### *Реферат по биологии*

***«Туберкулёз органов дыхания*»**

*ученицы 9 «Д» класса*

#### УВК №1681

##### Заикиной Ольги

*Учитель: Чекулаева В.И.*

*Москва 2001 г.*

**Оглавление.**

**Введение.**

1. **Основная часть**

А) Возбудитель туберкулёза и его свойства

Б) Патогенез туберкулёза.

В) Патологическая анатомия туберкулёза.

**2. Иммунитет и аллергия при туберкулёзе**

**3.Туберкулёз и наследственность**

**4.Диагностика туберкулёза**

**5. Профилактика туберкулёза:**

# А) вакцинация и ревакцинация БЦЖ

Б) эффективность противотуберкулезных прививок БЦЖ

**6. Заключение**

**7. Список литературы.**

**Введение.**

Научные исследования в области туберкулёза открывают новые возможности профилактики, диагностики и лечения этой болезни. За время, прошедшее после первого издания настоящего руководства в 1981 г., получены новые данные, касающиеся диагностики и дифференциальной диагностики туберкулёза и других заболеваний лёгких. Значительно изменилась на этот период методика химиотерапии больных туберкулёзом. Накоплен опыт противотуберкулёзной работы в новых организационных формах. Изменились представления о значении туберкулёза как международной проблемы в развивающихся странах Африки, Азии, Латинской Америки, где заболеваемость туберкулёзом и смертность от него не уменьшаются. Вопреки мнению ряда зарубежных учёных, существовавшему более 20 лет, туберкулёз вовсе не «исчезающая» болезнь: она требует энергичных, действенных противотуберкулёзных мероприятий; если же их не проводить в должной мере, то заболеваемость увеличивается, появляются более тяжёлые формы туберкулёза.

Совершенствование новых форм диагностики туберкулёза и нетуберкулёзных заболеваний органов дыхания вызвало необходимость осветить вопросы радинуклидных исследований при лёгочной патологии, при клиническом проявлении пороков развития бронхолёгочной системы.

Научные исследования в области фтизиатрии ежегодно пополняют наши представления о патогенезе туберкулёза, постоянно совершенствуются методы диагностики и лечения. Особенно интенсивные исследования проводятся в области иммунологии и иммуногенетики.

Значительно меньше научных разработок по профилактике туберкулёза, в том числе по вакцинации и химопрофилактике, особенно в плане создания и внедрения в практику новых вариантов вакцин, в частности, на основе гибридомной технологии, химиопрепаратов с замедленным выведением из организма человека, пригодных для применения один раз в 10-14 дней и реже при химопрофилактике.

**Основная часть.**

**Возбудитель туберкулеза и его свойства**.

Типичным представителем рода микобактерий являются микобактерии тонких, слегка изогнутых, гомогенных или зернистых палочек длинной от 0,8 до 3-5 мкм и шириной от 0,3 до 0,5 мкм. Форма и зернистость микобактерий хорошо видны в окрашенных препаратах. Особенности клеточной структуры микобактерий туберкулёза удаётся обнаружить при помощи такиъх методов цитологического исследования, как электронография, люминичцентрая, фазово-контрастная микроскопия и др.

Совершенствование способов фиксации, техники ультратонких срезов и увеличение разрешающей способности электронного микроскопа позволили установить ультраструктуру микобактерий и определить локализацию в ней отдельных органоидов. В бактериальной клетке дифференцируется клеточная мембрана, цитоплазма с отдельными органоидами и ядерная субстанция.

## Химический состав микобактерий туберкулёза.

В состав клетки входят вода (85,9%), белки, углеводы, липиды и минеральные соли. Липиды составляют от 10 до 40% сухого вещества. Они растворимы в спирту, эфире и хлороформе. Белковый компонент – различные Туберкулопротеины – составляют 56% сухого вещества клетки. Туберкулопротеины разделяются по своим физико-химическим свойствам на 3 типа: с высокой молекулярной массой (32000-44000) – хорошо растворимые, биологически активные; со средней молекулярной массой (16000) – менее растворимые, менее биологически активные; с низкой молекулярной массой (9000) – нерастворимые, наиболее тесно связанные с нуклеиновой кислотой, образующие комплексы – нуклеопротеиды. В состав туберкуло-протеинов входят почти все известные аминокислоты.

В микобактериях туберкулёза содержится до 15,3% углеводов большей частью в виде полисахаридов, свободных и в соединениях с фосфатидами и белками.

Минеральные вещества микобактерий туберкулёза составляют около 6% массы клетки. Это кальций, фосфор, магний, калий, железо, цинк и марганец в основном в виде соединений.

**Питательные среды.**

Для нормального развития микобактерии требуются специальные питательные среды, содержащие углерод, азот, водород, кислород, фосфор, магний, калий, а также железо, хлор, натрий, серу. Кроме того, для полноценного развития микобактерий туберкулёза, как и других микроорганизмов, необходимо наличие факторов роста, которые в минимальных количествах улучшает рост бактерий на средах, содержащие основные питательные вещества. Факторы роста не входят в состав ферментных систем клетки, но используются для их построения. Известны факторы роста, родственные по своей природе витаминам группы В, ряд аминокислот, органических кислот и липидов. Все эти факторы содержаться в полноценных средах – яичных, кровяных, картофельных.

Первичные культуры микобактерий, выделенные из патологического материала, особенно чувствительны к отсутствию факторов роста. По-видимому, при вегетировании в тканях организма они теряют способность самостоятельно синтезировать такие вещества. Следовательно, для таких культур необходимы полноценные питательные средства.

Для культивирования и дифференциации микобактерий туберкулёза используется большое количество разнообразных по составу и консистенции питательных сред. По составу их можно разделить на три группы: среды, содержащие глицерин; белковые средства среды (сывороточные, яичные, желтковые); синтетические (безбелковые) среды. Более полноценными являются смешанные среды, которые применяют для выделения культур из патологического материала. По консистенции среды делят на твёрдые, полужидкие и жидкие.

При культивировании микобактерий на питательных средах большое значение имеет концентрация в среде водородных ионов (pH). Наилучший рост культур отмечается при pH 6,8-702. Микобактерии могут расти при более кислой реакции (pH 5.5) и при более щелочной (pH 8.0), однако менее интенсивно

**Ферментативная активность.**

Микобактерии туберкулёза для синтеза белков клеточной мембраны, цитоплазмы и органоидов и для биоэнергетических процессов используют различные органические соединения, что указывает на их значительную и разнообразную ферментативную активность.

Как известно, внутриклеточное дыхание микобактерий осуществляется оксидоредуктазами. К этой большой группе окислительно-восстановительных ферментов относятся дегидрогеназы, оксидазы, а также каталаза и пероксидаза. Особый интерес представляют каталаза и пероксидаза, поскольку с ними интимно связанны такие биологические свойства микобактерий туберкулёза, как вирулентность и лекарственная устойчивость к препаратам группы гидразидов изоникотиновой кислоты. У всех аэробных микроорганизмов завершающим продуктом окислительно-восстановительных процессов является перекись водорода. Каталаза расщепляет перекись водорода на воду и кислород. Пероксидаза катализирует окисление перекисью водорода ряда фенолов и ароматических аминов.

**Дыхание.**

Для нормального развития микобактерии туберкулёза нуждаются в кислороде, поэтому их относят к аэробам. Большинство исследователей считали возбудителя туберкулёза абсолютным аэробом. Работы Л.М.Моделя (1952) и др. показали возможность роста микобактерий туберкулеза при недостатке или отсутствии кислорода. Это обстоятельство позволяет рассматривать микобактерии туберкулёза как факультативные аэробы. Однако вопрос о факультативной аэробности возбудителя остаётся до сих пор не решённым. Исследователи при конструировании новых питательных сред придерживается принципа максимальной аэрации растущей популяции.

**Размножение.**

Рост культуры микобактерий туберкулёза в обычных условиях в тканях организма и на питательных средах происходит в основном путём простого деления клетки. При электронно-микроскопическом исследовании установлено, что деление начинается с двустороннего вдавления цитоплазматической мембраны в цитоплазму. При соединении этих перегородок образуются дочерние особи. Известен и более сложный цикл деления микробной особи – почкование. На определённом этапе крупное гранулярное образование на полюсе клетки, окружённое небольшой частью цитоплазмы, спускается к периферии клетки, образуя выпуклость на поверхности клеточной мембраны. В дальнейшем бугорок увеличивается и отпочковывается от материнской клетки в виде образования кокковидной формы.

Одним из возможных, но ещё не доказанных способов размножения микобактерий считается спорообразование. При этом в цитоплазме клетки, по мнению некоторых авторов, происходит увеличение нескольких шаровидных структур, имеющих вид зерен, и медленное исчезновение цитоплазмы. Зерна освобождаются из клетки и могут в дальнейшем прорастать в новые особи. Такой способ размножения роднит микобактерий с актиномицентами. Размножение микобактерий туберкулёза происходит медленно. Цикл простого деления материнской клетки на две дочерние занимает от 20 до 24 ч. микроскопический видимый рост микроколоний на жидких средах можно обнаружить на 5-7 день, видимый рост колоний на поверхности твёрдой среды – на 12-20 день.

Одним из характерных свойств возбудителя туберкулёза является его способность изменяться под воздействием внешних факторов. Помимо уже описанных морфологических, тинкториальных и физиологических особенностей, у микобактерий туберкулёза отмечаются более глубокие изменения, касающие5ся биологических свойств при сохранении ими в некоторых случаях морфологической общности. Последние являются следствием длительного процесса адаптации и селекции в специфических условиях, которые привели к стойкому изменению метаболизма клеток микроорганизма. В части эти изменения закреплены генетически в таксономически обособленных видах микобактерий: человеческих, бычьих, птичьих, нетуберкулёзных (атипичных).

**Виды микобактерий и их дифференциация.**

Основным признаком, по которому микобактерии были отнесены к тому или другому виду, является различная патогенность их для разных видов животных и для человека. Среди патогенных микобактерий различают четыре вида: M. tuberculosis – возбудитель туберкулёза человека, M. Avium - возбудитель туберкулёза птиц, M. Bovis – возбудитель туберкулёза рогатого скота, M. microti (OVS, или Oxford vole strain) – возбудитель туберкулёза полевых мышей. Последние вид некоторые исследователи (Нахимсон Л.И., 1946; Каграманов А.И, 1955, и др.) рассматривают как вариант бычьего, адаптировавшийся в организме полевой мыши.

Между отдельными видами микобактерий наблюдается переходные формы.

Микобактерии различных видов имеют ряд морфологических, культурных, биохимических и биологических особенностей, которые позволяют дифференцировать их друг от друга. Существует мнение, что микобактерии бычьего вида имеют морфологические отличия от человеческих – меньшую длину тела микроба, меньшую его фрагментацию.

Предположен ряд питательных сред, на которых дифференциация микобактерий проводится в зависимости от изменения окраски среды, характера роста. Однако морфологические и культурные различия не позволяют с полной достоверностью дифференцировать эти виды. Более чёткая их дифференциация возможна с помощью биологических методов, основанных на неодинаковой чувствительности лабораторных животных к человеческим и бычьим микобактериям туберкулёза.

Важным тестом для идентификации микобактерий человеческого и бычьего видов является ниациновый тест (проба Конно), основанный на свойстве человеческих микобактерий продуцировать значительно больше ниацина, чем микобактерия бычьего вида.

По мнению Я.А.Благодарного (1972), достоверные данные о принадлежности микобактерий к тому или иному виду можно получить только при помощи комплексного исследования. Микобактерии человеческого и бычьего видов могут вызвать заболевание туберкулёза не только у человека, но и крупного рогатого скота, овец, коз, свиней, верблюдов, реже у лошадей, собак и кошек.

Среди известных в настоящее время антропозоонозов самым распространённым является туберкулёз. Заболевают им практически все позвоночные животные. Известно 54 вида млекопитающих, у которых установлен туберкулёз. В последнее время в литературе всё чаще появляются сообщения о заболеваниях (микобактериозах), вызванные атипичными (нетуберкулезными) микобактериями, представители которых выделены в отдельную категорию, весьма неоднородную как по происхождению, так и по свойствам. Объединяющим фактором является кислотоустойчивость. В связи с этим вопрос о происхождении и характере атипичных микобактерий остаётся нерешённым.

По мнению многих авторов, атипичные микобактерии, во всяком случае, некоторые из них, имеют связь с туберкулёзной инфекцией.

Изучение патогинической роли атипичных микобактерий в клинике легочных и внелегочных заболеваний показало, что наиболее частые этиологическим фактором микобактериозов является микобактерии III группы, реже I группы и еще реже II и IV групп.

Основной видовой признак микобактерий туберкулеза – патогенность, т.е. способность жить и размножаться в тканях живого организма и вызывать специфические ответные реакции, приводящие к определенной нозологической форме патологии – туберкулезу. Как уже было сказано выше, микобактерии туберкулеза патогенны для многих видов животных и человека. Наиболее восприимчивыми к заражению считаются морские свинки, которые применяют в качестве модели для биологической пробы при диагностике туберкулеза. Однако в настоящее время имеется большое количество штаммов микобактерий туберкулеза, различающихся по степени своей патогенности, т.е. по вирулентности. Следовательно, вирулентность является индивидуальным признаком отдельного штамма микроба и характеризуется интенсивностью размножения микроорганизма в тканях.

Высоковирулентные микобактерии туберкулеза у чувствительных к ним животных быстро размножаются в организме, не разрушаются фагоцитами, вызывают прогрессирующее образование туберкулезных очагов, приводящее в дальнейшем к неизбежной гибели животных. Слабовирулентные микобактерии также могут размножаться в организме, но они захватываются фагоцитами и разрушаются ими. Образующиеся специфические очаги подвергаются обратному развитию, животное не погибает. Вирулентность не является постоянным свойством. Она может изменяться у отдельных штаммов. Так, свежевыделенные из патологического материала микобактерии туберкулеза, как правило, более вирулентны, чем лабораторные штаммы, длительно содержащиеся на искусственных питательных средах. Для оценки вирулентности были предложены биологический метод (классический) и биохимические тесты. Последние установлены на установленном факте взаимосвязи корд-фактора микобактерий и их вирулентности, то есть цитохимических реакциях.

**Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза.**

Возникновение устойчивых к антибактериальным препаратам вариантов – закономерное явление, основной биологический закон, выражение приспособления видов к окружающей среде. В литературе сформировались две теории сущности лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Теория адаптации предполагает изменение свойств микроорганизма, адекватные изменению окружающей среды. Соответственно развитие лекарственной устойчивости микобактерий расценивается как проявление одной из форм изменчивости бактериальной клетки под влиянием химиопрепаратов.

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза возникает ко всем химиотерапевтическим средствам и антибиотикам. Сложность многообразия химической структуры существующих противотуберкулезных препаратов ни в коем случае не дают основания думать об одинаковом механизме их биологического действия. Изучение биологических особенностей, ферментативной активности, химического состава лекарственно – устойчивых вариантов в сравнении с чувствительными, генетически однородными микобактериями позволило выделить несколько основных механизмов, обусловливающих резистентность бактериальной клетки к данному антибактериальному агенту:

1. Появление нового пути обменных процессов, обходящего блокированное обменное звено;
2. Увеличение продукции метаболита – антагониста данного ингибитора;
3. Увеличение продукции фермента, который блокируется данным препаратом;
4. Снижение необходимости в продуктах ингибирующей метаболитной системы;
5. Увеличение расщепления ингибитора;
6. Образование измененного фермента, который слабее ингибируется данным препаратом;
7. Уменьшение проницаемости бактериальной клетки в отношении данного вещества

Все эти процессы могут происходить за пределами бактериальной клетки, на уровне клеточной мембраны и внутри бактериальной клетки.

Установлены характерные особенности вариантов микобактерий туберкулеза, устойчивых к различным противотуберкулезным препаратам. Варианты устойчивые к стрептомицину по своему морфологическому виду, строению колоний почти не отличаются от чувствительных к нему. Иногда появляется пигментация колоний. Микобактерии полностью сохраняют вирулентность и антигенную структуру. Однако они изменяют ферментативную активность и обладают пониженной способностью синтезировать инозит.

Довольно скудные данные имеются в литературе о штаммах микобактерий, устойчивых к другим противотуберкулезным средствам: ПАСК, виомицину, канамицину, капреомицину, рифампицину, этамбутолу, тиоамидам и циклосерину. Известно, что вирулентность канамицино- или карпеомициноустойчивых вариантов полностью сохраняется, а виомициноустойчивых микобактерий – может снижаться в зависимости от штамма. Данные о вирулентности микобактерий туберкулеза, устойчивых к ПАСК, противоречивы.

Кроме устойчивости микобактерий к противотуберкулезному препарату, возможно проявление зависимости от него. Зависимость выражается в необходимости этого препарата для роста и развития культуры. Чаше этот феномен наблюдается в отношении стрептомицина. Установленная зависимость строго специфична и довольно стойка. Механизм ее возникновения точно не выяснен.

Предполагают стимулирующий эффект стрептомицина или использование антибиотика клеткой микроорганизма в качестве метаболита.

**Устойчивость микобактерий туберкулеза к внешним воздействиям.**

Микобактерии туберкулеза обладают значительной устойчивостью к различным физическим и химическим агентам, холоду, теплу, влаге и свету. В естественных условиях при отсутствии солнечного света они могут сохранять свою жизненную способность в течение нескольких месяцев. Высохшие микобактерии остаются патогенными для морской свинки в течение одного – полутора года. В уличной пыли микобактерия сохраняется в течение 10 дней. На страницах книг они могут оставаться живыми в течение 3 месяцев, при рассеянном свете погибают через 1 – 1.5 месяца. В воде микобактерии сохраняются очень долго (в течение 150 дней). Микобактерии туберкулеза выдерживают процессы гниения и могут несколько месяцев сохранятся в погребенных трупах.

Исследования устойчивости микобактерий, находящихся в культурах и различных выделениях больных туберкулезом, к различным физическим и химическим тесно связала с практическими задачами дезинфекции патологического материала, жилищ и предметов. Культура микобактерий, облученная солнечным светом погибает в течение полутора часов. Ультрафиолетовые лучи убивают микобактерии через 2 – 3 минуты. Во влажной мокроте микобактерии погибают при кипячении в течение 5 минут, в высушенной мокроте – только через 45 минут.

Микобактерии туберкулеза довольно устойчивы к действию ионизирующей реакции. Так, облучение рентгеновскими лучами в течение 36 часов культуры H37RV слабо действует на ее жизнеспособность. Однако ультразвуковые волны разрушают клетки микобактерий. Микобактерии туберкулеза теряют способность размножаться под действием электромагнитных волн с частотой колебаний 2000 кГц. Обычные дезинфекционные агенты слабоэффективны в отношении микобактерий туберкулеза. Надежной дезинфекции мокроты больных туберкулезом можно добиться при применении препаратов, выделяющих свободный активный хлор (3 – 5% растворы хлорамина в течение 5 часов, 1 – 2% растворы хлорамина, активированные сульфатом аммония, в течение 3 часов, 10 20% хлорная известь в течение 2.5 часов и др.).

**Патогенез туберкулёза.**

Патогенез туберкулеза как инфекционное заболевание изучается более 100 лет со времени открытия Р. Кохом в 1882 г. специфического возбудителя болезни – микобактерий туберкулеза.

Наиболее частый путь заражения туберкулезом – аэрогенный, но возможен и алиментарный и весьма редко – контактный через поврежденную кожу или слизистые оболочки. После проникновения микобактерий в организм человека, не зараженного ранее туберкулезом, в качестве первой защитной реакции развивается фагоцитоз. Эффективность этой защитной реакции зависит от многих факторов – возраста, пола, различных индивидуальных факторов риска, наследственной резистентности, или, наоборот, предрасположенности к туберкулезу. Определенную роль при аэрогенном заражении имеет система мукоцилиарного клиренса, позволяющая частично вывести попавшие в бронхи частицы пыли, капельки слизи, слюны, мокроты, содержащие микроорганизмы. При энтеральном заражении может иметь значение всасывающая функция кишечника. Главную же роль и основное влияние на течение туберкулезной инфекции имеет состояние иммунитета, как врожденного, так и приобретенного. Локальные изменения в месте внедрения микобактерий, прежде всего, связаны с реакцией полинуклеарных клеток, которая сменяется более совершенной формой защитной реакции с участием макрофагов, осуществляющих фагоцитоз и разрушение микобактерий.

Процесс взаимодействия макрофагов с различными микроорганизмами, в том числе микобактериями туберкулеза, является очень сложным и до конца не изученным.

Процесс фагоцитоза и лизиса микобактерий регулируется Т-лимфоцитами и выделяющимися ими медиаторами (лимфокинами). Количество Т-лимфоцитов, а также их функциональная активность в настоящее время хорошо изучены у больных туберкулезом, в том числе на субпопуляционном уровне.

Кроме того, в инфекционном процессе активное участие принадлежит веществам, освобождающимся при разрушении микобактерий. Эти вещества (фракции) были подробно изучены F. Seibert (1949), M. Goren (1982). Наиболее активное влияние на макроорганизм оказывают протеины и нуклеопротеиды, полисахариды и особенно липиды. При интенсивном размножении микобактерий в организме человека вследствие малоэффективного фагоцитоза выделяется большое количество токсических веществ, индицируется резко выраженная ПЧЗТ, которая способствует появлению экссудативного компонента воспаления с развитием казеозного некроза и его разжижения. В процессе разжижения казеозных масс микобактерии получают возможность для бурного внеклеточного размножения. В этот период из-за очень большой бактериальной популяции происходит процесс увеличения супрессорных клеток (Тс), что приводит к угнетению ПЧЗТ, иммунологической активности Т-хелперов, лимфопении и анергии, обусловливающей прогрессирование туберкулезного процесса.

Клинико-морфологические проявления в результате первичного заражения микобактериями туберкулеза принято называть *первичным туберкулезом.*

В настоящее время хорошо известно, что первичный туберкулез может проявляться не только в виде первичного туберкулезного комплекса, как это было принято считать ранее, но и туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, плеврита, различных изменений в легких – туберкулемы, очагов и др.

Первичный туберкулез в результате свежего заражения развивается лишь у 7 – 10% заразившихся, остальные переносят первичную туберкулезную инфекцию без клинических признаков; наступившее заражение проявляется виражом туберкулиновых реакций.

Сохранение в остальных очагах персистирующих микобактерий поддерживает приобретенный иммунитет, но одновременно таит в себе риск эндогенной реактивации туберкулезного процесса вследствие реверсии измененных форм возбудителя туберкулеза в бактериальную форму и размножение бактериальной популяции

Механизмы эндогенной реактивации, а также развитие туберкулезного процесса на современном уровне изучены еще не достаточно.

В основе реактивации лежит быстро прогрессирующее размножение бактериальной популяции и увеличение количества микобактерий.

К факторам, способствующим реактивации, относятся также различные заболевания: сахарный диабет, лимфогранулематоз, силикоз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, состояние после резекции желудка, хронические заболевания легких, психические заболевания, протекающие с депрессивным синдромом, алкоголизм, стрессовые ситуации, синдром приобретенного иммунодефицита и др.

В последние годы получены достаточно достоверные материалы о важной роли наследственности в течение туберкулезной инфекции. Изучение системы HLA человека выявило наличие предрасположенных и резистентных к туберкулезу генотипов. Генетические факторы влияют на ответ иммунной системы при размножении микобактерий туберкулеза в организме человека.

Возможен и другой путь развития вторичного туберкулеза – экзогенный, связанный с новым повторным заражением микобактериями туберкулеза (суперинфекция). Но при экзогенном пути развития вторичного туберкулеза недостаточно проникновения микобактерий в уже инфицированный организм, даже при массивной повторной суперинфекции. Необходима совокупность ряда условий и факторов риска, снижающих иммунитет.

Исход болезни зависит от ее течения – прогрессирующего или регрессирующего, эффективности лечения и обратимости явлений, сформировавшихся в процессе болезни.

**Патологическая анатомия туберкулёза.**

**Воспаление.**

Туберкулезное воспаление развивается в ответ на попадание в организм микобактерий туберкулеза. В зависимости от вирулентности возбудителя и его количества, а особенно от реактивности организма туберкулезное воспаление может иметь различный характер и сопровождаться различной морфологической картиной. В развитии туберкулезного воспаления большая роль принадлежит иммунологическим процессам, в связи, с чем туберкулез является классическим примером воспаления на иммунной основе, или иммунного воспаления.

Типичное туберкулезное воспаление может проявляться формированием очага различного размера и образованием бугорка – гранулемы. При формировании туберкулезного очага в начальный период воспаления оно не имеет типичных морфологических признаков. На первое место выступают нарушения микроциркуляции с повышением проницаемости сосудистых стенок и выходом в ткани форменных элементов крови. На месте внедрения туберкулезных микобактерий наблюдаются явления альтерации (повреждение ткани) и экссудации.

На ранних стадиях воспаления сдвиги в ультраструктуре клеток межальвеолярных перегородок связаны с нарушением сосудистой проницаемости. Прежде всего, в цитоплазме эндотелиальных клеток кровеносных капилляров увеличивается количество мелких, микропиноцитозных пузырьков и вакуолей различной величины.

В дальнейшем эндотелий набухает, внутриклеточные структуры подвергаются дистрофическим изменениям. Основное вещество соединительной ткани базального слоя становится отечным с признаками деполимеризации. Базальная мембрана кровеносных капилляров теряет четкость своих контуров, разрыхляется. Нарастают инфильтративные и пролиферативные процессы, активность фибробластов проявляется усилением фибриллообразования, что ведет к значительному увеличению толщины аэрогематического барьера. Это затрудняет поступление питательных веществ из крови к клеткам и отток от отработанных метаболических продуктов, а также нарушает газообмен.

Туберкулезное воспаление, затрагивая ультраструктуру всех составных компонентов аэрогематического барьера, изменяет и условия их окружения, что ведет к сдвигам метаболических процессов, нарушению целостности альвеолярной архитектуры и недостаточному газообмену. Гипоксия усиливает фибробластические и пролиферативные процессы в альвеолярной стенке, еще более ухудшая условия жизнедеятельности клеток, тем самым, усугубляя тяжесть поражения всего органа.

Специфические для туберкулеза элементы появляются в следующую фазу воспалительной реакции – пролиферативную. В этот период в очаге воспаления можно обнаружить эпителиоидные и гигантские клетки, а в центральной части формирующего очага образуется гомогенный творожистый некроз – казеоз. Эпителиоидные клетки образуются из гистиоцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток, скапливающихся в очаге в первую фазу воспалительной реакции. Они характеризуются крупным светлым ядром овальной формы с хорошо выраженным ядрышком и равномерным распределением хроматина.

Гигантские клетки Пирогова – Лангханса в очаге туберкулёзного воспаления отличается крупными размерами, содержат в цитоплазме большое количество ядер, обычно располагающихся по периферии в виде кольца. Ядра имеют овальную форму, в них хорошо выражен хроматин.

Цитоплазма гигантских клеток содержит РНК и богата дыхательными и гидролитическими ферментами, что свидетельствуют об их высокой биологической активности. Они способны к фагоцитозу и синтетической деятельности, в их цитоплазме обнаруживаются различные включения (рис.8)

Туберкулёзная грануляционная ткань обычно содержит значительное количество лимфоидных клеток разной зрелости и ядерные лейкоциты. Все указанные клеточные элементы, составляя туберкулёзную грануляционную ткань, обычно располагаются вокруг казеоза, образовавшего в центре очага.

При заживлении туберкулёзного очага обычно наблюдается сочетание процессов рассасывания и рубцевания, фиброзирования. При наличии свежего туберкулёзного очага, в котором казеоз отсутствует или выражен незначительно, может произойти полное рассасывание воспалительных изменений с восстановлением структуры поражённого органа. При наличие казеоза рассасывание обычно происходит в зоне перифокального воспаления, а вокруг казеоза формируется фиброзная капсула.

Типичной для туберкулёза формой воспалительной реакции является образование туберкулёзного бугорка, или гранулемы. В настоящее время туберкулёзная гранулёмы рассматривается как реакция антиген – антитело и является выражением иммуноморфологической реакции организма. При превалировании антигена в бугорке развивается некроз, а при увеличении – антител продуктивная реакция. Типичный туберкулёзный бугорок имеет округлую форму, размеры его достигают размеров зерен проса, но могут быть и несколько крупнее. Типичные продуктивные туберкулезные бугорки состоят из эпителиолидных и гигантских клеток Пирогова – Лангханса с лимфоидными по периферии. Иногда в центре бугорка формируется казеоз. При заживлении происходит фиброзирование бугорка наряду с частичным рассасыванием казеоза и трансформацией клеточных элементов. В результате на месте бугорка остаётся небольшой рубчик неправильной паукообразной формы.

**Первичный туберкулёз.**

В условиях снижения заболеваемости туберкулёзом, особенно отчётливо выявляемого в детском возрасте, в настоящее время констатируется несомненное изменение патоморфологической картины первичного туберкулёза. Наиболее частой формой заболевания у детей следует признать туберкулёзный бронхоаденит, нередко выраженный в так называемой малой форме, т.е. без тотального казеоза лимфатических узлов.

При снижении резистентности организма и более массивной дозе инфицирования в лимфатических узлах развивается туберкулёзное воспаление с формированием очагов творожистского некроза, в то время как в лёгких воспалительный очаг может не возникать и лишь утолщение в соединительных перегородок свидетельствует об ограниченном лимфогенном распространении инфекции из поражённых лимфатических узлов корня лёгких. Воспалительные изменения иногда переходят на стенки бронхов, слизистые железы, что может вызывать выделение микобактерий туберкулёза в просвет бронхиального дерева. Могут образоваться и фистулы в стенке бронхов, через которые расплавляющиеся казеозные массы проникают в просвет бронхов, вызывая прогрессирование туберкулёза по бронхиальному дереву и явления острой бронхогенной диссеминации.

При заживлении туберкулёзного процесса в лимфатических узлах происходит рассасывание перифокального воспаления, уплотнение казеоза, отложения в нём солей извести, обеднение специфических грануляций клеточными элементами, нарастание фиброзных изменений в капсуле и окружающей прикорневой зоне, которое, продолжаясь на стенки бронхов, вызывает их деформацию вплоть до развития в поздние периоды бронхоэктазов.

При снижении сопротивляемости организма ребёнка, высокой вирулентности микобактерий туберкулёза и значительной дозе инфицирующего материала возможно возникновение аэрогенного первичного поражения с формированием первичного туберкулёзного очага в лёгком.

Вслед за формированием очага в лёгком развивается поражение регионарного лимфатического узла. Между лёгочным очагом и регионарными лимфатическими узлами образуется «дорожка» из измененных лимфатических путей, по которым осуществляется отток патологического материала из очага в лёгком к лимфатическим узлам. По ходу лимфатических путей развивается лимфангит, возникают воспалительные изменения в прилежащей альвеолярной ткани с превалированием отёка, специфических очагов. Описанная картина соответствует первичному комплексу со всеми тремя его компонентами.

Первичный туберкулёз, как было подчеркнуто выше, нередко сопровождается прорывом инфекции в кровеносное русло. В связи с этим гематогенное рассеивание инфекции нередко имеет место именно при первичном туберкулёзе.

**Диссеминированый туберкулёз.**

В существующей классификации диссеминированный туберкулёз лёгких объединяет диссеминации туберкулёза различного генеза: лимфогенные, гематогенные и бронхогенные.

Гематогенный и лимфогематогенный туберкулёз по-своему генезу занимает промежуточное место между первичным и вторичным туберкулезом, возникая часто из различных очагов первичного комплекса.

Хронические формы диссеминированного туберкулёза чаще встречаются у взрослых, и диссеминация в этих случаях имеет обычно лимфогематогенный характер. Эти формы обычно ограничиваются поражением лёгочной ткани, хотя возможны и гематогенные отсевы в другие органы – кости, почки и т.д. Очаги, как правило, носят продуктивный характер, локализуются преимущественно в верхушечных сегментах лёгкого со значительным уменьшением диссеминации в нижних его отделах. Очаги диссеминации обычно полиморфны: один из них хорошо инкапсулированы, другие имеют богатую клеточными элементами капсулу, третьи отличаются отсутствием хорошо выраженной капсулы. Всё это свидетельствует о волнообразном течении процесса, свойственно данной форме.

Хронический гематогенно-диссеминированный туберкулёз лёгких может осложняться формированием своеобразных каверн округлой формы, располагающихся в симметрических отделах лёгких. При возникновении гематогенных каверн в патологический процесс вовлекаются бронхи, и туберкулёз может осложняться бронхогенной диссеминацией.

Бронхи могут изменяться и в начальные фазы диссеминированного туберкулёза при лимфогенном распространении процесса и образовании туберкулёзных очагов по ходу лимфатических сосудов перибронхиальной ткани.

Бронхиальный диссеминированный туберкулёз редко развивается как самостоятельная форма туберкулёза. Однако могут наблюдаться случаи сенсибилизации бронхиальной стенки, в результате чего происходит прорыв инфекции в бронхи и развитие бронхогенного туберкулёза, локализующего преимущественно в нижних отделах лёгких.

**Очаговый туберкулёз.**

Очаговый туберкулёз – одна из наиболее распространенных форм туберкулёза. Эта форма связанна с образованием очагов-отсевов, или очагов реинфекта, возникающих чаще всего эндогенно при лимфогенном рассеивании туберкулёзной инфекции из очагов первичного туберкулёза. Очаговый туберкулёз характеризуется наличием целой группы очагов казеоза, локализующихся преимущественно односторонне, чаще справа, в верхушечном или заднем сегменте верхней доли. Одни очаги характеризуются хорошо выраженной капсулой, бедными клеточными элементами, уплотнённым казеозом. Другие очаги, расположенные рядом, выглядят более свежими, казеоз в них окружён зоной из эпителиолидных и лимфоидных клеток с гигантскими клетками между ними. Рядом могут располагаться совсем свежие казеозные очаги, окружённые широкой клеточной зоной. Заживление очагов происходит обычно путём их инкапсуляции, уплотнения казеоза и частичного его замещения соединительной тканью, врастающей в казеоз со стороны капсулы. Исходом очагового туберкулёза при благоприятном течении процесса будет развитие фиброза как в очагах, так и вокруг них.

**Инфильтративный туберкулёз.**

Инфильтративный туберкулёз обычно развивается при обострении очагового туберкулёза. При этом чаще всего в I или II бронхолёгочном сегменте появляется уплотнение диаметром 2-3 см.

При прогрессировании инфильтративного туберкулёза очаги казеоза в его центральных отделах увеличиваются, так же как и зона перифокального воспаления, которая может занять всю долю лёгкого по типу лобита.

Наряду с патоморфологическим изучением инфильтрата должна быть рассмотрена казеозная пневмония, которая не выделена по классификации в отдельную форму. Для казеозной пневмонии характерно преобладание воспалительной реакции по типу острого казеозного распада. Различают ацинозную форму казеозной пневмонии, при которой поражение ограничивается пределами ацинуса; лобулярную казеозную пневмонию, когда процесс захватывает дольки лёгкого, и лобарную форму, когда в процесс вовлекается целая доля лёгкого. Лобарная казеозная пневмония является наиболее тяжёлой формой туберкулёза; большая часть поражённой доли в этих случаях оказывается занятой казеозом, в котором может наблюдаться расплавление казеоза и образование острых полостей распада.

**Туберкулёма лёгких.**

К этой форме туберкулёза относятся разнообразные по генезу инкапсулированные казеозные очаги округлой формы диаметром более 1 см.

Туберкулёмы делят на солитарные, слоистые, конгломератные и инфильтративно-пневмонческие. *Солитарная* гомогенная туберкулёма и инфильтративно-пневмонические представляют собой очаг казеозной пневмонии округлой формы, чётко ограниченный окружающей легочной ткани тонкой фиброзной капсулой, на границе которой с казеозом имеется узкий слой специфических грануляций.

На границе туберкулемы с окружающей лёгочной тканью обычно выявляются лимфоцитарные скопления, свидетельствующие о выраженности иммунных реакций в лёгких. *Слоистые туберкулёмы* отличаются концентрическим расположением казеозных масс, чередующихся с концентрически же расположенными пучками коллагеновых волокон. *Конгломератная туберкулёма* имеет обычно неправильную округлую форму и состоит из нескольких казеозных очагов различного размера, объединённых одной общей капсулой. *Туберкулёма инфильтративно-пневмонического* типа представляют собой нечётко ограниченное округлое или неправильной овальной формы образование, в котором участки творожистого некроза чередуются с фокусами туберкулёзного воспаления гранулематозного типа и участками пневмонии полиморфного типа. Такие туберкулёмы не имеют чётко сформированной капсулы и рассматриваются как случаи затяжного течения туберкулёзного инфильтрата, в котором преобладает продуктивная гранулематозная реакция.

При прогрессировании туберкулёмы она может увеличиваться, казеоз в ней подвергается расплавлению, воспалительный инфильтрат с капсулы переходит на прилежащие бронхи, в просвет которых выделяются расплавляющиеся казеозные массы. В этих случаях на месте туберкулёмы образуется каверна. При стабилизации туберкулёмы или её заживлении наблюдается рассасывание перифокального воспаления и клеточной инфильтрации капсулы, нарастание в капсуле явлений фиброза, трансформация специфических грануляций в неспецифическую фиброзную ткань, частично проникающую в казеоз и его замещающую.

**Деструктивный туберкулёз.**

Любая форма туберкулёза может осложниться расплавлением казеоза, выделением казеозных масс через бронхи и формированием полости, т.е. переходом процесса в деструктивную форму. При расплавлении казеоза по краю туберкулёзного очага казеозные массы могут отделяться по типу секвестра. Такая каверна называется секвестирующей. При расплавлении масс казеоза по типу аутолиза каверна имеет характер аутолитической. Сформированная каверна характеризуется трёхслойным строением стенок: внутренний казеозно-некротический слой обращен в просвет полости; за ним идёт слой специфических грануляций, содержащий эпителиоидные, лимфоидные и гигантские клетки Пирогова-Лангханса.

По генезу каверны могут быть пневмониогенными, образующимися на месте очага туберкулёзной пневмонии, бронхогенными, формирующимися на месте поражённых туберкулёзом бронхов, гематогенными, возникающими при гематогенно-семинированном туберкулёзе. В зависимости от строения стенок, выраженности фиброзного слоя каверны могут быть эластическими, легко спадающимися, со слабо развитым фиброзом, и ригидными с плотными фиброзными стенками.

В процессе заживления каверны просвет дренирующих бронхов может облитерироваться; в таком случае на месте каверны образуется инкапсулированный очаг казеоза типа туберкулемы. При неблагоприятных условиях казеоз в таком очаге может вновь подвергнуться расплавлению с открытием просвета бронха и снова образуется каверна, поэтому такой тип заживления является неполноценным.

Ригидные каверны при заживлении чаще всего в трансформируются в кистоподобную полость. В этих случаях наблюдается отторжение казеозно-некротического слоя и замещение слоя специфических грануляций неспецифической соединительной тканью. Каверна превращается в кистоподобную полость.

Прогрессирование деструктивного туберкулёза выражается в увеличении казеозно-некротического слоя, который может переходить на слой специфических грануляций и фиброза. Прогрессируют изменения и в бронхах с появлением очагов острой бронхогенной диссеминации.

Кавернозный туберкулёз лёгких характеризуется наличием изолированной сформированной каверны без выраженных фиброзный изменений в её стенках и окружающей лёгочной ткани.

**Фиброзно-каверозный туберкулёз.**

Типичным для этой формы является наличие в одном (чаще правом) или в обоих лёгких каверны или каверн, расположенных среди фиброзно изменённой лёгочной ткани. В стенках каверн в отличие от кавернозного туберкулёза фиброзный слой резко выражен и превалирует над казеозно-некротическим и грануляционным. При прогрессировании процесса в стенке каверн преобладает экссудативно-некротическая реакция и бывает выражена бронхогенная диссеминация, имеющая апико-каудальное распространение. Отличительной особенностью бронхогенных диссеминаций является их чёткое ограничение от окружающей ткани, препятствующее переходу процесса на альвеолы.

Фиброзно-кавернозный туберкулёз отличается волнообразным течением, и в период стабилизации или затихания процесса нарастают явления фиброза и деформации лёгочной ткани. Фиброзно-кавернозный туберкулёз значительно хуже подвергается заживлению, чем кавернозный.

**Цирротический туберкулёз.**

Цирротический туберкулез лёгких характеризуется развитием в лёгочной ткани грубого, деформирующего орган склероза (цирроза), бронхоэктатических, посткавернозных типа кист полостей, эмзифематонных булл или каверн без признаков прогрессирования. Цирротические изменения в лёгких бывают одно- и двусторонними, сегментарными, лобарными или занимающее всё лёгкое. Цирротически изменённое лёгкое резко деформировано, уменьшено в объёме, плотное. Резко деформировано бронхиальное древо, имеются бронхоэктазы различных размеров и формы. В кровеносных сосудах наблюдается перестройка с перекалибровкой их просвета, появлением сосудов замыкающего типа, множеством зияющих артериовенозных анастомозов. Среди резко выраженного фиброза могут определяться туберкулёзные очаги с различно выраженными признаками активности процесса. При значительном склерозе и отсутствии в нём активных туберкулёзных изменений имеет место цирроз как последствие перенесённого туберкулёза.

**Иммунитет и аллергия при туберкулёзе.**

**Гуморальный противотуберкулёзный иммунитет.**

Множество работ посвящено изучению динамики синтеза различных типов антител при экспериментальном туберкулёзе, туберкулёзе людей и вакцинном процессе. Показано, что при вакцинном процессе БЦЖ после введения вакцины титры антител прогрессивно нарастают и достигают максимума в тот период, когда максимально выраженной является резистентность вакцинированных животных к последующему заражению. При экспериментальном туберкулёзе подъём синтеза антител отмечается в ближайшие сроки после заражения.

Вместе с тем различные типы антител имеют неодинаковую динамику при туберкулёзной инфекции. Как показали обследования, антитела, направленные против полисахаридов микобактерий, в наибольших титрах определяются при благоприятном течении туберкулёзного процесса, и наоборот, максимальные титры антипротеиноых антител обнаруживаются во время инфильтративной вспышки туберкулёза.

Изучение динамики циркулирующих антител в крови и в местах их синтеза, хотя и представляет интерес как в теоретическом плане, однако, не даёт ответ на главные вопросы: какое значение имеют антитела в сопротивляемости к туберкулёзной инфекции, полезным или вредным является их синтез, обладают ли они опсонизирующими свойствами в отношении микобактерий и как действуют на фагоцитоз и, наконец, могут ли они прямо токсически действовать на микобактерии, убивать их с помощью комплимента или угнетать из пролиферацию?

В первую очередь следует подчеркнуть, что в прямых опытах, когда с помощью иммунных сывороток пытались усилить устойчивость к туберкулёзу интактных животных, обычно получали отрицательные результаты. Многие исследователи считают антитела «свидетелями» иммунитета, предполагая, что синтез антител (его активность) отражает напряжённость резистентности к туберкулёзу, но не лежит в основе борьбы с микобактериями.

**Клеточный иммунитет.**

В течение многих лет единственным методом изучения клеточного иммунитета была кожная туберкулиновая проба; кроме того, в 20-30 годы была выполнена серия опытов по изучению стимулирующего и подавляющего действия туберкулина и убитых микобактерий на пролиферацию и миграцию клеток в эксплантатах иммунокомпетентных органов, которые лишь недавно нашли объяснение как реакции клеточного иммунитета.

Установлено, что реакции клеточного иммунитета заключаются во взаимодействии Т-лимфоцитов с антигеном и последующей мобилизации других субпопуляций Т-лимфоцитов или макрофагов, выполняющих эффекторные функции.

При туберкулёзе и вакцинном процессе БЦЖ была изучена динамика пролиферации клеток-эффекторов клеточного иммунитета в тимусзависимых зонах селезёнки и лимфатических узлов.

При туберкулёзе был изучен также синтез медиаторов клеточного иммунитета – веществ, синтезируемых преимущественно Т-лимфоцитами после контакта с соответствующими антигенами и в отсутствии лимфоцитов, выполняющие их некоторые функции. Всё это позволило предположить, что различные проявления клеточного иммунитета зависят от деятельности разных субпопуляций Т-лимфоцитов, которые имеют различное функциональное назначение (в частности при туберкулёзе)

Проведённые опыты in vitro позволили установить, каким образом клетки – эффекторы клеточного иммунитета (Т-лимфоциты) оказывают регулирующее действие на течение туберкулёзной инфекции.

В настоящее время установлено, что микобактерии разрушаются и размножаются исключительно внутриклеточно и преимущественно в макрофагах. Таким образом, фагоцитоз является основным механизмом разрушения микобактерий. Следует подчеркнуть, что фагоцитоз – это не иммунологический механизм защиты, поскольку фагоцитарные реакции лишены главного свойства иммуного ответа – специфичности.

Многие исследователи считают, что фагоцитоз при туберкулёзе является незавершённым, т.е. микобактерии захватываются, но не разрушаются фагоцитирующими клетками.

Таким образом, можно сделать вывод, что клеточный иммунитет является центральным звеном резистентности к туберкулёзу и что клетки – эффекторы клеточного иммунитета, вероятно, оказывают своё регулирующее действие на течении туберкулёзной инфекции, усиливая фагоцитарную активность макрофагов.

**Иммунологическая толерантность**

Иммунологическая толерантность *–* это феномен, о значении которого в трансплантационной иммунологии и при аутоиммунных состояниях известно довольно много, но роль которого при инфекциях, в том числе при туберкулёзе, изучена пока недостаточно.

Некоторыми исследователями было показано, что сочетанным введением полиантигена БЦЖ и циклофосфана мышам можно индуцировать у них толерантность к последующему введению антигенов микобактерий с подавлением преимущественно клеточного иммунитета.

В других экспериментальных исследованиях установлено, что иммунологическое отклонение при индукции с помощью введения РРД синтеза противотуберкулёзных антител (в высоких титрах) и ингибация развития клеточного иммунитета отрицательно влияют на течение туберкулёзного процесса, способствуя его более быстрой диссеминации.

Эти исследования свидетельствуют о том, сто толерантность может играть определённую роль в патогенезе туберкулёза. Толерантность может также оказать своё отрицательное действие при хроническом массивном инфицировании. Ещё большее значение может иметь в патогенезе туберкулёзной инфекции иммунологическое отклонение, когда вследствие тех или иных причин гиперпродукция антител ингибирует клеточный ммунитет и, таким образом, снижает, вероятно, защитный потенциал организма.

**Иммунологическая память.**

Иммунологическая память при туберкулёзе развивается по тем же основным законам, что и при введении любого антигена, с учётом особенностей, обусловленных персистированием в организме живого возбудителя.

Иммунологическую память сохраняют специальные клеточные элементы (Т- и В-клетки памяти), а присутствие антигена (в любой форме) для поддержания иммунологической памяти не является необходимым. Вместе с тем хорошо известно, что после вакцинации БЦЖ в эксперименте в клинике повышенная сопротивляемость к туберкулёзу и туберкулиновая чувствительность кожи продолжается значительно дольше того времени, когда в организме обнаруживаются микобактерии БЦЖ. Leford (1976) установил, что «лечение» рифампицином и изониазидом животных, вакцинированных БЦЖ, приводит к элиминации микобактерий БЦЖ. Но не оказывает влияния на клеточный иммунитет и сопротивляемость к последующему заражению вирулентной культурой. Это наблюдение является веским доводом в пользу высказанного нами ранее мнения о том, что иммунологическая память при туберкулёзе (в смысле сохранения определённого уровня приобретённой резистентности в результате предыдущего контакта) не зависит исключительно от персистенции живых микобактерий.

**Аллергия.**

Аллергия – один из феноменов иммунитета. Известно, что аллергия, как и другие реакции иммунитета, действительно в разных ситуациях может быть полезной, и вредной для организма. Однако с точки зрения современной иммунологии и аллергологии очень мало известно о том, какую истинную роль играет аллергия при туберкулёзе, каков её субстрат. Аллергические реакции (как и любые реакции иммунитета), вероятно, могут быть как гуморального (немедленная аллергия), так и клеточного (замедленная аллергия) типа. Хорошо известно, что немедленная аллергия при широком круге аллергических заболеваний реализуется как «побочный» неспецифический эффект реакции антиген – антитело (чаще всего антител особого класса IgE). Специальные исследования роли немедленной аллергии при туберкулёзе немногочисленны, однако они показали, в частности, что антитела IgE не имеют существенного значения в патогенезе туберкулёзной инфекции. Возможно, при туберкулёзе в аллергических реакциях играют роль другие антитела.

Ещё более сложен вопрос, касающийся аллергии замедленного типа. Субстрат такого типа аллергических реакций пока неизвестен. Таким субстратом может быть определённая субпопуляция Т-лимфоцитов или определённый медиатор, синтезируемый ими.

**Иммуногенетика туберкулёза.**

В основе развития (или неразвития) заболевания, в том числе туберкулёза, а также в основе взаимоотношений микроорганизм – возбудитель в процессе инфекции, помимо различных внешних факторов, могут лежать внутренние причины, обусловленные, в частности, генотипом данного макроорганизма. Это положение не вызывает сомнения, однако генетически могут быть детерминированы самые различные аспекты взаимодействия макроорганизма и микроба, среди которых иммуногенетическая характеристика макроорганизма является важным компонентом. Единственной возможностью изучения роли иммуногенетических механизмов в настоящее время является исследование связи сопротивляемости к туберкулёзу с известными генетическими единицами (локусами), детерминирующими иммунный ответ: генами, кодирующими трансплантационные антигены (Н2  мыши, HLA человека); генами, кодирующими аллотипы иммуноглобулинов.

Показано, что сопротивляемость к туберкулёзу находится под полигенным контролем, доминантным признаком является резистентность к туберкулёзу и что имеется ген (или группа тесно сцепленных генов) чувствительности, который в гомозиготном состоянии обусловливает особо высокую чувствительность к туберкулёзу. Установлено, что вакцинный эффект БЦЖ также в определённой мере детерминируется генетически и находится под контролем генов, расположенных как в Н2-комплексе, так и вне его. Установлено также, что введение мышам антисыворотки против генетического маркера Т-клеток супрессоров способствует более благоприятному течению туберкулёзной инфекции; это свидетельствует о роли Т-супрессоров в патогенезе туберкулёза. Все эти данные однозначно свидетельствуют о том, что иммуногенетические механизмы играют существенную роль в патогенезе туберкулёзной инфекции.

**Туберкулёз и наследственность.**

Вопрос о наследственности при туберкулёзе давно привлекал внимание многих исследователей и различно решался в зависимости от уровня знаний. В тот период, когда возбудитель туберкулёза не был известен, считали, что туберкулёз – болезнь наследственная и что потомки больных туберкулёзом родителей уже при рождении имеют предрасположенность к этому заболеванию. С открытием возбудителя туберкулёза отношение к этому вопросу изменилось, и наследственность при туберкулёзе перестала признаваться.

Согласно современным представлениям туберкулёз является инфекционным заболеванием, отличающимся преимущественно хроническим течением различных клинических форм, своеобразием специфических иммунологических и морфологических реакций. В настоящее время хорошо изучены биологические свойства возбудителя болезни, характер и условия заражения микобактериями туберкулёза. Сложилось чёткое представление о патогенезе этого заболевания, его клинических проявлениях, течении и исходах. Человек может заболеть туберкулёзом только при попадании в его организм микобактерий туберкулёза. Однако проникновение в организм возбудителя туберкулёза – необходимое, но недостаточное условие развития болезни.

В зависимости от эпидемиологической ситуации микобактериями туберкулёза инфицируется большинство людей, но заболевает туберкулёзом лишь незначительная часть инфицированных – 5-15% и преимущественно в первые 1-2 года после заражения.

Опасность инфицирования особенно велика для детей и взрослых, находящихся в близком контакте с больными, выделяющими микобактерии туберкулёза, особенно если бактерио-выделение постоянное и массивное.

Развившийся туберкулез отличается клиническим полиморфизмом, что проявляется различными формами заболевания – от малых с бессимптомным течением до обширных деструктивных процессов в лёгких с выраженной клинической картиной, разной локализацией специфического процесса. В одних случаях развивается очаговый туберкулёз, в других – инфильтративный, у одних больных туберкулёз протекает скоротечно, у других он приобретает хроническое течение.

Приведённые выше данные свидетельствуют о том, что восприимчивость к туберкулёзу определяется не только факторами внешней среды и, прежде всего микобактериями туберкулёза, но и внутренними свойствами организма, различными у разных людей. Эта резистентность в свою очередь определяется наследственными (генетическими) факторами.

Все болезни в зависимости от относительной значимости наследственных и средовых факторов можно разделить по классификации Н.П.Бочкова на 4 группы.

*Первая группа* – это собственно наследственные болезни. Проявление патологического действия единичной мутации как этиологического фактора практически не зависит от среды. К заболеваниям этой группы относятся все хромосомные и генные наследственные болезни (болезнь Дауна, гемофилия, фенилкетонурия, ахондроплазия и др.).

Ко *второй группе* болезней наследственность является этиологическим фактором, но для её проявления необходимо соответствующие состояние организма, обусловленное вредным влиянием среды. К этим заболеваниям относятся, например, подагра, некоторые формы сахарного диабета, глаукома и др.

В *третьей группе* болезней этиологическими факторами являются влияние среды, однако, частота и тяжесть течения болезни существенно зависит от наследственного предрасположения. К заболеваниям этой группы относятся: атеросклероз, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь и др. которые под действием внешних факторов (иногда ни одного, а многих) гораздо чаще у лиц с наследственным предрасположением.

Среди населения частота заболеваний с наследственным предрасположением во много раз выше, чем частота моногенных заболеваний. Наблюдается семейное накопление, что свидетельствует о определённой роли генетически обусловленных факторов в их развитии.

В происхождении болезни *четвертой группы* наследственность не играет заметной роли. К ним относится большинство травм, острых инфекционных заболеваний и др. Однако и при этих заболеваниях генетические факторы могут влиять на течение патологического процесса.

Если подходить к туберкулёзу с позиции генетики, то его можно отнести к группе заболеваний с наследственным предрасположением или мультифакториальным (многофакторным) заболеваниям. В основе различия в восприимчивости к туберкулёзу у разных могут лежать как генетические так и средовые факторы.

Для изучения влияния различных наследственных факторов в развитие и течение туберкулёза сотрудниками Центрального НИИ туберкулёза Министерства здравоохранения СССР в условиях экспедиции проведено комплексное генетико-эпидемиологическое и иммуногенетическое исследование на различных территориях нашей страны, отличающихся по географическому положению этнической принадлежности населения эпидемиологической ситуации по туберкулёзу, с обследованием большого числа семей больных туберкулёзом лёгких, а также сплошным обследованием методом флюорографии. В результате экстраполяции полученных данных у населения с учётом контингентов диспансера рассчитана частота туберкулёза в различных возрастных группах и в целом для всего населения обследованных территорий, что позволило сопоставить распространённость заболевания в семьях и в изучаемых этнических популяциях.

Семейное накопление туберкулёза лёгких установлено среди различных групп родственников разной степени родства по отношению к пробандам. В семьях пробандов, которые болели деструктивными формами туберкулёза и являлись бактериовыделителями, частота туберкулёза среди родственников значительно превышала частоту заболеваний среди населения не только при наличие семейного контакта, но при отсутствии тесного контакта с пробандами. Частота туберкулёза в семьях, в которых пробанды болели малыми формами туберкулёза лёгких без установленного бактериовыделения, также была больше, чем среди населения сопоставимого возраста.

Кроме того, при изучении заболевания туберкулезом среди родственников пробандов второй степени родства, которые не состояли в семейном контакте с пробандами и другими больными родственниками, установлено, что частота туберкулеза среди населения соответствующего возраста была в 2-2,5 раза выше, чем среди всего населения того же возраста.

Несмотря на различные показатели заболеваемости туберкулёзом, неодинаковую периодичность флюорографического обследования населения, отличия в характере труда, быта и других факторов внешней среды, характер накопления туберкулёза легких среди родственников первой и второй степени родства не отличался в различных этнических популяциях, в которых проводилось исследование.

Из результатов проведенных исследований вытекает важный вывод: среди родственников больных туберкулёзом легких риск развития туберкулёза значительно выше, чем среди всего населения. Это позволило определить группы риска заболеваний туберкулёзом легких на основе генетико-эпидемиологического подхода в связи с наследственной предрасположенностью к туберкулёзу. Группа риска составляет не только лица, находящиеся в семейном контакте с бактериовыделителями, но и кровные родственники больных деструктивным и не деструктивным туберкулёзом, особенно первой степени родства, независимо от наличия или отсутствия контакта.

По данным зарубежных исследователей, среди впервые выявленных больных деструктивным туберкулёзом легких чаще встречаются лица с группой крови 0 (I) и реже с группой A (II), у которых отмечена повышенная способность организма ограничивать инфекцию. Вероятность заболевания туберкулёзом лиц с группой крови B (III) достаточно выше, чем A (II) и AB (IV).

В то же время известно, что среди больных туберкулёзом достоверно больше лиц с группой крови AB (IV), а у людей с группой крови A (II) наблюдается более тяжелое течение заболевания.

С развитием иммуногенетики, в частности в области изучения системы HLA - главного комплекса тканевой совместимости человека, выполнено большее число исследований, посвященных изучению связи антигенов HLA с болезнями. Интерес к изучению системы HLA обусловлен предположением о том, что в комплексе HLA находятся гены иммунного ответа, контролирующее уровень иммунологической реакции на чужеродные антигены.

В ряде исследований установлено наличие ассоциации антигенов HLA с некоторыми болезнями лёгких: сархоидозом, бронхиальной астмой, злокачественными новообразованиями лёгких, экзогенным аллергическим альвеолитом некоторыми профессиональными заболеваниями лёгких.

Такие исследования при туберкулёзе проведены в последние годы в некоторых странах Западной Европы, США, Индии; были установлены ассоциации ряда лейкоцитарных антигенов HLA с чувствительностью к туберкулёзу.

**Диагностика туберкулёза**.

**Применение иммунологических методов для решения клинических задач диагностики туберкулёза.**

Интерпретация результатов иммунологического обследования больных туберкулёзом приносит наибольшую пользу, если она осуществляется в сопоставлении с клинической характеристикой; именно в этом случае подобное обследование приобретает особую ценность, позволяет производить дифференциальную диагностику, судить о степени активности заболевания, прогнозировать его течение, а при динамическом наблюдении - контролировать эффективность проводимого лечения. Это - наиболее важные клинические задачи, при решении которых определение состояния иммунитета, особенно специфического, может принести существенную пользу.

При активном туберкулёзе показатели специфических иммунологических тестов обычно бывают положительными Важно подчеркнуть, что показатели иммунологических тестов могут сильно варьировать в различные фазы течения активного туберкулёза.

В активной фазе туберкулёза несколько повышенными были также уровень содержания В-розеткообразующих лимфоцитов (15-25%) и число некоторых классов иммуноглобулинов. Наибольшие трудности возникают при установлении минимальной (скрытой) активности туберкулёза.

**Выявление скрытой активности.**

Необходимо отметить, что при наличии минимальной активности туберкулёза показатели иммунитета в основном нормализуются и приближаются по своим значениям к таким, которые характерны для лиц с неактивными изменениями или для здоровых людей. В этот период течения туберкулёза обычно не отмечается нарушений общих механизмов клеточного и гуморального иммунитета по количественным и функциональным характеристикам, показатели специфических тестов могут быть незначительно больше выраженными по сравнению с неактивным туберкулёзом или отрицательным.

Однако так называемые туберкулино-провакационные иммунологические тесты дают возможность установить минимальную активность в более короткие сроки. Обычно для этих целей применяют специфические клеточные иммунологические реакции в сочетании с подкожным введением туберкулина.

Есть сообщения о применении иммуноглобулино-туберкулинопровакационного теста для диагностики туберкулёза лёгких, в котором учитывают изменения уровня иммуноглобулинов, через 2 суток после провокации и через 1 неделю. Постепенное нарастание их количества говорит об отсутствии активности заболевания, а резкое повышение (через 48 ч) с последующим снижением (через 7 дней) характерно для наличия активности процесса.

**Исследование функционального состояния лёгких.**

исследование функционального состояния лёгких, выполняемое на различных этапах развития специфического процесса, является одним из основных направлений функционального обследования больных туберкулёзом, способствую обнаружению начальных проявлений нарушений дыхательной функции лёгких, уточнению качественной и количественной характеристики клинически выраженных функциональных расстройств, раскрытию их патогенного механизма.

К числу простых высокоинформатированых методов исследования, прежде всего, следует отнести спирометрию и спирографию, использование которых обязательно для всех противотуберкулёзных учреждений.

**Спирометрия и спирография.**

Общая характеристика: спирометрия и спирография - наиболее часто применяемые методы исследования функционального состояния лёгких. Их широкое использование обусловлено относительной простотой процесса исследования, надежностью и невысокой стоимостью используемой аппаратуры и большой практической значимостью получаемой физиологической информации.

Из регистрируемых спирометрических и спирографических показателей основными являются объём форсированного выдоха в 1 с (ОФВ1), жизненная ёмкость лёгких (ЖЁЛ) и тест Тиффно (ОФВ1/ЖЁЛ%).

**Исследование скоростных показателей форсированного выдоха.**

Общая характеристика: исследование скоростных показателей форсированного выдоха, так же как спирометрия и спирография, относится к скрипинг-исследованиям лёгких. Его использование в клинической практике способствует уточнению уровня бронхиальной обструкции и диагностике ранних проявлений бронхолёгочных изменений в виде нарушений проходимости мелких бронхов. В ходе исследования измеряют средние и мгновенные скорости начальной, средней и конечной части входа. Из региструемых функциональных величин чаще других определяют средние максимальные скорости выдоха на уровне 25-75 и 75-85% ЖЁЛ и мгновенные пиковые и максимальные скорости выдоха на уровне 75,50 и 25% ЖЁЛ.

**Исследование общей ёмкости лёгких и её компонентов, недоступных прямой спирометрии и спирографии.**

Общая характеристика: исследование общей ёмкости лёгких (ОЕЛ) и её компонентов, недоступных прямой спирометрии и спирографии, является обязательным элементом комплексного исследования функционального состояния лёгких, в задачи которого входит уточнение типа вентиляционных нарушений и анатомо-физиологической характеристики лёгочной ткани. Наибольшую диагностическую ценность представляет определение ОЕЛ, остаточного объёма лёгких (ООЛ), функциональной остаточности ёмкости (ФОЕ) и близкого к ней по физиологической сущности внутригрудного объёма (ВГО). Исследование проводят конвекционным и барометрическими методами. Конвекционные методы подразделяются на открытые и закрытые. При открытых и закрытых конвекционных методах определяются ОЕЛ, ООЛ и ФОЕ, при барометрическом – ОЕЛ, ООЛ и ВГО.

**Исследование общего сопротивления дыхательных путей.**

Общая характеристика: если исследование общей ёмкости лёгких является обязательным для окончательного заключения о наличии или отсутствии рестриктивных и особенно смешанных рестриктивно-обструктивных вентиляционных расстройств, то исследование общего сопротивления дыхательных путей, или общего бронхиального сопротивления (Paw), столь же обязательно для квалифицированной оценки функционального состояния её первых 8-10 генераций. В процессе исследования, помимо Paw, определяют специфическое сопротивление дыхательных путей (SPaw), представляющее произведение Paw на ВГО, и специфическую проводимость дыхательных путей (SGaw), рассчитываемую как частное от деления проводимости дыхательных путей (Gaw) на ВГО. Проводимость дыхательных путей является величиной, обратной Paw.

**Исследование эластичности и механичесокй гомогенности лёгких и работы дыхания**.

Общая характеристика: исследование эластичности и механичесокй гомогенности лёгких и работы дыхания проводят в рамках комплексного клинико-физиологического исследования с целью диагностики эмфиземы лёгких, пневмосклероза, распознавания начальных проявлений лёгочных заболеваний и объективизации жалоб больных на одышку. В ходе исследования определяют статистическую и динамическую растяжимость лёгких (CSt, Cdyn), эластическое давление на уровне 100-50% ОЕЛ, коэффициент ретракции (CR), общую и удельную работу дыхания (Аобщ, Ауд.)

**Исследование диффузной способности лёгких.**

Общая характеристика: исследование диффузной способности лёгких (DL) применяют в клинической практике для выявления одного из основных механизмов нарушения лёгочного газообмена и косвенной оценки объёма и характера лёгочного поражения. Исследование проводят в двух вариантах – методом устойчивого состояния (SS) и однократного вдоха (СО). Диффузная способность лёгких для СО методом устойчивого состояния (DLCOSS) в большей мере, чем диффузная способность лёгких для СО методом однократного вдоха (DLCOSB), зависит от состояния распределительной функции лёгких, что несколько снижает информативность DLCOSS как показателя диффузионной способности альвеолярно-каппилярной мембраны и одновременно повышает её чувствительность как показателя нарушения внутрилёгочного газообмена.

**Исследование газов и кислотно-щёлочного сотояния артериальной крови.**

Общая характеристика: исследование газов и кислотно-щёлочного состояния (КОС) артериальной крови – обязательный элемент комплексного исследования функционального состояния лёгких. Его результаты имеют большое значение в диагностике дыхательной недостаточности, определении её выраженности и патогенетических механизмов. На основании результатов исследования газов и КОС крови квалифицированно решаются многие вопросы анестезиологического обеспечения торакальных операций, определяются показания и сроки прекращения интенсивной терапии острых провлений дыхательной недостаточности. Из показателей газового состава артериальной крови наиболее часто регистрируют РаО2 и РаСО2. Из показателей КОС ведущее значение принадлежит рН, РаСО2 и ВЕ. Насыщение артериальной крови кислородом (SaO2) как показатель лёгочного газообмена по чувствительности значительно уступает РаО2. Истинный бикарбонат крови (АВ), стандартный бикарбонат (SB), буерные основания (ВВ) и общее содержание СО2 мало что добавляют к оценке КОС по рН, РСО2 и ВЕ.

**Профилактика туберкулёза.**

**Вакцинация и ревакцинация БЦЖ.**

Противотуберкулёзная вакцинация имеет целью создание прививочного иммунитета на основе естественной резистентности человека у туберкулёзной инфекции, возникшей в процессе филогенеза.

В настоящее время противотуберкулёзная вакцинация применяется в большинстве стран мира как признанный метод активной специфической профилактики туберкулёза с помощью вакцины БЦЖ. Более чем 60-летний опыт вакцинации БЦЖ людей показывает, что успех специфической профилактики туберкулёза зависит в основном от качества прививочного препарата, его дозировки и качества проведённой прививки.

**Эффективность противотуберкулёзных прививок БЦЖ.**

Эффективность противотуберкулёзной вакцинации БЦЖ была доказана многими отечественными и зарубежными авторами, которые основывались на сравнительном изучении заболеваемости туберкулёзом и смертности от него, а также на результатах изучения клинического течения туберкулёза у привитых и не привитых. Поэтому, по данным ВОЗ (1980), вакцинация БЦЖ широко проводится в 118 странах мира, причём в 64 странах противотуберкулёзная иммунизация БЦЖ является обязательной и применяется согласно принятому в них законодательству.

В нашей стране проводится обязательная вакцинация БЦЖ новорождённых, ревакцинация детей школьного возраста, подростков и взрослых до 30 лет.

Вакцинация БЦЖ имеет значение не только в периоде новорождённости, но и в старшем возрасте, особенно у детей, находящихся в препубертатном и пубертатном периодах, у которых первичная спонтанная туберкулёзная инфекция протекает часто довольно тяжело и роль её особенно возрастает в связи со значительным снижением в последние годы инфицированности населения туберкулёзом.

Многочисленные кинические наблюдения свидетельствуют о благоприятном влиянии вакцинации и ревакцинации БЦЖ на течение первичной туберкулёзной инфекции у привитых, так как, согласно экспериментальным исследованиям, проведённым на биологической тест-системе, заключающийся в использовании для заражении очень низкой дозы вирулентного штампа микобактерий (2-4 клетки), вакцинация БЦЖ блокирует гематогенную диссеминацию микобактерий туберкулёза, а также значительно уменьшает их число в лёгких, что сокращает сроки течения инфекции.

Несомненно, противотуберкулёзная вакцинация резко уменьшает развитие таких тяжёлых форм заболевания, как туберкулёзный менингит, милиарный туберкулёз, казеозная пневмония. Первичные формы туберкулёза у вакцинированных при рождении детей по сравнению с не вакцинированными протекают более доброкачественно, без осложнений и приводят к сравнительно быстрому благоприятному исходу. У привитых при рождении детей отмечалось главным образом развитие бронхоаденита, в то время как у не вакцинированных – развитие первичного комплекса часто в сочетании с внелёгочными формами туберкулёза (туберкулёза костей, лимфатических узлов и т.д.)

Вакцинация БЦЖ влияет на снижение инфицированности туберкулёзом населения. Среди привитых она в 1,5-2 раза ниже.

Как известно, первым методом иммунизации против туберкулёза новорожденных был энтеральный. Этот метод предусматривал вакцинацию на 5-7-й день жизни ребёнка, т.е. в сроки, когда у новорожденного хорошо налаживаются сосательные и глотательные рефлексы.

С 1962 г. в нашей стране применяется внутрикожный метод введения вакцины, при котором детей, привитых в период новорожденности, значительно чаще и раньше наступает иммунологическая перестройка организма, чем у детей, вакцинированных энтеральным методом.

Согласно данным зарубежной литературы вакцинация новорожденных даже в первые часы жизни безвредна и вызывает иммунологическую перестройку организма.

В настоящее время на ряде территорий нашей страны, где практически ликвидирована заболеваемость туберкулёзом детей и среди них почти не выявляются локальные формы туберкулёза, вместо 3 ревакцинаций в возрасте 7, 11-12 лет (5-й класс), 16-17 лет (11 класс) проводится только две (в возрасте 7 лет – 1-й класс, 14-15 лет – 9-й класс).

С 1972 г. ВОЗ рекомендует для стран со сравнительно небольшим распространением туберкулёза проведение вакцинации детей в наиболее раннем возрасте. При низкой инфицированности детского населения (не выше 1-2%) время первичной вакцинации может быть отложено до момента окончания школы. В этом случае ревакцинации не требуется. Однако в настоящее время ВОЗ рекомендует противотуберкулёзную вакцинацию проводить до ликвидации туберкулёза как проблемы здравоохранения.

**Заключение.**

И напоследок хочется отметить, что масштабы борьбы с туберкулёзом неодинаковы в различных странах из-за слабого развития здравоохранения в целом, экономических трудностей. Поэтому, несмотря на значительный рост бюджета ВОЗ и привлечение средств других международных организаций на проведение противотуберкулёзных мероприятий, а также подготовку национальных кадров, имеющиеся потребности не могут быть полностью обеспечены финансированием международных организаций.

**Список литературы.**

1. А.Г.Хоменко, М.М.Авербах, А.В.Александрова - Туберкулёз органов дыхания – М.: Медицина, 1988.
2. Пилипчук Н.С. Особенности дифференциальной диагностики туберкулёза и некоторых пороков развития лёгких – Минск, 1974 г.
3. Шестерина М.В. Изменения бронхов при туберкулёзе лёгких. – М.: Медицина, 1976.
4. Авербах М.М. Туберкулёмы лёгкого. – М.: Медицина, 1969.
5. Струков А.И., Соловьёва И.П. Морфология туберкулёза в современных условиях. – М.: Медицина, 1976
6. Фирсова В.А. туберкулёз органов дыхания у детей. – М.: Медицина, 1978
7. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Скрыто протекающая туберкулёзная инфекция. – М.: Медицинёа, 1984.