

УДК 616.24-002.51-091.8

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

© 2011 г. Н.М. Блюм, Д.С. Эсмедляева, О.Т. Титаренко, Б.М. Ариэль

Научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии Росмедтехнологий,
пр. Лиговский, 2/4, г. Санкт-Петербург, 191136,
spbniif_all@mail.ru

Phthisiopulmonology Research Institute
of Russian Medical Technologies,
Ligovsky Ave, 2/4, Saint-Petersburg, 191136,
spbniif_all@mail.ru

Сопоставлены результаты микроскопических и биохимических исследований 219 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в возрасте 17–70 лет. Показано, что фиброзно-кавернозный туберкулез легких – гетерогенная группа, состоящая из больных фиброзно-кавернозным туберкулезом первичного и вторичного генеза. В I группу входят больные первичным туберкулезом, во II группу – больные с реинфектным туберкулезом легких взрослых. Первичный туберкулез может наблюдаться у взрослых с теми же морфофункциональными особенностями, что и у детей, когда имеется достаточная резистентность макроорганизма, ограничивающая рост бактерий в лимфатических узлах.

Ключевые слова: морфология, фиброзно-очаговый туберкулез, генез.

Microscopical and biochemical data in 219 adult patients aged 17–70 with fibrocavous tuberculosis were compared to investigate if it is surely heterogenous group of disease as it was shown by us earlier. The results obtained suggest there were two distinct groups among these patients: one was patients with primary tuberculosis and the other one – with reinfectious, or adult type tuberculosis. Thus adult type tuberculosis may really occur as a primary infection in both adults and children if there is sufficient resistance to limit the growth of bacilli that drain to the hilar lymph nodes.

Keywords: morphology, fibrous-nidal tuberculosis, genesis.

В последние годы много внимания уделяется остро прогрессирующим формам туберкулеза, что не случайно, поскольку именно они, будучи наиболее тяжелыми с клинико-анатомической точки зрения, приводят к развитию серьезных осложнений вследствие грубой деструкции ткани и обширного обсеменения и чаще других завершаются летальным исходом. Речь идет, прежде всего, о прогрессирующем фиброзно-кавернозном туберкулезе легких с той особенностью, что наряду с легкими у таких больных обнаруживаются специфические туберкулезные изменения в бронхо-пульмональных лимфатических узлах, а также распространенные специфические лимфадениты.

Констатация того, что при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких в патологический процесс вовлекаются и лимфатические узлы, звучит явным диссонансом в представлениях о патогенезе туберкулеза. Лимфатические узлы закономерно вовлекаются в патологический процесс при первичном туберкулезе, но никак не при фиброзно-кавернозном, т.е. реинфектном туберкулезе. Следовательно, даже с формально логической точки зрения необходимо разобраться в том, что же представляет собой активно прогрессирующий туберкулез, клинически диагностированный как фиброзно-кавернозный.

Проведенные ранее морфологические исследования позволили убедиться в том, что это сборная по генезу группа иммуноморфологических форм туберкулеза. Наибольшее значение среди них имеют фиброзно-кавернозный туберкулез первичного генеза и собственно фиброзно-кавернозный туберкулез легких [1]. Результаты гистологического и бактериоскопического исследования легких, а также кооперативных взаимоотношений

клеток-эффекторов иммунной системы (при использовании иммуногистохимических и гистохимических методов) дали возможность диагностировать фиброзно-кавернозный туберкулез первичного генеза даже при отсутствии опухолевидных творожисто-некротических лимфаденитов, вырождавшихся в специфические продуктивные поражения регионарных лимфоузлов.

Дифференцированная характеристика первичного туберкулеза легких собственно морфологическими методами осталась бы далеко не исчерпывающей, если бы не была рассмотрена в аспекте функциональной морфологии. Некоторый опыт функционально-морфологического подхода в отношении туберкулеза в патологической анатомии уже накоплен. Функциональная морфология легких успешно изучена В.В. Ерохиным, однако основное внимание уделялось гистохимии и субклеточной патологии респираторного отдела [2]. Были получены новые данные о патогенезе туберкулезного воспаления, позволившие углубиться в сущность ультраструктурных и метаболических изменений легких при изучении операционного, биопсийного и другого патологического материала, используемого для прижизненной диагностики. При этом метаболические нарушения как таковые и в параллели с морфологическими изменениями легких не рассматривались.

Целью нашей работы явилось проведение таких параллелей у больных с клинически диагностированным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Морфологические особенности двух форм фиброзно-кавернозного туберкулеза различного генеза сопоставлены с результатами параллельно проведенного биохимического исследования крови.

Материал и методы исследования

Морфологическому исследованию подверглись резецированные легкие и бронхопульмональные лимфатические узлы 219 больных в возрасте 17–70 лет, оперированных в СПбНИИ фтизиопульмонологии. Мужчин было 138 (средний возраст 37,6 лет), женщин – 81 (средний возраст 32,7 лет). Проводилось макроскопическое исследование удаленных легких, их частей и лимфатических узлов, а также гистологическое исследование с окраской гематоксилином и эозином, по Цилю-Нельсену, выборочно по ван Гизону, альциановым синим. Оценивали степень активности воспалительных изменений в соответствии с ранее разработанными нами критериями [3]. Определяли также характер лимфоидной гиперплазии лимфатических узлов и тип иммунного ответа в соответствии с рекомендациями В.Л. Беянина и Д.Э. Цыплакова [4].

У 80 больных данные морфологического исследования были сопоставлены с результатами биохимического исследования крови. Такие сопоставления проводились отдельно для больных фиброзно-кавернозным туберкулезом первичного генеза (I группа) и вторичного генеза (II группа).

В каждой из этих групп больные оценивались также по традиционным клинко-рентгенологическим критериям с выделением фаз относительной стабилизации и прогрессирования, массивности бактериовыделения и распространенности процесса.

Согласно существующим представлениям о значимости биохимических показателей в характеристике воспалительного процесса, для оценки остроты, активности и тяжести туберкулеза были выбраны следующие методы исследования:

1. Степень выраженности интоксикации оценивали по содержанию веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ).

2. Остроту процесса оценивали по концентрациям альбуминов (А), церулоплазмينا (ЦП), лактоферрина (ЛФ) и активности α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ).

3. Активность и тяжесть процесса анализировали по данным активности аденозиндезаминазы (АДА) и ее изоферментов, а также по показателям протеазно-ингибиторной системы, таким как общая протеолитическая активность (ОПА), активность эластазы, α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) и его функциональных форм.

4. В качестве интегральной характеристики воспалительного процесса использовали концентрацию неоптерина [5].

Результаты гистологического исследования

Общая распространенность воспалительного процесса в легких у больных обеих групп была одинаковой. Как видно из табл. 1, отмечались различия по бактериовыделению, более обильному у больных I группы, и по активности заболевания, о чем можно было судить как по клиническим данным, так и по результатам гистологического исследования. У больных I группы были также более высокие значения СОЭ.

При гистологическом исследовании легких у больных обеих групп обнаруживалось сочетание свежих инфильтративных изменений, творожисто-некротических фокусов различной давности и величины, полостей с толстыми стенками, состоящими из специфической и неспецифической грануляционной ткани, бугорков и распространенных рубцовых изменений.

Последние концентрировались перибронхиально, периваскулярно и перикавитарно и были выражены в различной степени с большим или меньшим количеством грубых коллагеновых волокон, что, очевидно, соответствовало свежим и старым фиброзным изменениям. Наиболее разнообразным по степени выраженности и давности был периваскулярный фиброз, тогда как перибронхиально и перикавитарно преобладали умеренно выраженные и распространенные изменения с преобладанием более давних (за исключением умеренно выраженных перикавитарных изменений с противоположным соотношением свежего и давнего фиброза).

Активность воспалительного процесса колебалась в диапазоне III–IV степеней. Это были ограниченные (III степень) или распространенные воспалительные изменения (IV–V степени) без прогрессирования (III степень) или прогрессирующие (IV–V степени). Последние характеризовались активными воспалительными изменениями в перикавернозной зоне с формированием «свежих» бугорков и очагов катарально-десквамативной (булевской) пневмонии (IV степень активности). При активности максимальной (V степень) в легких имелись, кроме того, очаговые скопления нейтрофильных гранулоцитов и крупных вакуолизированных макрофагов, а также фибриновый эксудат. Как видно из табл. 1, активно прогрессирующие изменения V степени наблюдались у больных I группы в 2 раза чаще, чем у больных II группы.

Исследование бронхопульмональных и бифуркационных лимфатических узлов у больных I группы показало, что их минимальные размеры во всех случаях превышали 1 см, достигая в среднем 2,5 см (максимум – 5 см) в диаметре (табл. 2). У больных II группы увеличение лимфоузлов было не столь велико.

Таблица 1

Клинко-рентгенологические и лабораторные данные больных фиброзно-кавернозным туберкулезом различного генеза, % от общего числа больных соответствующей группы

Группа	Бактериовыделение, число колоний			Активность по клиническим данным		Активность по гистологическим данным (степени)			Величина СОЭ, мм/ч
	Более 100	10–100	Менее 10	Прогрессирование	Стабилизация	III	IV	V	
I	69	15	15	77	23	16	38	22	35 ± 3
II	30	19	50	52	48	6	70	11	12 ± 4

Таблица 2

Размеры бронхо-пульмональных лимфатических узлов и варианты реактивной гиперплазии лимфоидной ткани у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом различного генеза, % от общего числа больных соответствующей группы

Группа	Размер лимфоузлов, см				Вариант гиперплазии	
	Менее 1	1–2	2–3	3–5 и более	Острая	Персистирующая
I	0	32,2	46,4	21,4	10,7	89,3
II	15,8	42,1	31,6	10,5	21,0	79,0

В обеих группах отмечались различные по характеру и остроте гиперпластические процессы неспецифического порядка, которые сочетались со специфическими изменениями исключительно у больных I группы. Так, на фоне реактивной гиперплазии имелись эпителиоидно-клеточные бугорки с гигантскими клетками Лангханса на разных стадиях эволюции: свежие продуктивные, некротизирующиеся, рубцующиеся, а также вполне сформированные рубчики (табл. 2).

У 10,7 % больных I группы отмечалась острая реактивная гиперплазия в виде фолликулярной или паракортикально-фолликулярной гиперплазии, в остальных случаях (89,3 %) имели место персистирующие реактивные гиперплазии. У больных II группы соответствующие показатели составляли 21 и 79 %. Острые гиперплазии отмечались либо при бурной

диссеминации туберкулеза, либо при активном неспецифическом бронхите (табл. 2).

По ряду характерных морфологических признаков у 75 % больных I группы имелся гуморальный тип иммунного ответа, у 21,4 % – смешанного с преобладанием гуморального и только у 1 больного – смешанный с преобладанием клеточного звена. У больных II группы значительно чаще регистрировался клеточный иммунный ответ (у 31,4 %) и смешанный с преобладанием клеточного звена (у 47,4 %) (табл. 3).

Биохимическое исследование крови у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом различного генеза позволило выявить определенные метаболические сдвиги, характеризующие воспалительный процесс в целом и его частные особенности, прежде всего функциональное состояние макрофагов и лейкоцитов, принимающих активное участие в формировании морфологических изменений легких (табл. 4).

Согласно полученным результатам, метаболическая активность этих клеток у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом повышена, причем у больных I группы более резко. Об этом свидетельствуют статистически достоверные отличия активности АДА₂ и неоптерина, продуцируемых мононуклеарами, а также лактоферрина, выделяющегося при дегрануляции нейтрофилов, как это известно из работ В.Н. Кокрякова [6].

Таблица 3

Тип иммунного ответа и особенности специфических изменений у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом различного генеза, % от общего числа больных соответствующей группы

Группа	Тип иммунного ответа				Тип специфических изменений				
	Гуморальный	Клеточный	Смешанный гуморальный	Смешанный клеточный	Единичные продуктивные бугорки	Множественные продуктивные бугорки	Бугорки с некрозами	Рубцующиеся бугорки	Гиалиновые бугорки
I	75,0	–	21,4	3,6	17,8	28,6	10,7	39,3	3,6
II	31,4	47,4	5,3	15,9	–	–	–	–	3,1

Таблица 4

Биохимические показатели остроты, активности и тяжести процесса у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом различного генеза

Биохимический показатель	Группа		Референтные значения
	I	II	
Активность АДА, ед/л	24,23 ± 2,98 *	18,90 ± 1,20* **	14,24 ± 0,26
Активность Део АДА, ед/л	7,91 ± 0,62*	6,48 ± 0,42* **	5,31 ± 0,12
Активность АДА-1, ед/л	3,67 ± 0,30	3,54 ± 0,36*	3,46 ± 0,16
Активность АДА-2, ед/л	20,54 ± 1,76*	15,40 ± 1,02* **	10,84 ± 0,25
Альбумин, г/л	40,82 ± 0,77	43,46 ± 1,12	>35
ЦП, г/л	0,45 ± 0,01*	0,42 ± 0,02*	0,36 ± 0,01
Эластаза, усл.ед.	185,08 ± 8,95*	202,08 ± 10,89*	173,20 ± 5,14
ВНСММ, усл.ед.	22,14 ± 1,74*	21,01 ± 1,78*	10,84 ± 0,53
Неоптерин, нмоль/л	13,27 ± 1,33*	9,74 ± 1,09* **	5,60 ± 0,42
Общий α ₂ -МГ, нмоль/л	2,14 ± 0,10*	2,07 ± 0,17*	2,55 ± 0,12
Связанный α ₂ -МГ, нмоль/л	1,50 ± 0,08	1,3 ± 0,14*	1,46 ± 0,09
Свободный α ₂ -МГ, нмоль/л	0,64 ± 0,06*	0,76 ± 0,08	1,08 ± 0,08
α ₁ -АТ, нмоль/л	2,61 ± 0,07*	2,50 ± 0,13	1,59 ± 0,13
ОПА, нмоль/л	112,57 ± 9,28*	73,38 ± 6,67* **	60,27 ± 4,3
ЛФ, нг/мл	2459,09 ± 19,94*	1350,00 ± 334,87* **	373,33 ± 56,7

* – достоверность различий с референтным уровнем; ** – достоверность различий между группами.

О масштабности общего повреждения, его тяжести и остроте с нарастанием активности катаболических процессов и степени интоксикации свидетельствуют изменения двух типов. С одной стороны, это повышение концентрации ВНСММ и концентрации глобулинов острой фазы, таких как церулоплазмин, лактоферрин, α_1 -АТ, α_2 -МГ, а с другой – нарушения гомеостаза в системе протеазы – ингибиторы протеаз.

Поскольку α_1 -АТ и α_2 -МГ обладают антипротеазной активностью, например, в отношении эластазоподобных и химотрипсиновых протеаз, разнонаправленное изменение их активности, выраженное особенно резко у больных I группы, свидетельствует об угнетении защитных реакций. Эту точку зрения разделяет также Г.О. Каминская [7].

У больных обеих групп отмечалось повышение ОПА и активности эластазы нейтрофильных гранулоцитов, которая вызывает деструкцию легочной ткани и в первую очередь эластических волокон межальвеолярных перегородок. Массивное бактериовыделение, свойственное в значительно большей мере больным I группы, индуцирует дегрануляцию нейтрофильных лейкоцитов, что увеличивает уровень эластазы и ЛФ в сыворотке крови. В свою очередь уровень ЛФ с его противовоспалительной функцией обеспечивает связывание бактериальных противовоспалительных факторов.

Сопоставление величин коэффициентов ОПА/ α_1 -АТ и Э/ α_1 -АТ у больных I группы свидетельствует о том, что нарушение гомеостаза в системе протеазы – ингибиторы протеаз у больных I группы более значительно, чем у больных II группы. Это согласуется с тем, что, по данным гистологического исследования, альтеративно-экссудативные изменения у больных I группы выражены резче по сравнению с больными II группы.

Сказанное выше дает основание судить о неспецифических защитных реакциях в легких при фиброзно-кавернозном туберкулезе различного генеза. Совместно с гидролазами α_2 -МГ контролирует распределение, уровень активности и деградации ключевых цитокинов (интерферонов, ИЛ-6, ФНО- α и др.), участвующих в регуляции воспалительного ответа [8].

Низкая активность свободной формы α_2 -МГ наряду с повышенной активностью АДА в сыворотке крови у больных I группы отражает низкий уровень клеточного иммунного ответа. Как известно из работ О.Т. Титаренко, высокая активность АДА у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом сопровождается угнетением клеточного иммунного ответа [9]. Результаты биохимического исследования в известной мере характеризуют иммунные реакции, т.е. особенности участвующих в них иммунокомпетентных клеток различной зрелости.

Обсуждение полученных результатов

Вышеизложенное дает основание считать, что две формы фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, разные по генезу, морфологическим и иммунобиологическим особенностям, отличаются друг от друга и с функционально-морфологической точки зрения: каждая характеризуется своим особым профилем метаболических расстройств, т.е. нарушения метаболизма,

отмеченные в одной группе, имеют свой аналог в другой. Соответствие это качественное, но не количественное, поскольку нарушения метаболизма в сопоставленных группах разнятся по степени выраженности каждого показателя и в целом. Это находится в соответствии с общими установками, касающимися соотношения структуры и функции, которые издавна развиваются в функциональной морфологии [10].

Сам профиль метаболических расстройств у больных каждой группы определяется не объемом местных изменений в легких, который примерно одинаков в обоих случаях, а типом и динамикой патологических реакций с их явным аллергическим оттенком. Функционально-морфологические изменения у больных I группы аналогичны феномену Здродовского–Санарелли–Шварцмана, а у больных II группы – феномену Артюса. И в самом деле, при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких первичного генеза преобладают общие (системные) патологические реакции, а при фиброзно-кавернозном туберкулезе вторичного генеза речь идет о местных воспалительных изменениях легких.

Говоря об аллергии, мы имеем в виду измененную реактивность в том первоначальном, незамутненном смысле этого слова, как его понимали Пирке, Герлах и другие морфологи, введившие понятие аллергии в научный обиход и не располагавшие теми деталями, которые стали известны в последующие годы [11]. Очевидно, альтеративные изменения, резко выраженные у больных I группы и в меньшей степени – у больных II группы, вызваны именно аллергическим типом реагирования, о чем свидетельствуют фиброзные изменения у больных I группы, сосредоточенные большей частью периваскулярно.

Наши исследования, проведенные ранее [12], показали, что морфологическое своеобразие первичного туберкулеза (формирование первичного туберкулезного комплекса) служит проявлением особого иммунного состояния, свойственного иммуногенезу *in statu nascendi*, когда полноценный клеточный ответ еще не сформировался и преобладают реакции гуморального типа. Эта точка зрения представляется нам более правдоподобной по сравнению с общепринятыми взглядами, что в таких случаях речь идет об иммунодефиците.

Новые результаты, полученные в данной работе путем привлечения биохимических методов, подтверждают правомерность разбиения клинически диагностированного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких на две группы, одной из которых является фиброзно-кавернозный туберкулез первичного генеза (*resp.* первичный туберкулез легких), представляющий собой заболевание *sui generis* не только с морфологической, но и с функционально-морфологической точки зрения.

В аспекте функциональной морфологии первичный туберкулез легких вполне обоснованно занимает свое собственное место в современной анатомо-клинической классификации [13]. Опыт отечественной фтизиатрии свидетельствует о том, что его правильная и своевременная диагностика очень важна, поскольку адекватными лечебно-профилактическими мероприятиями удавалось во многих случаях

предотвратить развитие тяжелых, необратимо прогрессирующих форм даже несколько десятилетий тому назад, когда методы специфической антибактериальной терапии терпеливо ждали своего часа [14]. В связи с этим нельзя не согласиться с Л. Ашоффом, считавшим, что правильно понять и оценить должным образом клинические и морфологические данные в патогенетическом плане и в аспекте профилактики и терапии можно лишь в том случае, если научиться лучше различать период первичной инфекции со всеми его последствиями и период реинфекции со всеми его последствиями [15].

Литература

1. *Осташко О.М.* Кооперативные взаимоотношения клеток-эффекторов иммунной системы легких при фиброзно-кавернозном туберкулезе различного генеза : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000. 28 с.
2. *Ерохин В.В.* Функциональная морфология респираторного отдела легких. М., 1987. 272 с.
3. Туберкулез (рабочие стандарты патологоанатомического исследования) / Б.М. Ариэль [и др.]. СПб., 2009. 79 с.
4. *Белянин В.Л., Цыплаков Д.Э.* Диагностика реактивных гиперплазий лимфатических узлов. СПб.; Казань, 1999. 328 с.
5. Клиническая значимость определения неоптерина сыворотки крови у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / Д.С. Эсмедляева [и др.] // *Академ. журн. Западной Сибири.* 2007. № 5. С. 72–74.
6. *Кокряков В.Н.* Биология антибиотиков животного происхождения. СПб., 1999. 163 с.
7. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких / Г.О. Каминская [и др.] // *Проблемы туберкулеза.* 1998. № 1. С. 40–46.
8. *Bonner J., Brody A.* Cytokine-binding proteins in the lung // *Am. J. Physiol.* 1995. Vol. 12. P. 869–878.
9. Активность аденозиндезаминазы и ее изоферментов в сыворотке и лимфоцитах крови у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / М.Е. Дьякова [и др.] // *Тр. Всерос. науч.-практ. конф. СПб., 2003.* С. 137–171.
10. *Давыдовский И.В.* Общая патология человека. М., 1969. 612 с.
11. *Скворцов М.А.* Аллергия // *Руководство по патологической анатомии.* М., 1960. Т. 3. С. 377–424.
12. *Ариэль Б.М., Блюм Н.М., Елькин А.В.* Патологическая анатомия лекарственно устойчивого фиброзно-кавернозного туберкулеза // *Архив патологии.* 2005. № 2. С. 38–40.
13. *Струков А.И., Соловьева И.П.* Морфология туберкулеза в современных условиях. М., 1986. 225 с.
14. *Пинская Р.М.* Первичный туберкулез у взрослых. М., 1949. 207 с.
15. *Aschoff L.* Vortrage über Pathologie. Jena, 1925. 360 S.

Поступила в редакцию

6 сентября 2010 г.