроскопия)

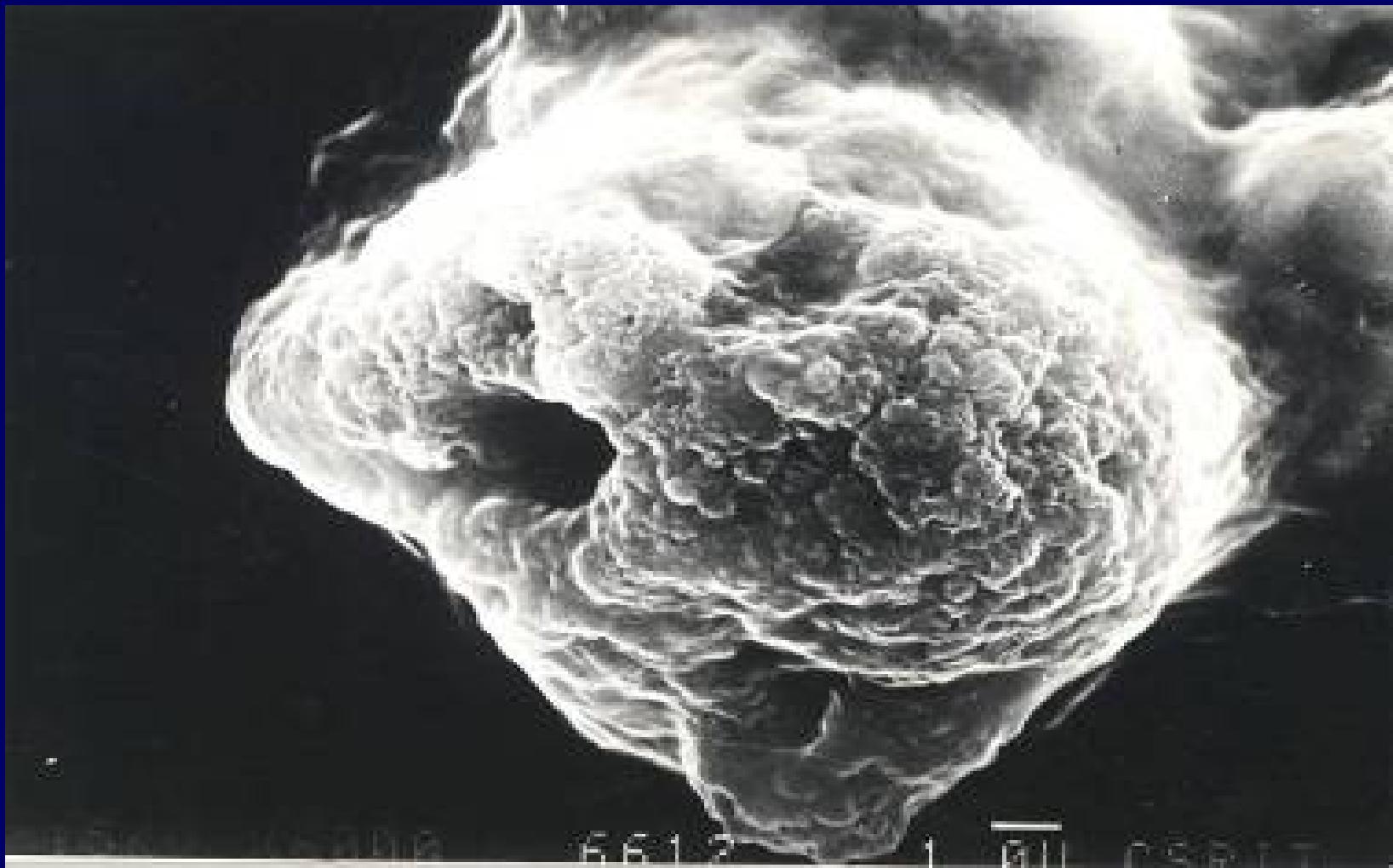


Рис. 7

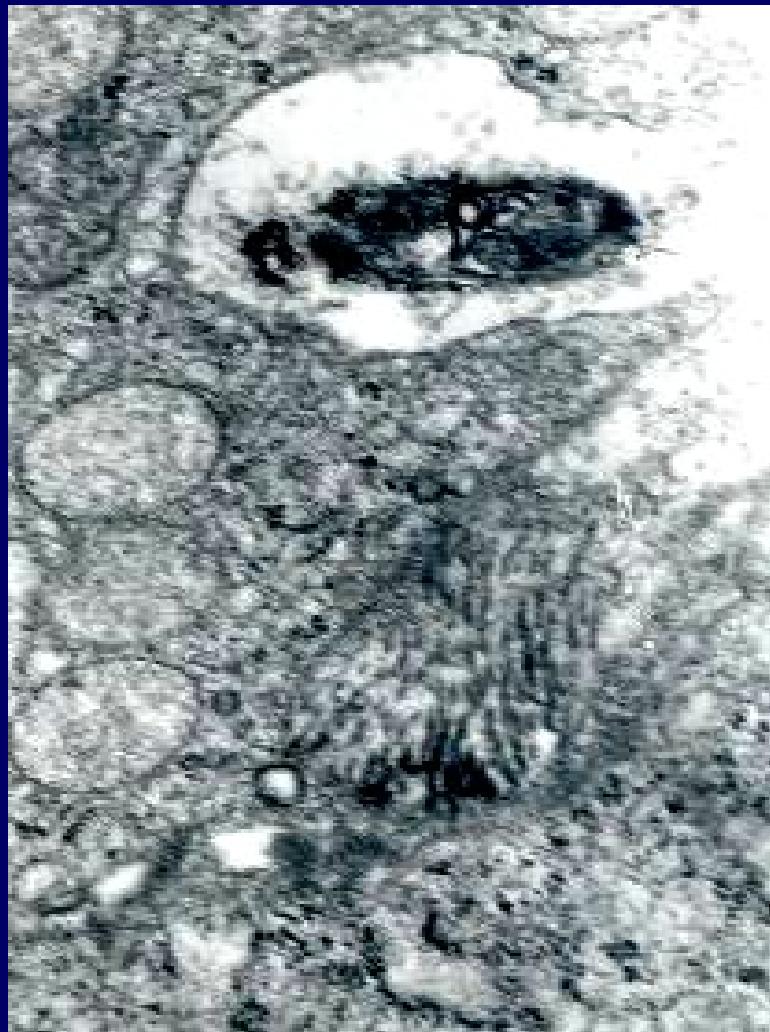


Рис. 8

ИЗМЕНЕННАЯ МБТ В МАКРОФАГЕ ИЗ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ГРАНУЛЕМЫ

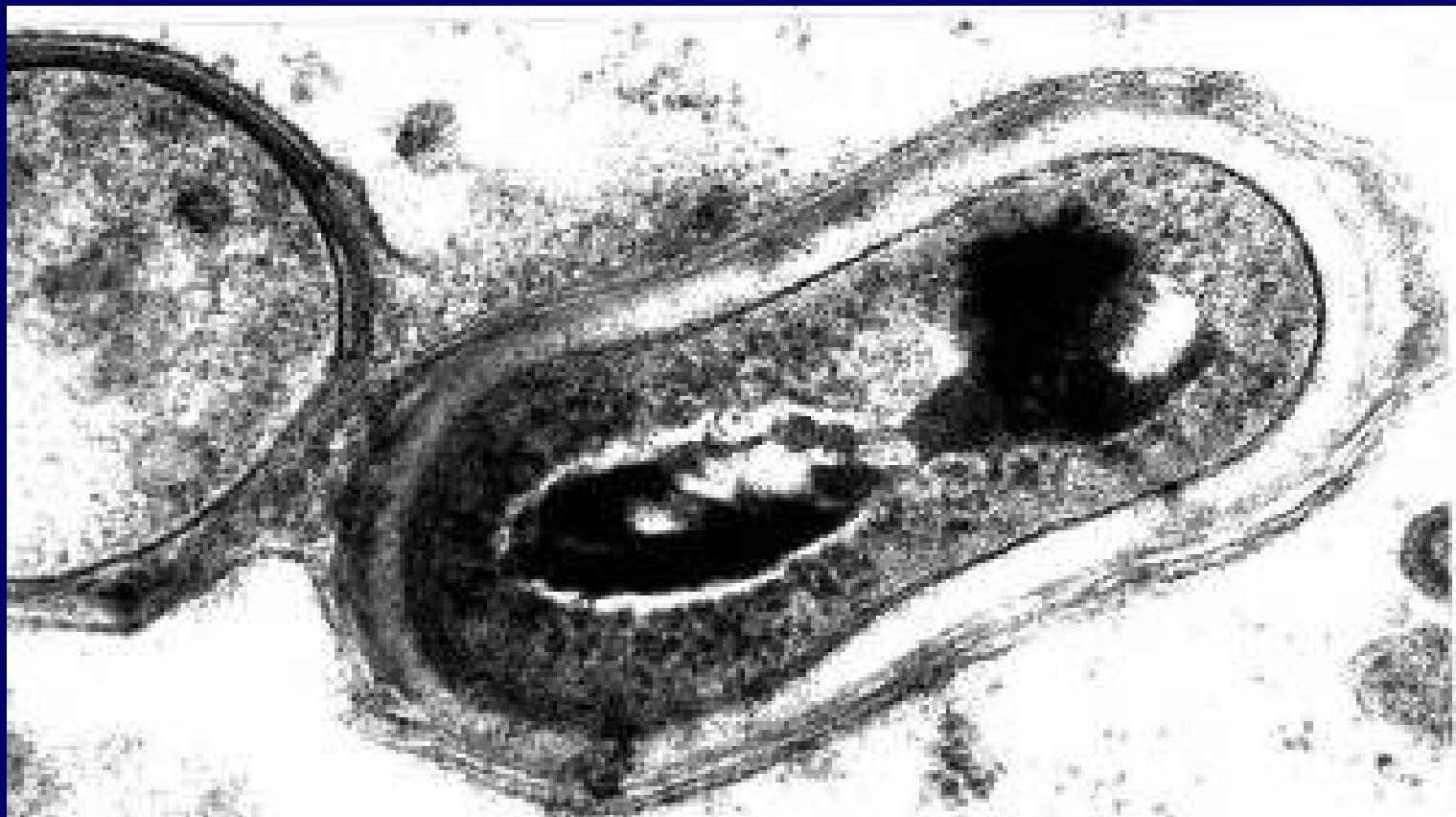


Рис. 9

С выработкой цитокинов и хемокинов связан процесс миграции нейтрофилов, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов в очаг воспаления и формирования гранулемы.

- **Т-лимфоциты (CD4, CD8) секретируют интерферон гамма, TNF- α, активирующих макрофаги, оказывают цитотокическое действие против МБТ, находящихся внутриклеточно.**
- **Т-лимфоциты (CD4) играют ведущую роль в иммунопатогенезе туберкулеза. Они способны распознавать макрофаги, в фагосомах которых содержится антигенный материал.**

- Популяция CD4 состоит из двух типов клеток, отличающихся наличием или отсутствием на клеточной поверхности рецептора CD27. Переход от фенотипа CD27⁺ к фенотипу CD27⁻ происходит в легких (Апт А.С., Лядова И.В.).
- Только CD27⁻ продуцируют большое количество интерферон-гамма, активирующего макрофаги.
- Т-лимфоциты CD8 человека синтезируют гранулизин и перфорин, обладающие прямой противомикробной активностью.

Оксид азота (NO) открыт в 1980 г. (R.Furchtgott and J. Zawadsky), идентифицирован (R.Palmer et al, 1988) как NO-эндотелиальный релаксирующий фактор, синтезируется в эндотелиальных (ЭК), фагоцитирующих и лимфоидных клетках, обладает выраженным противомикробным действием, включая и МБТ.

*В 1992 г. журнал *Science* назвал его молекулой года, а в 1998 г. авторам присуждена Нобелевская премия за NO.*

Биохимия. ССВО, РОФ (СРБ, SAA, Нр, Ф и др.).

Клеточные и субклеточные механизмы патогенеза

Этапы развития туберкулезного воспаления

- Доочаговый;
 - a)Латентный микробиоз
 - b)Параспецифические реакции
- Очаговый:
 - a)Раннее формирование гранулемы;
 - b)Сформированная гранулема с казеозным некрозом в центре.
- Сливающиеся очаги в обширные фокусы с казеозом и распадом.

Доочаговый или начальный этап:

- Изменение микрососудов;
- Выход палочкоядерных лейкоцитов (ПЯЛ) из кровеносного русла.
- Изменение цитоскелета эндотелиоцитов сосудов (ЭК), их сокращение и повышение проницаемости, отек интерстиция, клеточная инфильтрация (ПЯЛ, мононуклеары, лимфоциты).
- Мозаичность изменения ЭК, альвеолярного эпителия, их метаболизма, активности ферментов; компенсаторные внутриклеточные механизмы регенерации.
- Параспецифические реакции.

На начальном этапе туберкулезного воспаления мы выделяем две стадии. На первой из них доминируют изменения внутри стенки альвеолы.

Вторая стадия обусловлена нарастающей клеточной инфильтрацией респираторного отдела легких, преимущественно моноцитами. Возникает мононуклеарный бронхиоло-альвеолит.

Эти данные раскрывают морфологическую сущность параспецифических реакций

- **Параспецифические реакции**
- ⇒ Начальные морфологические изменения у человека при первичном туберкулезе в лимфоузлах и соединительной ткани (легкие, печень, селезенка) – В.И. Пузик, 1947;
- ⇒ Наблюдаются и как ответ организма на вакцинацию БЦЖ;
- ⇒ Латентный микробиоз – наличие вирулентных МБТ в лимфоузлах у детей до формирования очага первичного инфекта (А.И. Каграманов, 1947);

- **Первичный очаг** - легочный компонент первичного комплекса. Ему предшествует формирование множества мелких бронхиолитов, которые могут рассосаться или путем слияния сформироваться в очаг (В.Г. Штефко, 1932)

Очаговый этап – формирование туберкулезной гранулемы:

- Казеозный некроз в центре;
- Клеточный состав представлен;
 - Эпителиоидными клетками
 - Многоядерными гигантскими клетками Пирогова-Лангганса;
 - Валом лимфоцитов, макрофагов и ПЯЛ
 - Фибробластами;

А.И. Абрикосов (1904)

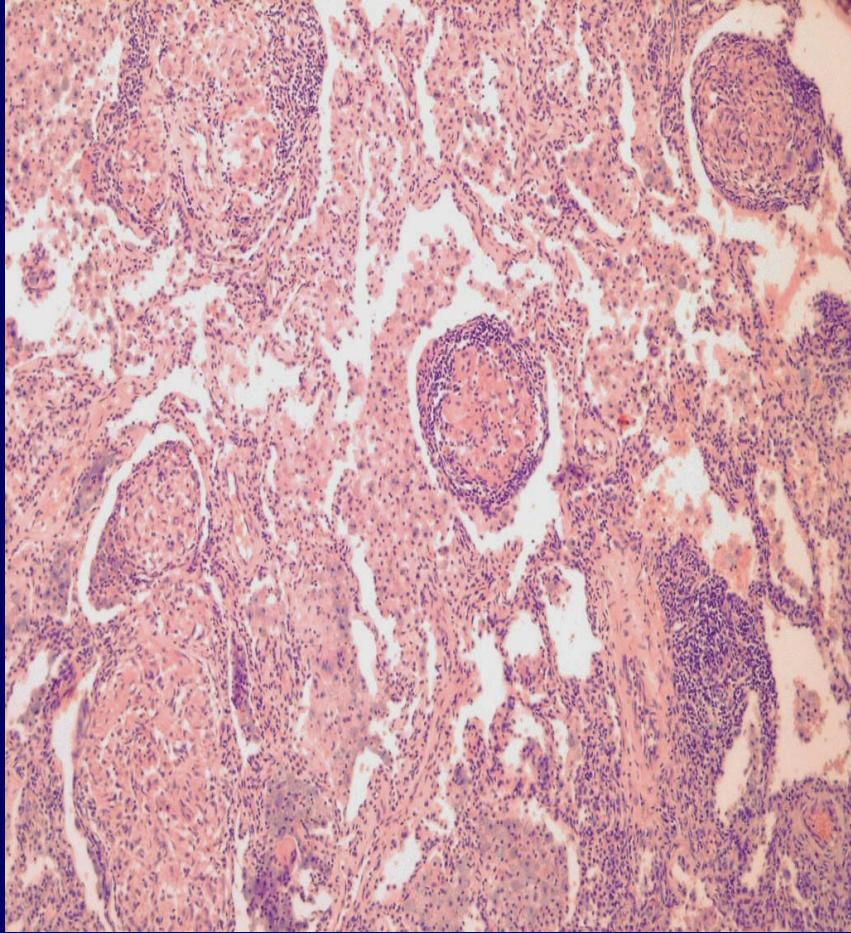
В.Г. Штефко

А.И. Струков

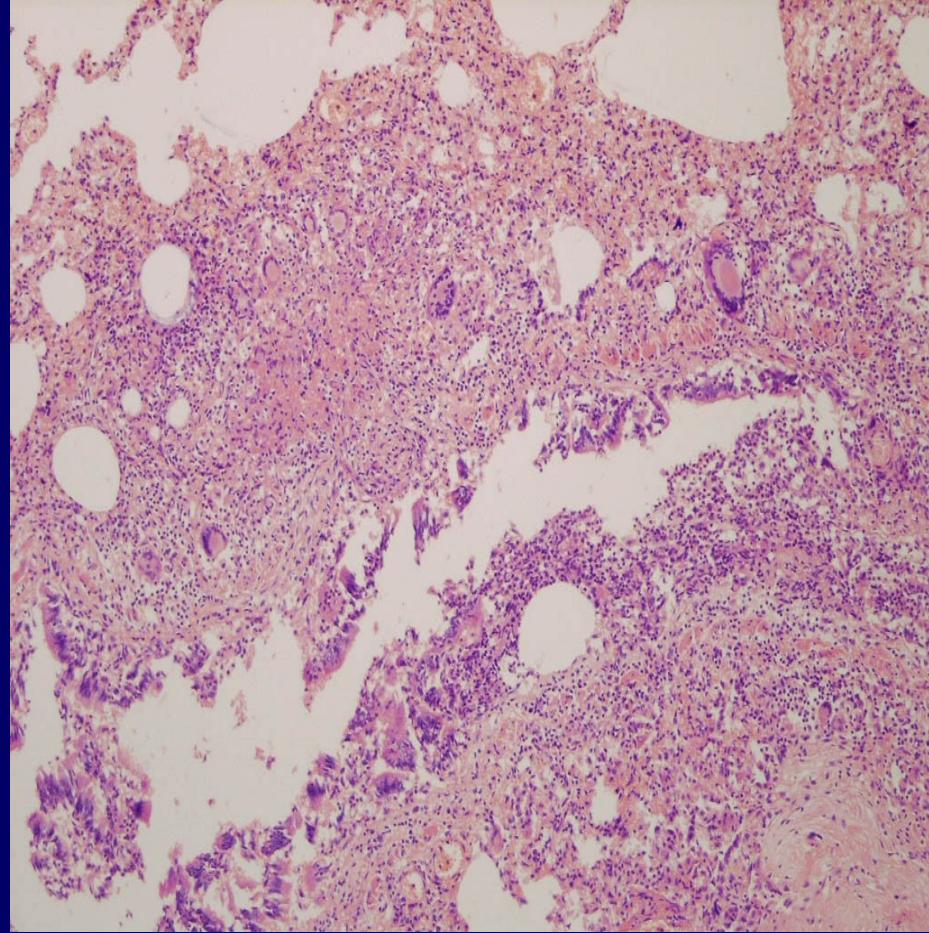
В.И. Пузик

О.А. Уварова

М.М. Авербах



Эксудативно-продуктивная воспалительная реакция в легких (эпителиоидно-гиганоклеточные гранулемы, в просвете альвеол серозная жидкость, фибрин, лейкоциты, мононуклеары).
Окраска гематоксилином и эозином.
X280.



Продуктивный специфический панбронхит – во всех слоях стенки бронха эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы.
Окраска гематоксилином и эозином. **X280.**

Рис. 10

Казеозно-некротический очаг

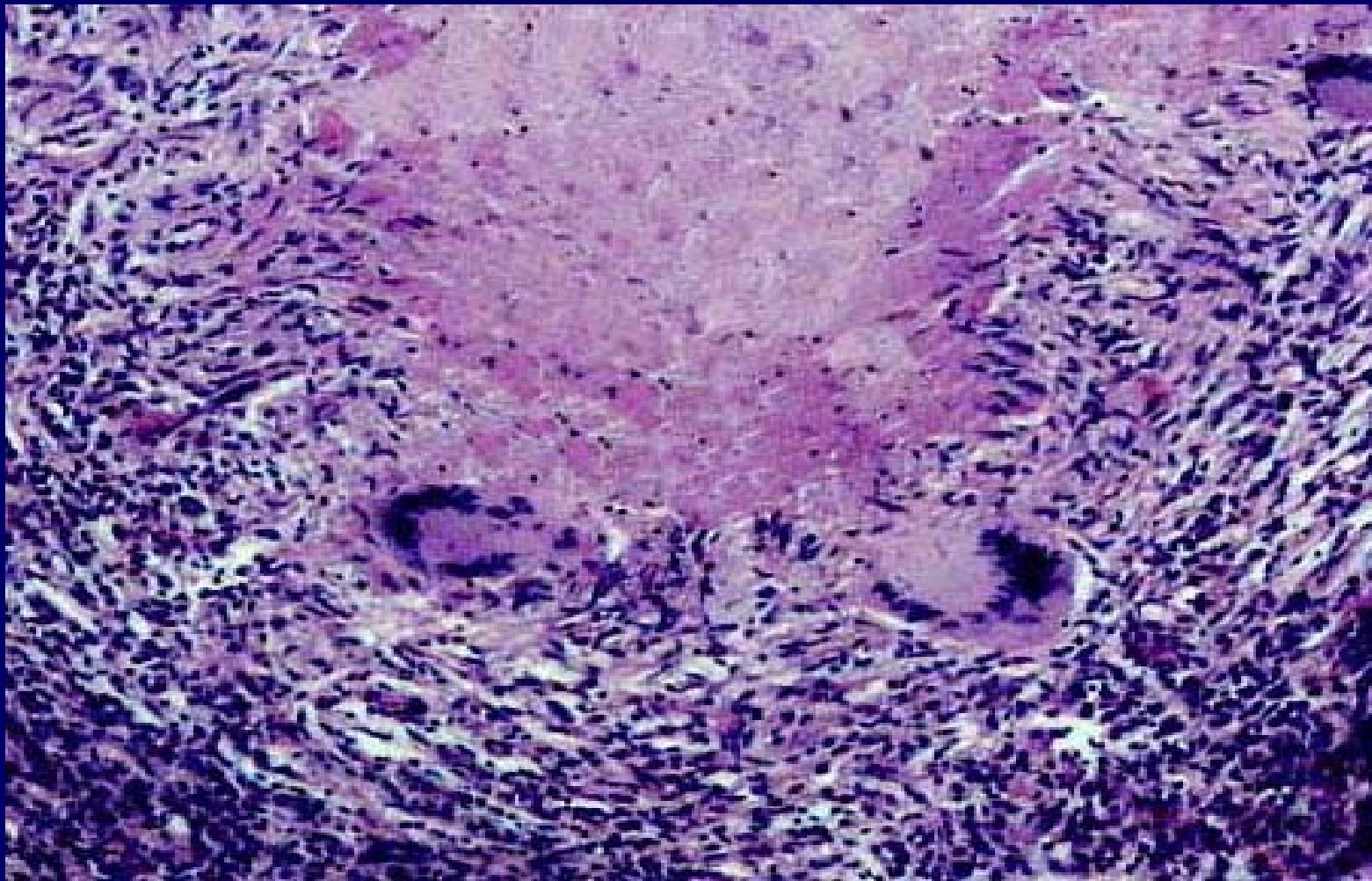


Рис. 11

Обширные инфильтративные казеозно-некротические процессы:

- Выраженные изменения микрососудов, вплоть до фибриноидного некроза стенки
- Дистрофические и деструктивные изменения в ткани лёгкого со стороны составных компонентов аэрогематического барьера. Разрушенные альвеолоциты I и II типов (Al и All), а также дефектность сурфактанта в альвеолах.
- Защитные реакции и секреторные функции в All крайне низки.



- Дистрофические и деструктивные процессы;
- Апоптоз – запрограммированная смерть клеток – один из ведущих механизмов вторичного иммунодефицита и патогенеза.

Сурфактантная система легких (ССЛ)

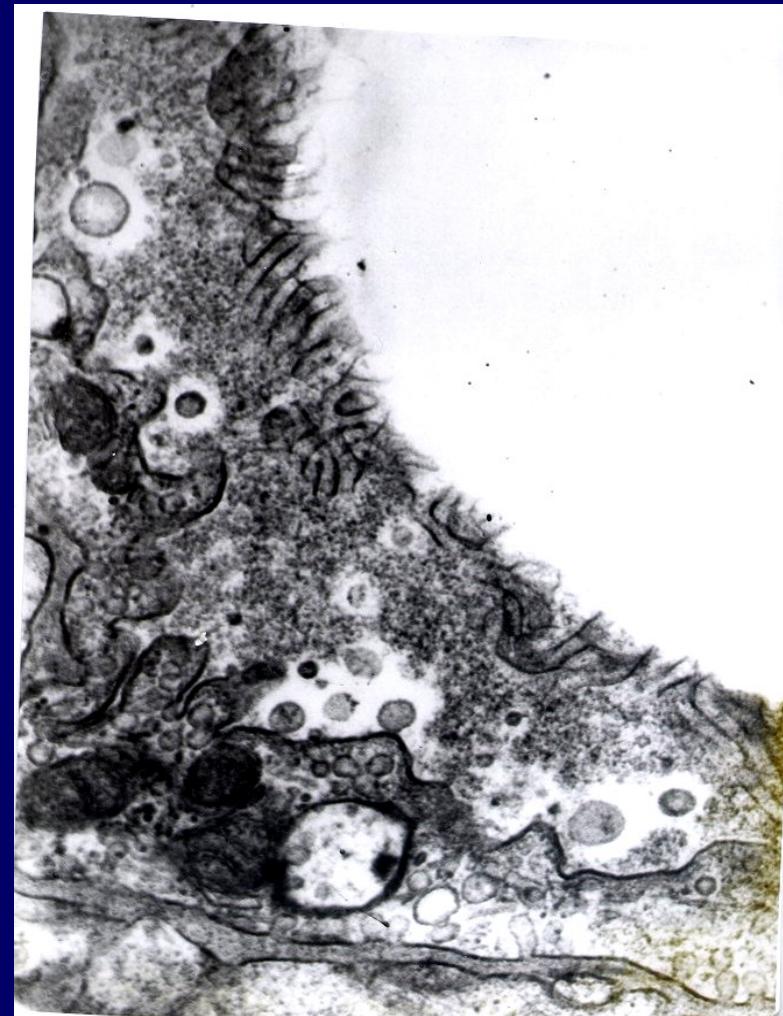
важный механизм патогенеза туберкулеза.

Основные механизмы нарушения ССЛ:

- Повреждение сурфактанта на альвеолярной поверхности;
- Изменение метаболизма альвеолоцитов II типа;
- Нарушение механизмов удаления из альвеол отработанного сурфактанта.
- Нарушение морффункционального состояния альвеолярных макрофагов.

Внеклеточный сурфактант

Рис. 12
Мембранны сурфактанта
на
поверхности альвеолы



Сурфактант-БЛ – высоко очищенный природный сурфактант из легких быка, включающий:

❖ Фосфолипиды – 75 мг; Белок – 1,9 мг
(Розенберг О.А.)

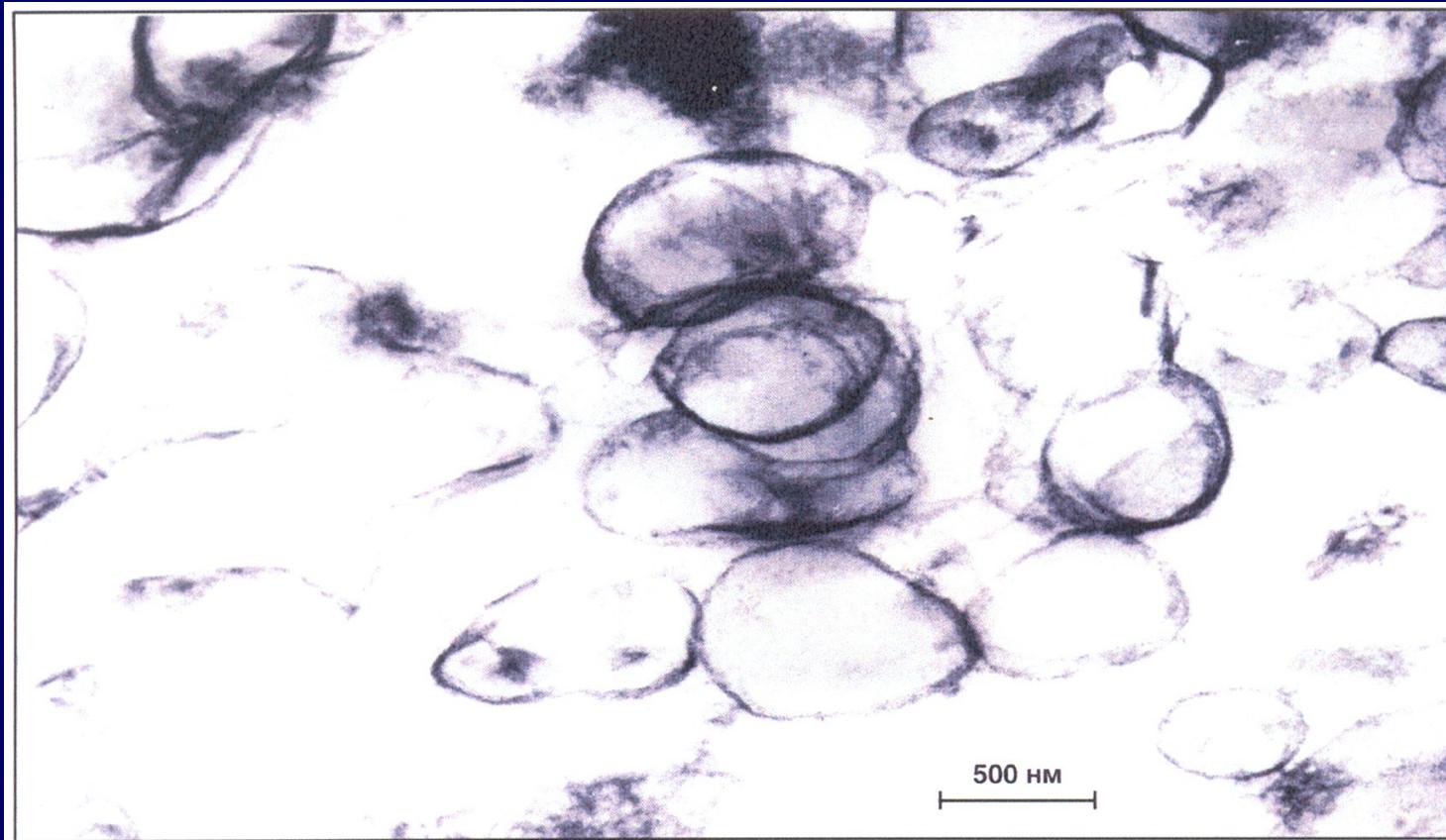
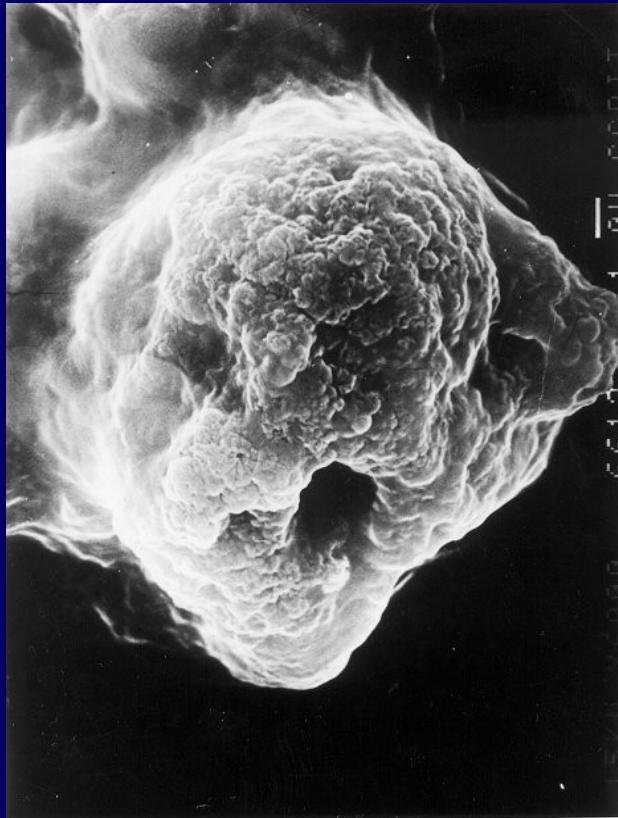


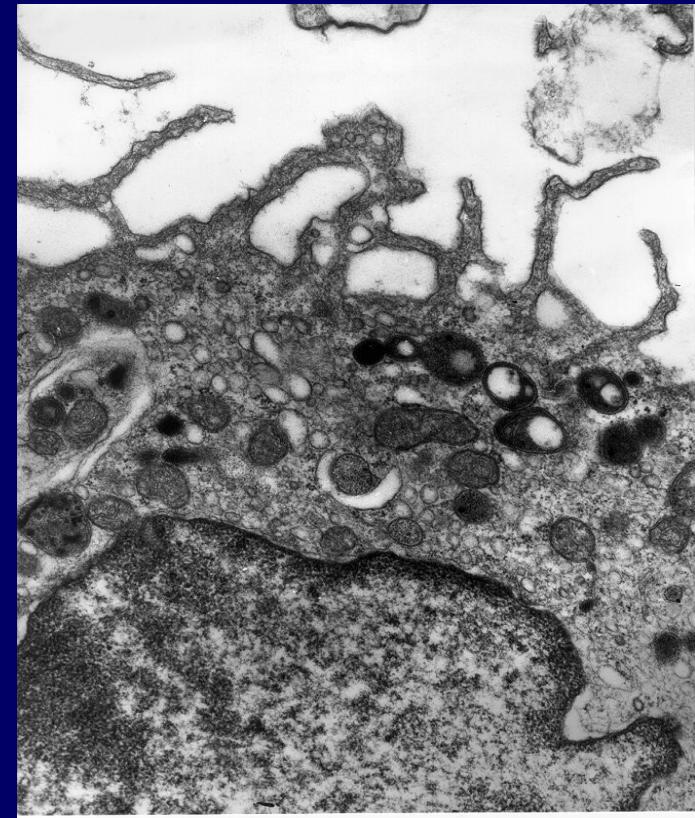
Рис. 1. Электронная микрофотограмма Сурфактант-БЛ - нанолипосом, содержащих компоненты природного легочного сурфактанта.

В период активного состояния альвеоцитов II наблюдается активация альвеолярных макрофагов



АМ с неровным
рельефом поверхности

Рис. 14



АМ с микроворсинками на
поверхности, фагосомами и
лизосомами в цитоплазме

**2. Сурфактантзависимые изменения:
дис- и ателектазы.**

**3. Увеличение числа гипертрофированных,
функционально активных форм альвеолоцитов
II типа – основной цитологический механизм,
поддерживающий функциональный потенциал
ССП в измененном туберкулезным воспалением
легком.**

Гипертрофированный альвеолоцит II типа при туберкулезе легких. Ув. 6800.

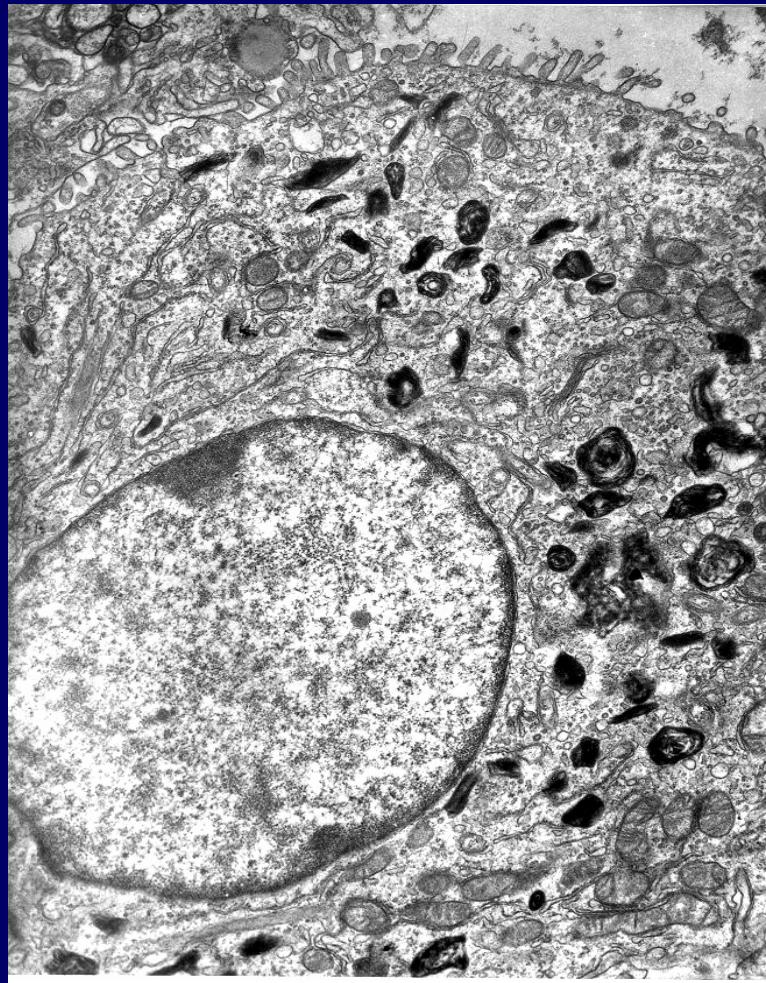


Рис. 15

**Гигантская секреторная гранула в альвеолоците 2-го типа прилежащей к очагу туберкулезного воспаления легочной паренхиме кролика.
ТЭМ. Ув. 13 000.**



Рис. 16

4. Протеины сурфактанта:

- SPA; SP-D; SP-B и SP-C.

Первые два белка обеспечивают защитные свойства сурфактанта против патогенных микроорганизмов, повышают функциональную активность макрофагов.

- SP-B и SP-C обеспечивают стабильность поверхностного фосфолипидного слоя сурфактанта, участвуют в биомеханике дыхания.

ССЛ при казеозной пневмонии

Острое прогрессирование туберкулезного воспаления сопровождается повреждением сурфактантной системы легких, разрушением альвеолярного сурфактанта и его дефицитом в сохранившихся участках альвеолярной паренхимы, формированием зон дисателектаза и ателектаза, нарастанием клинических признаков дыхательной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- 1. Изучение структуры МБТ необходимо для оценки эпидемической ситуации и понимания механизма действия ПТП.**
- 2. Знание механизмов патогенеза туберкулеза необходимо для диагностики и прогнозирования течения болезни, в т.ч. на фоне лечения.**
- 3. Изучение этапов развития туберкулёзного процесса позволит выявить признаки перехода МБТ из дормантного состояния в активное.**
- 4. Доказана важность оценки ССЛ для эффективного лечения больных туберкулёзом**

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

