

УДК 616-002.5-091

Нерешенные вопросы патоморфологии туберкулеза

В.А. Цинзерлинг

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России; Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет; Центр инфекционной патологии на базе ПАО КИБ им. С.П. Боткина

Problems of morphological diagnostics of tuberculosis

V.A. Zinserling

St. Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology of Russian Ministry of Health; St. Petersburg State University, Medical Faculty; Center of Infectious Pathology at S.P. Botkin Hospital of Infectious Diseases

© В.А. Цинзерлинг, 2016 г.

Резюме

Морфологическая диагностика туберкулеза проводится для выявления микобактерий в тканях; изучения патогенеза туберкулеза в свете современных представлений об инфекционном процессе на клиническом и экспериментальном материалах; совершенствования методов диагностики, в том числе методов посмертной диагностики туберкулеза, и для проведения дифференциальной диагностики. В качестве важнейших задач при дальнейших исследованиях следует рассматривать установление истинной роли нетуберкулезных микобактерий, изучение вероятности суперинфицирования пациентов другими генотипами *M. tuberculosis*, разработку единой (клинической, патогенетической и морфологической) классификации туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез; микобактерии; оптимизация морфологической диагностики

Summary

The tasks of morphological diagnostics in tuberculosis are subdivided for refinement of approaches of mycobacteria revealing in the tissues; study of tuberculosis pathogenesis from the standpoint of modern views on infectious pathology on clinical and experimental material. Optimization of postmortem diagnostics of tuberculosis; optimization methods of diagnostics, life-time and differential diagnostics. As important tasks for future investigations are regarded the questions of estimating the real role of non tuberculosis mycobacteria, probability of superinfection by other strains and development of uniform (clinical, pathogenetic and morphological) classification of tuberculosis.

Keywords: tuberculosis; mycobacteria; optimization of morphological diagnostics

Введение

Туберкулез продолжает оставаться одной из наиболее распространенных и опасных инфекций человека. В современных условиях все большее значение придается микробиологической и молекулярно-генетической диагностике туберкулеза, хотя во многих случаях выявление микобактерий в тканях и жидко-

стях организма осуществляется микроскопически, в том числе при патоморфологическом исследовании биопсийных, операционных и аутопсийных материалов. Мировая практика не позволяет ставить морфологический диагноз «туберкулез» только на основании выявления «специфического воспаления» (термин, который отсутствует в современных учебниках патологии), но в обязательном порядке требует выявления

возбудителя. Во многих фундаментальных руководствах по фтизиатрии отсутствует даже раздел «морфологическая диагностика», крайне редко эти вопросы обсуждаются и на фтизиатрических конгрессах.

Задачи, стоящие перед патологоанатомической службой во фтизиатрии, по нашему мнению, могут быть разделены на 4 группы:

- 1) разработка методов выявления микобактерий в тканях;
- 2) совершенствование посмертной диагностики и кодирования туберкулеза;
- 3) совершенствование прижизненной дифференциальной диагностики туберкулеза и разработка методов прогнозирования его течения;
- 4) изучение патогенеза туберкулеза в свете современных представлений об инфекционном процессе.

1. Методы выявления микобактерий в тканях

Классическим и общепринятым методом диагностики туберкулеза является окраска парафиновых срезов карболовым фуксином по методу Циля–Нельсена. В случае выявления кислотоустойчивых бактерий в больших количествах все обстоит относительно просто. Однако при оценке результатов этой окраски приходится сталкиваться с рядом существенных трудностей. Так, в случаях бесспорного туберкулеза, в том числе подтвержденного молекулярно-генетическими методами с помощью ПЦР, кислотоустойчивые бактерии могут не выявляться или обнаруживаться лишь в очень небольшом количестве при повторном пересмотре микропрепаратов.

Для специального изучения этого вопроса нами было проанализировано 19 наблюдений умерших от генерализованного туберкулеза (ВИЧ верифицирован в 8 наблюдениях).

При гистологическом исследовании различных органов (легких, головного мозга, селезенки, лимфатических узлов, почек, печени) определялись некротические участки, в которых преобладали окрашенные гематоксилином глыбки, сходные с наблюдаемыми при карiorексисе и распаде нейтрофильных лейкоцитов. Такие же фиолетовые глыбки определялись при окраске по Цилю–Нельсену. Эпителиоидные и гигантские клетки практически отсутствовали. Кислотоустойчивые палочки либо не определялись вовсе, либо обнаруживались в минимальном количестве, в единичных случаях их количество оказалось значительно большим при повторном окрашивании срезов. При иммуногистохимическом исследовании во всех наблюдениях выявлена резко положительная специфическая реакция преимущественно во внеклеточных

кокковидных структурах. Число палочек было значительно меньшим и коррелировало с результатом окрашивания по Цилю–Нельсену. Для исключения артификального окрашивания проводились иммуногистохимические исследования контрольных срезов, относящихся к другим наблюдениям, а в параллельных препаратах, окрашенных гематоксилином-эозином, исключалось наличие угольного пигмента и гемосидерина.

Несмотря на наличие в литературе по микробиологии указаний на существование кокковидных и неокрашивающихся в красный цвет по Цилю–Нельсену форм микобактерий этот вопрос почти не рассматривался морфологами, а отрицательные результаты окрашивания срезов объяснялись либо отсутствием контроля при окраске, либо низким качеством реактивов. Обсуждалось и возможное исчезновение возбудителей на определенных этапах иммунопатологического процесса. В работах многих исследователей приводились данные об отрицательных результатах выявления кислотоустойчивых палочек даже в случаях бесспорного туберкулеза. В литературе имеются указания на диагностическое значение единичных мелких кокковидных цель-положительных структур, а достоверность трактовки базируется на выявлении единичных положительных гранул, которые обнаруживаются при иммуногистохимическом исследовании с сывороткой к антигенам микобактерий туберкулезного комплекса. При этом отстаивающие эту точку зрения авторы не приводят никаких данных в пользу достоверности и клинической значимости своих заключений. Мы полностью разделяем точку зрения М.В. Ерохиной и соавт., что идентификация таких структур, как микобактерии, требует дополнительных доказательств. Кроме того, не следует забывать, что сыворотка для иммуногистохимических исследований официально разрешена только для исследовательских работ и имеются лишь единичные зарубежные публикации с ее использованием в диагностической работе. Вне всяких сомнений, что критерием истины и в данной ситуации является практика. Нам известен ряд клинических наблюдений, в которых диагноз «туберкулез», поставленный на основании выявления лишь «гранул», был через некоторое время снят на основании комплексного анализа клинических, микробиологических, рентгенологических и иммунологических данных.

В мировой практике уже несколько десятилетий проводится ПЦР-исследование, в том числе фиксированных в формалине и залитых в парафин тканей, на предмет выявления «атипичных» микобактерий: *avium/intracellulare*, *kansasii*, *fortuitum* и др. В последнее время появились и отечественные сообщения о роли нетуберкулезных микобактерий в этиологии

жизнеугрожающих поражений при ВИЧ-инфекции. Для наиболее частого возбудителя нетуберкулезного микобактериоза (*avium/intracellulare*) более характерно внутриклеточное расположение большого числа возбудителей. По нашему опыту, этот признак очень важен, но не является абсолютным. Безусловно, эта проблема нуждается в дальнейшем комплексном клинико-микробиологическом и морфологическом анализе. Особенно сложны для клинико-морфологического анализа случаи с одновременным выявлением как туберкулезных, так и нетуберкулезных микобактерий.

2. Совершенствование посмертной диагностики и кодирования туберкулеза

Среди как патологоанатомов, так и фтизиатров наиболее распространена точка зрения, что посмертная диагностика туберкулеза сравнительно проста, что в типичных наблюдениях, безусловно, соответствует истине. К сожалению, детальный анализ летальности от туберкулеза, включающий морфологическую характеристику выявленных на вскрытии изменений, в России в рамках ни фтизиатрической, ни патологоанатомических служб не проводится и констатируется совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов практически во всех случаях. Следует, однако, отметить, что в подавляющем большинстве наблюдений, касающихся туберкулеза, особенно в сочетании с ВИЧ-инфекцией, даже при формальном совпадении патологоанатомического и клинического диагнозов, последний практически всегда уточняется и дополняется, зачастую весьма существенно. Кроме того, современные формы туберкулеза не могут быть адекватно охарактеризованы с использованием существующих клинических и морфологических классификаций. Причины этого явления остаются не вполне ясными. Возможности клинической диагностики туберкулезных поражений печени, кишечника, селезенки, почек, щитовидной железы, надпочечников ограничены.

Значительно реже анализируются случаи клинической гипердиагностики туберкулеза. Вне всяких сомнений в части случаев прижизненная диагностика туберкулеза (особенно со знаком вопроса) на фоне ВИЧ не базируется на каких-либо объективных данных, и он предполагается лишь в связи с их частым сочетанием. Кроме того, в единичных наблюдениях приходилось сталкиваться с такими комбинациями вторичных инфекций, которые симулировали как рентгенологическую, так и макроскопическую картину туберкулеза. Так, в одном из наших наблюдений со стремительным развитием ВИЧ-инфекции (в течение 2 мес) похожие на инфильтративный туберкулез

с формированием острых каверн изменения оказались связанными с аспергиллами (в зоне дефекта) и пневмоцистами (в окружающей уплотненной ткани), симулировавшими туберкулез клинически, рентгенологически и макроскопически. В других наблюдениях туберкулез имитировали септические отсеивы при инфекционном эндокардите, метастатические поражения при лимфомах.

Следует отметить, что в отдельных наблюдениях на фоне ВИЧ-инфекции выявляются признаки фибрино-очагового туберкулеза без признаков прогрессии. Наблюдения такого рода нуждаются в специальном анализе.

Организаторы здравоохранения и фтизиатры зачастую рассматривают в качестве ключевого вопроса при посмертных исследованиях правильное кодирование заболевания. Отдавая должное его актуальности, связанной с прямым влиянием на показатели государственной статистики, нельзя не отметить, что надежды на написание такой инструкции, которая позволила бы всем и всегда унифицировано и правильно кодировать туберкулез, призрачны. Это связано не только и столько с субъективными факторами, относящимися к врачам-патологоанатомам и судебно-медицинским экспертам, но и исключительным полиморфизмом в течении и морфологических проявлениях туберкулеза, зачастую не укладывающихся в общепризнанные «каноны». Тем не менее в самой «горячей» ситуации при сочетании туберкулеза и ВИЧ может быть рекомендована схема, представленная на с. 24.

В качестве комментария к этой схеме, неоднократно предлагавшейся многими патологоанатомами, следует отметить, что патологоанатом нередко, а судебно-медицинский эксперт практически постоянно не имеют информации о стадии ВИЧ-инфекции. Кроме того, традиция отечественных патологоанатомов выступать в ряде случаев в патологоанатомическом диагнозе «сочетанное основное заболевание» никак не исключает необходимости закодировать наблюдение по одному процессу, что зачастую приводит к недоверности статистического учета.

С учетом исключительной государственной, социальной и медицинской значимости получения достоверной информации о летальных исходах у больных, страдающих туберкулезом, представляется целесообразным сформировать специальные комиссии в регионах при главных специалистах по фтизиатрии. В состав таких комиссий должны входить как специалисты по статистике туберкулеза, так и патологоанатомы, и судебно-медицинские эксперты, имеющие опыт в диагностике инфекционных заболеваний. В комиссию должны безотлагательно представляться развернутые посмертные диагнозы и краткие клинические данные обо всех умерших, у которых в прижизненных



Схема. Алгоритм построения диагноза при ВИЧ/СПИД и туберкулезе

и/или посмертных диагнозах фигурировал туберкулез. В необходимых случаях для уточнения посмертного диагноза комиссия кроме анализа текстовых документов должна быть уполномочена запрашивать и микроскопические препараты.

3. Совершенствование прижизненной дифференциальной диагностики туберкулеза и разработка методов прогнозирования его течения

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является дифференциальная диагностика гранулематозов. Несмотря на то, что во всех современных руководствах по патологии легких указывается на широкий круг причинных факторов гранулематозов (туберкулез, саркоидоз, микозы, лепра, гранулематоз Вегенера, первичный билиарный цирроз на ранних стадиях, ревматические болезни и др.), а в единичных источниках он расширяется и за счет хламидиоза и микоплазмоза, в клинической практике морфолог чаще всего проводит дифференциальную диагностику между туберкулезом и саркоидозом. В некоторых случаях различить эти заболевания только по морфологическим данным практически невозможно.

На нашем материале в рамках дифференциальной диагностики гранулематозных поражений легких на основании особенностей микроскопических изменений (появление значительного количества макрофагов с вакуолизированной цитоплазмой) в легких и лимфатических узлах высказывались пред-

положения о возможной этиологической роли хламидий и микоплазм. В 8 наблюдениях при иммуногистохимическом исследовании эти предположения были подтверждены.

При ВИЧ-инфекции в стадии СПИД зачастую речь идет о генерализованных формах заболевания с распространенным характером поражений, диагностика которых, особенно по биопсийному и операционному материалу, крайне затруднена из-за нетипичной микроскопической картины, в которой доминируют альтеративные изменения без типичных клеточных и тканевых реакций. Во многих случаях диагноз позволяет поставить окраска по Цилю–Нельсену, что дает возможность рекомендовать ее к более широкому использованию. Вместе с тем она также в 10–50% случаев может оказаться неинформативной.

4. Изучение патогенеза туберкулеза в свете современных представлений об инфекционном процессе

Классические представления о патогенезе туберкулеза базируются на фундаментальных исследованиях, преимущественно выполненных в первой половине XX века. По современным представлениям любая инфекция является результатом взаимодействия микро- и макроорганизма. Исследования, посвященные механизмам развития туберкулеза, основаны преимущественно на изучении взаимодействия микобактерий с культурами клеток. Таким образом, одна из заинтересованных сторон — макроорганизм с совершенно разными конституциональными особенно-

стями, преморбидным фоном и иммунным статусом, полностью выпадают из поля зрения, что существенно обесценивает роль таких исследований.

Важными, на наш взгляд, оказались результаты молекулярно-биологических исследований по адаптивному взаимодействию полиморфных локусов генов человека с эпидемическими штаммами *M. tuberculosis*, полученные нами в рамках того же исследования, проводимого в г. Иркутске. Особый интерес представлял ген *DC-SIGN* (Dendritic Cell-Special Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non integrin) позиции -336A/G, более известный как *CD209*, отвечающий за захват инфекта. Известно, что эффективность захвата зависит от уровня лектинового рецептора, находящегося на поверхности дендритных клеток. Установлено, что у людей с генотипом AG и GG по гену *CD209* количество этого рецептора значительно ниже. Результаты, полученные нами в ходе этого исследования, подтверждают это положение. Установлено, что у мужчин с аллелью G (генотипы AG и GG) наиболее частой была комбинация с эпидемическим штаммом генотипа B (Beijing). При расчетах оказалось, что вероятность развития летального исхода в этой группе, в сравнении с группой женщин любого генотипа и мужчин генотипа AA, была выше в 6 раз, при этом отношение шансов (ОШ) = ($p=0,0008$, 1,9458–19,923 (95% ДИ).

В публикациях, посвященных характеристике генотипов микобактерий, приводятся сведения об их значительных различиях, в том числе по вирулентным свойствам. Особое внимание уделяется штамму «Beijing» («Пекин», генотип B), который известен с 90-х годов как W-штамм, обладающий лекарственной устойчивостью и выраженными патогенными свойствами. Его отличает склонность к диссеминации и генерализации, при нем достоверно чаще встречаются внелегочные формы заболевания. Микобактерии этого генотипа экспрессируют гораздо большие количества провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-12, TNF- α), причем уровень экспрессии не зависит от их числа, в связи с чем он способен инициировать воспаление ничтожно малыми количествами микробных тел. В условиях нестерильного иммунитета, сформированного как вакциной БЦЖ, так и местными (аборигенными) штаммами, его воздействие на иммунную систему приводит к конфликту, следствием чего может быть реактивация «дремлющего» очага и/или суперинфицирование. По результатам исследования, проводимого в г. Иркутске на материале аутопсий, этот генотип был выявлен в 65% случаев. Кроме того, были получены данные, свидетельствующие о возможности одновременного инфицирования больных микобактериями разных типов и подтипов. Этот феномен нуждается в дальнейшем изучении, поскольку он

может внести ясность в понимание некоторых аспектов патогенеза и способствовать повышению эффективности лечения.

Еще одной важной проблемой является смешанная инфекция. Если при туберкулезе в сочетании с ВИЧ-инфекцией это достаточно очевидно, то в других клинических ситуациях поиск нетуберкулезных возбудителей у больных туберкулезом практически не осуществляется. Вместе с тем наш опыт изучения операционных, биопсийных и аутопсийных материалов во многих случаях позволяет с разной степенью убедительности говорить о наличии в тканях поражений, связанных как с ДНК-, так и РНК-содержащими вирусами, микоплазмами, хламидиями и грибами. Клиническая значимость таких коинфекций нуждается в дальнейшем комплексном изучении. При ВИЧ-инфекции встречались в нашей практике наблюдения с одновременным наличием пяти инфекций.

Требуют объяснения и некоторые факты, неясные с точки зрения современных представлений о патогенезе туберкулеза. Прежде всего, существование изолированных туберкулезных поражений отдельных органов: мягких мозговых оболочек, тел позвонков и др. при отсутствии посттуберкулезных изменений в области обычно обсуждаемых локализаций первичного комплекса.

Многие важные аспекты патогенеза туберкулеза оптимально изучать в эксперименте. В зарубежной литературе последних лет преобладают работы, выполненные на культурах клеток и посвященные взаимодействию микобактерий с клетками макрофагального ряда. Несмотря на исключительно ценные данные, раскрывающие молекулярно-биологические аспекты патогенеза туберкулеза, полученные в таких работах, многие вопросы, касающиеся механизмов течения заболевания у человека, разрешены быть не могут. Очень перспективными являются работы по моделированию туберкулеза у лабораторных животных, которые начали появляться сразу же после открытия его возбудителя. Имеются многочисленные исследования, выполненные в разные годы при различных путях заражения разных видов животных, позволившие уточнить многие, прежде всего иммунопатологические, механизмы патогенеза заболевания. В последние годы подавляющее большинство экспериментальных работ, моделирования туберкулезных повреждений проводится на мышах, кроликах и крысах для оценки лечебного действия различных препаратов. Не подвергая сомнению важнейшую практическую значимость таких исследований, нельзя не отметить, что экстраполяция их данных на патологию человека должна проводиться очень осторожно. Не следует забывать о весьма существенных различиях в иммунной системе, в том числе в эффекторном

звене, у человека и грызунов. Кроме того, давно известно, но не очень широко обсуждается факт, что при экспериментальном туберкулезе у мышей есть очень существенные отличия по сравнению с заболеванием у человека. Так, у мышей практически невозможно проводить аналогии с известными формами туберкулеза у человека. В легких у них преобладают альтеративно-экссудативные изменения, а в печени — своеобразный гранулематоз.

Заключение

Многие вопросы, связанные как с практической прижизненной и посмертной диагностикой туберкулеза, так и с пониманием его патогенеза, нуждаются в дальнейшем комплексном изучении с позиций современной инфектологии.

В наших исследованиях удалось доказать, что при тяжелых (верифицированных с помощью ПЦР-метода) туберкулезных поражениях разных органов типичные

кислотоустойчивые бактерии могут либо отсутствовать, либо определяться в минимальных количествах, недостаточных для уверенной постановки диагноза. При этом в тканях, преимущественно внеклеточно, выявляются полиморфные кокки, специфически не окрашиваемые по Цилю–Нельсену, но верифицируемые иммуногистохимически как микобактерии. Приведенные данные свидетельствуют, что тканевые формы микобактерий, варианты воспалительной реакции и особенности патогенеза туберкулеза нуждаются в дальнейшем изучении.

Перспективными представляются и продолжение морфологических исследований, направленных на оценку активности воспалительного процесса в разных органах, особенно в сопоставлении с клиническими, биохимическими, радиологическими данными, а также разработка стандартизированных подходов к проведению морфологической диагностики туберкулеза на биопсийном, операционном, аутопсийном и экспериментальном материалах.

Рекомендованная литература

1. Данциг И.И., Ивашкина Т.Г., Лодыгин А.В. и др. Тяжелое поражение кишечника при генерализованном туберкулезе у больного в стадии СПИДа // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Т. 5 (3). — С. 59–62.
2. Добин В.Л. Множественная (смешанная) туберкулезная инфекция // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 4. — С. 5–7.
3. Свистунов В.В. Туберкулез. Этиология и характеристика форм и структурных изменений, вызванных различными генотипами микобактерий // Сиб. мед. журн. — 2011. — Т. 7. — С. 114–117.
4. Свистунов В.В. Молекулярно-биологическая характеристика возбудителя и патологоанатомические аспекты летальных исходов от туберкулеза в Иркутске в 2008–2011 гг. // Арх. патол. — 2014. — Т. 76 (1). — С. 10–15.
5. Туберкулез органов дыхания: руководство для врачей / под ред. Н.А. Браженко. — СПб.: СпецЛит, 2012. — 367 с.
6. Фтизиатрия: национальное руководство / гл. ред. М.И. Перельман. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2007.
7. Цинзерлинг В.А. ВИЧ-инфекция и туберкулез. Проблемы клинко-морфологических сопоставлений // Мед. акад. журн. — 2013. — Т. 13 (4). — С. 87–91.
8. Цинзерлинг В.А., Карев В.Е., Аветисян А.О. и др. К вопросу об этиологии макрофагальных гранулем в органах дыхания и лимфатических узлах: наблюдения из практики // Ж. инфектол. — 2013. — Т. 5 (3). — С. 67–70.
9. Цинзерлинг В.А. Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы // Арх. патол. — 2014. — Т. 76 (1). — С. 3–9.
10. Цинзерлинг В.А., Свистунов В.В., Карев В.Е., Семенова Н.Ю. Проблемы морфологической диагностики туберкулеза // Арх. патол. — 2015. — Т. 77 (3). — С. 3–9.
11. Barksdale L., Kwang-Shin K. Mycobacterium // Bacteriol. Rev. — 1977. — Vol. 41 (1). — P. 217–372.
12. Edlin B.R., Tokars J.I., Grieco M.N. et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326. — P. 1514–1521. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0196-6553(93)90040-B.
13. Ihama Y., Hokama A., Hibiya K. et al. Diagnosis of intestinal tuberculosis using a monoclonal antibody to Mycobacterium tuberculosis // World J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 18(47). — P. 6974–6980. doi: 10.3748/wjg.v18.i47.6974.
14. Kong Y., Cave M.D., Zhang L. et al. Association between Mycobacterium tuberculosis Beijing/W lineage strain infection and extrathoracic tuberculosis Insights from epidemiologic and clinical characterization of the three principal genetic groups of M. tuberculosis clinical isolates // J. Clin. Microbiol. — 2007. — Vol. 45. — P. 409–414. doi: 10.1128/JCM.01459-06.
15. Lopez B., Aguilar D., Orozco H. et al. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different Mycobacterium tuberculosis genotypes // Clin. Exp. Immunol. — 2003. — Vol. 133 (1). — P. 30–37. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02171.x.
16. McDonough K.A., Kress Y., Bloom B.R. Pathogenesis of tuberculosis: Interaction of Mycobacterium tuberculosis with Macrophages // Inf. Immun. — 1993. — Vol. 61 (7). — P. 2763–2773.
17. Ogarcov O., Zhdanova S., Savilov E. et al. Lethal combination of mycobacterium tuberculosis Beijing genotype and human CD209 –336 G allele in Russian population // Infection, Genetics and Evolution. — 2012. — Vol. 4. — P. 732–736. doi: 10.1016/j.meegid.2011.10.005.
18. Portevin D., Gagneux S., Comas I., Young D. Human Macrophage Responses to Clinical Isolates from the Mycobacterium tuberculosis complex Discriminate between Ancient and Modern Lineages // PLOS Pathol Mar. — 2011. — Vol. 7 (3). — e1001307. doi: 10.1371/journal.ppat.1001307.

19. Reed M.B., Pichler V.K., McIntosh F. et al. Major *Mycobacterium tuberculosis* Lineages Associate with Patient Country of Origin // *J. Clin. Microbiol.* — 2009. — Vol. 47(4). — P. 1119–1128. doi: 10.1128/JCM.02142-08.
20. Thwaites G., Cava M., Chau T. et al. Relationship between *Mycobacterium tuberculosis* genotype and the clinical phenotype of pulmonary and meningeal tuberculosis // *J. Clin. Microbiol.* — 2008. — Vol. 46. — P. 1363–1368. doi: 10.1128/JCM.02180-07.

Recommended literature

1. Dancig I.I., Ivashkina T.G., Lodygin A.V. i dr. Tyazheloe porazhenie kishchnika pri generalizovannom tuberkuleze u bol'nogo v stadii SPiDa. VICH-infekciya i immunosupressii. — 2013. — T. 5 (3). — S. 59–62. (rus)
2. Dobin V.L. Mnozhestvennaya (smeshannaya) tuberkuleznaya infekciya // *Tuberkulez i bolezni legkix.* — 2014. — N 4. — S. 5–7. (rus)
3. Svistunov V.V. Tuberkulez. E'tiologiya i karakteristika form i strukturny'x izmenenij, vy'zvanny'x razlichny'mi genotipami mikobakterij // *Sib. med. zhurn.* — 2011. — T. 7. — S. 114–117. (rus)
4. Svistunov V.V. Molekulyarno-biologicheskaya karakteristika vzbuditelya i patologoanatomicheskie aspekty' letal'ny'x ishodov ot tuberkuleza v Irkutskе v 2008–2011 gg. // *Arx. patol.* — 2014. — T. 76 (1). — S. 10–15. (rus)
5. Tuberkulez organov dy'xaniya: rukovodstvo dlya vrachej / pod red. N.A. Brazhenko. — SPb.: SpecLit, 2012. — 367 s. (rus)
6. Ftiziatrya: nacional'noe rukovodstvo / gl. red. M.I. Perel'man. — M.: GE'OTAR-Medicina, 2007. (rus)
7. Cinzerling V.A. VICH-infekciya i tuberkulez. Problemy' kliniko-morfologicheskix sopostavlenij // *Med. akad. zhurn.* — 2013. — T. 13 (4). — S. 87–91. (rus)
8. Cinzerling V.A., Karev V.E., Avetisyan A.O. i dr. K voprosu ob e'tiologii makrofagal'ny'x granulem v organax dy'xaniya i limfaticeskix uzlax: nablyudeniya iz praktiki // *Zh. infektol.* — 2013. — T. 5 (3). — S. 67–70. (rus)
9. Cinzerling V.A. Shkola infekcionnoj patologii A.V. Cinzerlinga: dostizheniya i perspektivy' // *Arx. patol.* — 2014. — T. 76 (1). — S. 3–9. (rus)
10. Cinzerling V.A., Svistunov V.V., Karev V.E., Semenova N.Yu. Problemy' morfologicheskoy diagnostiki tuberkuleza // *Arch. patol.* — 2015. — T. 77 (3). — S. 3–9. (rus)
11. Barksdale L., Kwang-Shin K. *Mycobacterium* // *Bacteriol. Rev.* — 1977. — Vol. 41 (1). — P. 217–372.
12. Edlin B.R., Tokars J.J., Grieco M.N. et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 326. — P. 1514–1521. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0196-6553(93)90040-B.
13. Ihama Y., Hokama A., Hibiya K. et al. Diagnosis of intestinal tuberculosis using a monoclonal antibody to *Mycobacterium tuberculosis* // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18(47). — P. 6974–6980. doi: 10.3748/wjg.v18.i47.6974.
14. Kong Y., Cave M.D., Zhang L. et al. Association between *Mycobacterium tuberculosis* Beijing/W lineage strain infection and extrathoracic tuberculosis Insights from epidemiologic and clinical characterization of the three principal genetic groups of *M. tuberculosis* clinical isolates // *J. Clin. Microbiol.* — 2007. — Vol. 45. — P. 409–414 doi: 10.1128/JCM.01459-06.
15. Lopez B., Aguilar D., Orozco H. et al. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes // *Clin. Exp. Immunol.* — 2003. — Vol. 133 (1). — P. 30–37. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02171.x.
16. McDonough K.A., Kress Y., Bloom B.R. Pathogenesis of tuberculosis: Interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with Macrophages // *Inf. Immun.* — 1993. — Vol. 61 (7). — P. 2763–2773.
17. Ogarcov O., Zhdanova S., Savilov E. et al. Lethal combination of *mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and human CD209-336 G allele in Russian population // *Infection, Genetics and Evolution.* — 2012. — Vol. 4. — P. 732–736. doi: 10.1016/j.meegid.2011.10.005.
18. Portevin D., Gagneux S., Comas I., Young D. Human Macrophage Responses to Clinical Isolates from the *Mycobacterium tuberculosis* complex Discriminate between Ancient and Modern Lineages // *PLOS Pathol Mar.* — 2011. — Vol. 7 (3). — e1001307. doi: 10.1371/journal.ppat.1001307.
19. Reed M.B., Pichler V.K., McIntosh F. et al. Major *Mycobacterium tuberculosis* Lineages Associate with Patient Country of Origin // *J. Clin. Microbiol.* — 2009. — Vol. 47(4). — P. 1119–1128. doi: 10.1128/JCM.02142-08.
20. Thwaites G., Cava M., Chau T. et al. Relationship between *Mycobacterium tuberculosis* genotype and the clinical phenotype of pulmonary and meningeal tuberculosis // *J. Clin. Microbiol.* — 2008. — Vol. 46. — P. 1363–1368. doi: 10.1128/JCM.02180-07.

Поступила в редакцию 28.10.2015 г.

Цинзерлинг Всеволод Александрович, зав. лабораторией патоморфологии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4;
 профессор каф. патологии СПбГУ, 199106, Санкт-Петербург, 22-я линия В.О., д. 7;
 руководитель городского центра инфекционной патологии на базе ПАО КИБ им. С.П. Боткина, 191167, Санкт-Петербург, Миргородская улица, д. 3;
 zinslerling@yandex.ru