

# ЛАТЕНТНАЯ (СКРЫТАЯ) ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ – ЗАКОНОМЕРНАЯ ФАЗА ПЕРСИСТИРОВАНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ В ИНФИЦИРОВАННОМ ОРГАНИЗМЕ

И.Р. Дорожкова

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

## Введение

Туберкулез (ТБ) – одна из наиболее распространенных и труднопреодолимых инфекций, поражающих человечество, и на протяжении столетий практически не выходящих из состояния эпидемий и/или эпидемического неблагополучия во многих странах мира. Современная эпидемия поддерживается и усугубляется двумя важнейшими факторами: наличием и распространением сочетанной с ТБ ВИЧ-инфекции и возрастающей устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к наиболее эффективным лекарственным препаратам I ряда – множественной лекарственной устойчивостью – (МЛУ – MDR) и возникновением лекарственной устойчивости (ЛУ) к резервным препаратам II ряда – широкой ЛУ (ШЛУ – XDR) [9, 10, 52, 86], а также развивающейся в перспективе ЛУ ко всем применяемым в настоящее время препаратам I и II ряда (чрезвычайной ЛУ – XXDR).

По данным ВОЗ, почти одна треть населения земного шара инфицирована *Mycobacterium tuberculosis*, т.е. является носителями микобактерий туберкулеза (МБТ). У 3-10% из них, имеющих нарушения со стороны иммунной системы, на протяжении жизни развивается клинически выраженный ТБ. Остальные 90% инфицированных лиц практически здоровы, не имеют признаков активного заболевания, не выделяют МБТ и не могут заражать контактирующих с ними людей. Считается, что у инфицированных лиц имеет место *латентная (скрытая) туберкулезная инфекция*, которая находится в состоянии персистенции [10, 69, 74, 85]. Однако на протяжении жизни, при нарушениях состояния иммунной системы, развивающихся в зависимости от привходящих обстоятельств: неблагоприятных изменений внешней среды (голодание, миграция и проч.), ВИЧ-инфекции или при обострении сопутствующих/конкурирующих заболеваний (алкоголизм, наркомания, злокачественные новообразования, диабет и др.) и других отягощающих факторов у этих люди возможно развитие заболевания и они являются потенциальным резервуаром инфекции [10, 69, 84].

*Латентная (скрытая) туберкулезная инфекция* – закономерная фаза патогенеза ТБ, когда возбудитель находится в состоянии «персистенции» (персистирувания – от латинских слов *persistere, persisto* – пребывать, оставаться, упорствовать) [69, 74, 84, 85]. Этот термин означает длительное бессимптомное существование в макроорганизме измененного возбудителя с сохранением его патогенных свойств и способности к размножению и реверсии, т.е. к возвращению в исходную бактериальную форму. «...В широком смысле термин «микробное персистирувание» обозначает, что микробы обладают способностью переживать в этом опасном мире. Это тот феномен, который ответственен за нашу неспособность искоренить инфекцию из организма человека или общества с помощью применения лекарственных препаратов...» [82, 83].

Это проблема, с одной стороны – фундаментальная, касающаяся как способности микобактерий сохранять жизнеспособность в различных условиях существования, так и механизмов иммунного ответа человеческого организма. С другой стороны – это актуальнейшая практическая проблема, поскольку предотвращение развития клинически выраженного ТБ у зараженных им лиц представляется (особенно в современных условиях широкого распространения ВИЧ-инфекции) гораздо более перспективным путем предотвращения распространения ТБ, чем декларируемое ВОЗ «быстрое излечение заразных больных».

Основным источником туберкулезной инфекции в обществе являются, прежде всего, больные, выделяющие бактериоскопически положительную мокроту. При аэрогенном заражении возбудитель попадает, прежде всего, в верхние дыхательные пути. В самый начальный период инфицирования с помощью системы мукоцилиарного клиренса происходит выведение внедрившихся микобактерий из просвета бронхов. На оставшиеся в верхних дыхательных путях МБТ реагируют иммунокомпетентные органы и ткани, выполняющие основную защитную функцию организма. Это преимущественно

лимфатические узлы, в которых развивается неспецифическое (параспецифическое), а затем специфическое туберкулезное воспаление. Интенсивность его зависит от реактивности организма и от количественного состава и вирулентности внедрившейся микобактериальной популяции.

Не исключена возможность и скрытого прогрессирования ТБ воспаления лимфогенным путем, с формированием в легочной ткани преимущественно мелких продуктивных очагов. Более крупные очаги воспаления заживают рубцеванием и организацией. На их основе формируются малые или остаточные ТБ изменения (ОТИ), которые являются биологически активными образованиями, так как в них персистируют типичные и измененные варианты МБТ (преимущественно L-формы МБТ).

Все иммунокомпетентные клетки и биохимические системы организма обладают L-трансформирующим (L-индуцирующим) воздействием, ослабляющим вирулентные свойства возбудителя, ограничивающим ТБ воспаление и рассасывающим его. Ослабленный ими L-трансформированный возбудитель персистирует в ОТИ и может оставаться в них на протяжении всей последующей жизни человека, сохраняя свои патогенные свойства и способность к размножению в цитоплазме макрофагов. «Выживание возбудителя в организме человека достигается благодаря широкой изменчивости и не исключена возможность, что все известные в микробиологии варианты микобактерий туберкулеза могут формироваться в инфицированном организме, и могут длительно, иногда на протяжении всей жизни, персистировать в нем» (И.В. Давыдовский, 1956). В этих условиях возбудитель может элиминировать в окружающие ткани, где развиваются многообразные ответные тканевые, клеточные и гуморальные иммунные реакции инфицированного организма [19, 32, 35]. Большинство современных авторов полагают, что скрытую туберкулезную инфекцию вызывают именно L-формы МБТ. Однако до настоящего времени остаются открытыми вопросы о том, существуют ли L-формы МБТ, где именно в макроорганизме они персистируют и какова их роль в организме инфицированного и больного ТБ [49, 70, 71]. Это недоумение объясняется тем, что современным исследователям не удается выделить L-трансформированный возбудитель ТБ в культуре и они не знакомы с многочисленными исследованиями, преимущественно советских авторов, выполненными в 1968–1995 гг. и получившими в свое время всемирное признание [68].

#### **Биологическая изменчивость бактерий и их роль в патологии человека**

Что же представляют собой L-формы бактерий? Какова их роль в патологии? И почему до сих пор клиника и терапия ТБ

(в отличие от других инфекционных заболеваний) не уделяют этой форме возбудителя должное внимание? А между тем, превращение в L-формы – свойство, присущее всем микроорганизмам. Способность различных микробов под влиянием антибиотиков, ряда других факторов и, прежде всего, в зависимости от состояния иммуно-биологической системы, образовывать в макроорганизме L-формы и близкие им варианты возбудителя, способность их длительного персистирования в условиях макроорганизма, а главное – возможность реверсии в исходные бактериальные виды, требуют ревидии наших взглядов на роль разных форм существования возбудителя в инфекционной патологии.

Развитие учения об изменчивости бактерий имеет богатую историю: она связана с проблемой гетероморфизма<sup>1</sup> бактерий, в том числе *M. tuberculosis*, и открытием ее фильтрующихся форм [62, 65], вторая – с открытием В.Д. Тимаковым и Г.Я. Каган [61] L-форм бактерий семейства *Mycoplasmataceae* – возбудителя плевропневмонии рогатого скота.

Основным импульсом для активного продолжения исследований по данному направлению послужило открытие в 1935 г. Эммой Клинебергер L-форм бактерий [76, 77]. Эти формы были обнаружены в культуре *Streptobacillus moniliformis* и были названы автором L-формами в честь Института имени Листера, в котором она работала. В 1960 г. E. Klieneberger-Nobel дала подробную характеристику некоторых патогенных видов микоплазм и L-форм бактерий [78]. Открытие L-форм бактерий принадлежит E. Klieneberger, однако выяснение биологической сущности явления L-трансформации и его конечного выражения – образования L-форм – является несомненной заслугой американских исследователей L. Dienes [73, 74] и P. Charache [72].

Во многих странах мира началось интенсивное изучение биологии L-форм различных микроорганизмов и их роли в патологии. 50-60-е годы XX столетия ознаменовались потоком сообщений об открытии и выделении L-форм и других дефектных по клеточной стенке вариантов самых разнообразных микроорганизмов и их роли в патологии человека при различных воспалительных заболеваниях человека и животных: гнойном менингите и менингоэнцефалите, при сепсисе, септическом эндокардите, ангинах и других стрептококковых инфекциях, ревматизме, бруцеллезе, лептоспирозе, заболеваниях мочеполовой системы и другой патологии. В 70-х годах XX столетия изучению этой проблемы были посвящены многочисленные работы ученых всего мира. В СССР, как и во многих странах, в этот период широко проводили исследования, направленные на выяснение роли измененных и необычных форм инфекционных агентов в патологии и определение

<sup>1</sup> Гетероморфизм – одна из форм биологической изменчивости бактерий, способствующая выживанию и сохранению вида в условиях кратковременного неблагоприятного воздействия некоторых физических, химических, биологических и других факторов макроорганизма (прим. автора).

их роли в инфекционном процессе. Предметом настоячивых и активных исследований явились этиология, патогенез, иммунология, микробиологическая диагностика, эпидемиология, терапия и профилактика инфекционных заболеваний, в этиологии которых были обнаружены ранее малоизвестные агенты – микроорганизмы, полностью утратившие клеточную стенку (протопласты и сферопласты) и варианты, частично утратившие ее, но сохранившие способность размножаться и передавать потомству присущие им признаки, в том числе дефект или отсутствие клеточной стенки (нестабильные и стабильные L-формы).

В нашей стране наиболее широкие и всесторонние исследования проблемы L-форм бактерий связаны с именами академика АМН СССР В.Д. Тимакова и профессора Г.Я. Каган [60, 61]. В многочисленных основополагающих работах В.Д. Тимакова и Г.Я. Каган, удостоенных Ленинской Премии, в работах их сотрудников и учеников было убедительно показано, что L-трансформация может быть достигнута не только в воспроизводимых *in vitro* опытах по воздействию на микроорганизм антибиотиков и поверхностно-активных веществ, но и то, что L-формы являются достаточно часто встречающейся формой существования бактерий в условиях зараженного организма. Это положение было особенно полно продемонстрировано на многочисленных примерах индукции L-форм различных бактерий *in vitro* в пробирках и в культурах клеток и *in vivo*, в способности вызывать патологический процесс, персистировать и реверсировать в условиях живого организма. В результате установлено, что L-формы – часто встречающаяся форма существования бактерий в условиях зараженного организма.

Несколько позднее (1981 г.) большой коллектив сотрудников лаборатории L-форм бактерий и лаборатории микоплазм Института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи представил монографию [53], в которой суммированы получившие всемирное признание многолетние исследования авторов по субмикроскопической структуре сферопластов, протопластов и L-форм различных возбудителей, факторах и этапах их индукции, реверсии и роли в патогенезе инфекционных заболеваний, согласно которым L-формы рассматриваются как закономерная фаза жизненного цикла микроорганизмов в определенных условиях существования. На основании анализа многочисленных отечественных и международных исследований ведущие микробиологи СССР сочли доказанной [53] «возможность существования большинства микробных видов в виде двух форм, имеющих принципиально различную организацию: – бактериальных форм с полноценной клеточной стенкой и L-форм бактерий с дефектной клеточной стенкой или без нее».

### Биологическая изменчивость *M. tuberculosis*

Однако все эти исследования не касались возбудителя ТБ.

Первые работы по изучению L-форм МБТ появились в Испании – С.Р. Xalabarder [87, 88, 89] и в США – Л.Н. Mattman и соавт. [79, 80, 81].

В СССР изучение проблемы L-трансформации МБТ началось в 1968 г. по инициативе и под руководством академика АМН СССР Н.А. Шмелева академической группой сотрудников, специально созданной в Центральном НИИ туберкулеза Минздрава СССР. В последующем эти исследования были продолжены сотрудниками института, аспирантами, докторантами и сотрудниками медицинских учреждений Украинской, Белорусской, Молдавской, Азербайджанской, Узбекской, Казахской и других союзных республик; некоторые исследования, особенно касающиеся различных форм внелегочного ТБ, выполнялись в России позднее и по настоящее время выполняются в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии. В состав исследователей, занимавшихся этой проблемой, вошли специалисты разного профиля: микробиологи, патоморфологи, клиницисты-фтизиатры, хирурги, стоматологи и др., что обеспечило разносторонний подход к разрешению этой медико-биологической проблемы.

Принимая во внимание то обстоятельство, что современная клиника туберкулеза широко использует интенсивную комбинированную химиотерапию длительными курсами, вполне естественно предположить, что при ТБ в организме длительно леченного больного создаются весьма благоприятные условия для индукции L-форм МБТ. Именно эти соображения и определили главное ведущее направление проводимых исследований – изучение разных форм, в которых МБТ могут персистировать в организме человека в различные моменты течения туберкулезного процесса. С этих позиций значительный интерес представляло рассмотрение вопроса о формах персистирования возбудителя ТБ в организме человека и о роли различных его форм в патогенезе туберкулезной инфекции.

Давно и хорошо известно, что ТБ относится к категории длительных хронических инфекций, в течение которых периоды ремиссий и относительного клинического благополучия и стабилизации процесса сменяются периодами обострения, ухудшения клинического состояния, реактивации инфекции или ее рецидива. Известно также, что подобные состояния, способные длиться десятилетиями, сопровождаются как бы временным исчезновением возбудителя из организма (в период ремиссии) и последующим его появлением в типичной классической форме «палочек Коха» (в период обострения). Эти наблюдения лежат в основе известного положения о хронической природе туберкулезного процесса и важной (если не ведущей) роли феномена эндогенной реактивации в развитии рецидивов и поздних обострений ТБ.

Многочисленные целенаправленные поиски возбудителя ТБ в период ремиссий и относительной стабилизации процесса, а также при некоторых формах активного проявления ТБ

инфекции (гематогенная диссеминация и проч.) редко приводили к успеху. Но, между тем, целый ряд косвенных признаков и клинических симптомов указывал на то, что возбудитель продолжает циркулировать в организме и проявлять свою специфическую этиотропную активность. Сопоставление этих положений с данными многочисленных наблюдений о выраженном полиморфизме возбудителя ТБ позволило по-новому взглянуть на направленность и целесообразность его широкой видовой изменчивости.

Более чем вековое изучение морфологии, биологических свойств, биохимизма, вирулентности и патогенных особенностей возбудителя ТБ прочно закрепило за ним характеристики одного из наиболее полиморфных и склонных к широкой изменчивости микроорганизмов. Полиморфизм считается одним из наиболее характерных свойств возбудителя ТБ. Действительно, современная микробиология вряд ли может привести другой пример столь широкого диапазона изменчивости возбудителя инфекционного процесса, какой мы имеем в отношении возбудителя ТБ. Это и типичные классические нежные, слегка зернистые и изогнутые «бациллы Коха», и утратившие палочковидную структуру их зернистые варианты, и формы, видимые в световом микроскопе как беспорядочные скопления кислотоустойчивых кокков, и мельчайшие гранулярные образования, проникающие через бактериальные фильтры и получившие название фильтрующихся форм, и гигантские ветвящиеся колбообразные и булабовидные структуры, описанные еще И.И. Мечниковым, Е. Nocard и P. Roux, и «синие палочки» и зерна Муха, частично или полностью утратившие свойство кислотоустойчивости, и резко измененные по своим биологическим, биохимическим и патогенным свойствам т. н. атипичные (нетуберкулезные) микобактерии и многие другие варианты.

Отсутствие в литературе систематических сведений по указанным вопросам, а также полное отсутствие информации в отношении методов выделения L-форм МБТ из патологического материала, методах и условиях их культивирования и морфологии потребовали, прежде всего, разработки методических основ исследования. На первых этапах был выполнен ряд необходимых методических разработок: созданы различные полужидкие питательные среды, обогащенные сывороткой крупного рогатого скота, осмотическими стабилизаторами и протекторами; разработаны оригинальные методы обработки диагностического материала и методы посева с целью выделения L-форм МБТ из различного патологического материала; определены режимы и сроки культивирования посевов; для индукции L-форм под влиянием разных концентраций применявшихся в то время противотуберкулезных препаратов, пенициллина и лизоцима и двойных или тройных их комбинаций использован впервые разработанный авторами метод последовательных (до 10) пассажей; освоены и в ежедневной работе

использовались разработанные авторами методы идентификации выделенных культур с помощью фазово-контрастной микроскопии. Разработаны методические рекомендации для микробиологических исследований. В экспериментах на мышах *in vivo* установлена принципиальная возможность индукции L-форм МБТ под влиянием воздействия различных лекарственных комбинаций противотуберкулезных препаратов и прослежена динамика их образования.

На первых этапах исследований в экспериментах *in vitro* был установлен факт универсального L-трансформирующего влияния на МБТ всех имевшихся в тот период в распоряжении фтизиатрической клиники противотуберкулезных препаратов I и II ряда (стрептомицина, изониазида, рифампицина, этамбутола, этионамида, циклосерина, ПАСК, канамицина и виомицина) и их двойных и тройных комбинаций [21, 22, 23, 24, 25, 41]. Выявлены основные пути последовательных морфологических превращений МБТ, которые через разнообразные варианты изменчивости возбудителя завершались, как правило, формированием L-структур и развитием L-колоний возбудителя. Частота L-трансформации МБТ колебалась в пределах от 9,1 до 69,2% и в значительной мере определялась характером L-трансформирующего агента, его концентрацией, механизмом и продолжительностью воздействия, а также индивидуальной чувствительностью подвергавшихся L-трансформации штаммов МБТ.

В экспериментах на мышах установлена принципиальная возможность индукции L-форм МБТ *in vivo* под влиянием воздействия различных лекарственных препаратов и прослежена динамика их образования. Описаны морфологические элементы L-форм МБТ в виде гигантских округлых тел, заполненных зернистыми структурами, в виде скоплений крупных и мелких зерен, вакуолей, округлых образований типа сферопластов и протопластов, единичных светопреломляющих тел [19, 26, 33], которые при культивировании на разработанных полужидких питательных средах формировали типичные микроколонии L-форм *M. tuberculosis* (рис. 1).

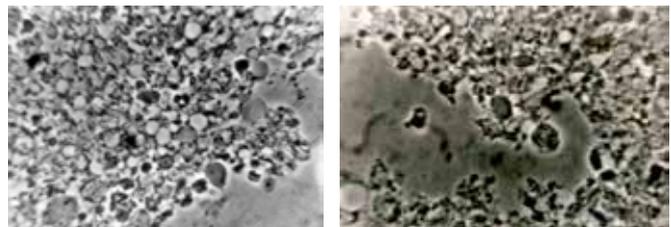


Рис. 1. Варианты микроколоний L-форм *M. tuberculosis*. Нативные препараты, фазовый контраст; 900х.

Как известно, L-варианты других микроорганизмов также имеют подобные морфологические элементы. В связи с этим биологическая принадлежность выделенных L-форм доказывали *in vitro* прямой реверсией их в исходные МБТ и *in vivo*

морфологическими реакциями у подопытных животных. При этом для изучения особенностей и последовательности развития патоморфологических реакций, вызываемых различными вариантами изменяющегося в процессе L-трансформации возбудителя, был разработан и впервые применен метод повторных многократных (до 10) биологических пассажей на морских свинках. Это позволило оценивать патогенность персистирующих вариантов МБТ и стабильность приобретенных ими свойств. Детальное изучение серийных многоосевых гистопографических и гистологических срезов препаратов из органов экспериментальных животных и клинического материала сочетали с количественной оценкой процесса [19, 32, 35].

Разработанный и выверенный комплекс методов позволил перейти к изучению скрыто протекающей туберкулезной инфекции, т.е. к изучению вопросов индукции L-форм МБТ и персистенции их в двух направлениях: 1) в организме инфицированных практически здоровых в отношении ТБ лиц при их естественном заражении и 2) при вакцинации BCG (своего рода достоверном примере, при котором имелась точная информация о локализации, сроках и дозе вводимого в организм ослабленного возбудителя).

### **Формы персистенции *M. tuberculosis* в организме инфицированных практически здоровых в отношении туберкулеза лиц при их естественном заражении**

Все исследования, представленные в данном разделе, проведены в тесном сотрудничестве с З.С. Земсковой [32, 35]. Нами были получены данные о L-формах МБТ, которые являются, как известно, основной формой персистенции возбудителя в макроорганизме и играют важную роль в патогенезе латентных, хронических и рецидивирующих инфекций [3, 19, 26, 27, 32, 33, 66, 67].

Академик АМН СССР В.Д. Тимаков, с именем которого у нас в стране связаны наиболее широкие и всесторонние исследования в области L-трансформации бактерий, считал, что «... L-формы и субмикроскопические элементы бактерий служат проявлением функциональной мобильности и пластичности бактериальных клеток. Их можно охарактеризовать как закономерную своеобразную форму адаптации к изменившимся условиям среды обитания. Возможность образования L-форм в организме, их сохранение и способность к реверсии в исходный вид бактерий при одновременном восстановлении признака вирулентности могут иметь важное значение в патогенезе рецидивов при острых и хронических инфекционных заболеваниях» [60].

При изучении скрытой ТБ инфекции были проанализированы материалы 60 различных остаточных туберкулезных изменений (ОТИ) в легочной ткани и в лимфатических узлах корней

легких, полученных при аутопсиях практически здоровых в отношении ТБ лиц в возрасте от 19 до 89 лет. Эти ОТИ являлись патологоанатомическими и судебно-медицинскими находками, целенаправленно собранными в различных прозектурах г. Москвы З.С. Земсковой. Ни один из умерших при жизни не считался больным ТБ и не состоял на учете в противотуберкулезных учреждениях г. Москвы.

В результате микробиологического и патоморфологического исследований было установлено, что основной формой персистенции МБТ в инфицированном организме человека являются L-формы возбудителя. Они были обнаружены в ¾ всех положительных микробиологических находок (в 34 из 45 случаев) в ОТИ практически здоровых лиц: в рубцах размером до 0,5–10,0 см с кальцинированными очагами и без них, в организованных или инкапсулированных очагах размером 0,3–2,0 см с кальцинированным казеозом и без него, в стенках кистоподобных полостей, в лимфатических узлах 1,0–3,0 см с рубцами и кальцинированными очагами и без них, где они персистировали в нестабильном и/или условно стабильном состоянии, что обуславливало различную степень их вирулентности и других биологических свойств. *Стабильные L-формы МБТ*, персистировавшие в большинстве наблюдений (в 26 из 34), были резко аттенуированы и, как показали контрольные эксперименты, вызывали у чувствительных животных морфологические реакции, близкие к наблюдаемым при вакцинном процессе, развивающемся при вакцинации BCG. *Нестабильные L-формы МБТ* и их ревертаны – *M. tuberculosis*, вызывавшие у морских свинок прогрессирующий ТБ, сохраняли высокую степень вирулентности и высокую готовность к эндогенной реактивации. Полученные данные раскрыли основные патогенетические механизмы естественного и искусственного иммунитета при туберкулезе, а также патогенетические механизмы реактивации скрыто протекающей туберкулезной инфекции [3, 19, 26, 27, 32, 33, 66, 67].

Позднее М.Г. Бирон и И.П. Соловьева, обследовавшие с целью выявления скрытой активности ОТИ в легких 44 тяжелых общесоматических больных, никогда не болевших ТБ, в 85% случаев обнаружили в ОТИ проявления скрыто протекающей ТБ инфекции в виде бактериальных и L-форм МБТ (преимущественно условно стабильных) на фоне морфологически характерных параспецифических реакций при отсутствии явной реактивации специфического процесса [8, 59].

С точки зрения эпидемиологии и патогенеза ТБ, существенное значение имело уточнение сроков трансформации МБТ в L-варианты и продолжительности вегетирования L-форм в организме инфицированных людей. Однако при исследовании ОТИ на материале вскрытий не представилось возможным получить ответы на эти жизненно важные вопросы, так как заражение людей МБТ произошло случайно и осталось незамеченным ни для инфицированного, ни для врачей.

**L- трансформация вакцины BCG в организме вакцинированных детей**

Единственной возможностью изучения закономерностей L-трансформации и сроков персистирования L-вариантов МБТ у человека явилось изучение L-трансформации вакцинного штамма BCG в организме вакцинированных детей, так как имела точная информация о локализации, дозе, сроке и характере введенного возбудителя. Иными словами, имела возможность досконально изучить вакцинный процесс как модель управляемой человеком «малой» болезни туберкулезом. Правда, полученные выводы касаются аттенуированных, а не вирулентных МБТ. Но очевидно, что и вирулентные, и ослабленные возбудители одного биологического вида имеют общие закономерности изменчивости, что и было доказано последующими исследованиями.

Согласно клиническим и научно-теоретическим исследованиям, искусственный противотуберкулезный иммунитет поддерживается только при наличии в организме живых *M.bovis BCG* и ответных тканевых реакций, свидетельствующих о взаимодействии макро- и микроорганизмов. Однако сроки выявления в организме вакцинированных лиц микобактерий BCG (основного фактора, индуцирующего иммунитет) не совпадают с длительностью противотуберкулезного иммунитета. Клинико-лабораторные, патоморфологические и аллергические показатели иммунитета указывают на сохранение его в течение от трех до семи лет, тогда как введенные в организм при вакцинации микобактерии BCG не обнаруживаются уже спустя 3–10 месяцев. До последнего времени оставалось необъясненным указанное несоответствие между короткими сроками переживания вакцинирующего агента в организме и длительным сохранением поствакцинального иммунитета. Результаты проведенных исследований позволили дать ответ на эти вопросы.

При анализе результатов и рассмотрении их в возрастном аспекте установлено, что в ходе развития вакцинного процесса, также как и в процессе длительного противотуберкулезного лечения, находящиеся в макроорганизме микобактерии вакцины BCG претерпевают ряд существенных изменений, важнейшим из которых является процесс L-трансформации. Однако если у длительно леченых больных этот процесс может быть отнесен за счет L-трансформирующего воздействия противотуберкулезных препаратов, то при вакцинном процессе подобное объяснение исключается полностью. В данном случае мощным и единственным L-трансформирующим агентом является макроорганизм со всеми его защитными механизмами.

Материалами исследования служили участки кожи в месте введения вакцины BCG и регионарные лимфатические узлы 18 детей, погибших от различных нетуберкулезных заболеваний в разные сроки после вакцинации BCG (от двух недель до 11 лет).

На основании анамнестических данных было установлено, что никто из детей не был ревакцинирован и вакцинный процесс протекал у них без осложнений. Материал подвергали микробиологическому и параллельному патоморфологическому исследованиям, а также повторным биологическим пассажам на чувствительных к ТБ инфекции животных. Исследование позволило установить, что микобактерии вакцины BCG, введенные в организм детей при вакцинации, подвергаются интенсивной последовательной L-трансформации в нестабильные и условно стабильные L-формы вакцины BCG (рис. 2).

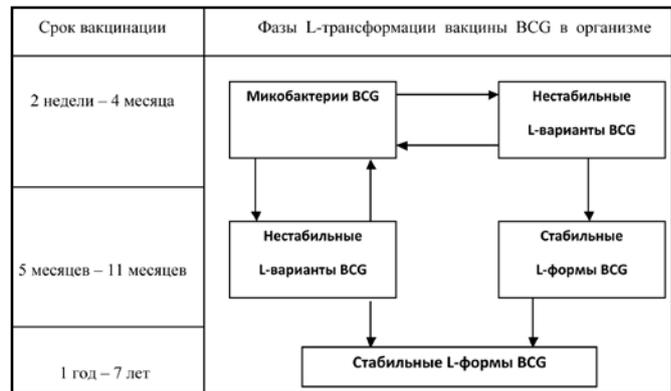


Рис. 2. L-трансформация вакцины BCG в организме вакцинированных детей

Уже через две недели после вакцинации на месте введения вакцины и в регионарных лимфатических узлах наряду с бактериальными формами вакцины BCG обнаруживали и их L-формы (в большинстве своем нестабильные). Это самые начальные этапы L-трансформации, в которую вовлекались на ранних сроках только отдельные микробные особи, тогда как остальная часть популяции продолжала вегетировать в бактериальной форме. По мере увеличения срока с момента вакцинации процесс L-трансформации постепенно углублялся. Уже с пятого месяца после вакцинации бактериальные формы *M. bovis BCG* не выявляли, но в большом количестве обнаруживали нестабильные и стабильные L-формы BCG. Спустя один год (и до семи лет) в поствакцинальных рубчиках выявляли только условно стабильные формы *M. bovis BCG*, которые активно участвовали в поддержании определенной степени напряженности иммунитета.

При развитии послевакцинальных лимфаденитов имело место персистирование именно исходных внутривакцинально введенных бактериальных форм вакцины BCG в сочетании с нестабильными L-вариантами BCG или вегетирование только нестабильных L-форм BCG, которые в организме детей с низкой общей резистентностью не трансформировались в условно стабильные L-формы вплоть до трех–пяти лет после вакцинации (рис. 3 и 4). Таким образом, задержка L-трансформации в организме и торможение процесса перехода L-форм в стабильные варианты свидетельствуют о низкой общей резистентности

организма, о возможности близкой потенциальной опасности реактивации ОТИ и развития у вакцинированных детей послевакцинных лимфаденитов [36, 47].

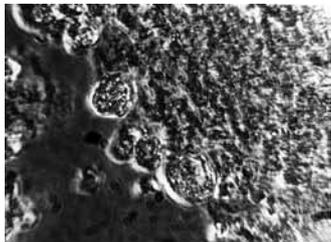


Рис. 3. Микроколония *M.bovis* BCG

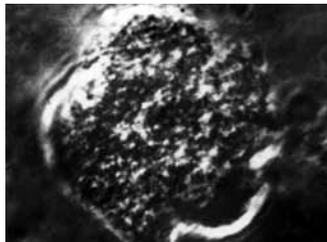


Рис. 4. Гигантский шар *M.bovis* BCG.

Нативные препараты, фазовый контраст; 900х..

На примере вакцины BCG было установлено, что организм человека является мощным L-трансформирующим агентом и может индуцировать без дополнительного привлечения каких бы то ни было L-индуцирующих факторов любую известную форму изменчивости микобактерий, вплоть до стабильных L-форм с их стойко наследственно закрепленными новыми признаками.

Эти данные были оценены как научное открытие, зарегистрированное в 1976 г. за № 180 Государственным Комитетом по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР, формула которого гласит: «Установлено неизвестное ранее явление трансформации микобактерий BCG в организме вакцинированных детей в L-формы микобактерий BCG, способные длительно персистировать в организме вакцинированных и вызывать клеточные реакции иммунитета, присущие вакцине BCG, а при различных неблагоприятных для макроорганизма условиях быть этиологическим фактором хронического вакцинального лимфаденита» (авторы: Н.А. Шмелев, И.Р. Дорожкова, З.С. Земскова) [68].

### L-трансформация *M. tuberculosis* в организме больных легочными формами туберкулеза

Разработанные микробиологические и патоморфологические методы исследования измененных персистирующих форм возбудителя ТБ и их роли в патологии позволили провести аналогию с патогенетическими механизмами длительного латентного течения туберкулезной инфекции в макроорганизме, что способствовало переносу поисковых исследований в клинику и химиотерапию ТБ. На протяжении ряда лет в Центральном НИИ туберкулеза Минздрава СССР под руководством М.А. Карачунского, совместно с сотрудниками микробиологической и патоморфологической лабораторий, проведена серия исследований, в которых изучены частота обнаружения и динамика выделения L-форм МБТ, особенности клинического течения, эффективности лечения и морфологических проявлений при различных формах туберкулезного процесса. В частности, были исследованы:

- частота и особенности реактивации ТБ легких после длительной химиотерапии [4];
- динамика выявления и клиническое значение L-форм микобактерий у больных впервые выявленным деструктивным ТБ легких [6, 29, 37, 63];
- динамика выделения и клиническое значение L-форм МБТ у больных хроническим деструктивным ТБ [1];
- течение и исходы ТБ легких у подростков в зависимости от особенностей бактериовыделения [6];
- особенности клинических проявлений и течения ограниченных недеструктивных форм ТБ легких при выделении L-форм МБТ [16, 17];
- значение L-форм возбудителя в клинике ТБ у лиц пожилого и старческого возраста [42, 43, 44];
- клинические и морфологические особенности туберкулем легких при L-трансформации МБТ [30, 48];
- эффективность хирургического лечения эмпием плевры ТБ этиологии в зависимости от этиологического фактора «стерильных» эмпием [11, 31];
- особенности клинической симптоматики и морфологических проявлений ТБ периферических лимфатических узлов, связанного с L-формами МБТ [13, 38];
- роль L-форм МБТ при туберкулезном менингите у детей и у взрослых [14, 15, 41];
- влияние рифампицина в сочетании с другими химиопрепаратами на динамику бактериовыделения у впервые выявленных больных деструктивным ТБ легких [50];
- заболеваемость в очагах туберкулезной инфекции при различных вариантах бактериовыделения [51, 64];
- околозубные очаги при хронических формах периодонтита как резервуар туберкулезной инфекции [2] и др.

Полученные сведения позволили провести аналогию с патогенетическими механизмами длительного латентного течения ТБ и подтвердить ранее неизвестное явление длительной персистенции возбудителя в ОТИ. Как известно, L-формам придается особое значение в патологии человека и животных в связи с их способностью длительно существовать в макроорганизме и реверсировать в исходный вид с восстановлением свойственной ему вирулентности.

Таким образом, было установлено наличие закономерной L-трансформации и персистенции L-форм МБТ в организме и у практически здоровых спонтанно инфицированных людей, и у леченых больных при сохранении этими формами патогенности и способности к реверсии в исходную бактериальную культуру *M. tuberculosis*.

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 (руководителю работы), И.Р. Дорожкойвой, З.С. Земсковой и группе сотрудников кафедры микробиологии Первого Московского медицинского института им. И.М.Сеченова присуждена Государственная премия СССР по науке.

### **L-трансформация *M. tuberculosis* при реактивации туберкулеза в ОТИ**

В современных условиях выраженного снижения резистентности макроорганизма и широкого распространения заболеваний, вызывающих иммуносупрессию, в первую очередь – ВИЧ-инфекции, создаются особо благоприятные условия для реактивации инфекции, персистирующей в ОТИ. Среди причин, объясняющих это явление, ведущую роль играет существующий в обществе значительный резервуар персистирующей скрытой ТБ инфекции, наличие которой обусловлено, с одной стороны, недостаточной эффективностью микробиологического выявления бактериовыделителей, а с другой – наличием в обществе большого числа лиц с ОТИ. Естественно предположить, что состав и биологические особенности вегетирующей в ОТИ микобактериальной популяции являются основными факторами, определяющими степень стабильности ОТИ и опасность возникновения реактивации специфического процесса.

В этом отношении весьма показательны данные диссертационного исследования В.Н. Круду [45, 46], в котором, при стандартном бактериологическом обследовании состоявших на учете в VIIA и VIIБ группах диспансерного наблюдения, было установлено наличие у этой категории значительного резервуара туберкулезной инфекции: возбудитель ТБ был обнаружен у 214 (9%) обследованных. При этом использование метода выделения L-форм позволило повысить выявляемость возбудителя в 3,7 раза по сравнению с общепринятыми методами. Истинными бактериовыделителями, в классическом общепринятом понимании (т.е. выделявшими классические бактериальные формы возбудителя), оказались только 46 чел. Остальные 168 чел. (т.е. почти в четыре раза больше) можно было отнести к скрытым бактериовыделителям, т.к. у них были обнаружены только L-трансформированные формы МБТ, не выявляемые при рутинных бактериологических исследованиях, проводимых повсеместно в противотуберкулезных учреждениях.

Понятно, что обнаружение в патологическом материале от лиц с ОТИ в легких L-форм МБТ, склонных к реверсии, является важным признаком, указывающим на высокую потенциальную опасность реактивации специфического процесса, на что уже в 1992 г. обратили внимание В.Н. Круду и И.Р. Дорожкова в статье «Определение степени риска реактивации ОТИ по состоянию микобактериальной популяции» Эти наблюдения заслуживают особого внимания в свете защищенной в том же 1992 г. докторской диссертации В.В. Муратова «Заболеваемость в

очагах туберкулезной инфекции при различных вариантах бактериовыделения» [51] и статьи А.Г. Хоменко, В.В. Муратова «Эпидемиологическая опасность очагов туберкулезной инфекции с наличием лиц, выделяющих L-формы микобактерий туберкулеза» [64]. Именно эти исследователи впервые обратили внимание на эпидемическую роль L-форм МБТ.

Естественный патоморфоз ответных туберкулезных изменений протекает по неспецифическому пути; степень неспецифических реакций зависит от глубины изменчивости персистирующего возбудителя, вирулентные свойства которого снижаются, но сохраняется специфическая патогенность и приобретает способность вызывать неспецифические реакции у здоровых лиц (как первое проявление ослабления защитных сил организма и перехода возбудителя в опасное состояние готовности к реверсии). Реактивация ОТИ обусловлена двумя основными показателями снижения общей резистентности макроорганизма: а) усилением дистрофических изменений в соединительной ткани, особенно повышением проницаемости гистогематических барьеров и б) торможением трансформации МБТ в их L-формы, задержкой стабилизации и персистенцией в ОТИ вирулентных типичных МБТ, вирулентных измененных бактериальных форм и вирулентных нестабильных L-вариантов с их способностью к реверсии в исходные микобактерии.

Ранней фазой реактивации ТБ у лиц с ОТИ является возникновение неспецифической волнообразно протекающей «летучей» пневмонии, обусловленной размножением и подготовкой к реверсии длительно переживающих в организме L-вариантов измененных МБТ. Это положение красноречиво подтверждено в экспериментах по заражению морских свинок чистыми линиями условно стабильных L-форм МБТ, у которых уже через одни сутки после заражения отмечались лимфоидная инфильтрация и отек межальвеолярных перегородок с развитием через две недели тотальной «летучей» неспецифической пневмонии, сопровождавшейся экссудативным или продуктивным плевритом. На протяжении последующих полутора–двух недель пневмония подвергалась самопроизвольному рассасыванию. На протяжении 11 недель наблюдения такие вспышки остро прогрессирующей пневмонии наблюдали повторно шесть раз. В более поздние сроки развития процесса появлялись признаки хронизации пневмонии и все более и более выраженными становились проявления прогрессирующего диссеминированного ТБ. Эти данные впоследствии были подтверждены В.Н. Круду, И.Р. Дорожкойвой, З.С.Земсковой [19, 32, 35,45, 46, 54, 55] и др.

А.С. Свистунова в докторской диссертации [57, 58] показала, что из 666 лиц с хроническими болезнями органов дыхания и других систем и ОТИ в легких, целенаправленно обследованных на наличие туберкулезной инфекции, у 24,3% торпидное волнообразное течение воспалительного процесса обусловлено

размножением в ослабленном организме L-трансформированных форм возбудителя и их неполной реверсией в вирулентные бактериальные формы. Длительные обострения хронических неспецифических заболеваний органов дыхания являются маской ранней фазы реактивации ТБ.

Высказана гипотеза, что L-формы, сохраняющие специфическую патогенность, приобретающие аллергические свойства и выраженную способность проникать через гистогематический барьер, играют ведущую роль в развитии гематогенной диссеминации на фоне скрытого течения инфекции, а также принимают участие в развитии аллергических осложнений разной степени выраженности: неспецифического альвеолита, неспецифического генерализованного васкулита, гломерулонефрита и др. [34, 87, 88, 89]

Более частое обнаружение и меньшая стабильность L-форм в ОТИ у лиц старше 60 лет могут быть одной из причин более высокого процента заболеваемости ТБ указанного контингента населения [43, 44].

Полученные сведения позволили провести аналогию с патогенетическими механизмами столь загадочного для многих исследователей длительного латентного течения ТБ и многократно подтвердить ранее неизвестное явление длительного персистирования возбудителя в ОТИ и в любых поражениях туберкулезной этиологии. Известно и неоднократно подтверждено, что L-формы имеют особое значение в патологии человека и животных в связи с их способностью длительно существовать в макроорганизме и реверсировать в исходный вид с восстановлением свойственной ему вирулентности.

Суммарные результаты проведенных клинико-бактериологических и параллельных патоморфологических исследований, перечисленных выше, на большом материале наглядно подтверждают эти заключения (табл.)

Таблица. Состав микобактериальной популяции на разных фазах течения туберкулеза

Фаза течения туберкулеза	К-во обследованных больных (абс.)	Состав микобактериальной популяции (%)			
		МБТ+ L-	МБТ+ L+	МБТ- L+	МБТ- L-
<b>Активный процесс</b>	1400	41,5	21,3	19,2	18,0
обнаружение МБТ		62,8			
обнаружение L-форм			40,5		
<b>Затихающий процесс и регрессия</b>	496	–	1,2	67,4	30,2
обнаружение МБТ		1,2			
обнаружение L-форм			68,6		

Как следует из таблицы, при активном течении процесса в составе микобактериальной популяции (МБП) соотношение МБТ и L-форм составило 62,8% к 40,5%, тогда как при затиха-

ющем процессе и развитии состояния регрессии это соотношение существенно изменялось, демонстрируя почти полное отсутствие выделения жизнеспособных МБТ, большая часть которых через этап формирования нестабильных L-форм в период затихающей активности специфического процесса к моменту клинически выраженной регрессии перешла в состояние стабильных L-форм (68,6%).

Изучение патогенетических механизмов течения инфекции и состояния МБП в различные фазы заболевания позволили провести аналогию с патогенетическими механизмами длительного скрытого персистирования возбудителя в ОТИ в виде стабильных L-форм при сохранении ими способности поэтапно реверсировать в нестабильные, а затем (в зависимости от иммунобиологического состояния) и в вирулентные бактериальные формы.

Более наглядное представление о состоянии микобактериальной популяции в различные фазы течения туберкулезного процесса позволяет составить рис. 5.

Приведенный рисунок особенно наглядно демонстрирует возможность и последовательность попеременного или одновременного существования возбудителя в бактериальной и/или L-форме, которые выявляют буквально на каждом этапе развития туберкулезной инфекции.

Необходимо отметить, что в данной статье представлены далеко не все проведенные в последние годы исследования по изучению широкой изменчивости возбудителя ТБ и клинических проявлений его чрезвычайно широкой и многообразной изменчивости: в Центральном НИИ туберкулеза РАМН выполнены докторские диссертации по изучению фильтрующихся (В.И. Гольшевская [18]) и зернистых (С.Г. Сафонова, [56]) форм *M. tuberculosis*; в г. Санкт-Петербурге проводят разносторонние исследования по изучению роли L-форм при внелегочных формах ТБ, когда эти формы, по данным Б.И.Вишневого (1999), выделяют в 2,5 раза чаще, чем при ТБ легких; в 2000 г. защищена докторская диссертация Е.Б. Вишневской «Разработка и применение молекулярно-генетических методов для идентификации микобактерий-возбудителей заболеваний человека» [12], в которой с помощью молекулярно-генетических методов установлено, что 85% выделенных от больных внелегочным ТБ L-форм, относятся к микобактериям комплекса *M. tuberculosis*.

За прошедший период выполнен ряд методически важных исследований: так, И.В. Коваленко разработан и прошел клиническую апробацию в Центральном НИИ туберкулеза РАМН метод экспресс-индикации и иммунофлюоресцентный метод выявления и идентификации L-форм МБТ [39, 40], в МНПЦ борьбы с туберкулезом при выполнении кандидатской диссертации М.В. Бадлеевой [5] разработан метод молекулярно-генетической диагностики L-форм МБТ и в 2003 г. получен патент № 2263149 «Средство для определения лекарственной

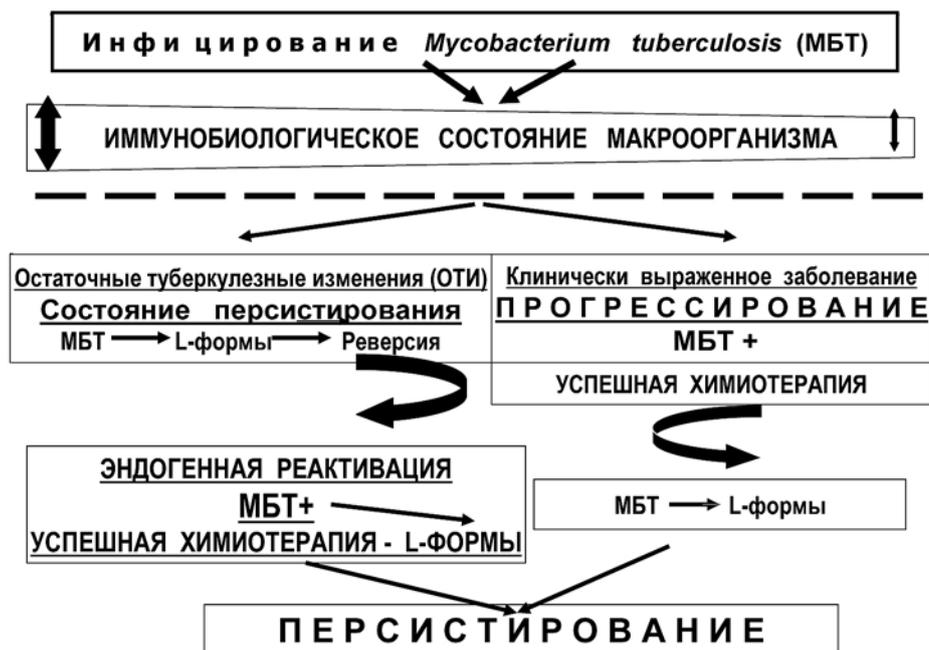


Рис. 5. Состояние микобактериальной популяции в различные фазы течения туберкулезного процесса.

чувствительности L-форм микобактерий туберкулеза к рифампицину» и т.д.

В заключение следует отметить, что возможность попеременного или одновременного существования возбудителя в бактериальной и/или L-форме не только значительно затрудняет диагностику, но и влияет на развитие эпидемического процесса, создавая ложное впечатление об абацелировании источников выделения и стерилизации очагов инфекции.

Таким образом, основной практический вывод всех работ заключается в том, что в современной клинике ТБ нельзя ограничиваться общепринятыми бактериологическими методами исследования, которые позволяют обнаруживать возбудитель только в его неизменной бактериальной форме. Совершен-

но ясно, что результаты бактериологических исследований, рассчитанных на выявление только бактериальных форм возбудителя, не могут служить основанием для исключения туберкулезной инфекции и должны дополняться данными, полученными специальными методами, которые направлены на выявление L-форм микобактерий. Последние, как известно, являются второй – безоговорочно признанной и закономерно существующей у всех возбудителей инфекционных заболеваний [52] – формой существования возбудителя при разных клинических проявлениях многоликого туберкулезного процесса, а также основной формой персистенции микобактерий.

#### Литература

1. Абдуллаева Э.Т. Динамика выделения и клиническое значение L-форм микобактерий туберкулеза у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 1984. – 18 с.
2. Авдонина Л.И. Околозубные очаги при хронических формах периодонтита как резервуар туберкулезной инфекции: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – М., 1992. – 34 с.
3. Авербах М.М., Занкисова И.Г., Левин В.Р. и др. Туберкулез и ритмы // Цикличность процессов у больных туберкулезом и другими заболеваниями. – М., 1973. – С.11-15.
4. Асамбаев А.А. Частота и особенности реактивации туберкулеза легких после длительной химиотерапии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 1969.
5. Бадлеева М.В. Лекарственная чувствительность микобактериальной популяции у впервые диагностированных больных туберкулезом легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 21 с.
6. Бадретдинова И.А. Течение и исходы туберкулеза легких у подростков в зависимости от особенностей бактериовыделения: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 1985. – 25 с.
7. Балта Ю.Е. Динамика выявления и клиническое значение L-форм микобактерий у больных впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 1980. – 18 с.
8. Бирон М.Г. Характер и значение посттуберкулезных изменений у больных некоторыми тяжелыми общесоматическими заболеваниями (клинико-рентгено-морфологическое и микробиологическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1988. – 22 с.

9. Богородская Е.М. Закономерности эпидемического процесса // *Фтизиатрия: нац. рук.-во. / под ред. М.И. Перельмана.* – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – Гл. 8. – С. 113–119.
10. Богородская Е.М., Шилова М.В. Эпидемиология туберкулеза в России // *Фтизиатрия: нац. рук. / под ред. М.И. Перельмана.* – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – Гл. 11. – С. 130 – 137.
11. Бозуш Л.К., Дорожкова И.Р., Карачунский М.А., Жангиреев А.А. L-формы микобактерий туберкулеза при хронических эмпиемах плевры туберкулезной этиологии // *Пробл. туберкулеза.* – 1981. – № 12. – С. 9-23.
12. Вишневецкая Е.Б. Разработка и применение молекулярно-генетических методов для идентификации микобактерий-возбудителей заболеваний человека: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2000. – 38 с.
13. Гаджиев Г.С. Особенности клинической симптоматики и морфологических проявлений туберкулеза периферических лимфатических узлов, связанного с L-формами микобактерий туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1983. – 20 с.
14. Гаджиев Г.С. Роль L-форм микобактерий туберкулеза при туберкулезном менингите у детей и у взрослых: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 23 с.
15. Гаджиев Г.С., Инсанов А.Б., Карачунский М.А. и др. Клиническая симптоматика и течение туберкулезного менингита у детей при выделении из спинномозговой жидкости L-форм возбудителя // *Пробл. туберкулеза.* – 1990. – № 9. – С. 43-46.
16. Гамзаева Н.Ф. Особенности клинических проявлений и течения ограниченных неструктивных форм туберкулеза легких при выделении L-форм микобактерий туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1987. – 22 с.
17. Гамзаева Н.Ф., Дорожкова И.Р., Карачунский М.А. Выделение L-форм микобактерий как прогностический фактор рецидивов и обострений туберкулеза у больных с большими ОТИ в легких // 7-я Республ. конф. фтизиатров: Материалы. – Рига, 1987. – С. 22-23.
18. Голышевская В.И. Изменчивость микобактериальной популяции в процессе лечения экспериментального деструктивного туберкулеза легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1984. – 41 с.
19. Дорожкова И.Р. Формы персистенции микобактерий туберкулеза в организме человека: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1974. – 418 с.
20. Дорожкова И.Р. Формы персистенции микобактерий ВСГ в организме вакцинированных детей // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 1974. – № 3. – С. 67-72.
21. Дорожкова И.Р., Волк А.В. Частота индукции L-форм микобактерий туберкулеза под влиянием цикloserина и его сочетаний с другими препаратами // *Антибиотики.* – 1972. – № 9. – С. 838-843.
22. Дорожкова И.Р., Волк А.В. ДГС как фактор индукции L-форм микобактерий туберкулеза // *Антибиотики.* – 1972. – № 10. – С. 915-922.
23. Дорожкова И.Р., Волк А.В. Индукция L-форм микобактерий туберкулеза под влиянием этионамида, этамбутола и их сочетаний с некоторыми антибиотиками и туберкулостатическими препаратами // *Антибиотики.* – 1973. – № 2. – С. 144-148.
24. Дорожкова И.Р., Волк А.В. О способности рифампицина и его комбинаций с другими препаратами вызывать образование L-форм микобактерий туберкулеза // *Антибиотики.* – 1973. – № 8. – С. 706-710.
25. Дорожкова И.Р., Волк А.В. Фазы морфогенеза L-форм микобактерий туберкулеза, полученных под влиянием различных антибиотиков и туберкулостатических препаратов // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 1973. – № 11. – С. 11-18.
26. Дорожкова И.Р., Земскова З.С. Формы персистенции микобактерий туберкулеза в организме практически здоровых в отношении туберкулеза людей // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 1973. – № 1. – С. 115-119.
27. Дорожкова И.Р., Земскова З.С. Персистирующие формы туберкулезных микобактерий // *Труды ЦНИИ туберкулеза Минздрава СССР.* – М., 1973. – Т. 29. – С. 82-91.
28. Дорожкова И.Р., Земскова З.С., Крудю В.Н., Кочеткова Е.Я. Эндогенная реактивация туберкулеза как результат реверсии персистирующих L-форм микобактерий // *Пробл. туберкулеза.* – 1995. – № 3. – С. 43-46.
29. Дорожкова И.Р., Карачунский М.А., Балта Ю.Е. Современные представления об изменчивости возбудителя туберкулеза и ее значении в клинике // *Труды ЦНИИ туберкулеза Минздрава СССР.* – М., 1983. – Т. 36. – С. 11-17.
30. Дорожкова И.Р., Карачунский М.А., Кязимова Л.Г. Характеристика микобактериальной популяции, вегетирующей в туберкулемах легких // *Пробл. туберкулеза.* – 1987. – № 4. – С. 46-50.
31. Жангиреев А.А. Эффективность хирургического лечения эмпием плевры туберкулезной этиологии в зависимости от характера микрофлоры: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1981. – 18 с.
32. Земскова З.С. Патоморфология туберкулезной инфекции при длительном персистировании измененных форм возбудителя: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1976. – 350 с.
33. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Персистирующие формы туберкулезных микобактерий // *Труды ЦНИИ туберкулеза Минздрава СССР.* – Т. 19. – М., 1973. – С. 82-91.
34. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Значение L-форм микобактерий туберкулеза в аллергических реакциях организма // *Труды ЦНИИ туберкулеза Минздрава СССР.* – Т. 20. – М., 1976. – С. 161-163.
35. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция. – М.: Медицина, 1984. – 220 с.
36. Земскова З.С., Дорожкова И.Р., Кушникова Н.Д. К патогенезу хронических лимфаденитов у детей после внутрикожной вакцинации ВСГ // *Педиатрия.* – 1976. – № 9. – С. 71-77.
37. Карачунский М.А., Балта Ю.Е. Особенности качественных изменений микобактериальной популяции у больных впервые выявленным и хроническим туберкулезом легких // Совместная научн. сессия ЦНИИ туберкулеза Минздрава СССР и Киргизского НИИ туберкулеза: Тезисы докладов. – Фрунзе, 1980. – С. 134-135.
38. Карачунский М.А., Дорожкова И.Р., Гаджиев Г.С. Клинико-бактериологическая характеристика туберкулеза периферических лимфатических узлов // *Пробл. туберкулеза.* – 1984. – № 7. – С. 56-59.

39. Коваленко И.В. Экспресс-индикация и идентификация L-форм микобактерий методом иммунофлюоресценции: метод. рекомендации. – Минск, 1981. – 15 с.
40. Коваленко И.В. Иммунофлюоресцентный метод выявления L-форм микобактерий туберкулеза и его клиническое значение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1983. – 20 с.
41. Кочемасова З.Н. L-формы микобактерий туберкулеза: Дис. ... д-ра мед. наук. – 1970. – 243 с.
42. Кочеткова Е.Я. Значение L-форм возбудителя в клинике туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1988. – 23 с.
43. Кочеткова Е.Я., Дорожкова И.Р., Карачунский М.А. Особенности качественных изменений микобактериальной популяции при лечении больных пожилого и старческого возраста с впервые выявленным туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. – 1990. – № 4. – С. 7-11.
44. Кочеткова Е.Я., Дорожкова И.Р., Карачунский М.А. и др. Выделение L-форм микобактерий туберкулеза как прогностический фактор рецидивов и обострений туберкулеза у больных с большими остаточными туберкулезными изменениями в легких // 7-я Республ. конф. фтизиатров: Материалы. – Рига, 1987. – С. 22-23.
45. Круду В.Н. Характеристика микобактериальной популяции и ее роль в реактивации процесса у лиц с остаточными туберкулезными изменениями в легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1990. – 24 с.
46. Круду В.Н., Дорожкова И.Р. Определение степени риска реактивации ОТИ по состоянию микобактериальной популяции // Пробл. туберкулеза. – 1992. – № 5-6. – С. 45-47.
47. Кушникова Н.Д. Осложнения и необычные реакции у детей и подростков, вакцинированных и ревакцинированных БЦЖ внутрикожным методом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 1975. – 26 с.
48. Кязимова Л.Г. Клинические и морфологические особенности туберкулем легких при L-трансформации микобактерий туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1986. – 24 с.
49. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция // Научные труды. К 70-летию В.И. Литвинова. – М.: МНПЦБТ, 2011. – С. 28-39.
50. Муратов В.В. Влияние рифампицина в сочетании с другими химиопрепаратами на динамику бактериовыделения у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1982. – 21 с.
51. Муратов В.В. Заболеваемость в очагах туберкулезной инфекции при различных вариантах бактериовыделения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 42 с.
52. Перельман, М.И. Учение о туберкулезе // Фтизиатрия: нац. рук. / под ред. М.И. Перельман. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – С. 22 – 29.
53. Прозоровский С.В., Кац Л.Н., Каган Г.Я. L-формы бактерий (механизм образования, структура, роль в патологии) / Акад. мед. наук СССР. – М.: Медицина, 1981. – 240 с.
54. Пузик В.И., Земскова З.С. О патогенезе параспецифических реакций при скрытой туберкулезной инфекции // L-формы бактерий (механизм образования, структура, роль в патологии) / Акад. мед. наук СССР. – М.: Медицина, 1981. – С. 132-133.
55. Салобай Р.Ю. Причины рецидива туберкулеза легких и результаты его профилактики среди угрожаемых контингентов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1987. – 22 с.
56. Сафонова С.Г. Характеристика микобактериальной популяции при саркоидозе: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1999. – 33 с.
57. Свистунова А.С. Реактивация туберкулеза у лиц с хроническими болезнями органов дыхания и других систем: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990. – 47 с.
58. Свистунова А.С., Дорожкова И.Р., Нурушева А.М. и др. Особенности течения туберкулеза органов дыхания, осложненного неспецифической легочной патологией, при выделении L-форм микобактерий туберкулеза // Труды Моск. НИИ туберкулеза. – М., 1986. – Т. 107. – С. 51-55.
59. Соловьева И.П., Дорожкова И.Р., Бирон М.Г. Клинико-анатомическое и микробиологическое исследования остаточных изменений спонтанно излеченного туберкулеза // Пробл. туберкулеза. – 1986. – № 8. – С. 58-61.
60. Тимаков В.Д., Каган Г.Я. Биология L-форм бактерий. – М., 1961. – 235 с.
61. Тимаков В.Д., Каган Г.Я. L-формы бактерий и семейство *Mycoplasmataceae*. – М.: Медицина, 1973. – 392 с.
62. Тогунова А.И. Изменчивость возбудителя туберкулеза // Вопр. туберкулеза. – 1926. – № 4. – С. 11-20.
63. Хоменко А.Г., Карачунский М.А., Дорожкова И.Р. и др. L-трансформация микобактериальной популяции в процессе лечения больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. – 1980. – № 2. – С. 18-23.
64. Хоменко А.Г., Муратов В.В. Эпидемиологическая опасность очагов туберкулезной инфекции с наличием лиц, выделяющих L-формы микобактерий туберкулеза // Пробл. туберкулеза. – 1993. – № 2. – С. 2-5.
65. Цехновицер М.М. Фильтрующийся вирус при туберкулезе // Пробл. туберкулеза. – 1934. – № 9-10. – С. 27-28.
66. Шмелев Н.А., Дорожкова И.Р., Земскова З.С. Формы дремлющей туберкулезной инфекции у старых людей // 9-й Междунар. конгр. геронтологов: Труды. – Киев, 1972. – Т. 3. – С. 165-165.
67. Шмелев Н.А., Дорожкова И.Р., Земскова З.С. Персистирование возбудителя туберкулеза в организме в виде L-форм и их повреждающее действие // Вестн. Акад. мед. наук СССР. – 1976. – № 5. – С. 29-37.
68. Шмелев Н.А., Дорожкова И.Р., Земскова З.С. Явление L-трансформации микобактерий вакцины BCG в организме вакцинированных детей // Комитет по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР. – Научное открытие № 180 от 23.XII.1976 г.
69. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // Clin. Develop. Immunol. – Vol. 2011. – Article ID 814943. – 17 p.
70. Cardona P. New insights on the nature of latent tuberculosis infection and its treatment // Inflamm. Allergy Drug Targets. – 2007. – Vol. 6. – P. 27-39.
71. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection // Infection. – 2009. – Vol. 37. – P. 80-86.
72. Charach P. Cell-wall-defective bacterial variants in human disease // Ann. NY Acad. Sci. – 1970. – Vol. 174. – P. 903-911.

73. Dienes L. L-organisms of Klieneberger and *Streptobacillus moniliformis* // *J. Infect. Dis.* – 1939. – Vol. 65. – P. 24-42.
74. Dienes L. Morphology and reproductive processes of bacteria with defective cell wall // *Microbial protoplasts, spheroplasts and L-forms* / Ed. Guze L.B. – Baltimore, 1968. – P. 2-96.
75. Gupta U.D., Katoch V.M. Understanding the phenomenon of persistence in mycobacterial infections // *Indian J. Lepr.* – 1997. – Vol. 69. – N. 4. – P. 385-393.
76. Klieneberger E. The natural occurrence of pleurapneumoniae-like organisms in apparent symbiosis with *Streptobacillus moniliformis* and other bacteria // *J. Path. Bact.* – 1935. – Vol. 40. – P. 93-105.
77. Klieneberger E. Further studies on *Streptobacillus moniliformis* and its symbionts // *J. Path. & Bact.* – 1936. – Vol. 42. – P. 587-598.
78. Klieneberger-Nobel E. L-forms of bacteria. – NY: Academic Press, 1960. – P. 361-386.
79. Mattman L.H. L-forms isolated from infections // *Microbial protoplasts, spheroplasts and L-forms* / Ed. Guze L.B. – Baltimore, 1968. – P.472-483.
80. Mattman L.H. Cell-wall deficient forms of mycobacteria // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1970. – Vol. 174. – P. 852-862.
81. Mattman L.H., Tunstall L.H., Mathews W.W., Gordon D.L. L-variants in Mycobacteria // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1960. – Vol. 82. – P. 202-212.
82. McDermot W. Microbial persistence // *Yale J. Biol. & Med.* – 1958. – Vol. 30. – P. 257-291.
83. McDermot W. Microbial persistence // *The Harvey lectures.* – Series 63, 1967–1968. – Academicpress, 1969.
84. Parish N.M., Dick J.D., Bishai W.R. Mechanisms of latency in *Mycobacterium tuberculosis* // *Trends in Microbiol.* – 1998. – Vol. 6. – N. 3. – P.107-112.
85. Stewart G.R., Robertson B.D., Young D.B. Tuberculosis: a problem with persistence // *Nature Reviews/ Microbiology.* – 2003. – Vol. 1. – P. 97-105.
86. Wells C.D., Cegielski J.P., Nelson L.J. et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis – the perfect storm // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 196. – N. 1. – P. 86-107.
87. Xalabarder C.P. La biologia de Mycobacteriastuberculosis estudiada con el microscopio electronic // InstitutoAntituberculoso “Francisco Mongas” – Barcelona: Paseo de San Juan, 1953. – 18 p.
88. Xalabarder C.P. El origin de bacilo de Koch (en 60 radiografiaselectronicas). – Barcelona, 1954. – 15 p.
89. Xalabarder C.P. Formas L de Mycobacterias y nefritiscronicas. – Barcelona, 1970. – 33 p.

### Сведения об авторе

**Дорожкова Инна Рафаиловна** – главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д.10

Тел. +7 (499) 268-70-33, факс + 7 (499) 785-20-82