

## Ранний период туберкулезной инфекции

Развитие эпидемии туберкулеза в Украине сопровождается увеличением заболеваемости и смертности в 2–3 раза по сравнению с данными 1993–1995 гг. В 2007 году инфицированность детей в 7-летнем возрасте колебалась от 30 до 40 %, а у 14-летних подростков она составила 50–60 %. Взрослое население Украины инфицировано микобактериями туберкулеза в 90 % случаев. В 2007 году в Украине заболели всеми формами туберкулеза 37 095 человек (79,8 на 100 тыс. населения) [8]. В Донецкой области показатель заболеваемости туберкулезом составил 94,7 на 100 тыс. Смертность от туберкулеза в Украине составила 22,6, в Донецкой области — 32,3 на 100 тыс. населения. Несмотря на значительные усилия здравоохранения, эпидемиологическая ситуация в Украине продолжает ухудшаться. В связи с этим назрела необходимость выработки нового мышления в оценке патогенеза туберкулеза с учетом его патоморфоза в период эпидемии. Патоморфоз туберкулеза, обусловленный изменением биологических свойств МБТ, нашел отражение в наших исследованиях [2].

Ранний период туберкулезной инфекции протекает на фоне первичного инфицирования МБТ. Он включает инкубационный (доаллергический) период и период клинических проявлений первичного туберкулеза в форме ранней туберкулезной интоксикации, первичного туберкулезного комплекса, туберкулеза внутригрудных лимфоузлов и в редких случаях — генерализованного туберкулеза. У подавляющего числа впервые инфицированных пациентов период ранней туберкулезной инфекции не сопровождается клиническими проявлениями туберкулеза, а ограничивается лишь иммунной перестройкой организма.

Ранний период туберкулезной инфекции сопровождается ее лимфогенным распространением из легочной ткани до внутригрудных лимфоузлов. Преодолевая лимфатический барьер, туберкулезная инфекция может попадать в систему малого и большого кругов кровообращения, создавая угрозу развития генерализованных форм первичного туберкулеза, при которых, наряду с поражением легких, наблюдаются экстраторакальные локализации туберкулеза. Склонность первичной инфекции к ранней лимфогематогенной диссеминации изучена З.А. Лебедевой (1952) [9]. Она разработала теорию, объясняющую патогенез раннего периода туберкулезной инфекции. З.А. Лебедева [9] провела очень элегантный для своего времени эксперимент с МБТ, мечеными радиоизотопами. Заражение опытных животных мечеными МБТ проводилось различными путями: аэрогенно, подкожно, внутривенно и внутрибрюшинно. Прижизненное радиометрическое исследование различных органов экспериментальных животных показало, что уже через

30 минут введенные МБТ выявлялись во всех органах и тканях, и особенно в лимфоидной ткани и иммунокомпетентных органах (тимус, костный мозг). Это явление получило название периода ранней бактериемии. Несмотря на раннюю генерализацию первичной туберкулезной инфекцией, ее клинико-рентгенологические проявления в подавляющем большинстве случаев наблюдаются в легких.

Концепция З.А. Лебедевой вступила в противоречие с теорией входных ворот аэрогенной туберкулезной инфекции. Сторонники теории входных ворот полагали, что туберкулезная инфекция, учитывая наиболее частый аэрогенный путь заражения, реализует себя в виде первичного инфильтрата в легких. По мере накопления инфекционного материала в легочной ткани избытки инфекции распространяются по лимфатическим сосудам легких во внутригрудные лимфоузлы, приводя к формированию первичного туберкулезного комплекса. Генерализацию инфекции рассматривали как исключительное явление, возникавшее в редких случаях массивного инфицирования на фоне несостоятельности барьерной функции лимфатической системы легких и неадекватности иммунного ответа.

З.А. Лебедева объяснила патогенез ранней бактериемии отсутствием противотуберкулезного иммунитета в момент инфицирования. Поскольку иммунная система человека при первой встрече с туберкулезной инфекцией ничего не знает о ней, то МБТ проникают везде с током крови, не встречая никакого сопротивления. Позже, когда созревает иммунный ответ, оказывается, что он формируется в разных органах не в одно и то же время.

Известно, что все внелегочные локализации туберкулеза, вместе взятые, составляют не более 10 %, в то время как легочный туберкулез в структуре общей заболеваемости достигает 90 % случаев. Эту закономерность легко объяснить с позиций теории входных ворот, имея в виду преобладание аэрогенного пути инфицирования у человека. Из теории З.А. Лебедевой следует, что на раннем этапе туберкулезной инфекции, независимо от локализации входных ворот, происходит равномерное расселение возбудителя и у всех органов появляются равные возможности реализовать гематогенный засев в клиническую форму любой локализации. Но практически получается по-иному.

Клинико-рентгенологические формы возникают после окончания инкубационного (доаллергического) периода на этапе становления зрелого клеточного иммунного ответа. Инкубационный период для туберкулеза легочной локализации составляет 6–8 недель, а для органов, которые редко «болеют» туберкулезом, инкубационный период значительно больше.

Филогенетически сложилось таким образом, что входными воротами туберкулезной инфекции в подавляющем большинстве случаев являются легкие. Поэтому первой структурой, которая в организме инфицированного человека распознает туберкулезную инфекцию и будет накапливать иммунологическую информацию в механизмах врожденного клеточного иммунитета, являются легкие, выполняющие роль входных ворот в условиях аэрогенной инвазии МБТ. Другие органы не всегда «загружаются» туберкулезной инфекцией, поэтому в них иммунные механизмы тренируются реже; их иммунологическая память менее прочна. Поэтому для «вос-

поминания», восстановления иммунологической памяти о прошлых контактах с МБТ этим органам требуется больше времени.

Инкубационный период туберкулеза внелегочной локализации более продолжительный. Поэтому первые морфологические проявления туберкулеза возникают в легких и внутригрудных лимфатических узлах.

В истории фтизиатрии всем известна любекская трагедия. Новорожденным детям вместо вакцины БЦЖ, которую тогда давали энтерально с молоком матери, ввели ошибочно живую вирулентную культуру МБТ. Все дети вместо прививки получили смертельную дозу МБТ. Оказалось, что не все они умерли. То есть понятие «смертельная доза» весьма относительно. Было установлено впервые, что новорожденные дети уже в первые дни жизни имеют мощный врожденный противотуберкулезный иммунитет. Все дети были инфицированы *per os*. В соответствии с теорией входных ворот, ожидаемый первичный комплекс должен был сформироваться в кишечнике и мезентериальных лимфоузлах. Между тем у большинства детей первые морфологические признаки первичного туберкулеза развились в легких и внутригрудных лимфоузлах. Во всех случаях первичный туберкулезный комплекс протекал осложненно и сопровождался гематогенной диссеминацией.

Несмотря на генерализацию инфекции, наибольшие изменения выявлены именно в легких, хотя зоной входных ворот при энтеральном пути заражения были органы брюшной полости. Изучая и анализируя опыт любекской трагедии, ученые постепенно подошли к тому, что легкие, филогенетически гиперсенсibilизированные к ту-

беркулезной инфекции, включают иммунные механизмы значительно раньше других органов.

Учение о зонах гиперсенсibiliзации легких к туберкулезной инфекции развивал отечественный ученый В.А. Равич-Щербо [10]. Феноменом гиперсенсibiliзации определенных зон легких он объяснил также избирательную локализацию очагов туберкулезной инфекции в 1, 2 и 6 сегментах.

Концепция З.А. Лебедевой о ранней гематогенной диссеминации туберкулезной инфекции расшатала фундамент учения о входных воротах инфекции. З.А. Лебедева доказала, что независимо от локализации входных ворот первичное инфицирование сопровождается ранней бактериемией. Столь быстрое (уже в течение 30 минут) распространение первичной инфекции свидетельствует о «прозрачности» входных ворот для МБТ и полном отсутствии механизмов иммунитета при первой встрече с инфекцией.

Важной особенностью первичного туберкулеза является чрезвычайная редкость распада в зоне воспалительного процесса. Первичная каверна вследствие распада легочного компонента первичного комплекса — большая редкость. Ее развитие возможно только у вакцинированных детей и подростков.

У невакцинированных детей деструктивные формы первичного туберкулеза практически не развиваются. Это объясняется тем, что первичный иммунный ответ проявляется реакциями немедленного типа. Когда созревает клеточная фаза иммунного ответа при первичном туберкулезе, то в ней принимают участие прежде всего Т-лимфоциты, которые не только выполняют функцию сборщиков иммунной информации, но и мо-

гут быть киллерами. Поэтому инфильтрат у ребенка или подростка представляет собой чаще лимфоцитарную гранулему.

При параспецифических формах экссудативного плеврита клеточный состав плевральной жидкости на 90–95 % состоит из лимфоцитов. Лимфоцитоз крови весьма характерен для первичных форм туберкулеза, особенно у детей. И хотя у детей вообще количество лимфоцитов больше, чем у взрослых, при первичном туберкулезе лимфоцитоз выходит за границы возрастной нормы.

Из литературы известно, что дети — лимфатики. А.Н. Чистович [6] указывал на то, что туберкулезная инфекция лимфотропна, а следовательно, если дети — лимфатики и туберкулезная инфекция лимфотропна, то, по существу, иммунная система детей и подростков располагает огромной емкостью, являясь «вместилищем» туберкулезной инфекции. Она как бы создана для восприятия лимфотропной инфекции.

Однако иммунная система редко бывает «страдательным причастием». Она имеет очень мощные механизмы защиты. В этом случае ранняя бактериемия, по З.А. Лебедевой, может привести к двум результатам. В случае осложненного развития туберкулеза возникают генерализованные формы туберкулеза: милиарный, подострый диссеминированный. При неосложненном течении происходит обратное развитие первичного туберкулезного комплекса с последующей петрификацией легочного и железистого компонентов первичного туберкулезного комплекса. При развитии первичного туберкулеза по первому варианту создается прецедент угрозы жизни ребенка вследствие ранней гематогенной диссеминации МБТ на фоне незрелого иммунитета.

Первичная туберкулезная инфекция всегда застаёт человека в неподготовленном состоянии, создавая реальную угрозу неблагоприятного исхода. Но чаще всего этого не происходит потому, что инфекция, попадая в лимфоидную систему и иммунные органы, вызывает антигенное стимулирование лимфоузлов, сопровождающееся накоплением иммунокомпетентных Т-лимфоцитов. Лимфоциты, как и все клетки периферической крови, вырабатываются в костном мозге из стволовых клеток — гематоцитобластов. Но те популяции лимфоцитов, которые стали тканевыми, поселились, получив «прописку» в лимфоузлах, являются базисным резервом для очень мощного ответа клеточного звена иммунной системы, если это понадобится.

Митотическое умножение лимфоидных элементов под влиянием антигенного стимулирования может происходить в геометрической прогрессии. Инфекция, попадая в лимфатическую систему, «обживает» в ней, не встречая серьезного противодействия, так как продолжается инкубационный период.

В период инкубации инфекция бурно размножается. Это сопровождается накоплением в иммунной системе антигенного материала, стимулирующего митотическую и иммунокомпетентную функции лимфоцитов. Размножение лимфоцитов в результате антигенного стимулирования, по-видимому, может опережать темпы накопления микробной популяции. В этом случае туберкулез может пойти по абортивному варианту. Ведь первичные формы туберкулеза чаще всего заканчиваются спонтанным выздоровлением.

Кажущаяся незащищенность организма (на самом деле она имеет место в инкубационном периоде туберкулеза)



в конечном итоге способствует тому, что первичная инфекция, расселяясь по организму, проигрывает сражение потому, что прямым следствием ранней диссеминации МБТ является синхронное включение всех центральных и периферических иммунных систем, мобилизация их на мощный иммунный ответ клеточного типа, в котором принимают участие моноциты, тканевые гистиоциты и гигантские клетки Лангханса.