

УДК 576.31:616.21(616.24-002.5:615.015.6)

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ С УЧЕТОМ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРОЦЕССА И ТИПА РЕЗИСТЕНТНОСТИ****И.Ю.Макаров, Е.Н.Жукова***Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,  
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95***РЕЗЮМЕ**

Были изучены морфологические изменения в респираторной системе при лекарственно-устойчивом фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. Исследован материал 90 умерших в возрасте от 25 до 70 лет, 36 из них умерли от фиброзно-кавернозного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью. В контрольной группе находились умершие от туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью. Выявлен ряд особенностей, характеризующих морфологические изменения при лекарственно-устойчивом фиброзно-кавернозном туберкулезе легких, которые проявляются образованием гигантских каверн, значительным увеличением объемной плотности казеозно-некротического компонента, специфическим поражением долевых и сегментарных бронхов в 96% случаев. В лимфатических узлах на фоне выраженного лимфаденита отмечается резкая атрофия лимфоидных фолликулов со снижением количества Т- и В- лимфоцитов, что является морфологическими признаками снижения клеточного иммунитета. Данные изменения наиболее выражены у больных в группах с множественной лекарственной устойчивостью и полирезистентностью при длительности течения заболевания от 1 года до 5 лет.

*Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, легкие, бронхи, лимфатические узлы.*

**SUMMARY****MORPHOLOGICAL FEATURES OF RESPIRATORY SYSTEM UNDER DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN VIEW OF DURATION AND TYPE OF DRUG RESISTANCE****I.Yu.Makarov, E.N.Zhukova***Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,  
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The morphological changes in the respiratory system with drug-resistant fibro-cavernous pulmonary tuberculosis were studied. The material taken from 90 dead patients at the age of 25 to 70 years old, 36 of whom died of fibro-cavernous pulmonary tuberculosis with multidrug resistance, were examined. Those who died of fibro-cavernous tuberculosis with drug sensitivity became the control group. A number of features that characterize the morphological changes in the drug-resistant fibro-cavernous pulmonary tuberculosis were found out. They are revealed through the formation of

giant caverns, significant increase in the volume density of caseous necrotic component, specific lesion of lobar and segmental bronchi in 96% of cases. In lymph nodes against hyperplasia of lymphoid tissue there is a dramatic atrophy of lymphoid follicles with the reduced number of T and B lymphocytes, which is a reduction of morphological features of cellular immunity. These changes are most conspicuous in groups with multidrug-resistance and multi-resistance at the duration of the disease from 1 to 5 years.

*Key words: tuberculosis, drug resistance, the lungs, bronchi, lymph nodes.*

Сегодня туберкулез повсеместно имеет отчетливую тенденцию к распространению. В течение многих лет смертность от туберкулеза остается серьезной проблемой для современного здравоохранения, что обусловлено увеличением его удельного веса в структуре заболеваемости и смертности населения не только в Российской Федерации, но и во всем мире [2, 3, 4]. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Амурской области, как и в России, остается напряженной. Это обусловлено тем, что за несколько лет изменилось клинико-морфологическое течение процесса: стал доминировать казеозный вариант воспаления, регистрируются острые, быстро прогрессирующие формы с лекарственной устойчивостью возбудителя, увеличивается смертность во всех группах населения, но в большей степени среди лиц мужского пола, трудоспособного возраста [5, 6]. Устойчивость микобактерий туберкулеза, по меньшей мере, к изониазиду и рифампицину, рассматривается как множественная лекарственная устойчивость (МЛУ). Заболевание, вызванное данными штаммами микобактерий туберкулеза трудно поддается лечению, характеризуется быстрым развитием и генерализацией процесса, имеет распространенный характер с преобладанием альтеративно-экссудативного компонента, сочетаясь с выраженным иммунодефицитом [1].

Эпидемиологическое значение больных с МЛУ заключается в том, что они представляют опасный источник инфекции, в значительной мере определяя уровень инвалидности и смертности [9]. В подавляющем большинстве случаев среди распространенных форм туберкулеза выявлена острейшая фаза прогрессирования процесса с преобладанием экссудативно-некротических проявлений реакции гиперчувствительности немедленного типа. При этом специфическая гранулематозная реакция выражена минимально, либо отсутствует полностью [5, 7, 8]. В данной ситуации важное значение приобретает характеристика как клеточных, так и тканевых реакций не только в очаге ту-

беркулезного воспаления, но и в окружающей его бронхолегочной ткани, что значительно облегчит патоморфологическую диагностику лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Цель исследования: на аутопсийном материале провести системную морфологическую оценку изменений в бронхолегочном аппарате и внутригрудных лимфатических узлах у больных, умерших от туберкулеза легких, выделявших лекарственно-чувствительные и устойчивые к противотуберкулезным препаратам бактерии.

### Материалы и методы исследования

Аутопсийный материал охватывает 105 больных, умерших от фиброзно-кавернозного туберкулеза легких в лечебных учреждениях г. Благовещенска. Проведению аутопсий предшествовал подробный анализ историй болезни умерших (изучение анамнеза заболевания, клиники, частоты обострения, бактериологических исследований и способов антибактериальной терапии).

Среди умерших преобладали лица трудоспособного возраста ( $45,86 \pm 11,7$  лет). 90 человек были разделены на группы в зависимости от длительности туберкулезного процесса (от 1 года до 5 лет, и более 5 лет), и типа лекарственной устойчивости возбудителя: 1 группу (монорезистентность) составили 20 больных; 2 группу (полирезистентность) – 34 больных; 3 группу (МЛУ, или мультирезистентность) – 36 больных. Контрольной группой служили 15 человек, умерших от туберкулеза легких с сохраненной лекарственной чувствительностью.

Определение лекарственной чувствительности микобактерий проводилось прижизненно методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена. Больные при жизни получали стандартные схемы лечения с использованием основных противотуберкулезных препаратов.

При макроскопическом исследовании определяли характер и распространенность поражения легочной ткани, бронхиального дерева, внутригрудных лимфатических узлов.

Объектами гистологического исследования служили ткань легких, бронхиального дерева, внутригрудных лимфатических узлов. Исследуемый материал был фиксирован в 10% нейтральном формалине, обезвожен в спиртах восходящей крепости и залит в парафин по стандартной методике. Морфометрический анализ выполнен на гистологических срезах толщиной 5 мкм. Обзорно парафиновые срезы окрашены гематоксилином и эозином. Для морфометрического исследования получали кусочки легочной ткани из зон деструкции, активного воспаления, стенок легочных каверн с качественным и количественным определением клеточного состава. При изучении бронхиального дерева определяли количество перибронхиальных очагов отсевов, объемную плотность казеозно-некротического компонента, воспалительного инфильтрата в стенке бронха. В лимфатических узлах с помощью тест-линейки с равноудаленными точками нулевой толщины высчитывали

удельную площадь, занимаемую фолликулами, диаметр фолликулов, ширину Т-зон, количество лимфоцитов Т- и В-зон на  $1000 \text{ мкм}^2$ . Для достижения данных целей был использован научно-исследовательский микроскоп с фотонасадкой, окуляр-микрометр и окулярная сетка для цитологических исследований со 100 и 25 равноудаленными точками нулевой толщины, автоматическая цифровая система и программное обеспечение для цифровой микроскопии Vision Morpho. Все цифровые данные подвергнуты статистической компьютерной обработке с использованием программ Microsoft Office Excel и Statistika.

### Результаты исследования и их обсуждение

При изучении зависимости между характером лекарственной резистентности и длительностью течения прогрессирующего деструктивного туберкулеза были выявлены определенные закономерности. Среди умерших от прогрессирующего фиброзно-кавернозного туберкулеза только в 15 наблюдениях определялась чувствительность микобактерий туберкулеза ко всем противотуберкулезным препаратам.

У умерших больных во всех группах патологический процесс в легких носил распространенный характер. Лёгкие на ощупь резко плотной консистенции, на разрезе ткань безвоздушная, на всём протяжении разнокалиберные толстостенные каверны с тенденцией к слиянию, в просвете последних гнойные массы зеленовато-жёлтого цвета. В средней и нижних долях лёгких ткань лёгкого маловоздушна, с выраженным периваскулярным склерозом, многочисленными фокусами казеозного некроза жёлто-серого цвета. Отмечаются отдельные участки лёгких с повышенной воздушностью. В 87,3% у умерших от лекарственно-устойчивого туберкулеза с МЛУ преобладали каверны более 4 см с казеозно-некротическим содержимым, со стертой признаками воспаления и отсутствием четкой гранулематозной реакции вокруг полостей распада

Гистологически стенка каверн состояла из трех слоев: казеозно-некротического, грануляционного и фиброзного. В группах больных с полирезистентностью и МЛУ с длительностью туберкулезного процесса от 1 до 5 лет объемная плотность казеозно-некротического компонента в 2 раза превышала данный показатель в группе контроля, соединительно-тканый компонент не имел статистически значимого отличия, а объемная плотность лимфоидной инфильтрации была значительно выше в контрольной группе (табл. 1).

Хроническому воспалению воздушной паренхимы легких при туберкулезе сопутствует как специфическое так и неспецифическое поражение бронхиального дерева, на что давно обращают внимание отечественные исследователи [1].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в воспалительный процесс вовлекается все бронхиальное дерево. Вместе с тем необходимо учитывать, что у больных с МЛУ и полирезистентностью с длительностью течения заболевания от 1 до 5 лет в бронхах встречаются как острые, так и затухающие

воспалительные процессы, что указывает в первую очередь на индивидуальную иммунологическую реактивность. Заслуживает внимания и то, что с уменьшением калибра бронхов снижается и устойчивость бронхиальной стенки к инфекции. Из-за тесных ана-

томо-функциональных связей мелких бронхиол с респираторным отделом легкого, туберкулезный процесс в них легко распространяется на прилежащую паренхиму [3].

Таблица 1

**Морфометрические показатели легких у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом (M±m)**

Показатели	Контроль	Монорезистентность	Полирезистентность	Мультирезистентность
Казеозный центр	15,14±1,04	39,84±0,44 p>0,05; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001	37,41±0,14 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	57,67±0,92 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
Зона лимфоидной инфильтрации	29,09±0,09	26,49±0,13 p>0,05; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001	27,01±0,06 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001	17,84±0,67 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
Соединительнотканый слой	34,29±0,37	32,22±0,12 p<0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001	26,58±0,12 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001	24,51±0,20 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
Количество макрофагов в поле зрения	15,14±1,04	12,58±0,37 p<0,05; p <sub>2</sub> >0,05; p <sub>3</sub> <0,001	12,12±0,32 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>3</sub> <0,001	6,18±0,27 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001

*Примечание:* здесь и в следующей таблице p – достоверность показателей по отношению к контрольной группе (сохраненная лекарственная чувствительность); p<sub>1</sub> – к группе с монорезистентностью; p<sub>2</sub> – к группе с полирезистентностью; p<sub>3</sub> – к группе с мультирезистентностью.

Во всех группах у умерших больных гистологически выявлялся неспецифический бронхит долевых и сегментарных бронхов, а в 57% случаев специфический процесс распространялся на главные бронхи. Казеозный панбронхит определялся даже в отдалении от крупных, распадающихся казеозных фокусов. В 14% случаев все структуры стенки бронха при этом подвергались деструкции с замещением казеозными массами, обильно инфильтрированными нейтрофильными лейкоцитами.

В крупных бронхах, на фоне неспецифического бронхита отмечались и специфические изменения, особенностью которых была частая локализация в мембранозной части.

У больных с МЛУ в среднем слое бронхиальной стенки и перибронхиально обнаруживали слабую продуктивную реакцию, которая проявлялась в виде хаотично расположенных эпителиоидных клеток по краю некроза (12%) и единичных мелких формирующихся эпителиоидно-клеточных гранул (9%). Данные изменения отмечались в 21% случаев с длительностью туберкулезного процесса от 1 до 5 лет. У больных с монорезистентностью и длительностью туберкулезного процесса более 5 лет на фоне лимфоидной инфильтрации встречались единичные мелкие скопления эпителиоидных клеток. При длительности течения заболевания более 5 лет некротизирующие гранулемы появляются и в собственной пластинке слизистой оболочки крупных бронхов, с распространением в дальнейшем на всю толщу стенки бронха.

Наши исследования показали, что у умерших всех групп, в легких, вне зависимости от длительности течения туберкулеза, прогрессирующее специфиче-

ского процесса происходило преимущественно бронхогенным путем. Встречаются множественные актинозные и лобулярные очаги-отсевы. Казеозные массы в них были пронизаны большим количеством нейтрофильных лейкоцитов, но признаки организации выражены слабо. Очаги казеоза могли сливаться между собой с формированием крупных фокусов деструкции. По периферии отмечались хаотично расположенные единичные эпителиоидные клетки, не формирующие гранулемы, что говорит слабо выраженной продуктивной реакции. В перифокальной области отмечается преобладание экссудативного компонента воспаления на фоне экссудативных и экссудативно-пролиферативных тканевых реакций.

Специфические изменения в стенке бронхов и легочной ткани сопровождаются специфической лимфаденопатией внутригрудных лимфатических узлов на фоне морфологических реакций снижения клеточного иммунитета. Данные сопоставления говорят о сочетании реакций гуморального и клеточного иммунитета для формирования иммунного ответа.

Макроскопически все группы лимфатических узлов были увеличены в размерах, плотные, с очагами казеозного некроза на разрезе. Данные патоморфологические изменения наиболее выражены в группах больных с полирезистентностью и МЛУ с длительностью течения процесса от 1 до 5 лет.

При микроскопическом исследовании лимфатических узлов у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне реактивной гиперплазии отмечается резкое сужение и опустошение Т-зоны с атрофией значительного количества лимфоидных фолликулов (табл. 2). Так, у больных с МЛУ ширина

паракортикальной зоны в два раза меньше, чем в группах с монорезистентностью и сохраненной лекарствен-

ной чувствительностью. Ее граница с корковой зоной часто не определяется.

Таблица 2

**Морфофункциональные показатели лимфатических узлов у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в зависимости от типа лекарственной устойчивости ( $M \pm m$ )**

Показатели	Контроль	Монорезистентность	Полирезистентность	Мультирезистентность
Относительный объем фолликулов, %	5,72±0,14	5,14±0,05 p<0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001	5,59±0,07 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001	2,8±0,09 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
Средний диаметр фолликулов, мкм	298,03±9,9	220,41±2,01 p<0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001	266,01±0,1 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>3</sub> >0,05	201,08±3,44 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
Средняя ширина паракортикальной Т-зоны, мкм	336,87±9,75	321,15±4,85 p>0,05; p <sub>2</sub> <0,05; p <sub>3</sub> <0,001	299,08±7,79 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>3</sub> <0,001	213,44±7,25 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
Количество лимфоцитов Т-зоны на 1000 мкм <sup>2</sup>	23,42±1,74	25,04±1,32 p<0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001	21,34±1,45 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001	19,63±1,09 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
Количество лимфоцитов В-зоны на 1000 мкм <sup>2</sup>	25,54±2,43	25,93±2,15 p<0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001	22,45±2,63 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001	15,04±0,54 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001

Сохранившиеся фолликулы мелкие, их средний диаметр и относительный объем у больных в группах с полирезистентностью и МЛУ с длительностью течения туберкулезного процесса от 1 до 5 лет достоверно меньше, чем в контрольной группе и у больных с монорезистентностью. Вторичные фолликулы отсутствуют.

Выявленные патоморфологические изменения являются признаками подавления клеточного иммунитета при сохранении гуморальных иммунных реакций.

**Заключение**

Все вышеизложенные нами морфологические признаки остро прогрессирующего лекарственно-устойчивого туберкулеза отражают полиморфизм тканевых и клеточных реакций бронхолегочной системы. Выявленные фокусы казеозного некроза с диффузным расположением лимфоцитов и эпителиоидно-клеточной трансформацией по периферии можно отнести к проявлению макрофагальной реакции в условиях нарушенного клеточного иммунитета и сниженной гиперчувствительности замедленного типа.

Таким образом, изученная нами проблема охватывает широкий спектр морфологических изменений респираторной системы при поражении ее туберкулезным процессом, вызванным штаммами лекарственно-устойчивых микобактерий. Среди данных изменений наибольшее значение имеют следующие признаки специфического воспаления: обширность и распространенность казеозного некроза; наличие очагов-отсевов, преимущественно бронхогенного происхождения; деструкция всех слоев бронхиальной стенки с замещением казеозными массами; слабое развитие или полное отсутствие гранулематозной реакции, наличие в лим-

фатических узлах мелких гранулем с распадом.

Установлено, что у больных с МЛУ и полирезистентностью с длительностью течения туберкулезного процесса от 1 до 5 лет данные морфологические изменения выражены более значительно по отношению к больным с сохраненной лекарственной чувствительностью и больным с монорезистентностью с аналогичным периодом заболевания.

Сочетания таких морфологических изменений характеризуются острым быстро прогрессирующим течением туберкулезного процесса с выраженными признаками иммунодефицита.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Воронкова О.В. Этиология и иммунопатогенез туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2006. 38 с.
2. К вопросу о морфологической диагностике лекарственно-устойчивого туберкулеза легких / Ю.Р.Зюзя [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. 2006. №10. С. 56–60.
3. Куковицкая В.В., Свистунова В.П. Диссеминированный туберкулез легких и проблема своевременности выявления туберкулезного процесса // Дальневост. мед. журн. 2008. №4. С. 19–21.
4. Макаров И.Ю., Жукова Е.Н. Патоморфологические особенности бронхиального дерева и легочной ткани при лекарственно-устойчивом туберкулезе // Дальневост. мед. журн. 2013. №1. С. 24–26.
5. Макаров И.Ю. Морфология нарушений эндокринного и иммунного статуса при лекарственно-устойчивом туберкулезе. Благовещенск, 2011. 160 с.
6. Диагностика, клиника и тактика лечения остро-



прогрессирующих форм туберкулеза легких в современных эпидемиологических условиях / А.Г.Хоменко [и др.] // Пробл. туберкулеза. 1999. №1. С.22–27.

7. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. М.: РАМН, 2007. 536 с.

8. Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in children under 15 years / C.Llerena [et al.] // Biomedica. 2010. Vol.30, №3. P.362–370.

9. World Health Organization: Press release WHO/17: Drug-resistant tuberculosis levels ten times higher in Eastern Europe and Central Asia. Geneva, Switzerland: WHO; March 16<sup>th</sup> 2004.

#### REFERENCES

1. Voronkova O. V. *Etiologiya i immunopatogenez tuberkuleza legkikh s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu: avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk* [Etiology and immune pathogenesis of pulmonary tuberculosis with multi-drug resistance: abstract of thesis... PhD of med. sci.]. Tomsk; 2006.

2. Zyuzya Yu.R., Lepekha L.N., Gedymin L.E., Burtseva S.A., Erokhin V.V. *Problemy tuberkuleza I bolezney legkikh* 2006; 10: 56–60.

3. Kukovitskaya V.V., Svistunova V.P. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2008; 4:19–21.

4. Makarov I.Yu., Zhukova E.N. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2013; 1:24–26.

5. Makarov I.Yu. *Morfologiya narusheniy endokrinnoy i immunnogo statusa pri lekarstvenno-ustoychivom tuberkuleze* [Morphology of disorders of endocrine and immune status at drug stable tuberculosis]. Blagoveshchensk; 2011.

6. Khomenko A.G., Mishin V.Yu., Chukanov V.I., Korneev A.A.; Voronina G.A., Vasil'eva I.A. *Problemy tuberkuleza* 1999; 1:22–27.

7. Shkurupiy V.A. *Tuberkuleznyy granulematoz. Tsitofiziologiya i adresnaya terapiya* [Tuberculosis granulomatosis. Cytophysiology and address therapy]. Moscow; 2007.

8. Llerena C., Fadul S.E., Garzón M.C., Mejía G., Orjuela D.L., García L.M., Alvarez H.B., Ruiz F.J. Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in children under 15 years. *Biomedica* 2010; 30(3):362–370.

9. World Health Organization: Press release WHO/17: Drug-resistant tuberculosis levels ten times higher in Eastern Europe and Central Asia. Geneva, Switzerland: WHO; March 16<sup>th</sup> 2004.

Поступила 27.01.2015

Контактная информация

Игорь Юрьевич Макаров,

доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии,  
проректор по лечебной работе,

Амурская государственная медицинская академия,  
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: prorektoragma@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' Yu. Makarov,

MD, PhD, Professor of Department of Pathological Anatomy,

Vice Rector of Medical Work

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: prorektoragma@mail.ru