

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

*С.Д. Кузовкова, И.В. Лискина, Л.М. Загаба,  
О.А. Олексинская*

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ГРАНУЛЕМ ПРИ ТУБЕРКУЛЕМАХ ЛЕГКИХ С ВЫСОКОЙ АКТИВНОСТЬЮ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

ГУ “Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии  
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины”

**Вступление.** Особенности гранулематозного воспаления при туберкулемах легких могут быть обусловлены уровнем активности специфического воспалительного процесса, однако в настоящее время эта взаимосвязь еще недостаточно изучена в отношении морфологических реакций, в частности, с учетом современного патоморфоза туберкулезного процесса.

**Цель.** Изучение особенностей гранулематозных реакций ткани легких с туберкулемами при прогрессировании специфического воспаления.

**Материалы и методы.** В исследовании включен операционный материал 25 больных с туберкулемами легких, и у которых при морфологическом исследовании ткани легких установлена высокая степень активности специфического воспаления. С помощью метода световой микроскопии проведено гистологическое исследование структуры туберкулем и прилегающих участков легочной ткани.

**Результаты.** При прогрессировании туберкулезного процесса в форме туберкулем легких отмечено разнообразие морфологических типов гранулем, как в самой структуре туберкулемы – ее капсуле, так и в перифокальной области, в очагах специфической пневмонии, а также в перибронхиальном пространстве. Среди клеточных типов гранулем при прогрессировании туберкулезного процесса преобладают эпителиоидно-лимфоидные гранулемы, (68,1±3,1) % случаев, среди них – с гигантскими многоядерными макрофагами, (88,6 ± 2,5) % случаев, а с центральным некрозом – (18,4 ± 3,1) % случаев. Выводы. Морфологическое исследование объективно подтвердило развитие гранулем разного клеточного состава при туберкулемах легких и значение трансмиссивных гранулем в диссеминации микобактерий, а также лимфогенный путь распространения инфекции.

**Ключевые слова:** туберкулема легких, активность воспаления, гранулема.

### ВСТУПЛЕНИЕ

Как известно, туберкулемы (Т) легких развиваются в 6–9 % случаев вторичного туберкулеза легких. Т определяется как округлое образование не менее 1 см в диаметре, основным субстратом которого являются отграниченные капсулой специфические казеозно-некротические массы. Последние наиболее часто образованы гомогенным казеозом, хотя в некротическом содержимом могут определяться элементы слоистости с включениями более мелких очагов, кальцинатов или участков фиброза [1]. На границе туберкулемы с окружающей легочной тканью обычно выявляются лимфоцитарные скопления, свидетельствующие о выраженности иммунных реакций в легких. По структуре различают гомогенные (казеомы), слоистые и конгломеративные Т. Слоистые Т характеризуются концентрическим расположением казеозных

масс и коллагеновых волокон, зона специфической грануляционной ткани очень узкая, местами отсутствует, фиброзная капсула тонкая, но выражена отчетливо. Конгломеративная Т имеет обычно неправильно округлую форму и состоит из нескольких казеозных очагов различного размера, объединенных одной общей капсулой. По количеству образований в легких различают солитарные и множественные Т. По величине Т бывают малые (1-2 см в диаметре), средние (2-4 см), большие (4-6 см) и гигантские (больше 6 см) [2].

Известно, что главной отличительной чертой микобактериальной инфекции, которая занимает центральное место в иммунопатогенезе туберкулеза, является формирование гранулемы (Г). Г – это компактно организованные скопления иммунных клеток, которые состоят из инфицированных и неинфицированных макрофагов крови, пенистых макрофагов, эпителиоидных клеток, гигантских многоядерных макрофагов (ГММ), окруженных слоем лимфоцитов. Изучение архитектуры и клеточного состава Г имеет важное значение для понимания клеточных реакций макроорганизма на персистенцию МБТ и определения возможностей дальнейшего развития патологического процесса.

Существует современная классификация Г, согласно которой выделяют «доиммунную» Г, – рыхлое скопление преимущественно молодых форм макрофагов и нейтрофилов, «иммунную» Г, клеточный состав которой формируется под влиянием антиген-специфических Т-лимфоцитов и «хроническую» Г, как результат динамической клеточной миграции основных составляющих ее клеток в ответ на иммунные реакции взаимодействия макроорганизма и возбудителя [3]. Другая классификация гранулем при вторичном ТБ включает защитную Г, которая характеризуется возможностью контроля размножения и элиминации МБТ, наличием внешней фиброзной капсулы с возможностью ее обызвествления; гомеостатическую Г, в которой существует иммунный баланс между ее клетками и МБТ, последние находятся в латентном состоянии (осуществляется секвестрация и метаболическая адаптация МБТ с переходом в дормантную фазу) и трансмиссивную (заразную) Г, в которой нарушен иммунный баланс, преобладают нейтрофилы, происходит размножение МБТ и разрыв защитного барьера в структуре гранулемы, что приводит к новой вспышке (рецидиву) специфического процесса вследствие диссеминации МБТ в ткани легких [4].

Рядом исследований последних лет также установлена важная роль пенистых макрофагов в структуре туберкулезной Г и, соответственно, состояния присутствующих в ней структур МБТ. Апоптоз пенистых макрофагов, фагоцитирующих МБТ, приводит к гибели бактерий, тогда как некроз инфицированных клеток высвобождает МБТ и способствует повреждению и распространению воспаления в ткани [5]. Было показано, что часть пенистых макрофагов, входящих в состав гранулемы, может терять свою фагоцитарную и бактерицидную активность, что позволяет МБТ персистировать в дормантном состоянии, а липидные отложения этих клеток служат источником питательных веществ для МБТ [6].

Особенности гранулематозного воспаления на момент проведения оперативного вмешательства по поводу туберкулеза легких могут быть обусловлены уровнем активности специфического воспалительного процесса, однако в настоящее время эта взаимосвязь еще недостаточно морфологически изучена, в частности, с учетом современного патоморфоза

туберкулезного процесса. Поэтому **целью исследования** было изучение особенностей гранулематозных реакций в ткани легких с туберкулемами при прогрессировании специфического воспаления.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование включен операционный материал (фрагменты легких) 25 больных с Т легких, которым проводили операционное лечение в клинике Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины в период 2010-2012 гг. Группу изучения составили пациенты, у которых при морфологическом исследовании тканей легких была установлена высокая степень специфического воспалительного процесса, что соответствует прогрессированию туберкулеза. Операционный материал с Т подвергался стандартной процедуре фиксации в 10 % растворе нейтрального формалина, на этапе вырезки выделяли фрагменты капсулы Т и участки ткани, отдаленные от Т на 2–3 см. При вырезке стремились к получению одинаковых по размерам кусочков, так, чтобы размеры срезов в среднем имели площадь 1,0х1,5 см. Далее изготавливали гистологические препараты, которые традиционно окрашивали гематоксилин-эозином. Гистологическое исследование проводили на микроскопе OLYMPUS BX51 с компьютерной визуализацией микропрепаратов при рабочих увеличениях x100 и x400.

Высокую степень активности специфического воспалительного процесса определяли по ранее разработанному алгоритму гистологической диагностики [7]. Основные гистологические признаки высокой степени активности следующие. Во-первых, наличие капсулы Т, основной составляющей частью которой является грануляционный слой и тонкий фиброзный слой, последний может вообще отсутствовать. Грануляционный слой имеет четкие признаки его специфичности в виде наличия многочисленных эпителиоидных клеток и ГММ, может наблюдаться значительное количество эозинофилов. В грануляционном слое характерно выявление диффузно-очаговой лейкоцитарной инфильтрации, с проникновением этих клеток во внутреннее казеозное содержимое Т. Характерным признаком является формирование в капсуле многочисленных эпителиоидноклеточных Г с наличием ГММ, но без выраженного фиброзного слоя вокруг них. Внутреннее содержимое Т часто рыхлое, с признаками расплавления. Во-вторых, в перифокальной зоне характерно присутствие многочисленных пневмонических очагов специфического характера с экссудативным компонентом и гранулемами разного клеточного состава, признаков специфического бронхита или бронхиолита.

При изучении срезов ткани по клеточному составу выделяли эпителиоидные, эпителиоидно-лимфоидные, макрофагальные и фибробластические Г, отдельно отмечая наличие в них ГММ и центрального некроза.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В исследуемых гистологических препаратах ткани легких с Т отмечалось разнообразие морфологических типов Г, согласно современным классификациям. Были представлены т.н. формирующиеся «молодые» Г, представляющие собой достаточно рыхлые скопления мононуклеарных фагоцитов, дендритных клеток и нейтрофилов, «иммунные гранулемы» с пенистыми макрофагами, лимфоцитами и «хронические гранулемы» представляющие собой по клеточному составу зрелые эпителиоидно-клеточные Г, а также «старые» фибробластические Г с примесью эпителиоидных или

лимфоидных клеток. В достаточно большом количестве случаев были представлены т.н. трансмиссивные Г с центральным некрозом, а также защитные «иммунные» и «хронические» Г, в состав которых входили ГММ.

Количество Г в препаратах значительно варьировало. Так, в одном случае в препарате определялась 21 гранулема, в основном это были эпителиоидно-лимфоидные Г с гигантскими клетками и центральным некрозом, которые располагались преимущественно во внешнем слое Т и вокруг бронхов и бронхиол. Имелись срезы (препараты), содержащие по 19 Г, причем по клеточному типу преобладали эпителиоидные и эпителиоидно-лимфоидные с ГММ, и которые располагались преимущественно в очагах специфической пневмонии, перибронхиально и в грануляционном слое Т. А также были гистопрепараты, содержащие 5–7 Г или, совсем мало, 1–3 Г, вплоть до их полного отсутствия в препарате, что наблюдалось в  $(32,8 \pm 6,0) \%$  случаев. Отсутствие Г, как правило, отмечали в срезах, где были представлены участки малоизмененной легочной ткани, удаленной от Т на 2–3 см, и не содержащие структур бронхов или бронхиол. Среднестатистическое количество Г на 1 срез составило  $3,8 \pm 0,66$  единицы на препарат. Всего в исследовании выявлено 232 Г, из которых по клеточному типу наибольшее количество составили эпителиоидно-лимфоидные Г, значительно меньше было фибробластических, эпителиоидных и макрофагальных Г (табл.).

*Таблиця*

**Количественное распределение туберкулезных гранулем различного клеточного состава в ткани легких при туберкулемах, абс. (%)**

Морфологические типы гранулем	Общее количество		Гранулемы с гигантскими макрофагами		Гранулемы с центральным некрозом	
	Абс.	М ± m, %	Абс.	М ± m, %	Абс.	М ± m, %
Эпителиоидные	21	9,1 ± 1,9	7	33,3 ± 10,3	2	9,5 ± 6,4
Эпителиоидно-лимфоидные	158	68,1 ± 3,1	140	88,6 ± 2,5	29	18,4 ± 3,1
Макрофагальные	14	6,0 ± 1,6	1	7,1 ± 6,9	2	14,3 ± 9,4
Фибробластические	39	16,8 ± 2,5	5	12,8 ± 5,4	–	–
Всего	232	100,0	153	65,9 ± 3,1	33	14,2 ± 2,3

Эпителиоидные Г располагались в основном в капсуле Т и вблизи ее внешней стенки. Макрофагальные Г располагались преимущественно на небольшом расстоянии от капсулы Т, в перифокальной области. Наибольшее количество эпителиоидно-лимфоидных Г было сосредоточено в капсуле Т, в непосредственной близости к ее внешней стенке, в перифокальной области, а также перибронхиально, на небольшом расстоянии от Т. Наибольшее количество фибробластических Г находилось в капсуле Т, и также они прилегали к внешней стенке Т.

Г с наличием центрального некроза преобладали в капсуле Т, немного меньше их было в перифокальной области и перибронхиально. Как известно,

некроз инфицированных клеток приводит к высвобождению МБТ и способствует воспалительному повреждению тканей [5], что является одной из характеристик прогрессирования туберкулеза, а в наших наблюдениях, в частности, это явление возможно связано с аппозиционным ростом самих структур туберкулем.

Г, содержащие в своем составе ГММ, также располагались преимущественно в капсуле Т, прилегали к внешней стенке Т, в перифокальной области; несколько меньшее их количество выявлено в очажках специфической пневмонии и непосредственно возле бронхов и бронхиол. Достаточно большое количество Г с наличием ГММ и с интенсивным разрастанием волокнистой соединительной ткани вокруг них свидетельствует о длительности специфического воспалительного процесса, так как длительное персистирование МБТ индуцирует созревание фибробластов и формирование соединительнотканной капсулы вокруг Г. Формирование ГММ в составе Г обусловлено наличием в них вирулентных штаммов МБТ, которые и стимулируют формирование таких своеобразных защитных клеточных механизмов [3].

Достаточно большое количество Г в капсуле Т, возле наружной стенки Т и перифокальной области свидетельствует о наличии в этих участках непосредственно самого возбудителя или скопления антигенных фрагментов МБТ. С прогрессированием инфекции, по нашему мнению, связано присутствие значительного количества Г с центральным некрозом, или, иными словами – трансмиссивных Г, в очагах специфической пневмонии. Наличие большого количества Г вокруг бронхов и бронхиол в определенной степени связано с лимфогенным путем распространения инфекции, так как в этих участках в норме сосредоточена бронх-ассоциированная лимфоидная ткань.

### **Выводы**

- Прогрессирование туберкулезного воспалительного процесса в случаях туберкулем легких характеризуется наличием большого количества гранулем как в самой структуре туберкулемы – ее капсуле, так и в перифокальной легочной ткани, в очагах специфической пневмонии, а также в непосредственной близости к бронхам и бронхиолам.

- Наблюдается выраженное разнообразие гранулем различного клеточного состава. Среди клеточных типов гранулем при прогрессировании туберкулезного процесса преобладают эпителиоидно-лимфоидные гранулемы с гигантскими многоядерными макрофагами.

- Наличие в 14,2 % случаев гранулем с центральным некрозом служит биологическим резервуаром МБТ, а, следовательно, сохраняется риск дальнейшего распространения инфекции вследствие возможности диссеминации МБТ. Наличие значительного количества гранулем вокруг бронхов и бронхиол является морфологическим признаком лимфогенного пути распространения инфекции при туберкулемах легких, а также диссеминации бактерий по воздухоносным путям.

**Перспективы дальнейших исследований.** В дальнейшем представляет интерес изучение отдельных популяций клеток, входящих в состав гранулем, с использованием моноклональных антител, для детального уточнения конкретных клеточных механизмов прогрессирования туберкулезного процесса при туберкулемах.

**Литература**

1. Verma S. K. Pulmonary Tuberculoma and Miliary Tuberculosis in Silicosis / Verma S. K., Karmakar S. // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2013. – Vol. 7, N2. – P. 361–363.
2. Пальцев М.А. Патологическая анатомия: национальное руководство / Пальцев М.А., Кактуровский Л.В., Зайратьянц О.В., под ред. М.А. Пальцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. Within the Enemy's Camp: contribution of the granuloma to the dissemination, persistence and transmission of Mycobacterium tuberculosis / Shaler C.R., Horvath C.N., Jeyanathan M., Xing Z. // Frontiers in Immunology. - 2013. - Vol. 4, N30. Available from: «<http://www.frontiersin.org>.»
4. Ehlers S. The granuloma in tuberculosis: dynamics of a host–pathogen collusion. Frontiers in immunology / Ehlers S., Schaible U.E. – 2013. –Vol. 3, N 411. Available from: «<http://www.frontiersin.org>.»
5. Philips J. A. Tuberculosis pathogenesis and immunity / Philips J. A., Ernst J. D. // Annual Review of Pathology. – 2012. -N 7. – P. 353–384.
6. Mycobacterial lipolytic enzymes: a gold mine for tuberculosis research / Dedieu L., Serveau-Avesque C., Kremer L., Canaan S. // Biochimie. – 2013. -N 1. – P. 66-73.
7. Гістологічна діагностика ступеня активності туберкульозного запального процесу при туберкульозах легень: інформаційний лист / Ліскіна І. В., Кузовкова С. Д., Кравченко С. О. [та інш.]. – Київ: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України", 2010. – 4 с.

***С.Д. Кузовкова, І.В. Ліскіна, Л.М. Загаба, О.О. Олексинська***

**Особливості формування гранульом при туберкульозах легень з високою активністю туберкульозного запального процесу**

**ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України”**

**Вступ.** Особливості гранульоматозного запалення при туберкульозах легень можуть бути обумовлені рівнем активності специфічного запального процесу, однак на теперішній час ці взаємини ще недостатньо вивчені у відношенні морфологічних реакцій, зокрема, з урахуванням сучасного патоморфозу туберкульозного процесу.

**Мета.** Вивчення особливостей гранульоматозних реакцій тканини легень з туберкульозами при прогресуванні специфічного запалення.

**Матеріали і методи.** В дослідження увійшов операційний матеріал 25 хворих з туберкульозами легень, і у яких при морфологічному дослідженні легеневої тканини встановлений високий ступінь активності специфічного запалення. За допомогою метода світлової мікроскопії проведено гістологічне дослідження структури туберкульом і прилеглих ділянок легеневої тканини.

**Результати.** При прогресуванні туберкульозного процесу в формі туберкульом легень відмічено розмаїття морфологічних типів гранульом, як у самій структурі туберкульоми – її капсулі, так і в перифокальній області, в осередках специфічної пневмонії, а також у перибронхіальному просторі. Серед клітинних типів гранульом при прогресуванні туберкульозного процесу переважають епітеліоїдно-лімфоїдні гранульоми, (68,1 ± 3,1) % випадків, серед них – с гігантськими багатоядерними макрофагами, (88,6 ± 2,5) % випадків, а з центральним некрозом – (18,4 ± 3,1) % випадків.

**Висновки.** Морфологічне дослідження об'єктивно підтвердило розвиток гранульом різного клітинного складу при туберкульозах легень і значення трансмісивних гранульом у дисемінації мікобактерій, а також лімфогенний шлях розповсюдження інфекції.

**Ключові слова:** туберкульоз легень, активність запалення, гранульома.

*S.D. Kuzovkova, I.V. Liskina, L.M. Zagaba, O.A. Olexinskaya*

## **Peculiarities of granulomas formation in pulmonary tuberculomas with high activity of tuberculous inflammation**

**SI “ F.G. Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology, NAMS of Ukraine”**

**Introduction.** Peculiarities of granulomatous inflammation in pulmonary tuberculomas may arise from the increased activity of a specific inflammatory process, however now this relationship has been underinvestigated in relation to morphological changes, especially with regard to the current pathomorphism of tuberculosis.

**Aim.** To investigate the features of granulomatous reactions in the lung tissue with tuberculoma under progression of specific inflammation.

**Objects and methods.** The study included surgical material from 25 patients with pulmonary tuberculoma, who were found to have high activity of the specific inflammation proved by morphological study of lung tissue. By means of light microscopy there was performed histological study of tuberculoma structure and adjacent areas of the lung tissue.

**Results.** With the progression of the tuberculous process manifested as pulmonary tuberculoma there was seen a variety of morphological types of granulomas both in the tuberculoma's structure – capsule, and in the perifocal lung tissue, as well as in focuses of specific pneumonia and in the peribronchial area. In progression of tuberculosis, epithelioid-lymphoid granulomas are prevailing cell types ( $68.1 \pm 3.1\%$  of cases),  $88.6 \pm 2.5\%$  and  $18.4 \pm 3.1\%$  of the cases being with giant multinucleated macrophages and with central necrosis, respectively.

**Conclusions.** Morphological study objectively confirmed the development of different cellular composition of granulomas in pulmonary tuberculoma and involvement of transmissive granulomas in dissemination of mycobacteria and lymphogenous way of infection spreading.

**Key words:** pulmonary tuberculoma, activity of inflammation, granuloma.

### **Ведомости об авторах:**

**Кузовкова Светлана Дмитриевна** - к. мед. н., ст. н. с. лабораторії патоморфології ГУ “Національний інститут фтизиатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”. Адресс: Київ, ул. Амосова, 10, тел.: (044) 275-55-11.

**Ліска Ірина Валентинівна** – д. мед. н., зав. лабораторією патоморфології, ст. н. с. ГУ “Національний інститут фтизиатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”, преподаватель кафедри фтизиатрії і пульмонології НМАПО імені П. Л. Шупика. Адресс: Київ, ул. Амосова, 10, тел.: (044) 275-55-11.

**Загаба Людмила Михайлівна** - к. мед. н., н. с. лабораторії патоморфології ГУ “Національний інститут фтизиатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”. Адресс: Київ, ул. Амосова, 10, тел.: (044) 275-55-11.

**Олексинская Ольга Александровна** - м. н. с. лабораторії патоморфології ГУ “Національний інститут фтизиатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”. Адресс: Київ, ул. Амосова, 10, тел.: (044) 275-55-11.