



# Патогенез туберкулеза

Лекция профессора  
В.А. Цинзерлинга  
Санкт-Петербург

2016

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



# Перечень обсуждаемых в лекции вопросов

1. Традиционные взгляды на патогенез туберкулёза
2. Некоторые неясные вопросы патогенеза туберульза
3. Этапы морфогенеза туберкулёза легких
4. Использование в оценке туберкулёза представлений о мМ системе

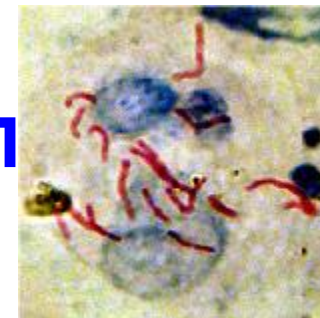


# Перечень обсуждаемых в лекции вопросов (продолжение)

- Факторы со стороны макроорганизма
- Свойства микобактерий
- Туберкулёз+ ВИЧ
- Роль другой сопутствующей микробиоты
- Подходы к дальнейшему изучению патогенеза туберкулёза



# Общие представления о туберкул



- Первично хроническое инфекционное заболевание, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis*, характеризующееся формированием в различных органах и тканях специфических гранул, многообразием клинических проявлений, чередованием фаз процесса и волнообразностью течения, в исходе которого огромную роль играет не только вирулентность микобактерий и уровень индивидуальной резистентности организма, но и социальные факторы.



# Общие представления о туберкулёзе

- Туберкулез вызывается микобактериями, относящимися к туберкулезному комплексу: *M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.bovis* (BCG), *M.microti*, *M.africanum*, *M.canetti*.
- Штаммы *M.tuberculosis* разделены в настоящее время на старые и современные, которые включают представителей больших эпидемических кластеров: *M.tuberculosis* Beijing, Haarlem и African
- Заболевания, вызываемые другими микобактериями, называют микобактериозами (*M.avium-intracellulare*, *M.kansasii*, *M.xenopi*, *M.malmoens*, *M.fortuitum*, *M.chelonae*)



# Пути заражения

- МБТ попадает в организм человека наиболее часто аэрогенным путем (90-95%), реже - алиментарным, через поврежденную кожу, слизистые оболочки глаз, мочеполового аппарата, возможно внутриутробное трансплацентарное заражение
- В некоторых случаях появление клинических проявлений заболевания связывают с активацией латентной туберкулёзной инфекции. При этом точных данных о локализации возбудителя и его взаимоотношениях с организмом пациента нет





# Этапы морфогенеза туберкулёза легких

- Аэрогенное заражение МБТ\_ 0-7 дней - МБТ попадают в альвеолы, где поглощаются альвеолярными макрофагами (Мф<sub>альв</sub>)
- 7-21 день - МБТ размножаются в Мф<sub>альв</sub> и разрушают их. Свободные МБТ поглощаются моноцитами. В зоне скопления инфекта формируется участок воспаления, где моноциты делятся 1-2 раза в течение 1 недели, трансформируясь далее в *эпителиоидные клетки* (высокодифференцированные специализированные макрофаги, способные к внутриклеточному перевариванию МБТ), обновление Мф-моноцитов в зоне поражения происходит через 7-10 дней.
- 12-14 день - формируются гранулемы из эпителиоидных клеток - трансформированных моноцитов, их обновление происходит через 2-3 недели, образуют гигантские многоядерные клетки, которые живут в течение 1 недели

Гранулема – это динамичная структура!!!



# Традиционные взгляды на механизмы морфогенеза при туберкулёзе

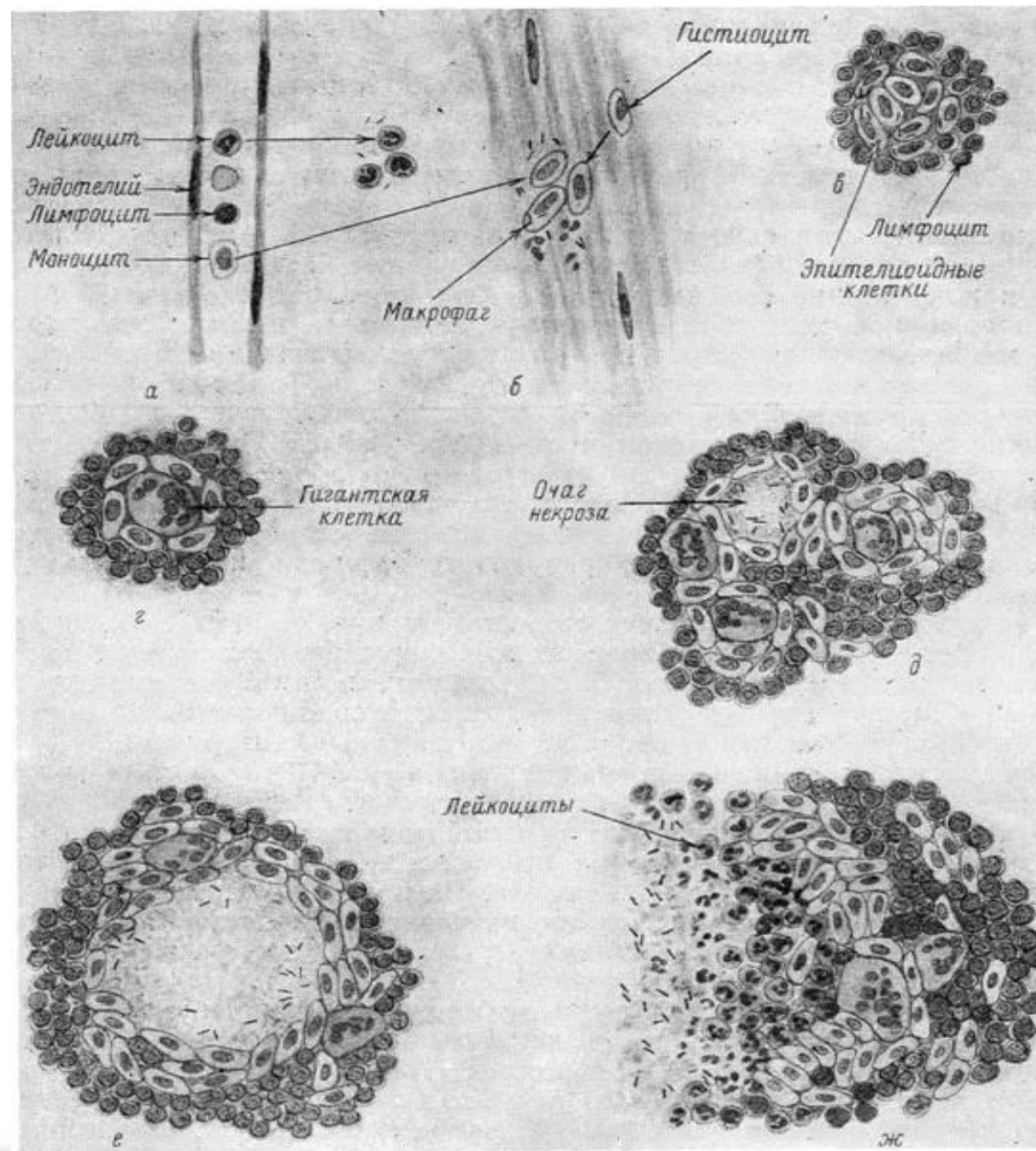
- Альтеративно-экссудативные изменения принято связывать с реакциями гиперчувствительности немедленного типа
- Формирование гранулём принято связывать с реакциями гиперчувствительности замедленного типа
- Эти взгляды нуждаются в подтверждении с использованием всего арсенала современных методов

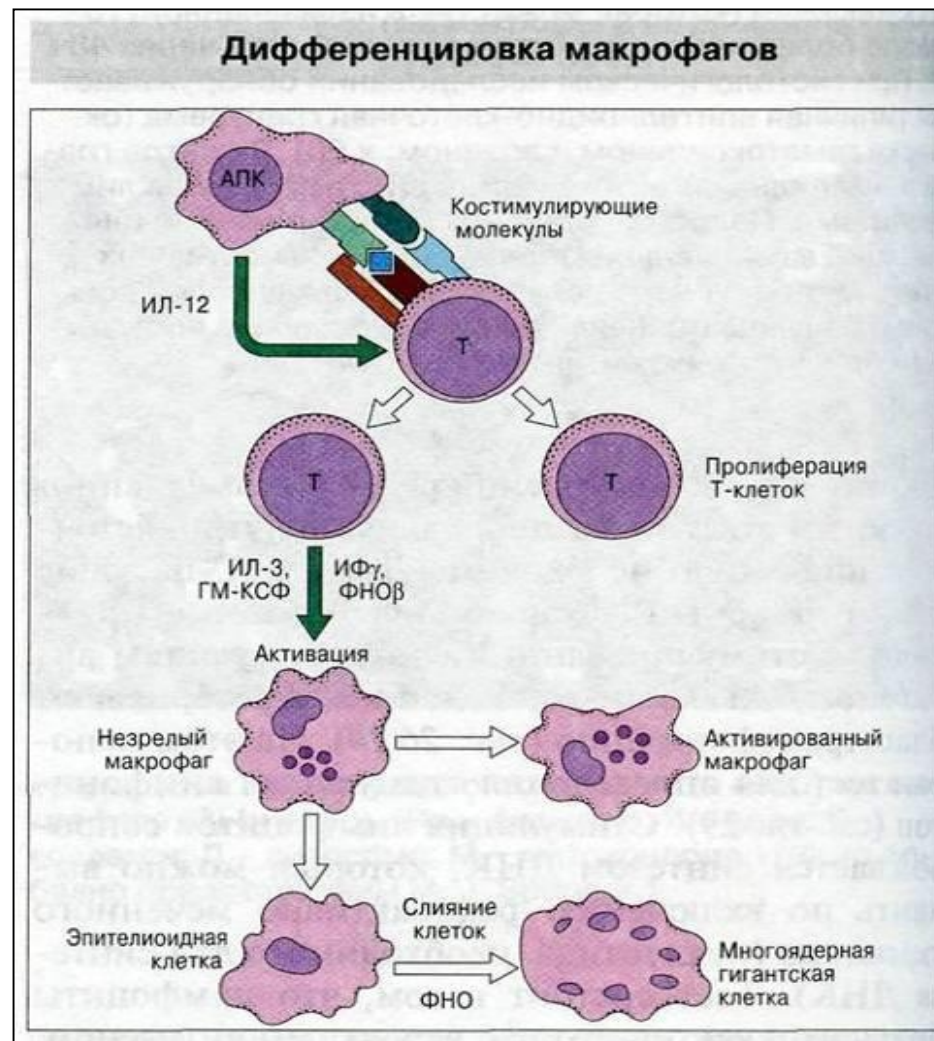




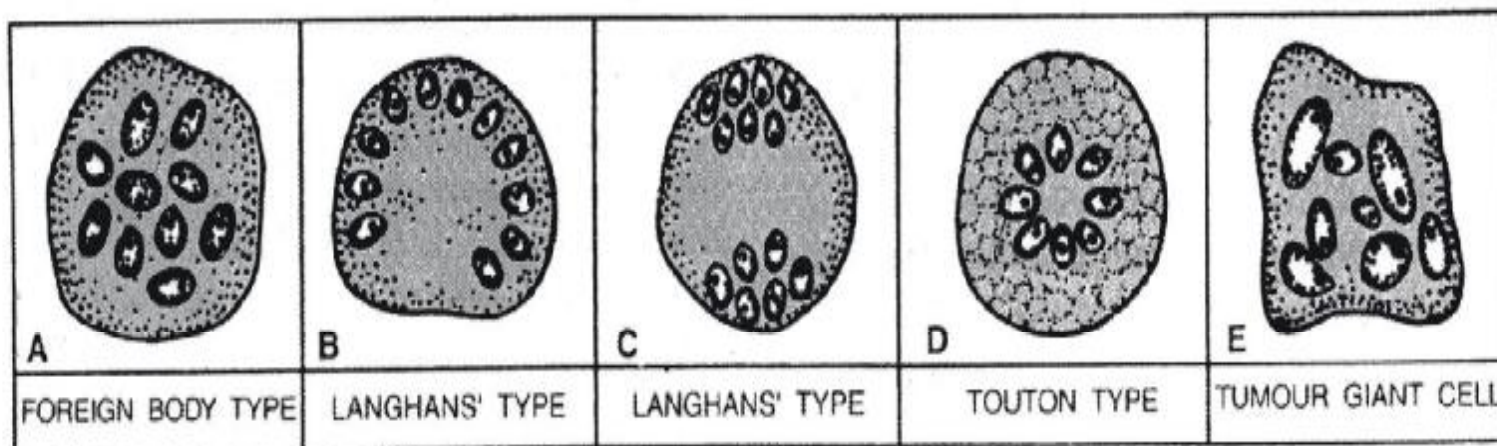
# Схема развития воспалительных изменений, вызываемых *Mycobacterium tuberculosis*

Из книги «Патологическая  
анатомия и патогенез  
туберкулеза» А.Н.Чистовича,  
1961 год



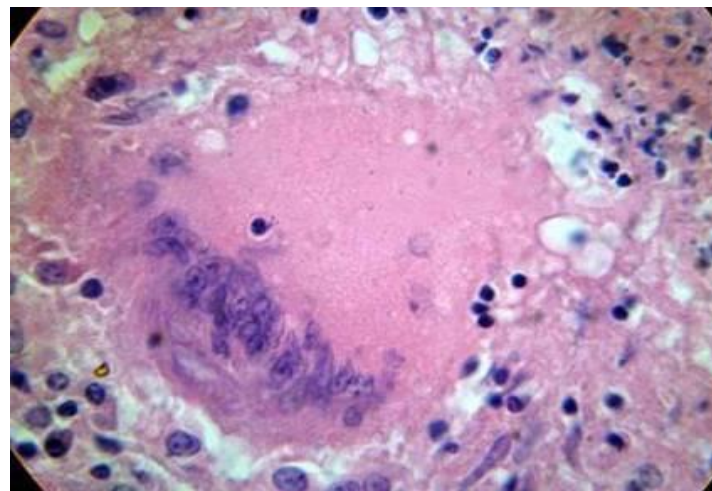
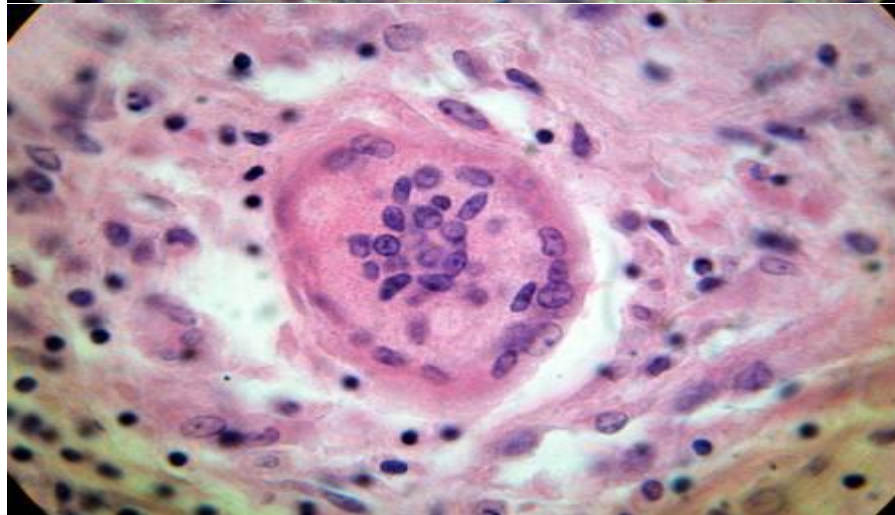
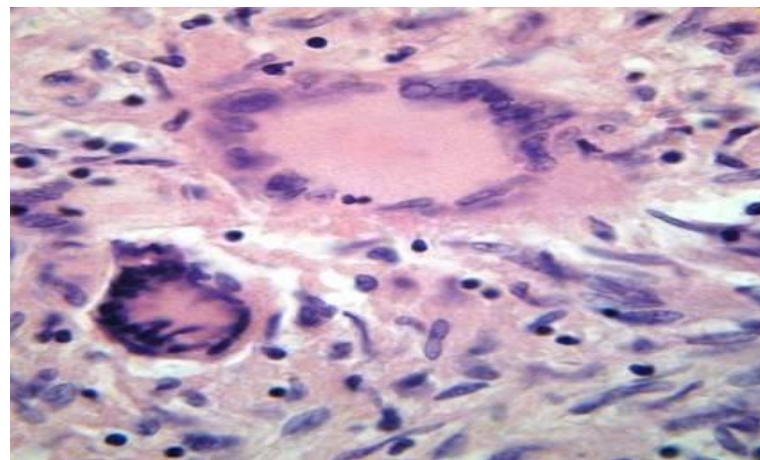
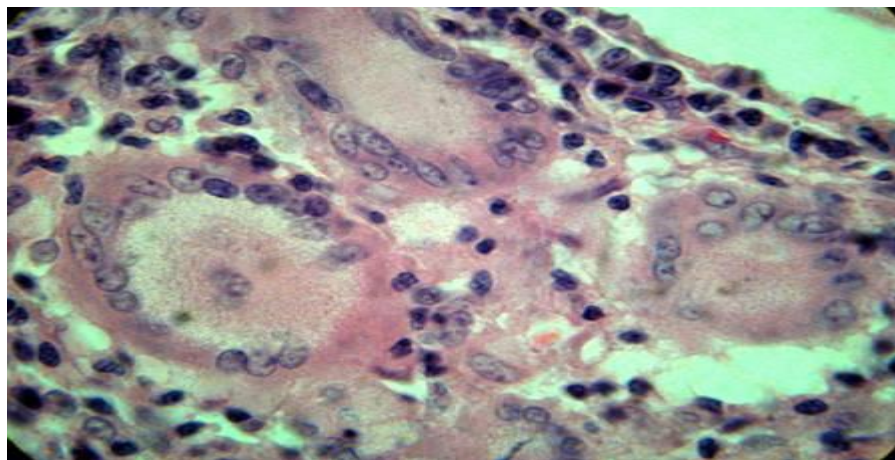


# Разные типы гигантских клеток на схеме



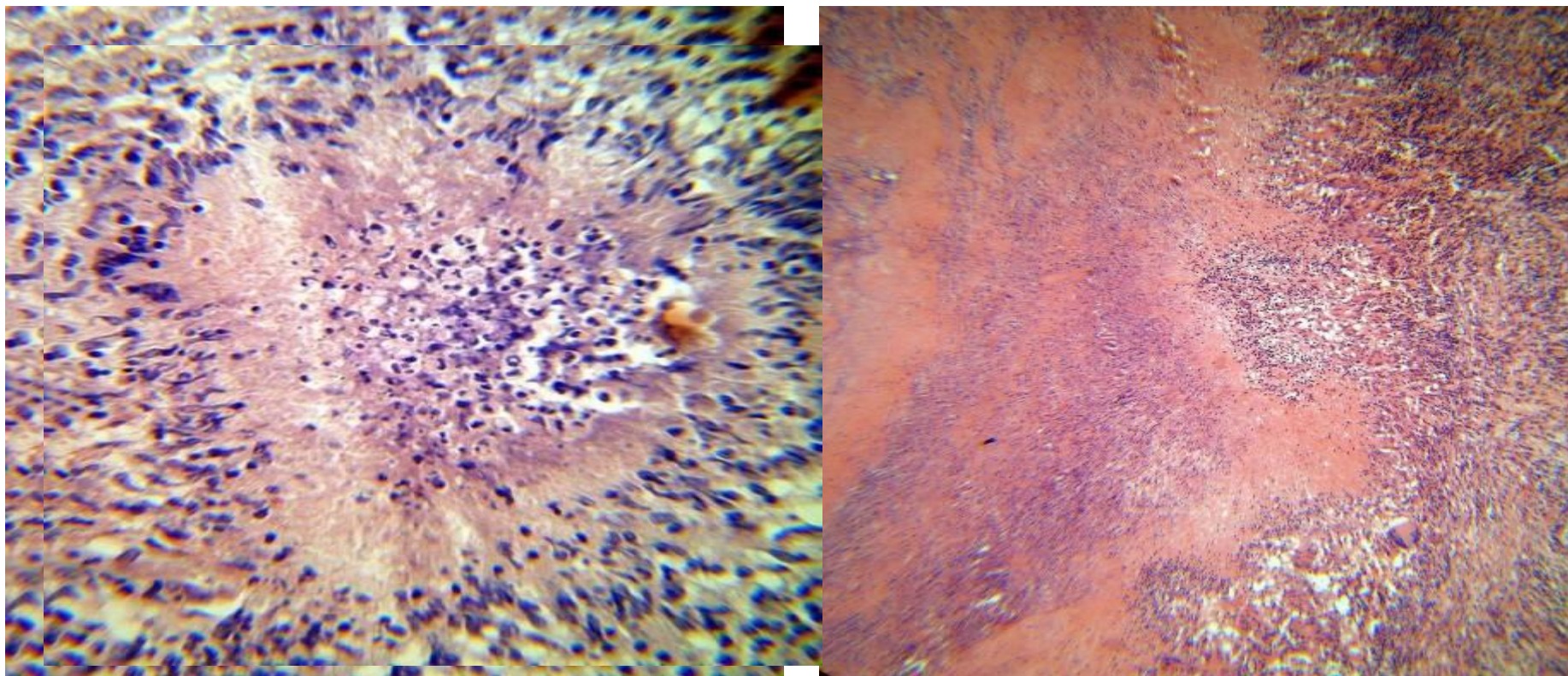


# Разные варианты гигантских клеток типа Лангханса в реальных микропрепаратах



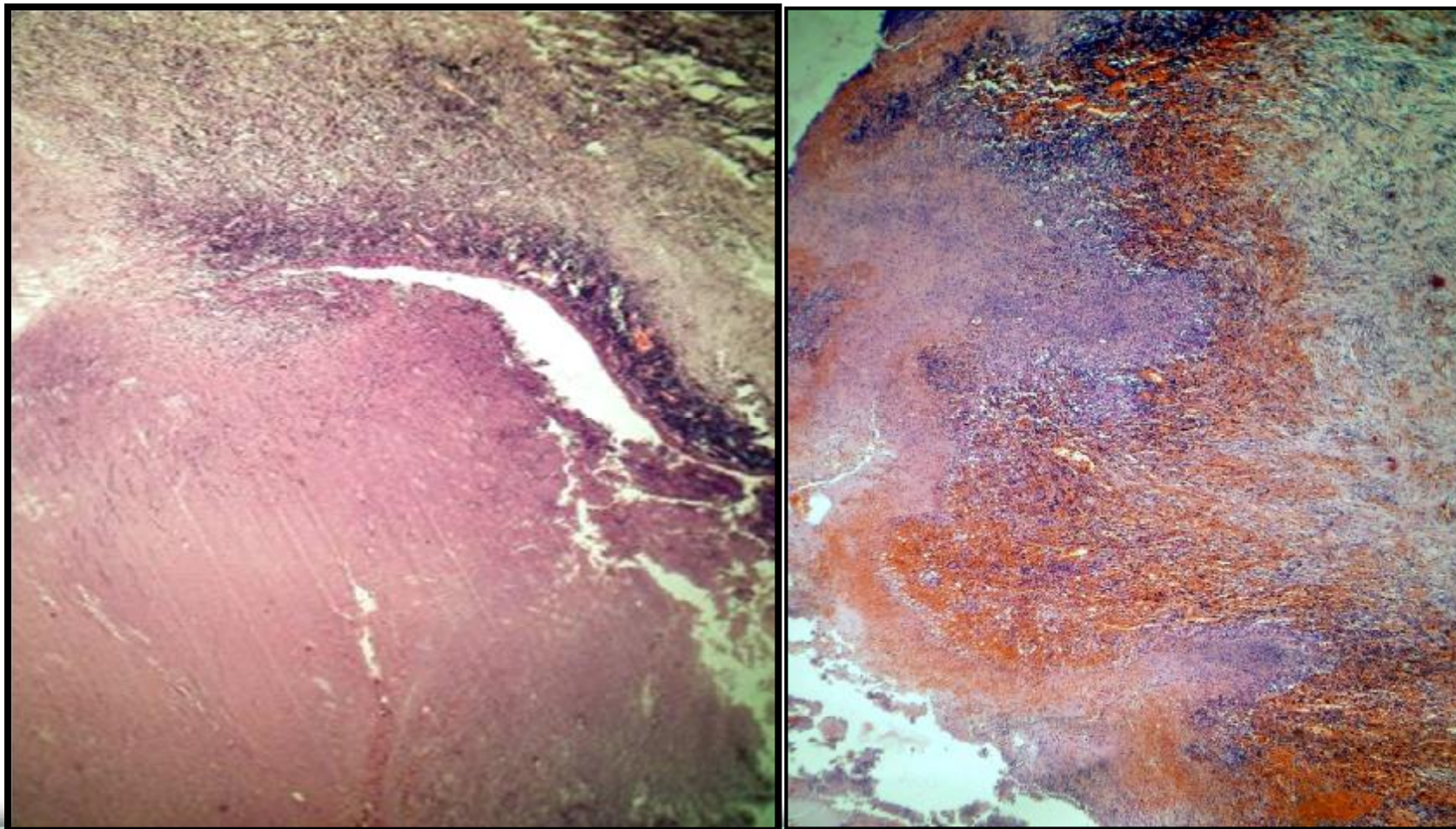


2-3 неделя - формируется казеозный центр, МБТ теряют благоприятную среду для размножения – Мф разрушаются и МБТ вынужденно поступают в детрит и казеозные массы, где они не теряют жизнеспособности, но не имеют возможности размножаться. Чем больше МБТ находится в очаге воспаления, тем распространеннее зона деструкции





Вовлечение в процесс бронхов ведет к формированию каверн, что обеспечивает доступ  $O_2$  и, следовательно, возможность МБТ размножаться и распространяться бронхогенным, гематогенным и лимфогенным путем, что обусловлено строением стенки каверны.



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России





# Другие пути инфицирования

- При других путях инфицирования постулируется формирование первичного туберкулезного комплекса в кишечнике, коже, миндалинах, в области кожной раны и пр.
- Однако современных работ, посвященных морфологическим деталям таких повреждений нет

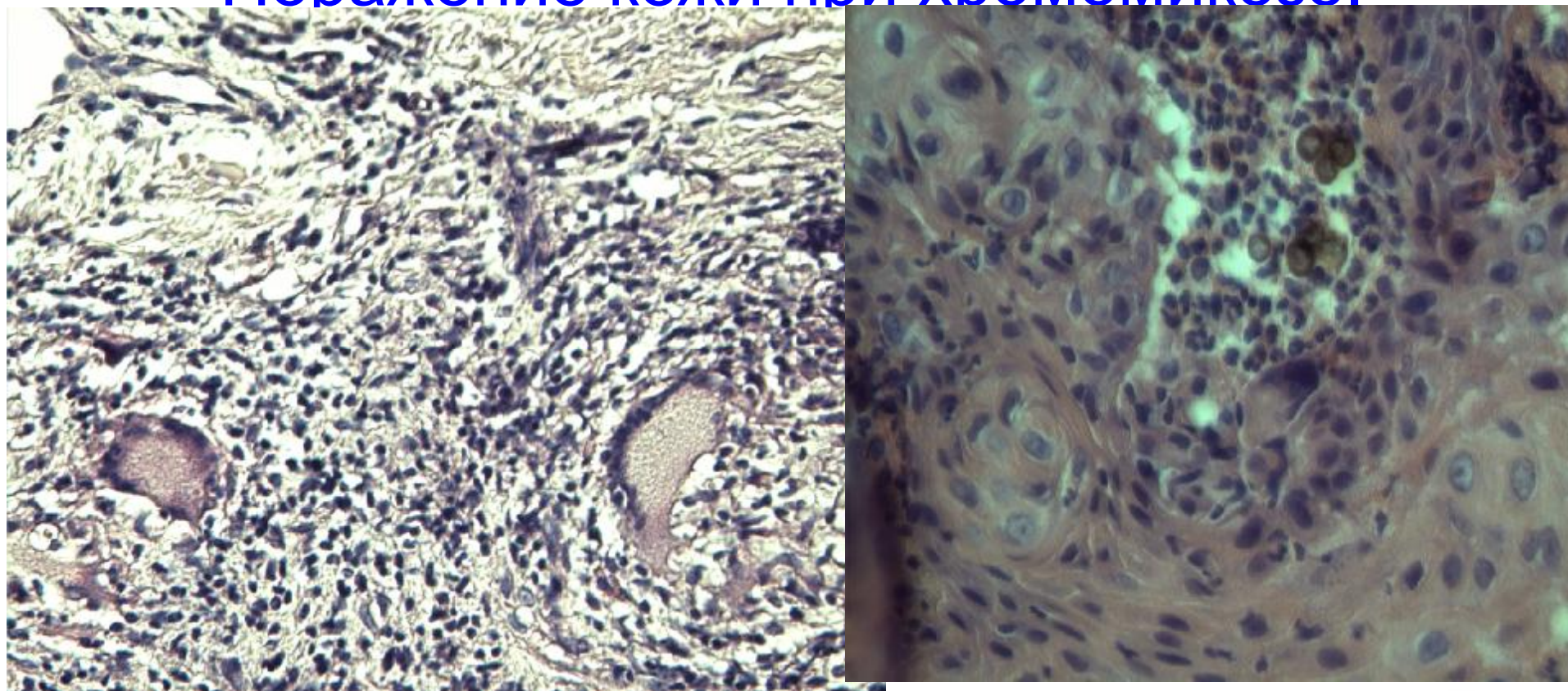


# Традиционный взгляд на воспаление при туберкулёзе

- Долгое время как в учебной литературе, так и в практических руководствах доминировала точка зрения о развитии при туберкулезе «специфического» воспаления, при выявлении признаков которого этиологический диагноз может ставиться без выявления возбудителя. Сегодняшние представления позволяют говорить лишь о более или менее характерных изменениях



Относительность понятия  
«специфическое воспаление».  
Поражение кожи при хромомикозе.



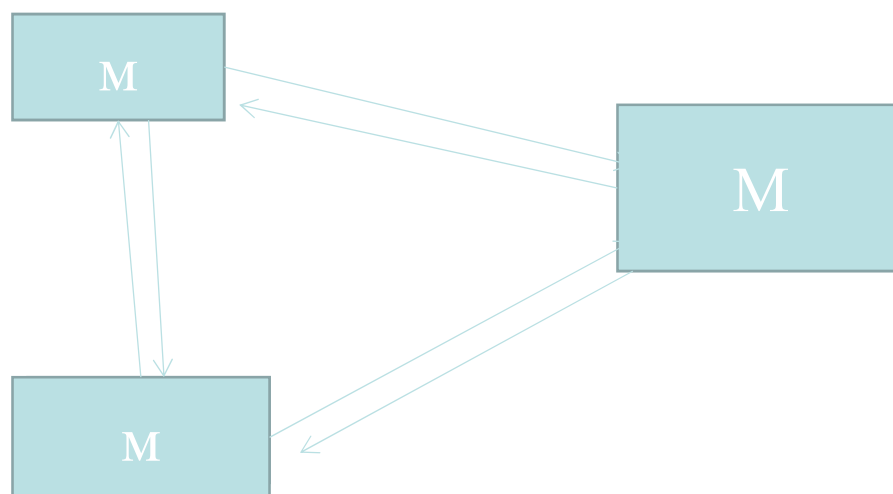


# Не вполне ясный аспект патогенеза туберкулеза

- Микобактерии крайне редко удается выявить внутриклеточно - ни при окраске по Цилю-Нильсену, ни при иммуногистохимии, ни при люминисцентной, ни при электронной микроскопии.



# Условная схема взаимодействия макро- и микроорганизмов



На данной модифицированной схеме Б.М. Ариэля м-микроорганизмы, М-макроорганизм

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



## Свойства макроорганизма, влияющие на особенности течения туберкулёза

- Особенности конституционального иммунитета (генотипа хозяина)
- Состояние общего иммунитета, чаще определяемого по уровню CD4 клеток
- Состояние местной резистентности слизистых оболочек, прежде всего дыхательных путей





# Некоторые данные по влиянию генотипа человека на течение туберкулёза

- Проводился ряд исследований по влиянию - 2518A/G MCR-1 полиморфизма на некоторые инфекционные заболевания. Обнаружено преобладание GG генотипа у HIV инфицированных испанцев по сравнению со здоровыми . Аналогично, исследование данного локуса у больных туберкулезом мексиканцев выявило достоверное увеличение встречаемости аллеля G по сравнению с контрольной группой.



# Другие работы, касающиеся роли при туберкулёзе генотипа хозяина

- Еще в работах учеников В.В. Ерохина (1986) показано, что при экспериментальном туберкулёзе у мышей морфологические проявления заболевания достоверно различались у животных с разным генотипом (A2G , ISt), отличающихся по H2 (аналог HLA человека)



# Другие работы, касающиеся роли при туберкулёзе генотипа ХОЗЯИНА

- За последние десятилетия выполнены многие тысячи исследований, касающиеся возможного влияния различных вариантов экспрессии антигенов большого комплекса гистосовместимости и полиморфизма многочисленных генов на течение туберкулёза. В этой связи не исключена предрасположенность некоторых этносов к более тяжёлому течению заболевания.



# Роль местной резистентности слизистых оболочек

- Хотя подходы к изучению местной резистентности дыхательных известны уже давно (комплексная оценка секреторных иммуноглобулинов и интерферонов, параллельно с характеристикой популяций лимфоцитов в слизистой оболочке и регионарных лимфатических узлах), таких исследований в литературе практически нет.



# Свойства возбудителя

- Безусловное значение в патогенезе заболевания имеют индивидуальные свойства инфицировавшего пациента штамма *M. tuberculosis*. Есть сведения, что циркулирующие в России штаммы Bееjing (Пекинский) обладают повышенной вирулентностью. К сожалению, определение вирулентности на практике почти не проводится.



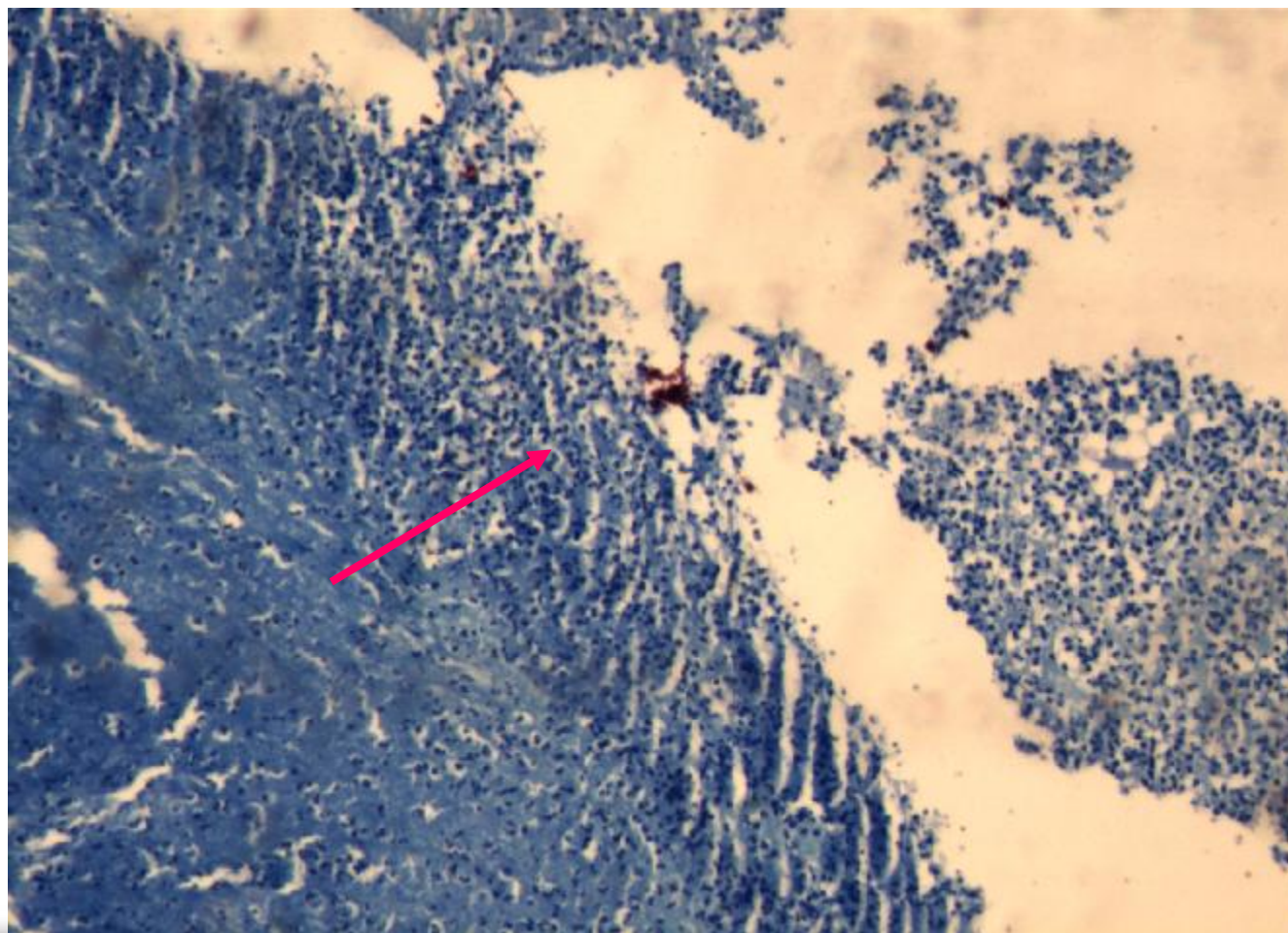
# Свойства возбудителя

- Определенное значение могут иметь и особенности расположения микробных клеток
- Весьма перспективным для изучения патогенеза туберкулёза представляется вопрос о способности микобактерий формировать биоплёнки





# Предположительная биоплёнка, сформированная микобактериями



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



# Некоторые нерешенные вопросы этиологии

- Частота и клиническая значимость суперинфекции новым штаммом микобактерий
- Истинная этиологическая роль других микобактерий туберкулёзного комплекса, особенно бычьего типа



# Другие инфекционные процессы протекающие одновременно с туберкулёзом

- В настоящее время наибольшее внимание уделяется ВИЧ-инфекции в стадии СПИД (4 по Покровскому или С по СДС)



## Резюме доклада А.М. Пантелеева на 3 Виноградовских чтениях, Санкт-Петербург

По мере прогрессирования иммунодефицита увеличивалась частота альтеративных реакций: при уровне  $< 100$  кл/мкл они встречались в 87,9% случаев. У больных с уровнем  $CD4^+ > 500$  кл чаще было гранулематозное воспаление. «Переходным» уровнем  $CD4^+$  -200-299 кл/мкл. При снижении уровня  $CD4^+$  увеличивается частота генерализация туберкулеза. Более выраженный эффект от применения комбинации ВААРТ и противотуберкулезной терапии наблюдается при локализованных формах туберкулеза,

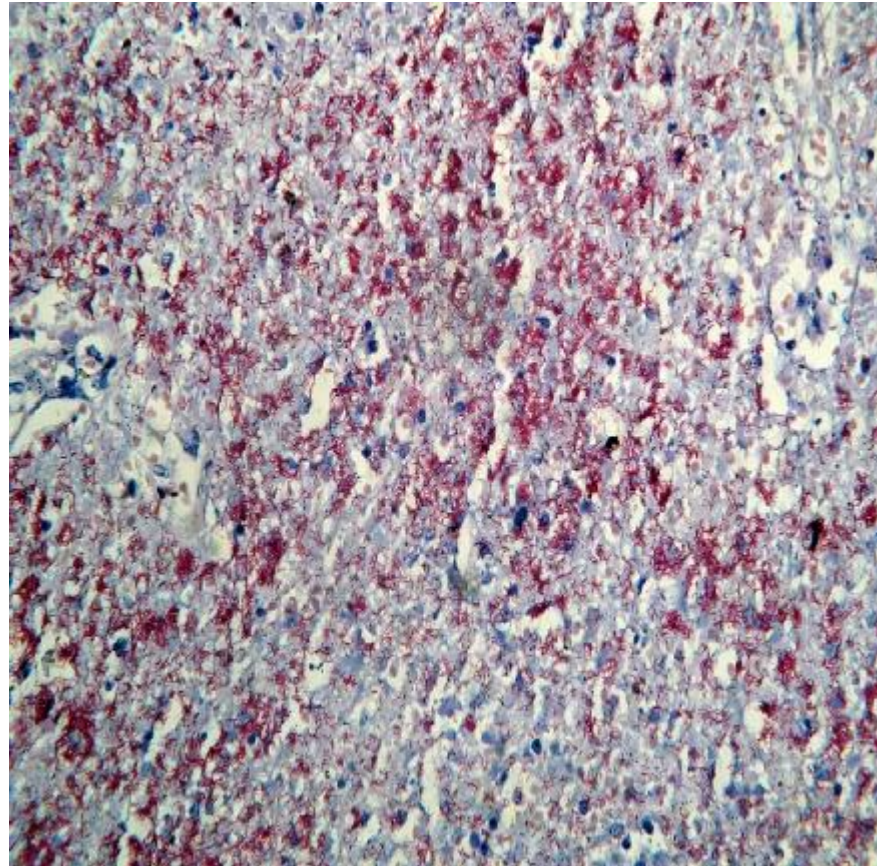


- В Санкт-Петербурге в соответствии с официальной статистикой в 2010 году зарегистрировано 383 летальных исходов от туберкулёза (по базе данных ГПАБ) – 3,32%
- Среди 412 летальных исходов от ВИЧ в стадии СПИД более половины были связаны с туберкулёзом





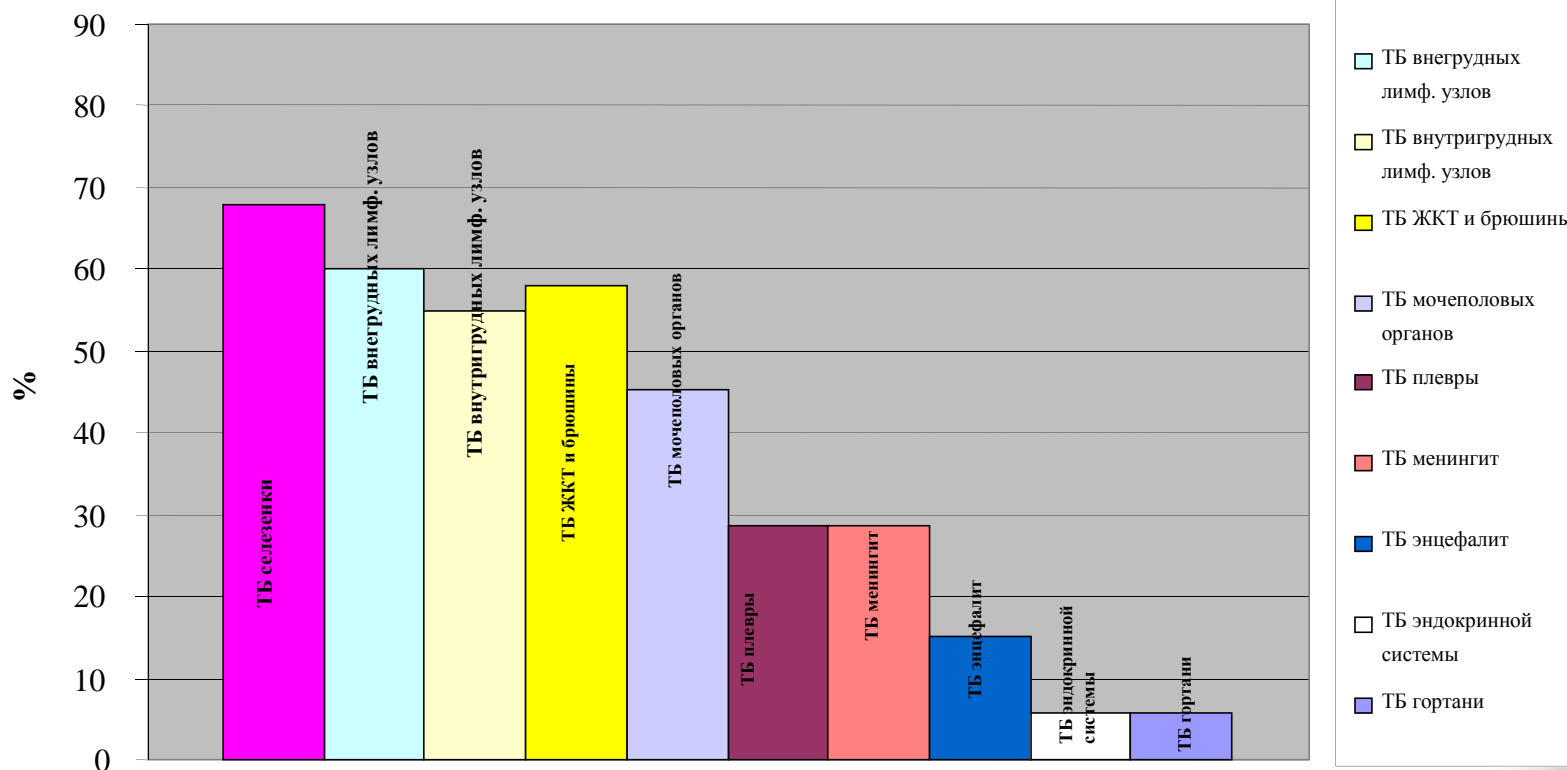
Резко выраженные альтеративно-экссудативные изменения с многочисленными кислотоустойчивыми палочками при туберкулёзе на фоне ВИЧ





# Внелегочные поражения при сочетании туберкулёза и ВИЧ по данным ПАО КИБ им. Боткина

## Формы внелегочного туберкулеза

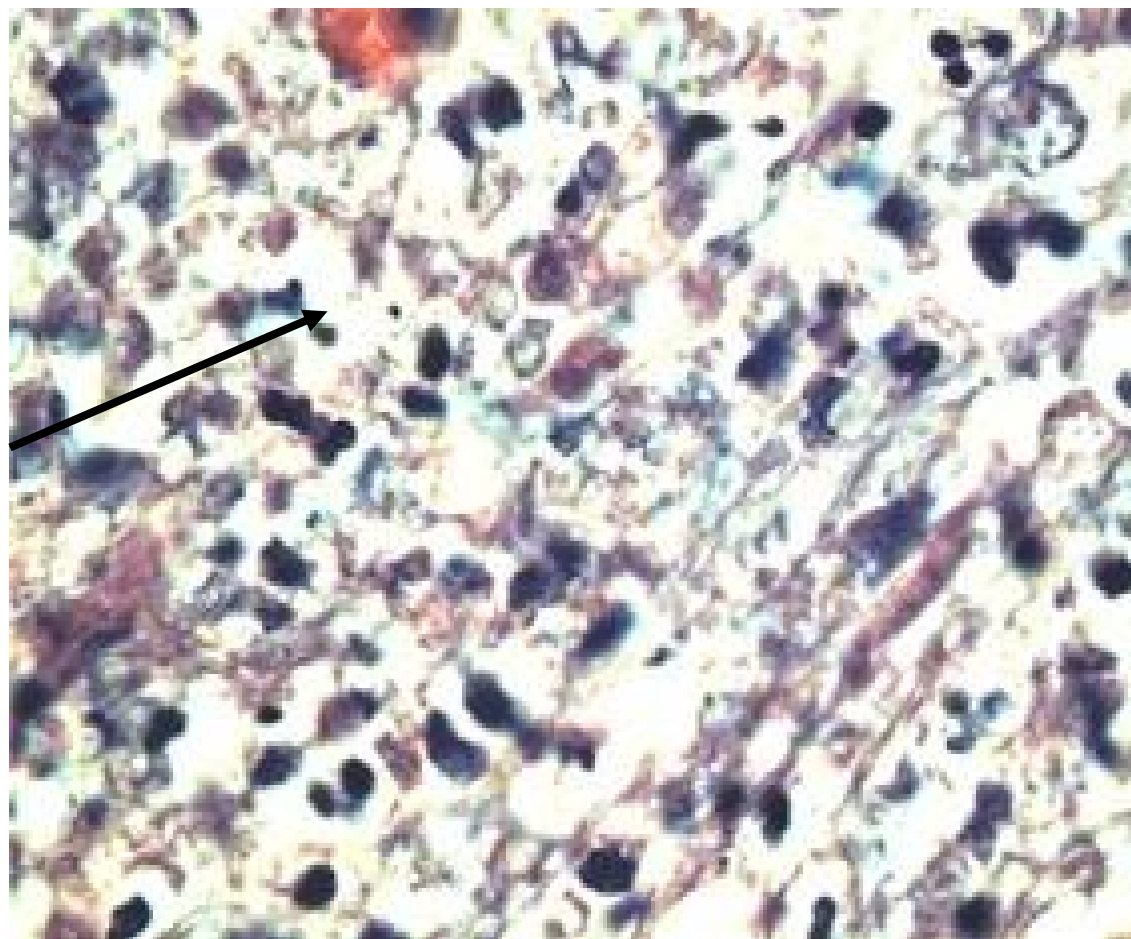


# Другие инфекционные процессы протекающие одновременно с туберкулёзом

- Хронические вирусные гепатиты В и С
- Инвазивные микозы, прежде всего аспергиллез
- Не исключена роль и других возбудителей, таких как хламидии и микоплазмы



# Криптококки в зоне казеозного некроза в лимфатическом узле у умершего от ВИЧ инфекции в стадии СПИД

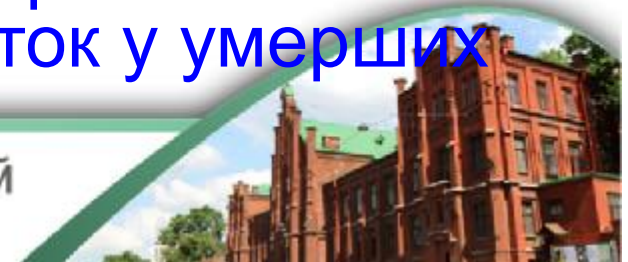


ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



# Направления по которым может идти дальнейшее изучение патогенеза туберкулёза

- 1. Детальное изучение взаимодействия микобактерий с клетками в опытах *in vitro*
- 2. Комплексное изучение течения заболевания в рамках нозологической модели на экспериментальных животных
- 3. Углубленная клинико-лабораторно-морфологическая оценка течения заболевания у однородных групп пациентов
- 4. Оценка с помощью современных морфологических методов структурных и функциональных характеристик разных органов и их составляющих клеток у умерших

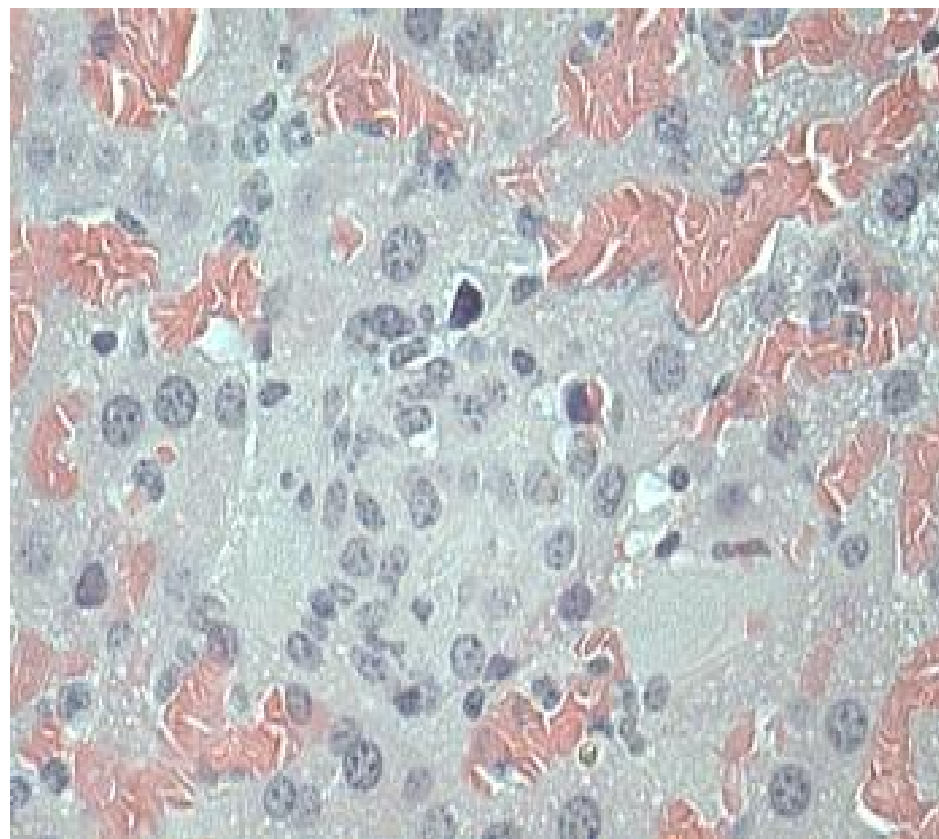
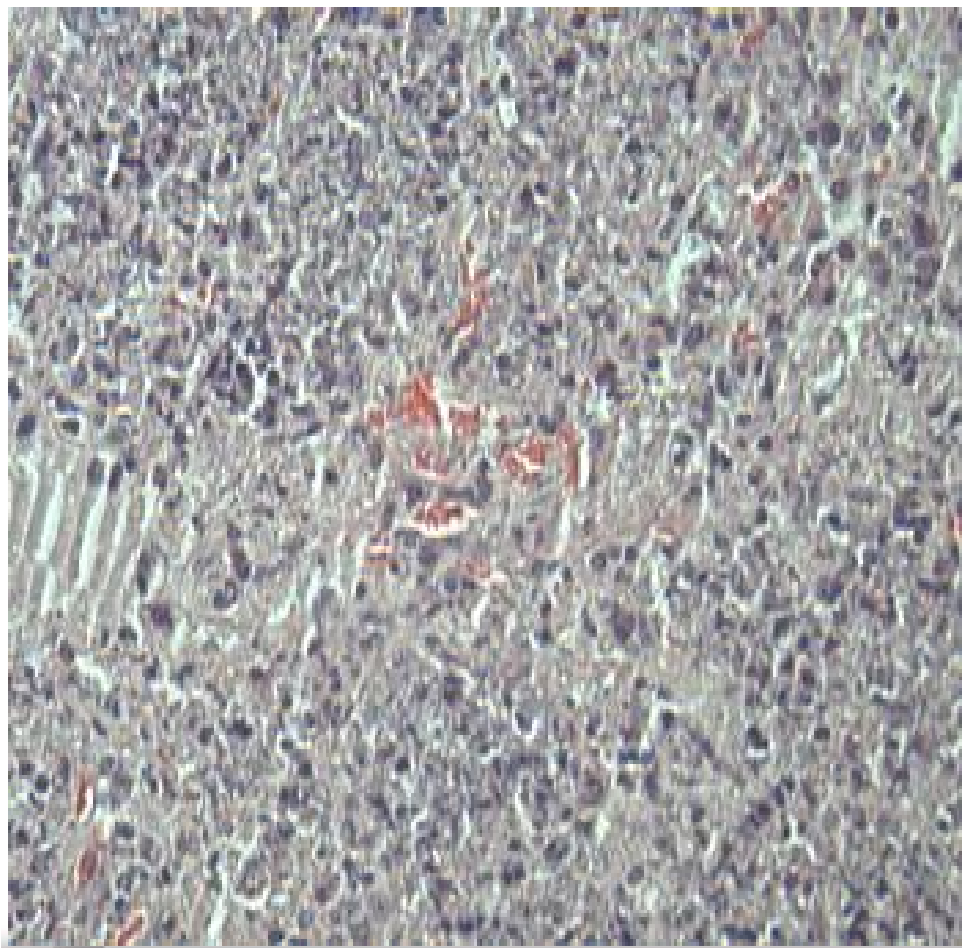


# Значение экспериментальных исследований

- Возможность изучения некоторых аспектов патогенеза заболевания
- Возможность апробации новых способов лечения
- \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- **Но:** экспериментально воспроизводимый у мыши туберкулёз имеет существенные отличия от заболевания человека



# Экспериментальный туберкулёз у мыши (изменения в легких и печени)



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России





# Контрольные вопросы

- Пути заражения при туберкулёзе
- Последовательность клеточных изменений при аэрогенном заражении микобактериями
- Общепринятые механизмы морфогенеза при туберкулёзе
- Неясные вопросы при традиционной трактовке патогенеза



# Контрольные вопросы (продолжение)

- Факторы со стороны макроорганизма, влияющие на течение туберкулёза
- Что определяет конституциональную устойчивость (восприимчивость) к инфекционным заболеваниям?
- Как можно оценить местную резистентность слизистых оболочек?
- Как влияет уровень CD4 клеток на клинико-морфологические проявления туберкулёза?



# Контрольные вопросы (продолжение)

- Какие свойства микобактерий могут влиять на клинико-морфологические проявления туберкулёза?
- Какие наиболее значимые при туберкулёзе коинфекции Вам известны?
- Чем характеризуется туберкулёз при сочетании с ВИЧ-инфекцией в терминальной стадии?



# Контрольные вопросы (продолжение)

- С какими другими инфекциями может сочетаться туберкулёз?
- Какие существуют направления для дальнейшего изучения патогенеза туберкулёза?
- С чем нужно считаться при изучении патогенеза туберкулёза в эксперименте?



Благодарю за внимание

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

