

Патогенез туберкулеза

Периоды туберкулезного процесса

- Период 1 – реакция организма на первичное экзогенное заражение, которая определяется как первичный туберкулез
- Период 2 – реакция, вызванная вторичным заражением (экзогенная суперинфекция) или реактивацией уже заживших послепервичных изменений (эндогенная инфекция), определяющаяся как вторичный туберкулез.

Свойства МБТ

- **Устойчивость во внешней среде**
- **Кислото-спирто-щелоче-
устойчивость**
- **Факультативный аэроб**
- **Медленное размножение (цикл
20 часов)**

Свойства МБТ

- Способность к внутриклеточному персистированию и размножению**
- Образование L – форм – реверсия и инверсия**
- Приобретение лекарственной устойчивости**
- Склонность к лимфотропизму**
- Выработка корд-фактора**

Пути проникновения МБТ в организм человека

- **Аэрогенный – воздушно-пылевой и воздушно-капельный**
- **Алиментарный – с продуктами от больных животных (молоко, мясо)**
- **Через поврежденную кожу и слизистые (доярки, скотники от больных животных)**
- **Трансплацентарный путь при тяжелом туберкулезе у матери**

Иммунитет (Р.В. Петров, 1982)

- Способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности -
бактерий, вирусов, простейших, червей, белков, клеток, тканей, измененных аутоантигенов, в том числе раковых**

Иммунная система

- все лимфоидные органы**
- скопления лимфоидных клеток, макро- и макрофагов**
- растворимые факторы – цитокины, иммуноглобулины, система комплемента, лизоцим и др.**

Функционирует как единое целое благодаря растворимым факторам и миграции клеток

Иммунная система

- Специфичность реакций**
- Специфичность антител и лимфоцитов**
- Феномен иммунологической памяти**

Органы иммунной системы

Центральные

Созревание лимфоцитов
без существенного
влияния
антигенов

костный мозг
вилочковая железа
лимфатические
образования кишечника

Периферические

Созревание лимфоцитов
под влиянием антигенов

- селезенка
- лимфатические узлы
- скопления лимфоидной
ткани, макро- и микрофаги

Виды иммунитета

```
graph TD; A[Виды иммунитета] --> B[Неспецифический]; A --> C[Специфический]; B --> B1[Видовой]; B --> B2[Врожденный]; C --> C1[Приобретенный]; B --> D[Ответ не зависит от предшествующего влияния антигенов]; C --> E[Ответ формируется под влиянием антигенов]; B --> F[Макрофаги, микрофаги, естественные барьеры, лизоцим, иммуноглобулины А, микрофлора и др.]; C --> G[Т и В – лимфоциты];
```

Неспецифический

Видовой
Врожденный

Ответ не зависит от
предшествующего
влияния
антигенов

Макрофаги, микрофаги,
естественные барьеры,
лизоцим,
иммуноглобулины А,
микрофлора и др.

Специфический

Приобретенный

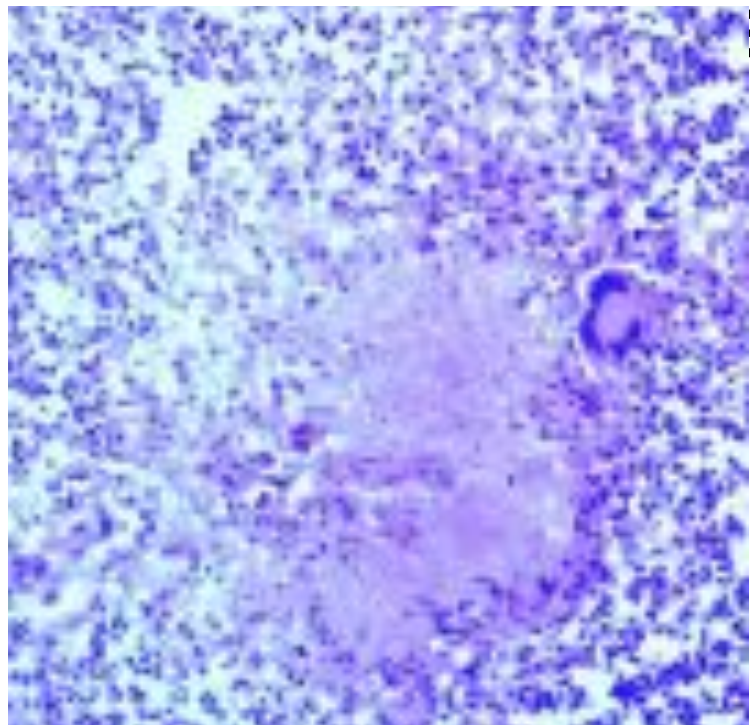
Ответ формируется
под влиянием
антигенов

Т и В – лимфоциты

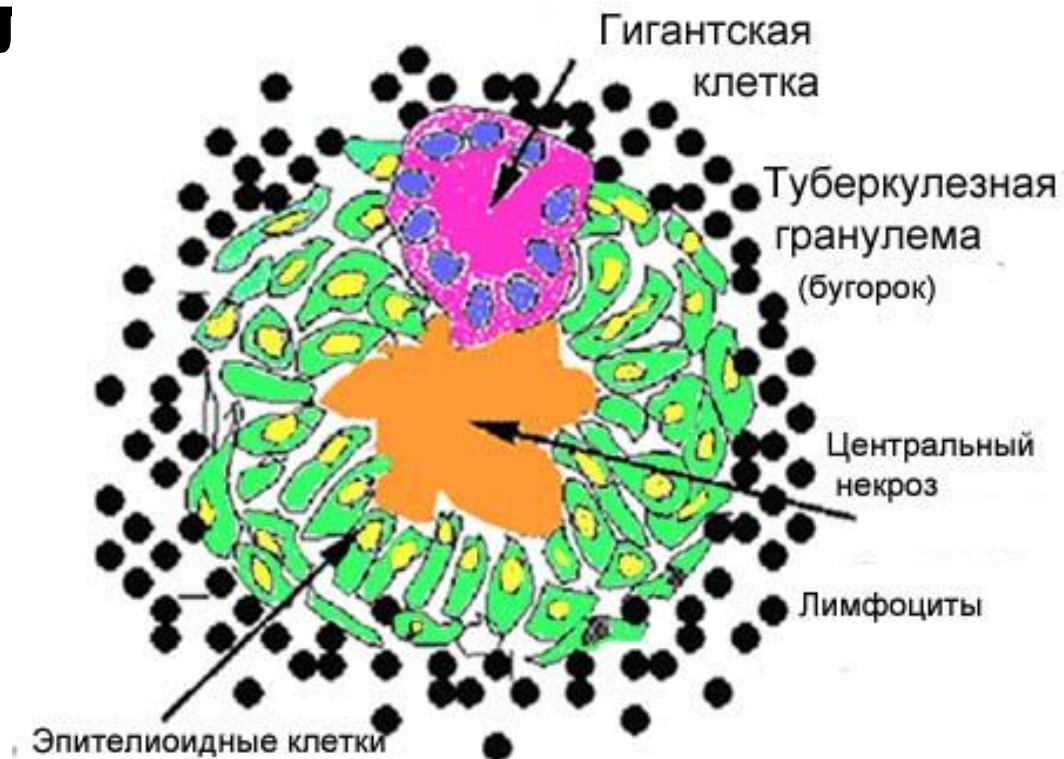
Иммунитет при туберкулезе

- Специфический (приобретенный)**
- Естественный при инфицировании и искусственный после вакцинации**
- Активный**
- Клеточный, с формированием реакции ГЧЗТ**
- Нестерильный**
- Относительный**

ИНФИЦИРОВАНИЕ МБТ – формирование противотуберкулезного иммунитета – формирование туберкулезных гранулем – морфологическое проявление



Э)



**ИНФИЦИРОВАНИЕ МБТ
ВИРАЖ ТУБЕРКУЛИНОВЫХ**

**ПРОБ
РАННИЙ ПЕРИОД
ПЕРВИЧНОГО
ИНФИЦИРОВАНИЯ МБТ
ФОРМИРОВАНИЕ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО
ИММУНИТЕТА В ТЕЧЕНИЕ ГОДА
В ОТВЕТ НА ВИРУЛЕНТНЫЕ МБТ**

=

**ФОРМИРОВАНИЕ
ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА
В ОТВЕТ НА БЦЖ**

ИНФИЦИРОВАНИЕ МБТ

- Формирование противотуберкулезного иммунитета, который защищает организм от заболевания при попадании новых Микобактерий туберкулеза, т.к. уже есть сенсibilизированные Т.-лимфоциты, которые быстро активируют макрофаги, происходит завершённый фагоцитоз;
- Формирование туберкулезных гранулем;
- Морфологическое проявление гиперчувствительности замедленного типа;
- Протекает бессимптомно, выявляют появление сенсibilизированных Т-лимфоцитов с помощью иммунологических проб (реакция Манту, диаскинтест, гамма – интерфероновые тесты)
- Инфицирование МБТ происходит в современных условиях в России в возрасте 3-7 лет в 70% случаев, среди подростков инфицировано 85%, среди взрослых 95-98%.

ИНФИЦИРОВАНИЕ МБТ

- Это инфекционно-биологический процесс, который не является заболеванием, если благополучно завершается и человек остается здоровым, но инфицированным МБТ
- В процессе инфицирования имеется высокий риск заболевания первичным туберкулезом, поэтому проводятся массовые иммунологические обследования детей и подростков с помощью реакции Манту и других тестов для своевременного выявления данного процесса

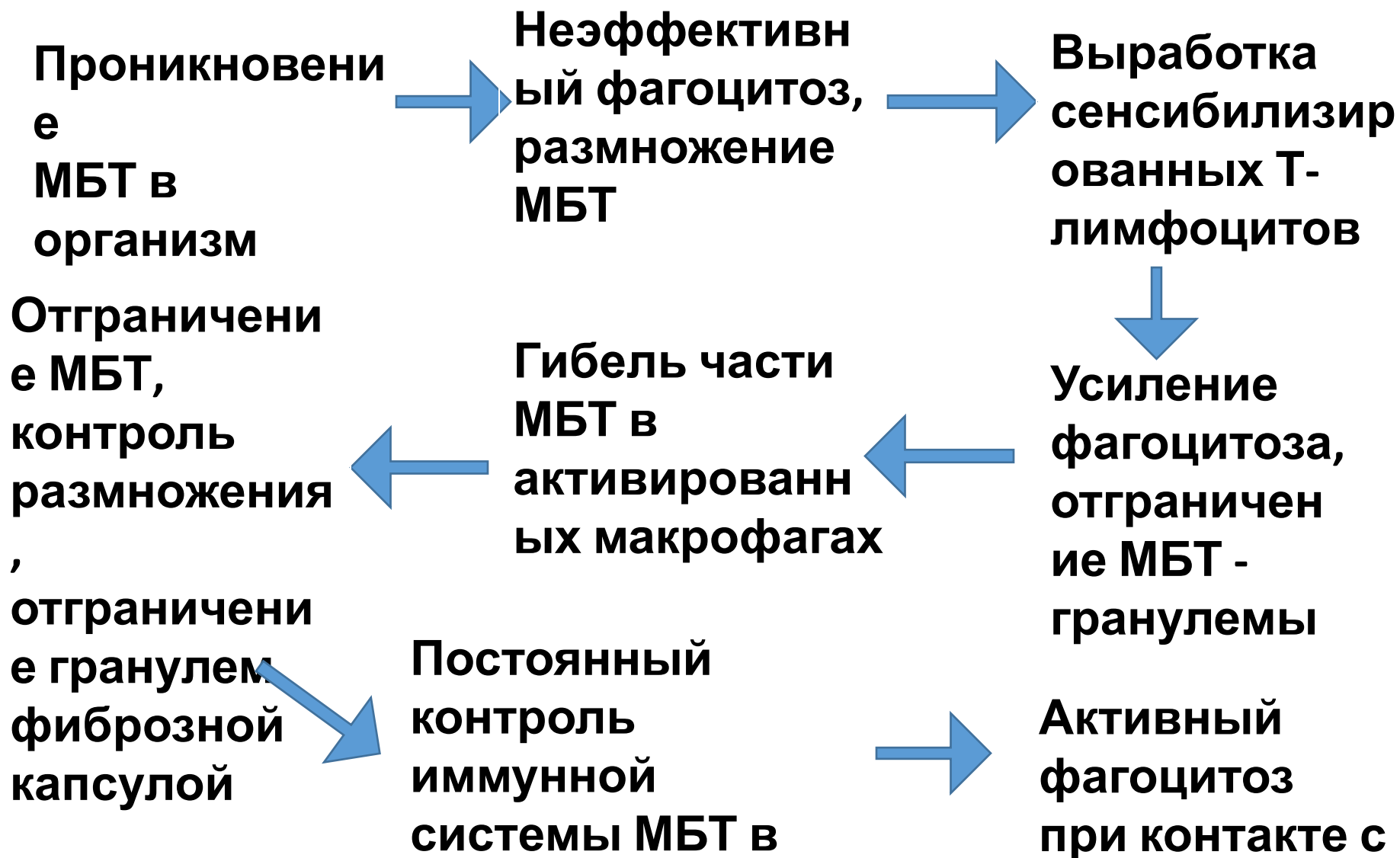
ИНФИЦИРОВАНИЕ МБТ

- Создает потенциал заболевания туберкулезом на всю жизнь, т.к. в организме остаются гранулемы с живыми Микобактериями
- Заболевание туберкулезом, развивающееся у недавно инфицированного относят к первичному туберкулезу, развивается у детей и подростков
- Заболевание туберкулезом, развивающееся у давно инфицированного, спустя несколько или много лет, относят к вторичному туберкулезу, развивается у взрослых

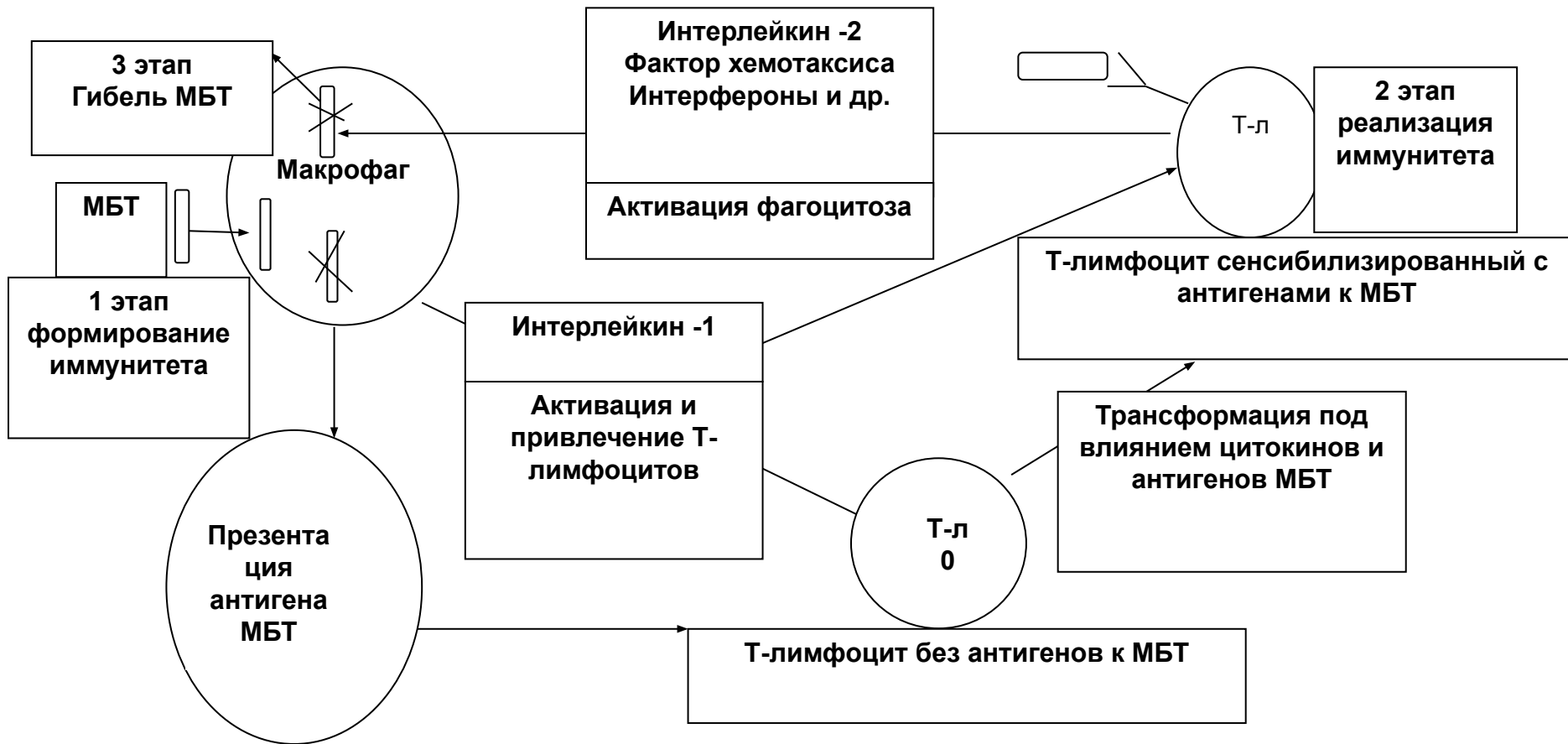
УСЛОВИЯ ДЛЯ НАЧАЛА ФОРМИРОВАНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ИММУНИТЕТА

- Достаточная инфицирующая доза вирулентных МБТ при условиях путей передачи инфекции и восприимчивом организме (более 100 тысяч МБТ однократно?)**
- Неэффективный фагоцитоз – гибель макрофагов и размножение МБТ в организме**

СХЕМА ФОРМИРОВАНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ИММУНИТЕТА



ИНФИЦИРОВАНИЕ МБТ – формирование противотуберкулезного иммунитета – развитие гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)



ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ИММУНИТЕТА

1 этап - предаллергический – 1,5 – 2 месяца

Период бациллолимфии

Период бацилемии

2 этап - аллергический – 6 - 12 - 18 месяцев

**3 этап - иммунный контроль за МБТ в
организме – всю жизнь**

ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ИММУНИТЕТА

1 этап - предаллергический – 1,5 – 2 месяца

- Вирулентные МБТ проникают в организм чаще через лимфатические щели и сосуды легких в регионарные – внутригрудные лимфатические узлы и начинают размножаться = период бациллолимфии**
- нет никаких клинических и лабораторных проявлений заболевания – нет сенсibilизированных Т-лимфоцитов – отрицательная реакция Манту**

ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ИММУНИТЕТА

- 1 этап - предаллергический – 1,5 – 2 месяца**
- Вирулентные МБТ через грудной лимфатический проток попадают в кровеносное русло и могут попадать в любые органы и ткани = период бацилемии**
- нет никаких клинических и лабораторных проявлений заболевания – нет сенсibilизированных Т-лимфоцитов – отрицательная реакция Манту**

ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ИММУНИТЕТА

1 этап - предаллергический – 1,5 – 2 месяца

-Часть МБТ гибнет в макрофагах и макрофаги представляют антигены Т-0 лимфоцитам в лимфатических узлах и стимулируют выработку сенсibilизированных Т-лимфоцитов, реагирующих строго на антигены вирулентных микобактерий туберкулеза

ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ИММУНИТЕТА

2 этап - аллергический – 12-18 месяцев

- Вырабатываются сенсibilизированные**
- Т-лимфоциты** реагирующих строго на антигены вирулентных МБТ
- Реакция Манту становится впервые положительной** (папула состоит из Т - лимфоцитов и привлеченных макрофагов)
- Завершается формированием и отграничением гранулем (через 12-18 месяцев) или развитием первичного туберкулеза (через 1,5 – 12 месяцев)**

ОСОБЕННОСТИ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

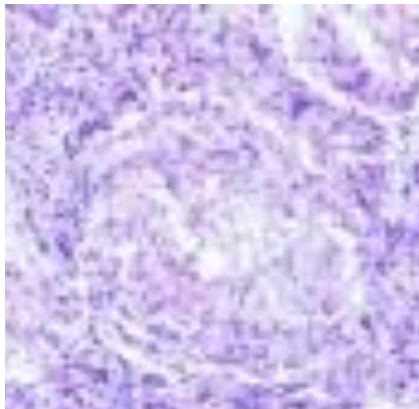
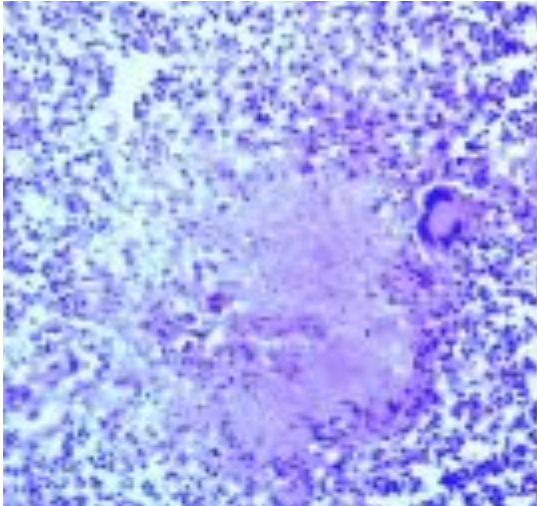
- МБТ штамма БЦЖ вызывают выработку сенсibilизированных Т-лимфоцитов со всеми этапами, но протекают все процессы местно – в регионарных лимфатических узлах и коже (рубчик формируется на месте специфического некроза кожи)**
- Антигенный состав МБТ штамма БЦЖ отличается от вирулентных МБТ, поэтому на фоне поствакцинального иммунитета возможно инфицирование, т.е. выработка иммунитета на вирулентные штаммы МБТ**

ОСОБЕННОСТИ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

- Поствакцинальный иммунитет менее напряженный, чем иммунитет в результате инфицирования и полностью угасает, в среднем, в течение 5-6 лет**
- Иммунологическая задача вакцинации БЦЖ – формирование в неиммунном организме сенсibilизированных Т-лимфоцитов, которые при встрече с вирулентными МБТ быстро активируют фагоцитоз, что снижает риск инфицирования и число размножающихся МБТ при инфицировании и заболевании**

Гиперчувствительность замедленного типа

Гранулема
при туберкулезе



Бактериальные инфекции

Туберкулез, лепра, сифилис,
коклюш, туляремия, бруцеллез

Вирусные инфекции

Корь, герпес, оспа

Грибковые, протозойные инфекции
и гельминтозы

Кандидоз, гистоплазмоз,
токсоплазмоз,
малярия, лейшманиоз,

Неинфекционная иммунология

Саркоидоз, бытовые дерматиты,
Трансплантационный иммунитет

Т-лимфоциты

- **Т-лимфоциты – хелперы** – усиливающие иммунный ответ,
- **Т-лимфоциты – супрессоры** – угнетающие чрезмерные иммунные реакции,
- **Т-лимфоциты – киллеры** – клетки способные убивать микробы и вирусы,
- **Т-клетки памяти** – остаются после иммунных реакций для последующей инициации иммунных реакций.

Лабораторные показатели	Клетки иммунной системы	Содержание в крови в норме	
		%	Абс.ч. в мм ³
Лимфоциты	Лимфоциты	28-39	1,6-2,4
CD 3	Общая субпопуляция зрелых Т-лимфоцитов	50-76	800 – 1216
CD 4	Субпопуляция Т-лимфоцитов – хелперов	31-46	500 - 900
CD 8	Субпопуляция Т- лимфоцитов – супрессоров, цитотоксических Т-лимфоцитов	26-40	416-640
CD 19 (20,21)	В – лимфоциты	11-16	200 – 400
CD 16	Т- лимфоциты - естественные киллеры	9-16	170 – 400
CD 25	Т -, В - , клетки, тимоциты, макрофаги, имеющие рецепторы к интерлейкину -2 (активные клетки)	13-24	208 – 576

Макрофаги легких

- Являются частью макрофагальной системы организма**
- Обладают высокой поглотительной способностью**
- Адаптированы к аэробным условиям**
- Играют важную секреторную роль и участвуют в регуляции нейроэндокринной и др. систем**
- Выделяют макрофаги альвеолярные, бронхиальные и плевральные**

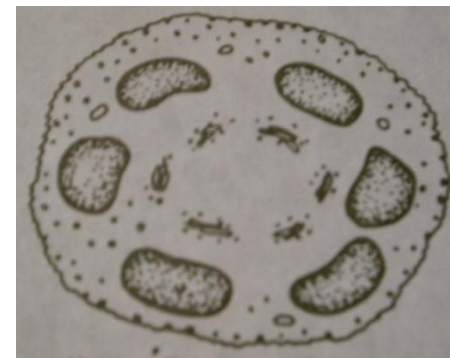
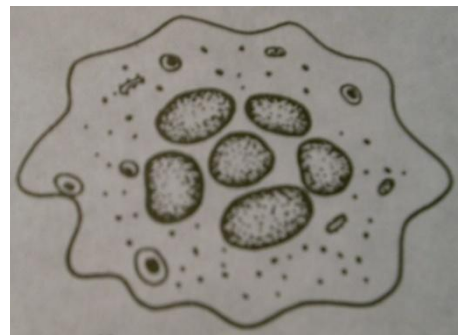
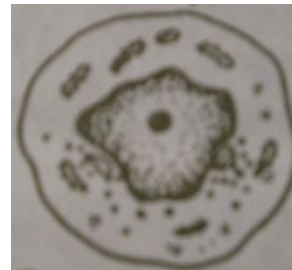
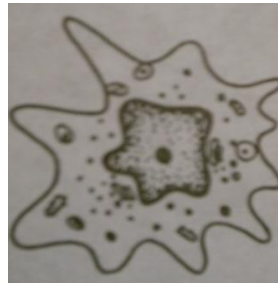
Моноциты крови



Легочные макрофаги



**Синтезирующие и
секретирующие
макрофаги**



**Эпителиоидные Клетки
клетки
инородных тел**

**Клетки Пирогова-
Лангханса**

Цитокины

- **Белково-пептидные факторы**
- **Выделяют клетки иммунной системы**
- **Осуществляют взаимодействие иммунной системы и регуляцию иммунных реакций**
- **Известно более 200 цитокинов**
- **При туберкулезе наиболее изучены**
 - **интерлейкины 1,2,6**
 - **гамма – интерферон**
 - **фактор некроза опухолей**

**Инфицирование = приобретение
естественного противотуберкулезного
иммунитета = выработка в организме
сенсibilизированных Т-лимфоцитов к
МБТ = образование в организме
туберкулезных гранул**

Фагоцитоз

1. Этап – хемотаксис макрофагов к микобактериям
2. Захват микобактерии с образованием фагосомы
3. Слияние фагосомы с лизосомой с образованием фаголизосомы
4. Переваривание микобактерий в фаголизосоме

Фагоцитоз

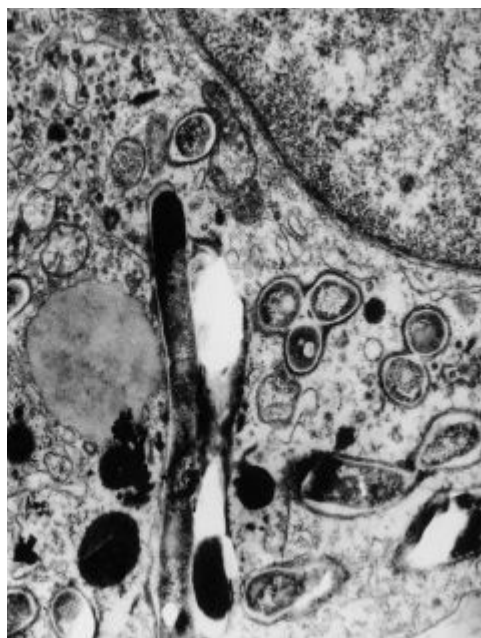
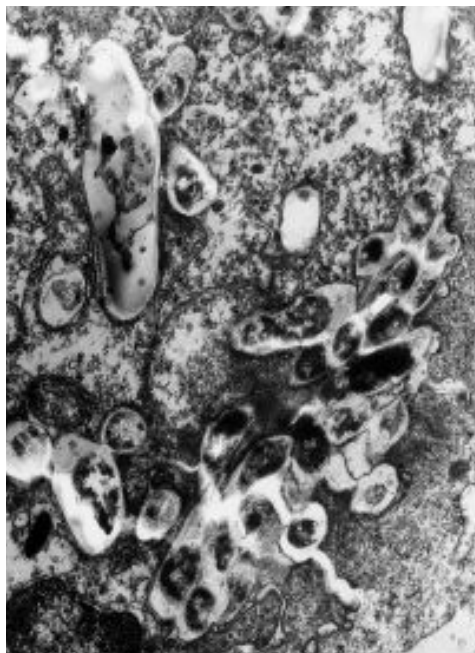
завершенный

незавершенный

гибель МБТ

**гибель фагоцита,
размножение МБТ**

симбиоз



Иммунодиагностика туберкулеза

Цель

- 1. Выявление туберкулеза, в т.ч. внелегочного**
- 2. Дифференциальная диагностика**
- 3. Определение активности**
- 4. Критерии окончания лечения**

Иммунодиагностика туберкулеза

□ Основные направления

иммунодиагностики

1. Выявление специфических антигенов

2. Выявление сенсibilизированных

T-лимфоцитов

3. Определение уровня

противотуберкулезных антител

Мишени для диагностики	Методы диагностики	Критерии диагностики туберкулеза	Активность туберкулеза при пробе Коха
Специфические антигены МБТ	ИФА	Выявление антигенов МБТ в крови	
	ПЦР - диагностика	Выявление ДНК МБТ в материале	

Мишени для диагностики	Методы диагностики	Критерии диагностики туберкулеза	Активность туберкулеза при пробе Коха
Сенсибилизированные Т-лимфоциты	Реакция стимуляции лимфоцитов с ППД	Более 1% у ранее туберкулиноотрицательных	Снижение теста более чем на 20%
	Реакция торможения миграции с ППД	Более 0,8 – 1,2 (зависит от методики)	Снижение менее 0,8 или более чем на 0,11

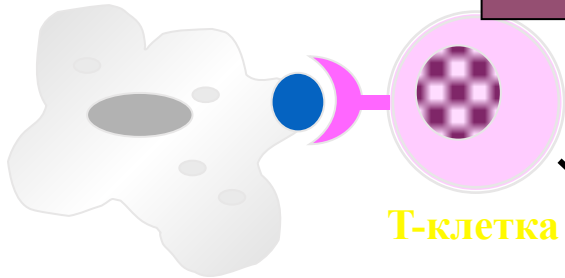
Мишени для диагностики	Методы диагностики	Критерии диагностики туберкулеза	Активность туберкулеза при пробе Коха
Сенсибилизированные Т-лимфоциты	Определение иммунных лимфоцитов	Более 1-3% розеток	Увеличение на 1-3% розеток
	Кожные туберкулиновые пробы	По общепринятым критериям	

Мишени для диагностики	Методы диагностики	Критерии диагностики туберкулеза	Активность туберкулеза при пробе Коха
Противо туберкул езные антитела	ИФА	Зависит от тест - системы	Увеличение титра антител до диагностиче ского уровня
	Реакция агрегат - агглютинации	Титр антител 1:8 – 1:16	
	Реакция потребления комплемента	Показатель 0,07	

Диагностические тесты: *in vivo*: Диаскинтест и *in vitro*: QuantiFERON и T-SPOT -

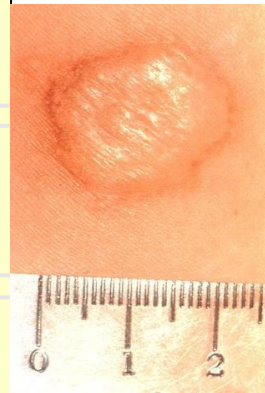
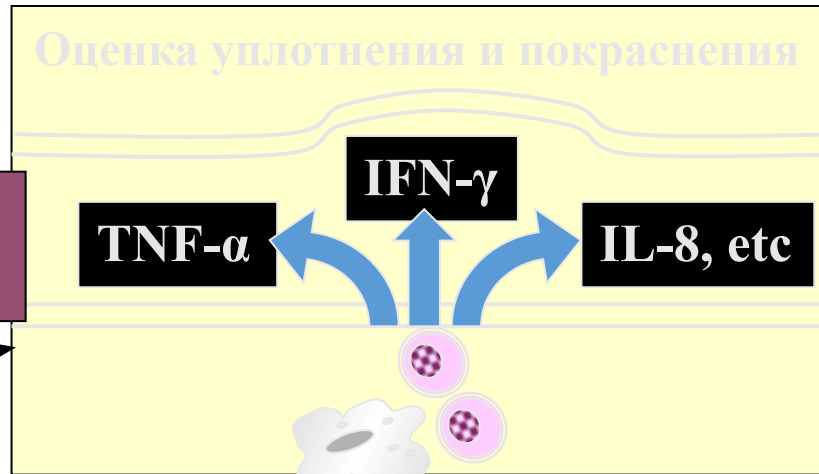
выявление белков CFP-ESAT

Презентация микобактериальных антигенов

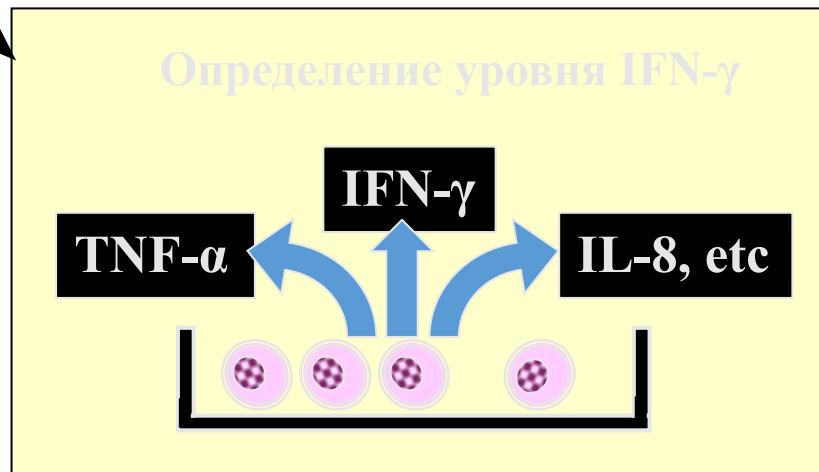


Антиген-представляющая клетка

Кожный тест



Тест крови *in vitro*



ESAT-6 и CFP10 у различных микобактерий.

<i>Микобактерии</i>	ESAT-6*	CFP10*
<i>M. tuberculosis, M.africanum, M.bovis</i>	+	+
<i>M. leprae, M.marinum, M. kansasii</i>	+	+
<i>M.bovis BCG</i>	-	-
<i>M. abcessus, M.avium, M.branderi, M. celatum, M.chelonae, M. fortuitum, M.gordoniae, M.intracellulare, M.malmoense, M.genavense, M.scrofulaceum, M.smegmatis, M.smegmatis, M.terrae, M.vaccae, M.xenopi.</i>	-	-

Примечание. * наличие белков (+,) отсутствие (-).

Чувствительность и специфичность препарата ДИАСКИНТЕСТ® в сравнении с туберкулином (ППД-Л-2) в доклинических исследованиях.

<i>Группы животных</i>	<i>Результаты: положительный (+), отрицательный (-)</i>	
	<i>Туберкулин ППД-Л-2</i>	<i>ДИАСКИНТЕСТ®</i>
<i>Вакцинированные вакциной BCG <i>Mycobacterium bovis</i> BCG</i>	+	-
<i>Зараженные <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H₃₇Rv</i>	+	+
<i>Сенсибилизированные убитой культурой <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H₃₇Rv</i>	+	-
<i>Зараженные <i>Mycobacterium kansasii</i></i>	-	-
<i>Зараженные <i>Mycobacterium marinum</i></i>	-	-