

УДК 616-092

# Роль ЦНИИ туберкулеза в развитии учения о патогенезе туберкулеза

**З.С. Земскова**

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

## The role of the Central Research Institute of Tuberculosis in the development of the leaning of the tuberculosis pathogenesis

**Z.S. Zemskova**

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

© З.С. Земскова, 2016 г.

### Резюме

В статье показаны этапы развития учения о патогенезе туберкулеза, рассказывается о работах московских фтизиопатологов школы В.Г. Штефко и В.И. Пузик, внесших фундаментальный вклад в теорию патогенеза туберкулеза.

**Ключевые слова:** туберкулез, история, патогенез

### Summary

The article shows the stages of development of the doctrine of the pathogenesis of tuberculosis, describes the work of the Moscow school V.G. Shtefko and V.I. Puzik's phthisiologists, who have made fundamental contributions to the theory of the pathogenesis of tuberculosis.

**Keywords:** tuberculosis, history, pathogenesis

*Посвящается 90-летию основания патоморфологической лаборатории ФГБНУ ЦНИИ туберкулеза*

*Dedicated to the 90<sup>th</sup> anniversary of the Pathology Laboratory of the Central Research Institute of Tuberculosis*

Современная отечественная теория патогенеза туберкулеза — это плод девяностолетнего научного и практического поиска ученых Центрального НИИ туберкулеза РАМН и институтов туберкулеза нашей страны. Достижения патологов-фтизиатров рождались в научных контактах с патологоанатомами других оригинальных школ СССР. Труды отечественных ученых являются новаторскими и не потеряли своей ценности до настоящего времени. Учение о патогенезе туберкулеза В.Г. Штефко (рук. лаб. 1924–1945 гг.), В.И. Пузик (рук. лаб. 1945–1974 гг.), О.А. Уваровой (рук. лаб. 1974–1980 гг.), В.В. Ерохина (рук. лаб. 1980–2002 гг.), Л.Н. Лепехи (рук. лаб. с 2002 г. до настоящего времени), их коллег и учеников легло в основу современного понимания этой сложной инфекции. Пионерами в решении

медико-биологических проблем патогенеза туберкулеза (ТБ) были В.Г. Штефко и его ученики.

Патологоанатомическая лаборатория Центрального института туберкулеза на базе санатория «Высокие горы» была организована в 1924 г. 33-летним профессором анатомии и антропологии МГУ В.Г. Штефко, которого пригласил В.А. Воробьев, директор нового института. В течение двадцати одного года (1924–1945) творческой жизни В.Г. Штефко в институте лаборатория выросла в большой, хорошо оборудованный на тот период экспериментальный отдел.

Главным направлением научной деятельности выдающегося патолога-мыслителя и его учеников было изучение патологической анатомии и патогенеза прогрессирующего ТБ, которое базировалось на ис-

следовании состояния организма как единого целого, имеющего тесную связь с внешними условиями жизни. В.Г. Штефко придавал большую роль в развитии туберкулеза внешней, социальной и биологической среде. За цикл работ «О влиянии голодания на подрастающее поколение России в связи с анатомическими изменениями при голодании» и, особенно, «Туберкулез и голодание» (1923) В.Г. Штефко был награжден Всероссийской премией Раухфуса и международной премией, которую он получил в Женеве.

Патогенез первичного и юношеского ТБ рассматривался с учетом конституции и индивидуального иммунобиологического состояния человека — в процессе его возрастного развития. Одна из монографий так и называлась: «Конституция и туберкулез». Не случайно основные докторские исследования учеников В.Г. Штефко: А.И. Струкова, Ф.Е. Агейченко, В.И. Пузик, О.П. Григоровой, Л.И. Вишневецкой и др. — были построены на этом принципе.

Механизм формирования и прогрессирования каверны (туберкулезной «язвы» в легких), согласно концепции В.Г. Штефко (1935–38 гг.) и его учеников, зависит от раннего или позднего периода возрастного развития человека. Ранние каверны — острые, пневмониогенные, секвестрирующие, тонкостенные, хорошо заживающие. Поздние каверны — хронические, бронхогенные, аутолитические, трехслойные, ригидные, трудно заживающие, особенно «альтеративные», формирующиеся из очагов-симбионтов.

Впервые в отечестве в патоморфологической лаборатории был применен гистотопографический метод исследования (ГТ), предложенный Кристеллером в 1924 г. Этот метод, которым фтизиопатологи пользуются до настоящего времени, позволил исследовать патогенез прогрессирующего первичного ТБ в связи с возрастным развитием человека (А.И. Струков, В.И. Пузик, Ф.Е. Агейченко, И.А. Кусевичкий, Э.А. Рабинович, О.П. Григорова и мн. др.). Так, докторская диссертация А.И. Струкова (1946), посвященная патогенезу ТБ костей, была выполнена с помощью ГТ-метода в возрастном-анатомическом и анатомическом освещении.

В своих исследованиях ученые широко пользовались сравнительно-анатомическим методом (экспериментальным), изучали туберкулезное воспаление (ТВ) у рептилий, обезьян, кроликов, морских свинок и других животных, что позволяло понять особенности патогенеза прогрессирования инфекции у человека.

Докторская диссертация В.И. Пузик «Патологическая морфология бронхогенных форм легочного туберкулеза в возрастном-анатомическом освещении» (1943) раскрыла особенности развития ТБ у животных и у человека в различных возрастных группах. Фундаментальное исследование установило зависимость эволюции процесса от возрастной структуры легких:

интерстициального (раннего) или альвеолярного (позднего) типа строения; при этом были выявлены варианты задержки возрастного развития легких. При первом типе строения легких преобладало лимфо-бронхогенное распространение туберкулезной инфекции с торпидным течением преимущественно продуктивного ТВ. При альвеолярном типе строения процесс в бронхах начинался с эндобронхита, протекал остро с альтеративной и альтеративно-экссудативной реакцией и развитием деструктивного ТБ.

Благодаря ГТ-методу были выделены фаза и форма в развитии ТБ. Фаза процесса, например, в бронхиоле или лимфатическом сосуде носит преходящий, временный характер; туберкулезное воспаление подвергается обратному развитию (заживлению). Фаза трансформируется в форму, если имеет место длительное, нередко прогрессирующее поражение органа или ткани.

Согласно учению В.Г. Штефко и И.А. Кусевичкого (1933–1935) начальной фазой патогенеза первичного очага следует считать бронхиолит — экссудативное поражение терминальной бронхиолы легкого. Классические работы в этой области (Кюсс, Гон, Ранке, 1915–1922 гг.) представляли относительно поздние картины в формировании очага первичной инфекции.

Рентгено-ГТ-исследования В.Г. Штефко (1935–1941) и Л.Б. Юдина (1938) легли в основу учения о лимфотропизме туберкулезной инфекции, объясняющего торпидное, нередко скрытое волнообразное течение ТБ при наличии лимфогенной фазы в эволюции процесса. Были выделены три стадии распространения туберкулезной инфекции по лимфатическим сосудам: препаренхиматозная (ТВ только в лимфатическом сосуде); паренхиматозная (ТВ распространяется на ткани органа); постпаренхиматозная (фиброзирование лимфатического сосуда — заживление ТВ). Лимфогенная фаза развития ТБ переходит в лимфогенную форму при длительном поражении ТБ лимфатических путей.

При изучении роли лимфатической системы в патогенезе ТБ было открыто лечебное свойство лимфы, которое послужило основанием для разработки целого научного направления — лимфотерапии.

Красной нитью в трудах В.Г. Штефко и его учеников проходит **учение об очаге** как важном патогенетическом этапе вторичного (послепервичного) ТБ. Первым в России провел фундаментальные исследования в этой области А.И. Абрикосов (1904). Именно ГТ-метод дал возможность проследить эволюцию очагов-реинфектов (термин введен Л. Ашоффом в 1921 г.), доказать зависимость очагов между собой и связь их с первичным поражением. Следовательно, было установлено эндогенное развитие «очагов-реинфектов»,

о чем свидетельствовал заживший лимфангоит (лимфогенная фаза развития инфекции) и обосновано введение нового термина — «послепервичный очаг».

В костной ткани, как и в легких, «старый очаг», оставаясь долгие годы скрытым (!) в сосудистой сети кости, является длительной инанперцептной фазой течения ТБ. При этом человек остается практически здоровым в отношении ТБ. А.З. Соркиным (1939), А.И. Струковым (1939–1946), З.А. Лебедевой (1961) и др. было доказано гематогенное и лимфо-гематогенное развитие костного ТБ.

Таким образом, фтизиопатологами косвенно было установлено, что послепервичный очаг (возможно, и заживший реинфект) является одним из этапов развития ТБ.

Очаг может быть источником развития клинических форм болезни. Сам очаг как документ затихания воспалительного процесса, «приостановки» ТБ, приобретает значение очага — «симбионта», т. е. послепервичный очаг является биологически активным. Таким образом, в доантибактериальный период развития фтизиатрии утвердилось учение о симбионтных отношениях между макро- и микроорганизмами, которое было открыто И.И. Мечниковым в 1903 г.

Физиологические системы макроорганизма могут создать биологические предпосылки для широкой изменчивости вегетирующего возбудителя. На основании изучения многообразия тканевых реакций при ТБ, особенно в ранние стадии прогрессирования заживших очагов, фтизиопатоморфологи пришли к заключению о вегетировании в инфицированном организме измененного возбудителя, который не удавалось долгие годы выделить на существующих в тот период питательных средах.

В тот же доантибактериальный период в области фундаментальной и лабораторно-диагностической бактериологии стремительно развивалось учение об изменчивости возбудителя ТБ.

Микробиологи со времени открытия Р. Кохом в 1882 г. возбудителя ТБ, несмотря на существующую теорию мономорфизма автора открытия, приводили неоспоримые доказательства морфологической изменчивости возбудителя и его биологических свойств (Much, A. Calmette, И.И. Мечников, Nocard, Levaditi, Н.Ф. Гамалея, А.И. Тогунова, М.В. Триус, Б.Л. Мазур, Л.К. Вейсфейлер и др.).

Наряду с полиморфизмом, как выяснилось, микобактерии туберкулеза (МБТ) могут терять кислотоустойчивость; варианты таких возбудителей были открыты в 1897 г. J. Ferran и подробно исследованы в 50–60 гг. XX в. ленинградской школой микробиологов В.Н. Космодамианского.

Описание Fontes в 1910 г. фильтрующихся форм МБТ положило начало учению о гетероморфизме

микроорганизмов, развитое исследованиями школы А.И. Тогуновой, М.М. Цехновицер и др.

В 1935 г. E. Klieneberger-Nobel в институте имени Листера открыла L-формы бактерий в культуре *Streptobacillus moniliformis*.

Прошли десятилетия, и в 50–70-е гг. стали широко применяться туберкулостатические препараты в лечении больных ТБ. Наступил антибактериальный период развития фтизиатрии.

В 1945 г. В.И. Пузик, по праву первой и талантливой ученицы В.Г. Штефко, безвременно ушедшего из жизни, возглавила патоморфологическую лабораторию и в течение тридцатилетнего руководства (1945–1974) создала целую школу ученых патологов-фтизиатров (О.А. Уварова, М.М. Авербах, В.В. Ерохин, В.Ф. Салов, З.С. Земскова, М.Н. Ельшанская, Л.Е. Гедымин, М.Я. Дюканова, Н.И. Денисюк, А.М. Нурушева и мн. др.). Обладая научной интуицией, глубокими духовными качествами учителя, замечательный ученый-биолог объединила вокруг патоморфологической лаборатории фтизиатров — клиницистов, патологов, микробиологов, биохимиков, иммунологов и организаторов здравоохранения. Все научные исследования были комплексными. ГТ-метод, внедренный В.Г. Штефко и его учениками, утвердился в научных и диагностических исследованиях. В институтах туберкулеза страны широко использовался в научных поисках клинко-рентгено-анатомический и экспериментальный комплекс методов, объединивших одновременно патоморфологические, бактериологические и иммунологические исследования.

Изучение начальных, ранних стадий эволюции туберкулезной инфекции было одним из главных оригинальных направлений исследований В.И. Пузик, ее коллег и учеников. В содружестве с микробиологом А.И. Каграмановым была разработана концепция «латентного микробизма» патогенеза ТБ. Научно-практическое открытие В.И. Пузик и А.И. Каграманова (1946–1952) было основано на морфо-микробиологических исследованиях иммунокомпетентных органов инфицированных детей: «Туберкулезная инфекция, попадая в организм, может, не вызывая тканевых реакций, оставаться в латентном состоянии, латентная фаза патогенеза туберкулезного процесса», которая является своеобразным инкубационным периодом инфекции. А.И. Струков (1947) считал эту теорию дискутабельной. Однако он, как и авторы открытия, предположил: «В свете теоретических соображений такая возможность не может отрицаться. А.И. Каграманов и В.И. Пузик высевали бациллы Коха из лимфатических узлов, взятых у детей, свободных от микроскопически определяемых туберкулезных изменений. Эти положительные результаты можно объяснить только тем, что туберкулезные бациллы, попадая в организм

человека, переходят в состояние латентного микробизма».

В.И. Пузик выявила одну из ранних стадий патогенеза первичного ТБ детей — неспецифическую, доказала ее туберкулезную этиологию и назвала «параспецифической» (1944–1958). Она подчеркнула, что ранние параспецифические реакции, характеризующиеся гиперплазией преимущественно лимфоидно-ретикулярной ткани на фоне отека и полинуклеарной инфильтрации, могут быть вызваны биологически измененным возбудителем. Подобные начальные «малые» патологические изменения при эволюции первичного ТБ были отмечены во всех органах и тканях Ф.Е. Агейченко, И.А. Кусевичим, А.Т. Арустамовой, Г.Д. Князевой, И.М. Зубиным, Н.А. Налетовым и др.

В тот же период А.И. Струков (1947) описал параспецифические тканевые реакции («маски») при прогрессирующем первичном ТБ взрослых, когда в соединительной ткани всех органов выявляются морфологические признаки аллергического воспаления, классифицировал и связал их возникновение с гиперергией больного организма. Клинические проявления таких «масок» ТБ описали Б.М. Хмельницкий, М.П. Похитонова и другие фтизиатры.

Таким образом, один и тот же термин был присвоен различным этапам патогенеза первичного ТБ, которые имеют различную гисто-функциональную характеристику, механизм развития и интерпретацию: 1) одна из ранних, начальных стадий первичного ТБ детей; 2) клинические и морфологические аллергические проявления («маски») прогрессирующего первичного ТБ взрослых, обусловленные гиперергической реакцией больного организма. Аллергические «маски» у взрослых больных при прогрессирующем ТБ, протекающем по типу первичного, как выяснилось в 1970-х гг., обусловлены измененными формами МБТ (чаще L-вариантами), персистирующими в латентно (скрыто) протекающих заживших очагах, в остаточных туберкулезных изменениях (Н.А. Шмелев, И.Р. Дорожкова, З.С. Земскова).

В 1950–60-х гг. утвердилась теория стадийности эволюции инфекционных болезней: первая стадия развития инфекции — параспецифическая, т. е. структурно неспецифическая, но обусловленная тем или иным видом возбудителя. Вторая, более поздняя, стадия имеет специфическую структуру, характерную для определенного вида возбудителя.

В настоящее время параспецифический и специфический варианты воспаления при «малой доклинической форме» ТБ рассматриваются как две фазы тканевых реакций иммунитета, развивающихся в организме, инфицированном МБТ (Пузик В.И., 1944; 1966; Раппопорт Я.Л., 1957; Литвинов В.И., 1968, 1973; Фирсова В.А., 1971; Салов В.Ф., 1975; Земскова З.С., 1976; и др.).

Антибактериальный период развития фтизиатрии принес новые достижения в изучении патогенеза ТБ. Были раскрыты патогенетические механизмы таких клинических форм ТБ, как туберкуломы (Авербах М.М., 1961), плеврит и эмпиема плевры (Сиваков А.Е., 1990). Исследованы особенности эволюции ТБ в бронхолегочных сегментах (Денисюк Н.И., 1968) и, в частности, в 6-м бронхолегочном сегменте (Полянская Н.А., 1968).

В 1973 г. В.И. Пузик, О.А. Уварова и М.М. Авербах описали патогенетические механизмы лекарственного патоморфоза ТБ, связанного с эволюцией процессов заживления инфильтративного, кавернозного, фиброзно-кавернозного и диссеминированного ТБ, сопровождающихся дистрофическими изменениями паренхиматозных органов. В том же году Чистович А.Н., представитель содружественной Ленинградской школы фтизиопатологов, в книге «Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза легких» раскрыл некоторые механизмы лекарственного патоморфоза ТБ легких.

Клинико-экспериментальными исследованиями было доказано избирательное влияние противотуберкулезных препаратов не только на репаративные реакции ТБ, но и на различные системы макроорганизма (Уткин В.В., 1962–1971; Яннус Л.Э., 1956 и др.). О.А. Уварова в докторской диссертации (1961), посвященной роли эндокринных органов в патогенезе ТБ, представила описание репаративных реакций и патоморфоза туберкулезного воспаления при гормонотерапии. Был выявлен патоморфоз ТБ при развитии лекарственной устойчивости МБТ (Балтабаев К.-А., 1956–1969; Земскова З.С., 1963; Яннус Л.Э., 1970).

В качестве примера лекарственного патоморфоза ТБ можно привести кандидатские исследования С.А. Бурцевой (1990), которая установила доброкачественное, преимущественно гранулематозное течение туберкулеза легких, сочетанного с кистозной гипоплазией, при антибактериальной терапии, тогда как в доантибактериальный период ТБ у больных с подобной врожденной патологией отличался острым прогрессированием с альтерацией и формированием «бронхоэктатических» каверн и фиброзно-кавернозного ТБ, особенно у больных в подростковом возрасте.

В.И. Пузик было установлено, что процессы заживления ТБ сопровождаются формированием в организме тканевых реакций иммунитета. Это положение было подтверждено прямыми иммунологическими исследованиями М.М. Авербаха и В.И. Литвинова (1968–1973), А.Е. Дорошенко (1981) и др.

В.И. Пузик явилась основоположником иммуноморфологического направления в изучении патогенеза туберкулеза.

После окончания Великой Отечественной войны были продолжены исследования очагов-симбионтов

на новом методическом уровне. О.А. Уварова, аспирантка патоморфологической лаборатории, провела изучение первичных, заживших очагов у детей, которые явились находками на судебно-медицинском материале. Исследования были комплексными: морфологическими и микробиологическими в сочетании с биологическими пробами на морских свинках. Существующие в тот период питательные среды не позволили О.А. Уваровой и М.В. Триус (1948) выделить возбудителя туберкулеза.

Сопоставление гистологической картины в заживших очагах детей и в биологических пробах при введении животным исследуемого материала свидетельствовало о вегетировании (персистировании) в очагах живых «МБТ с измененными биологическими свойствами, возможно, вирусных форм». Еще раз была подтверждена биологическая активность заживших первичных очагов у практически здоровых инфицированных детей и дана характеристика морфологических реакций, развивающихся в ответ на персистирование живых типичных вирулентных и измененных ослабленных популяций МБТ. Ответные тканевые реакции у детей и животных в биологических пробах были сходны с таковыми при вакцинном процессе, вызванном VCG, и интерпретированы как морфологические реакции иммунитета. Морфо-микробиологические и биологические исследования О.А. Уваровой явились основой одного из главных научных направлений в области патогенеза туберкулеза, разработанного В.И. Пузик и ее учениками на протяжении второй половины XX в., о чем будет рассказано ниже.

В 1950–70-х гг. в нашей стране были синтезированы элективные питательные среды и выделены *in vitro* дефектные по клеточной стенке различные микроорганизмы (L-формы). Начались всесторонние исследования L-трансформации бактерий Московской школы В.Д. Тимакова и Г.Я. Каган.

И директор ЦНИИ Туберкулеза академик Н.А. Шмелев вместе с президентом АМН СССР В.Д. Тимаковым создали в институте академическую группу по изучению «Явления L-индукции *in vivo*», в которую вошли клиницисты-фтизиатры Н.А. Шмелев, М.А. Карачунский, микробиолог И.Р. Дорожкова, патолог З.С. Земскова.

Многолетние поисковые исследования разрешили такие проблемы патогенеза ТБ, как волнообразное течение, биологический и лекарственный патоморфоз туберкулезной инфекции, патогенез гематогенного (милиарного) ТБ, вопросы ранней диагностики эндогенной реактивации латентных потенциально опасных очагов и др.

Были проведены клинические, микробиологические, патоморфологические исследования и биоло-

гические пассажи субстратов на животных. Изучены комплексно зажившие очаги (остаточные туберкулезные изменения — ОТИ) у практически здоровых лиц в отношении ТБ на аутопсийном материале, а также все классифицированные формы ТБ у больных в процессе их консервативного и хирургического лечения.

Впервые была установлена закономерная L-трансформация МБТ в организме инфицированных практически здоровых в отношении ТБ людей и у больных туберкулезом при антибактериальной терапии.

Доказано, что L-варианты МБТ являются основной формой персистирования в малых или остаточных туберкулезных изменениях (очагах, рубцах и т. д.) у практически здоровых инфицированных людей. Вегетирующие L-формы МБТ сохраняют биологические свойства исходного вида возбудителя, т. е. способность вызывать туберкулезное воспаление. В то же время вместе с дефектом и/или потерей клеточной стенки измененные МБТ приобретают новые биологические свойства, заключающиеся в способности вызывать многообразное неспецифическое воспаление (чаще продуктивное) и аллергические реакции.

В скрыто протекающих остаточных туберкулезных изменениях (ОТИ) возможно персистирование кислото- и нестойких МБТ, пигментных вариантов, близких к атипичным микобактериям, и других форм.

При персистировании измененных форм МБТ развивается естественный биологический патоморфоз ответного туберкулезного воспаления «по неспецифическому пути»; степень возникающих неспецифических реакций зависит от глубины изменчивости персистировавшего возбудителя, вирулентные свойства которого часто снижаются, но сохраняется специфическая патогенность.

Появление у лиц-носителей ОТИ перифокального неспецифического воспаления (например, в легких — ограниченной пневмонии) документирует ослабление защитных сил организма, размножение популяций персистировавшего возбудителя и готовность его к реверсии в исходные типичные вирулентные МБТ. Были разработаны морфо-микробиологические признаки потенциально опасных к эндогенной реактивации латентно протекающих очагов.

Большая заслуга в выделении и всестороннем изучении биологических свойств персистировавших в инфицированном организме измененных форм МБТ принадлежит крупному отечественному ученому-микробиологу И.Р. Дорожковой (1974), которая разработала элективную питательную среду для выделения возбудителей, дефектных по клеточной стенке.

Таким образом, были раскрыты неизвестные ранее закономерности патогенеза ТБ: получены прямые доказательства персистирования возбудителя,

скрытого (латентного) течения туберкулезной инфекции в зараженном практически здоровом в отношении туберкулеза организме, в котором развиваются ответные морфологические реакции иммунитета. Происходит биологическое «взаимодействие» (симбиоз) между макро- и микроорганизмами. В то же время персистирующая скрытая туберкулезная инфекция в зараженном организме при снижении, по тем или иным причинам, иммунитета имеет значение в развитии заболевания с его клиническими проявлениями.

Фундаментальные исследования о закономерности L-трансформации МБТ в процессе антибактериальной терапии были продолжены А.М. Нурушевой (1979). В.И. Гольшевская (1984) совместно с А.Г. Хоменко и М.П. Ельшанской доказали, что при лечении экспериментального деструктивного ТБ типичные вирулентные МБТ могут трансформироваться в ультрамелкие варианты L-форм с ослабленной вирулентностью, сохранять специфическую патогенность и приобретать новые биологические свойства.

Учеными была высказана гипотеза о значении L-форм МБТ в патогенезе саркоидоза (Хоменко А.Г. и др., 1982; Сафонова С.Г., 1998; и др.).

Под руководством М.А. Карачунского клинициста, микробиологи и патологи изучили частоту и динамику выделения L-форм МБТ в зависимости от особенностей клинического течения, эффективности лечения и морфологических проявлений различных форм ТБ. Ими была установлена закономерность индукции и персистенции L-форм МБТ у леченных больных при сохранении этими формами патогенных свойств, способности к реверсии в исходную бактериальную культуру МБТ и возможным развитием рецидива заболевания.

За цикл работ по клиническому значению L-трансформации, лекарственной устойчивости и количественных изменений микобактериальной популяции в процессе химиотерапии ТБ постановлением ЦК КПСС и Совета Министров СССР от 28.10.1982 г. сотрудникам Центрального НИИ туберкулеза А.Г. Хоменко, И.Р. Дорожкой, З.С. Земсковой и группе микробиологов 1-го ММИ им. И.М. Сеченова была присуждена Государственная премия СССР по науке.

В 1925 г. профессор Л.А. Тарасевич привез из Парижа в Москву культуру BCG, и началось всестороннее испытание вакцины, которое обосновало и постепенно разрешило массовую вакцинацию детей BCG.

Изучение морфологических реакций при вакцинации стало актуальным. Так возникло иммуноморфологическое направление исследований патогенеза «малого» туберкулеза, «малой болезни», вызванной вакцинным штаммом BCG, т. е. физиологического, доклинического, понимания инфекционной болезни.

В центре внимания остался макроорганизм человека, в котором формировались морфологические реакции иммунитета в ответ на введение ослабленного, измененного возбудителя туберкулеза вида *M. bovis* BCG. Были изучены начальные, минимальные реакции, последовательно развивающиеся в организме вакцинированных детей, которые являются фазами иммунных реакций и которые были названы В.И. Пузик (1944–1978) морфологическими реакциями иммунитета. Установлено, что процессы иммуногенеза охватывают все органы и ткани организма и, прежде всего, активную соединительную ткань. В ранние сроки вакцинации BCG иммуноморфологические реакции развиваются в лимфатических узлах, селезенке, легких и других биологических барьерах, имеют фазность и волнообразное течение.

Первая реакция вакцинного процесса была охарактеризована как параспецифическая (неспецифическая); вторая (более поздняя) стадия — специфическая (малые туберкулезные изменения). Первая реакция вакцинного процесса, параспецифическая, состоит из трех последовательно развивающихся фаз: гиперплазия лимфоидной ткани, гиперплазия ретикулярных и эндотелиальных элементов, и заключительная — гиперплазия лимфоидной ткани.

Имуноморфологические реакции при вакцинации BCG оказались созвучными со стадиями патогенеза первичного ТБ. Установленные закономерности при вакцинации BCG, во многом предвосхитившие наблюдения иммунологов 1950–70-х гг., были признаны во всем мире и использованы при разработке тактики вакцинации BCG. Изучение вакцинного процесса, развивающегося во всех гисто-функциональных системах организма, было продолжено В.Ф. Саловым (1975), И.А. Панасек (1968–1973), М.П. Ельшанской (1967–1975) и другими учениками В.И. Пузик.

Исследованиями отечественных ученых было установлено, что функциональную активность иммунологической системы определяют генотип макроорганизма, центральная нервная система, эндокринные органы (Пузик В.И., 1940; Рубинштейн Г.Р., Федорова И.Е., 1953; Горбаченко Л.А., 1956; Уварова О.А., 1961; Давыдовский И.В., 1966; Литвинов В.И., 1973; Ельшанская М.П., 1984 и др.).

Генотип макроорганизма не только влияет на ответ иммунной системы при размножении МБТ в организме человека, но и определяет, в частности, взаимодействие между макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, на продукцию лимфокинов, монокинов и других цитокинов, т. е. комплексный иммунный ответ, от которого зависит чувствительность или устойчивость к развитию ТБ (Чуканова В.П., 1986). У резистентных к ТБ животных имеет место врожденный иммунитет, и заболевание ТБ развивается по типу

вакцинного процесса у чувствительных животных, вакцинированных BCG, но отличается клеточным составом (преобладают лимфоциты и плазмоциты), продолжительностью течения (более короткие сроки) и распространенностью в организме (локализация воспаления) (Драбкина Р.О., 1958; Зубец А.М., 1960; Пузик В.И., 1966).

В 1970-е гг. было проведено поисковое исследование вакцинного процесса с позиции L-индукции вакцины BCG в организме вакцинированных детей и открыто «Явление L-трансформации вакцины BCG в организме вакцинированных детей», способность L-форм BCG длительно (до 7–13 лет) персистировать в организме и вызывать ответные морфологические реакции иммунитета, присущие BCG.

При различных неблагоприятных для организма условиях, например, снижении иммунитета, происходит торможение L-трансформации и стабилизации L-форм BCG, и в организме детей может развиваться хронический туберкулезный послевакцинный лимфаденит (открытие № 180, 1976 г., Н.А. Шмелев, И.Р. Дорожкова, З.С. Земскова).

При вакцинном процессе известны: возбудитель — ослабленные МБТ вида *M. bovis*, доза, место инокуляции вакцины и сроки наблюдения. Следовательно, установленные закономерности L-трансформации микобактерий BCG и эволюция ответных морфологических реакций иммунитета в вакцинированном организме могут служить своеобразным контролем физиологического понимания болезни ТБ (скрытого течения туберкулезной инфекции).

1960–70-е гг. явились новым этапом в истории развития учения о патогенезе ТБ — изучении молекулярно-биологических механизмов течения инфекции.

В патоморфологическую лабораторию были внедрены биохимические, гистохимические, иммунохимические и электронно-микроскопические методы исследования, о которых только мечтал В.Г. Штефко и которые стали базой гисто-функционального изучения эволюции ТБ.

Гистохимические особенности заживления и прогрессирования различных форм ТБ легких исследовала А.А. Лесная (1967).

В.В. Ерохин (1974) стал основателем исследования субклеточной морфологии патогенеза ТБ, деструктивных и восстановительных процессов; дал оценку с иммуноморфологических позиций клеточным элементам туберкулезной гранулемы. Ультраструктура органов иммуногенеза при формировании противотуберкулезного иммунитета была изучена В.Ф. Саловым (1975).

В 1980–90-х гг. возникла вторая волна эпидемии ТБ с клинико-морфологическими проявлениями патоморфоза инфекции, обусловленного многими со-

циальными и медико-биологическими причинами. Распад Советского Союза привел к массовой миграции населения и нарушению стройной системы противотуберкулезной службы по раннему выявлению заболевания. Наблюдался рост хронических сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, ВИЧ-инфекция и др.

Ранее появилась и нарастала устойчивость МБТ к препаратам I ряда (множественная лекарственная устойчивость, МЛУ, MDR). Возникла лекарственная устойчивость к резервным препаратам II ряда (широкая лекарственная устойчивость, ШЛУ, XDR), и у определенного контингента больных — ко всем применяемым препаратам I и II ряда (чрезвычайная лекарственная устойчивость, XXDR). Эпидемиологические, клинические, патогистологические проявления патоморфоза ТБ были обобщены и систематизированы И.П. Соловьевой, Ф.А. Батыровым, А.Б. Пономаревым и Д.Н. Федоровым в монографии «Патологическая анатомия туберкулеза и дифференциальная диагностика гранулематозных заболеваний» (2005).

В период эпидемии В.В. Ерохин и Л.Н. Лепеха вместе с коллегами и учениками посвятили свои исследования морфо-патогенезу прогрессирующего ТБ при МЛУ и ШЛУ.

Базируясь на богатом опыте исследования сурфактантной и макрофагальной систем легких, Л.Н. Лепеха (1995–2007) совместно с В.В. Ерохиным разработала основные ранние патогенетические механизмы прогрессирования ТБ, которые сопровождаются глубокими сдвигами в обменных и метаболических процессах и характеризуются изменением морфофункционального состояния клеточных и неклеточных элементов всех систем макроорганизма.

В легких происходят следующие изменения:

- 1) нарушается микроциркуляция и аэрогематический барьер, в которых усиливаются проницаемость и деструкция с развитием гипоксии тканей;
- 2) снижается поглотительная функция моноцитозидных макрофагов, которые вырабатывают медиаторы воспаления (особенно ИЛ-1), привлекая лимфоциты, моно- и полинуклеары;
- 3) с повышением проницаемости барьера воздух-кровь возникают нарушения сурфактанта легких на альвеолярной поверхности, изменяется обмен и повреждаются альвеолоциты 2-го типа, а также нарушаются механизмы удаления из альвеол отработанного сурфактанта.

Электронно-микроскопические исследования углубили и расширили наблюдения О.А. Уваровой и Л.Е. Гедымина (1980) о роли макрофагов, тучных клеток и антител к базальным мембранам эпителия бронхов в механизмах острого прогрессирования ТБ.

Г.О. Каминская, А.С. Свистунова, Н.Г. Балта и соавт. (1977–1982) в содружестве с патологами доказали роль калликреин-кининовой системы организма в патогенезе острого прогрессирования инфекции.

Казеозная пневмония до недавнего прошлого считалась абсолютно смертельным заболеванием. Благодаря комплексным клиническим, морфологическим и гисто-функциональным исследованиям сотрудников института разработаны алгоритмы ранних стадий патогенеза казеозной пневмонии, позволяющие своевременно диагностировать острое прогрессирование процесса. И в условиях ранней диагностики, оптимальной химио- и патогенетической терапии в сочетании с неотложным хирургическим лечением жизнь больного может быть сохранена (Богуш Л.К., 1979; Залесский Р.Р., 1984; Чуканов В.И., 1989; Наумов В.Н., 1990; Перельман М.И., 1996; Хоменко А.Г., 1996; Краснов С.А., 1997; Мишин В.Ю., 1997; Ерохин В.В. и др., 2000; Ерохин В.В., Земскова З.С., Гедымин Л.Е., Лепеха Л.Н. и др., 2000; Кибрик Б.С., Челнокова О.Г., 2001 и др.).

## Заключение

Завершая краткий исторический экскурс о развитии отечественной теории патогенеза туберкулеза, остановимся на двух положениях современного учения.

1. Представим определение и краткую интерпретацию некоторых терминов, используемых во фтизиатрии, в частности в теории патогенеза туберкулеза, введенных отечественными учеными и утвердившихся в XX столетии.

- Персистенция (вегетирование) возбудителя — лат. *persistere, persisto* — пребывать, оставаться, упорствовать.

Персистирующие (пребывающие) в инфицированном организме МБТ под влиянием защитных и иммунологических систем могут подвергаться изменчивости и приобретать новые биологические свойства. Микроорганизмы сохраняются в жизнеспособном состоянии и в фазу незавершенного фагоцитоза могут размножаться в цитоплазме макрофагов и элиминировать в окружающие ткани, где развиваются ответные иммуноморфологические реакции.

Скрытая туберкулезная инфекция при неблагоприятных для макроорганизма условиях и снижении иммунитета может быть этиологическим фактором эндогенной реактивации процесса с развитием клинических форм туберкулеза.

- Латентный микробизм — начальная стадия инфицирования человека, когда МБТ располагаются экстрацеллюлярно в лимфатических узлах, гисто-

логическая картина (структура) которых остается нормальной.

- Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция — закономерность патогенеза туберкулеза, при которой в зараженном организме развиваются тканевые, гисто-функциональные и гуморальные реакции иммунитета в ответ на персистенцию возбудителя. Это иммунобиологическое, физиологическое (доклиническое) течение процесса, когда человек определенное время или всю жизнь может оставаться практически здоровым в отношении туберкулеза. Возникают симбионтные отношения между макро- и микроорганизмами. «Туберкулез начинается с колыбели человека и заканчивается его смертью», — в своем крылатом выражении Г.Р. Рубинштейн имел в виду скрытое (латентное) течение туберкулезной инфекции.
- Латентный туберкулез — это недиагностированные скрыто протекающие клинические (классифицированные) формы туберкулеза, для выявления которых нужны специальные комплексные методы диагностики.
- Параспецифические реакции (неспецифические), впервые описанные В.И. Пузик (1944–1958) и А.И. Струковым (1947), имеют различный механизм развития, гисто-функциональную характеристику и интерпретацию. Во-первых, это одна из начальных (ранних) фаз патогенеза первичного ТБ, а также иммунного процесса у лиц, вакцинированных ВСГ, характеризующаяся гиперплазией в иммунокомпетентных органах и тканях преимущественно лимфоидно-ретикулярной ткани на фоне отека и полинуклеарной инфильтрации. И.В. Давыдовский, Я.Л. Рапопорт и соавт. также называют раннюю начальную фазу патогенеза различных инфекционных болезней неспецифической, или параспецифической, так как она обусловлена определенным видом возбудителя, и в этот период могут появляться некоторые морфологические признаки, присущие данному возбудителю. Во-вторых, параспецифические реакции могут быть клинико-морфологическими проявлениями, «масками», при прогрессирующем первичном ТБ у взрослых, имеющими связь с измененной реактивностью (гиперергией) больного организма и характеризующимися такими мезенхимальными реакциями, как лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация во всех органах и тканях, васкулит с фибриноидным набуханием стенок кровеносных сосудов и др.

2. Патогенез туберкулеза является «системной проблемой» и в настоящее время трактуется с позиции триединства в природе и обществе, с позиции причинно-следственных связей.

Макроорганизм играет ведущую роль в развитии заболевания, и изучение этой инфекции базируется на исследовании органов и тканей организма как единого целого: состояния центральной нервной системы, эндокринных органов, генетического типа, возрастных и конституциональных особенностей, которые определяют функциональную активность иммунологической системы.

Микобактерии туберкулеза: видовая принадлежность, биологические свойства, вирулентность, количество микобактериальных популяций — играют важную роль в формировании ответных морфологических реакций иммунитета. Существуют закономерное персистирование и изменчивость возбудителя в

организме инфицированных практически здоровых лиц и больных туберкулезом.

Большое значение в патогенезе туберкулеза имеют внешние условия (окружающая среда), которые влияют на макро- и микроорганизмы и на их симбионтные отношения.

Патогенез туберкулеза рассматривается в двух основных направлениях: физиологическое понимание заболевания — это иммунобиологический цикл «малой болезни» туберкулезом — доклиническое, скрытое (латентное) течение туберкулезной инфекции с развитием тканевых и гисто-функциональных реакций иммунитета; и патогенез клинических, классифицированных форм туберкулеза.

Поступила в редакцию: 02.03.2016 г.

#### Сведения об авторе:

Земскова Зоя Сергеевна — доктор медицинских наук, сотрудник лаборатории патоморфологии ЦНИИ туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: teplyouk@gmail.com (контактное лицо)



Приглашаем Вас на  
**V КОНГРЕСС**  
**НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ ФТИЗИАТРОВ**

Регистрация на сайте: [www.nasph.ru](http://www.nasph.ru)