

Ю. И. Фещенко, И. В. Лискина, Е. М. Рекалова

*Государственное учреждение “Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины”, 03680 Киев*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНОМОРФОГЕНЕЗЕ ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Исследованы гистологические препараты легких 63 пациентов, оперированных по поводу хронического фиброзно-кавернозного туберкулеза легких с мультирезистентными (46 больных) и чувствительными к основным препаратам (17 больных) штаммами микобактерий; из них — 36 человек с высокой степенью активности воспалительного процесса и 27 человек с умеренной степенью активности. Мультирезистентная форма поражения характеризуется более выраженными специфическими воспалительными изменениями в легочной ткани со значительным наличием в перикавитарных зонах гранулем с центральным казеозным некрозом, гранулем, содержащих клетки Пирогова, длительно существующих гранулем с разрастанием волокнистой соединительной ткани вокруг них, лимфоидно-клеточных скоплений в фиброзной ткани, а также большим количеством лимфоидных клеток в грануляционном и фиброзном слоях каверны. Эти особенности исчезают при снижении активности специфического воспаления. Большое количество перикавитарных эпителиоидноклеточных гранулем без некротических изменений является признаком умеренной степени активности специфического воспаления. Динамика морфологических признаков при разной степени активности специфического воспаления обусловлена как различиями в абсолютном количестве вирулентных микобактерий туберкулеза, так и полноценностью и выраженностью клеточных иммунных реакций в легочной ткани на момент исследования.

Ключевые слова: иммуноморфология, хронический фиброзно-кавернозный туберкулез, активность специфического воспаления.

Формирование специфических гранулем в различных органах и тканях при туберкулезе рассматривается в качестве основного морфологического признака этого заболевания и в то же время является процессом, отражающим различные стороны и стадии взаимодействия макроорганизма и микобактерии туберкулеза (МБТ) [1, 2, 9, 41, 42, 46]. Гранулема, с позиций иммуноморфологии, представляет собой своеобразное пространственно организованное скопление иммунных клеток, возникающее в ответ на персистирующий стимул [2, 26, 41]. Современные исследования позволили достаточно подробно охарактеризовать собственно

процесс формирования туберкулезной гранулемы и варианты ее исхода с учетом специфики проявлений клеточного и гуморального иммунитета, а также динамику многочисленных факторов воспаления, которые принимают участие в этом процессе [1, 4, 7, 20-22, 44].

Реакция легочной ткани на внедрение МБТ определяется характером инфицирования — первичным (экзогенным) или вторичным (эндогенным), развивающимся под воздействием неблагоприятных факторов (внутренних или внешних) на фоне предварительного инфицирования в прошлом, с быстрым формированием реакции гиперчувстви-

Ю. И. Фещенко — директор института, акад. НАМН Украины
И. В. Лискина — зав. лабораторией патоморфологии, д.м.н. (liskina@ifp.kiev.ua)
Е. М. Рекалова — зав. лабораторией клинической иммунологии, д.м.н.

тельности IV типа, определяющей образование специфических гранулем.

При первичной туберкулезной инфекции МБТ чаще всего попадают на поверхность дыхательных путей (для заражения бывает достаточно 1-3 бактерий) и при условии неэффективности мукоцилиарного аппарата, а также нарушения целостности или “разрыхленности” слизистой оболочки бронха внедряются в подслизистый слой. Формирование гранулемы начинается с притоком и скоплением нейтрофилов в месте внедрения инфекции (с участием механизмов филогенетически древнего — врожденного иммунного ответа и формирования “доиммунной” гранулемы); затем в этот очаг мигрируют моноциты/макрофаги, дендритные клетки (ДК) [36, 40, 53]. При этом МБТ размножаются медленно (в среднем 1 деление в сутки), и ткани некоторое время сохраняют нормальную структуру (состояние “латентного микробизма”, когда популяция возбудителя увеличивается) [25].

Нейтрофилы, пытающиеся безуспешно фагоцитировать и разрушить МБТ с очень плотной и толстой капсулой, гибнут из-за слабого для МБТ бактерицидного потенциала, с развитием местной неспецифической воспалительной реакции, нарушением микроциркуляции, экссудацией плазмы. В дальнейшем нейтрофилы, будучи недостаточно эффективными в борьбе с МБТ, располагаются в небольшом количестве по периферии гранулемы и играют важную роль в фагоцитозе более мелких субклеточных элементов [10].

Одновременно МБТ поглощаются альвеолярными макрофагами (АМ), в которых они успешно “укрываются”, обладая способностью угнетать атакующие механизмы АМ. Микобактерии способны блокировать секреторную реакцию АМ, тормозить слияние лизосомы с фагосомой, обуславливая незавершенный фагоцитоз МБТ и формирование многослойных мембран, которые препятствуют контакту с бактерицидными веществами [11, 18].

При первичном инфицировании в первую неделю около 50 % АМ содержит МБТ, тогда как при повторном инфицировании большинство бактерий быстро разрушается сенсibilизированными иммунными клетками и МБТ содержит только 3 % АМ [38].

Таким образом, “доиммунная” гранулема не останавливает инфекцию, а “доиммунная” фаза соответствует инкубационному периоду (длительностью около трех недель), когда отсутствуют характерные для туберкулеза симптомы и кожная проба с туберкулином негативна. Возбудитель продолжает размножаться внутриклеточно и внеклеточно, его популяция значительно увеличивается [48].

Дендритные клетки также фагоцитируют и обрабатывают МБТ, переваривая и обнажая их пеп-

тидные антигенные фрагменты, которые представляются гликопротеидам главного комплекса гистосовместимости (*HLA*), локализуемому на клеточной мембране ДК. Контактующие с инфицированными ДК *T*-лимфоциты реагируют на чужеродные антигены только в комплексе с антигенами *HLA*, после чего происходит дифференцирование нулевых *T*-лимфоцитов на субпопуляции, активация цитотоксических *T*-лимфоцитов, взаимодействие *T*-лимфоцитов и макрофагов, стимуляция *B*-клеток и макрофагов к уничтожению МБТ. Этот процесс, связанный с формированием адаптивного (антиген-специфического) иммунного ответа, осуществляется в регионарных лимфатических узлах, куда мигрируют по лимфатическим сосудам АМ и ДК с содержащимися в них МБТ, независимо от начальной локализации доиммунной гранулемы.

Характер активации *T*-клеток в лимфатических узлах при взаимодействии с ДК зависит от многих факторов, в частности от количества МБТ, состава цитокинов в микроокружении [47]. *T*-хелперы 1 типа (*Th1*), образующиеся с участием *IL12* и γ -интерферона (*IFN\gamma*), в свою очередь секретируют *IL2*, способствующий созреванию *Th1* и цитотоксических *CD8*-лимфоцитов (выделяющих перфорин, гранулизин для уничтожения инфицированных МБТ клеток) и *IFN\gamma* (активирующий АМ, производство ими свободных радикалов и оксида азота для уничтожения бактерий, а также выделение фактора некроза опухоли альфа (*TNF\alpha*). *TNF\alpha*, продуцируемый активированными АМ, натуральными киллерными клетками и *CD4*⁺-лимфоцитами, стимулирует секрецию *IL8*, который привлекает новые моноциты и лимфоциты к МБТ, способствует апоптотической гибели инфицированных МБТ макрофагов, а также участвует в формировании специфической гранулемы [16, 46]. Именно фагоцитоз апоптотических телец (содержащих МБТ) соседними здоровыми макрофагами приводит к уничтожению МБТ [33, 45, 57].

Таким образом, *IFN\gamma*, секретируемый *Th1*, обеспечивает развитие реакции гиперчувствительности IV типа (“клеточный ответ”) с активацией АМ и *T*-лимфоцитов для разрушения МБТ. Протективный иммунитет при туберкулезе связывают с *Th1*-ответом (провоспалительным — с продукцией *IFN\gamma* и *IL2*), тогда как низкую сопротивляемость к инфекции — с активностью *Th2* (противовоспалительной — с продукцией *IL4* и *IL13*).

При недостаточной секреции дендритными клетками *IL12* из незрелых *T*-клеток с участием *IL4* дифференцируются *T*-хелперы 2 типа (*Th2*), которые активируют *B*-клетки, вырабатывающие антитела (обеспечивают гуморальный иммунитет), — часто

неэффективные из-за невозможности реагировать с внутриклеточно расположенными МБТ. При этом интенсивное антителообразование из-за длительного воздействия избытка антигена на иммунциты может ингибировать клеточный иммунитет, что наблюдается при тяжелых формах туберкулеза легких.

Под влиянием *IL23* формируется субпопуляция *Th17*-лимфоцитов, обладающих свойством стимуляции нейтрофилов. *T*-регуляторные (*T-reg*) клетки генерируются при участии трансформирующего фактора роста бета1 (*TGF-β1*), ослабляют провоспалительную иммунную реакцию и сами выделяют иммуносупрессирующий *TGF-β1*. *Th2* и *T-reg* противодействуют *Th1*-опосредованному ответу (гиперактивации фагоцитов и влиянию *IFNγ* и *TNFα*) выделением *IL4*, *TGF-β1* или *IL10*, тогда как *IFNγ* и *TNFα* могут также индуцировать *T-reg*, обеспечивая обратную связь для ограничения воспалительной реакции [24, 30]. Однако такая взаиморегуляция за счет избыточного выделения ограничивающих воспалительных факторов при туберкулезе иногда может способствовать активизации заболевания.

При взаимодействии МБТ с АМ и ДК высвобождается масса других важных хемокинов, в частности, *CCL2*, *CCL5*, *CXCL8* [15], а также *PYCARD*-белок, участвующий в активации *IL1*, *IL18*, и имеющий большое значение в сохранении клеточной структуры гранулемы при хронической туберкулезной инфекции [34, 41].

Таким образом, в лимфатическом узле ДК презентуют антигены МБТ *T*-лимфоцитам, вследствие чего происходит дифференцирование сенсibilизированных (чувствительных к МБТ) *CD4⁺* (хелперных) и *CD8⁺* (цитотоксических) лимфоцитов, способствующих формированию гранулемы, и обеспечивают координацию различных клеток иммунной системы в подавлении инфекции. Цитокины, выделяемые сенсibilизированными *T*-клетками, организуют иммунный ответ, направленный на устранение или ограничение распространения по организму МБТ.

ДК играют роль также в фиксации и длительном хранении (депонировании) переработанного антигена. Даже при эффективной работе иммунной системы в легких/лимфоузлах могут сохраняться МБТ (в виде *L*-форм), длительно персистирующие и размножающиеся внутри АМ, которые поддерживают популяцию сенсibilизированных *T*-лимфоцитов, формируя "нестерильный противотуберкулезный иммунитет".

Сенсibilизированные *T*-лимфоциты и активированные АМ (с содержащимися в них МБТ) лимфогенным или гематогенным путем возвращаются в легкие, где формируются специфические гранулемы. При этом наблюдается первичная (об-

лигатная) микобактериемия, вследствие которой бактерии могут задерживаться в органах с наиболее развитым микроциркуляторным руслом (легкие, лимфатические узлы, корковый слой почек, эпифизы и метафизы трубчатых костей, ампулярно-фимбриональные отделы маточных труб, увеальный тракт глаза).

Таким образом, туберкулез является интерлейкинзависимым иммунодефицитом с выраженными изменениями баланса цитокинов, в результате чего нарушается количественный состав регуляторных субпопуляций *T*-лимфоцитов [3]. Контроль туберкулеза — это результат эффективной кооперации между популяцией *T*-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток (АМ, ДК), что определяет либо уничтожение МБТ макрофагами, либо формирование латентных форм (когда в гранулемах МБТ находятся в состоянии покоя), либо прогрессирование болезни [17].

Эффективный специфический иммунитет, сдерживающий размножение МБТ (опосредованная *T*-клетками гиперчувствительность замедленного типа), формируется не ранее чем через 3 недели после первичного инфицирования. Достаточно выраженный клеточный иммунитет формируется через 8 недель. После этого размножение МБТ замедляется, общее их число уменьшается, специфическая воспалительная реакция затихает.

Таким образом, сенсibilизированные *T*-лимфоциты превращают беспомощную доиммунную гранулему в высокоэффективную специфическую структуру за счет притока активных иммунцитов, трансформации и специализации в ней клеток, а также объединения с соседними гранулемами [10]. На характер и скорость гранулемообразования влияют вирулентность микроба и степень выраженности специфического иммунного ответа макроорганизма [1, 46]. При длительной стимуляции МБТ в гранулемах активированные макрофаги могут превращаться в эпителиоидные клетки, которые секретуют фактор активации фибробластов *FGFs*, могут сливаться и образовывать гигантские клетки Пирогова — Лангханса с множеством ядер (до 100 и более) [16, 23, 38]. Центр гранулемы подвергается казеозному (творожистому) некрозу, который формируется из некротизированных макрофагов, погибших при контакте с МБТ, с освобождением протеолитических ферментов, разжижающих ткани, являющихся питательной средой для микобактерий [41]. В центре гранулемы АМ наименее активны, поскольку наиболее нагружены активно размножающимися МБТ, сопротивляющимися уничтожению [32]. При увеличении размера гранулемы за счет увеличения зоны центрального некроза истончается окружающий воспалительно-клеточный вал, что свидетель-

ствуется об истощении защитных клеточных механизмов и прогрессировании процесса с разрушением ткани [9, 31, 41, 50]. Под влиянием $TGF-\beta 1$ по периферии гранулемы накапливаются фибробласты, вырабатывающие коллаген с образованием фиброзной капсулы.

В классическом виде у человека туберкулезная гранулема имеет некротический центр, окруженный клеточным ограничительным валом из макрофагов, эпителиоидных клеток (в том числе инфицированных МБТ, находящихся в стадии апоптоза), а также гигантских клеток Пирогова — Лангханса и лимфоцитов (T -, B -лимфоцитов, натуральных киллеров), сдерживающих распространение возбудителя [43]. Среди макрофагов выявляются также апоптотические формы, инфицированные МБТ, и пенные клетки. Кроме того, в состав гранулемы входят нейтрофилы (молодые формы) и ДК [35]. МБТ могут определяться в некротическом центре гранулемы, но чаще — в клеточном вале. Клеточный вал является местом активного взаимодействия микобактерий и иммунных клеток, имеющих высокую пролиферативную и секреторную активность. В гранулемах чаще преобладают лимфоциты, однако в условиях их функциональной недостаточности доминирующую роль играют макрофаги.

В гранулемах на ранних стадиях макрофаги очень подвижны, в то время как структура зрелых гранул устойчива. Зрелая гранулема является результатом достигнутого относительного равновесия между вирулентными МБТ и иммунным ответом [26].

Пенные макрофаги, являющиеся резервуаром для сохраняющихся в организме вирулентных штаммов МБТ, как правило, располагаются на границе между некротическим центром гранулемы и окружающим его клеточным валом. При поглощении МБТ некоторые макрофаги теряют способность к дальнейшему их фагоцитозу и перевариванию, что связывают с наличием окисленных миколовых кислот в оболочке МБТ [37]. МБТ, содержащиеся в фагосомах пенных макрофагов, находятся в дормантном состоянии (т. е. в покоящемся состоянии), а пенные липидные массы являются для них источником питательных веществ [27, 55]. При благоприятных условиях МБТ могут активироваться, что может приводить к реактивации туберкулезного процесса. Формирование пенных макрофагов находится в тесной связи с формированием некроза в гранулемах, поскольку они перманентно секретируют $TNF\alpha$, являющийся пронекротическим фактором [1].

Эпителиоидные клетки, формирующиеся из АМ, обладают меньшей фагоцитарной активностью,

имеют характерные мембранные макрофагальные рецепторы ($CD68^+$, $CD11b/CD18$, $Mac1$, $CR3$) и, как и обычные макрофаги, вырабатывают цистеиновые протеазы и катепсины B и L с высокой деградирующей активностью для межклеточного матрикса. Предполагается, что эпителиоидные клетки, содержащие МБТ, сливаются в гигантские многоядерные клетки, чтобы избежать апоптотической гибели [5].

Клетки Пирогова являются производными моноцитов-макрофагов и образуются в присутствии МБТ, стимулирующих их формирование с наибольшим (по сравнению другими возбудителями) количеством ядер внутри одной клетки (15 и более). У них, в отличие от АМ, потеряна способность к захвату МБТ, но хорошо выражена активность презентации антигена, а по своему фенотипу они сходны с ДК [23]. Ко-факторами для их образования являются гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и $IL4$ [29].

Среди лимфоцитов туберкулезной гранулемы выявляются различные субпопуляции T -лимфоцитов (в том числе хелперные, цитотоксические, натуральные киллеры), которые на разных стадиях развития гранулемы значительно варьируют по количеству и расположению, а также B -лимфоциты. Последние при инфильтративной и кавернозной формах туберкулеза легких могут формировать фолликулоподобные образования вне гранул, что происходит несколько позже формирования гранул; такие фолликулы также могут содержать макрофаги и T -лимфоциты, осуществляющие секреторные и цитотоксические функции [52, 54].

Регулирующее влияние на иммунный ответ зависит и от количественного соотношения отдельных субпопуляций T -лимфоцитов [8]. Преобладание $Th1$ -лимфоцитарной реакции хозяина более эффективно ограничивает инфекцию и предотвращает развитие активной формы заболевания в случае невозможности устранения МБТ [5, 28, 46].

У иммунокомпетентных лиц, инфицированных туберкулезом, гранулемы, содержащие МБТ, мелкие, компактные и характеризуются присутствием значительного числа $IFN\gamma$ и $CD4^+$ -клеток, тогда как у лиц с ко-инфекцией ВИЧ + туберкулез гранулемы имеют более крупные размеры, неплотные, содержат много активированных макрофагов, окруженных незначительным количеством лимфоцитов (в связи с резким снижением количества $CD4^+$ -клеток при поражении ВИЧ и компенсаторной реакцией со стороны АМ) [54]. Аналогичные изменения можно наблюдать при лечении моноклональными антителами против $TNF\alpha$ (например, при ревматоидном артрите), когда может развиваться туберкулезный процесс, характеризую-

щийся наличием в легких крупных рыхлых гранулам с небольшим количеством клеточных элементов за счет инактивации *TNF α* , что приводит к резкому снижению иммунного ответа к МБТ и формированию “ослабленных” гранулам [17, 46].

Уже внутри макрофага МБТ может использовать свой локус вирулентности *ESX-1/RD1* для привлечения новых моноцитов из кровеносного русла и их быстрого продвижения внутрь формирующейся гранулемы для фагоцитоза МБТ и инфицированных нежизнеспособных АМ, которые выходят из “материнской” гранулемы и служат субстратом для формирования новых “вторичных” гранулам [26].

Таким образом, формирование гранулемы, с одной стороны, направлено на изолирование МБТ и предотвращение диссеминации инфекции путем развития локального протективного иммунного ответа. С другой стороны, выраженный продуктивный гранулематозный воспалительный процесс приводит к нарушению функции легких и может стать источником дальнейшей диссеминации МБТ в легочной ткани [2, 14, 41, 51]. Степень выраженности этих реакций зависит, в частности от генетических особенностей [2, 41, 46].

Резюмируя вышеизложенное, отметим, что главная роль в противотуберкулезной защите принадлежит клеточно-опосредованным реакциям, связанным с недостаточностью макрофагального и *T*-лимфоцитарного звеньев иммунитета.

Одной из наиболее тяжелых и резистентных к лечению форм туберкулеза легких является хронический фиброзно-кавернозный мультирезистентный туберкулез. Механизм лекарственной устойчивости основывается на мутациях в генах МБТ (как минимум, 11 генов), что приводит к появлению у нее новых механизмов защиты, направленных на нейтрализацию активности лекарственных препаратов и продуктов их обмена, а также к усилению защитных реакций МБТ (с изменением структуры рибосом, снижением проницаемости мембран и др.) [12]. Центральным звеном в проявлении резистентности к МБТ являются главные клетки противотуберкулезного иммунитета — сенсибилизированные *T*-лимфоциты и макрофаги. При этом антибактериальные средства не индуцируют мутации, они лишь нарушают баланс в пользу появившихся спонтанных мутантов МБТ.

Клиническое течение хронического фиброзно-кавернозного мультирезистентного туберкулеза легких у больных более тяжелое, чем при такой же форме туберкулеза, вызванной чувствительным к химиотерапии возбудителем [19, 49]. Считается, что при морфологическом исследовании тканей легких тяжесть течения специфического воспале-

ния при данном заболевании можно определить не столько по строению отдельных гранулам, сколько по наличию очагов экссудативной реакции и липидной пневмонии, а также по наличию признаков формирования новых каверн [31, 39].

Учитывая новые знания и прогресс в понимании иммуноморфологических аспектов патогенеза туберкулеза легких за последние годы, целью нашего исследования было выявление морфологических особенностей туберкулезного поражения при разных степенях активности специфического воспаления у больных с хроническим фиброзно-кавернозным мультирезистентным туберкулезом легких на основе количественного и качественного анализа особенностей выявляемых клеточных образований.

Материал и методы. Были исследованы гистологические препараты легких прооперированных по поводу хронического фиброзно-кавернозного туберкулеза легких 63 больных (36 мужчин и 27 женщин, возраст — 15-57 лет, давность заболевания от 1 года до 8 лет), которые по морфологическим признакам были подразделены на две группы: 1 группа — 36 чел. с высокой степенью активности воспалительного процесса (фаза прогрессирования), 2 группа — 27 чел. с морфологически умеренной степенью активности туберкулезного процесса (фаза стабилизации заболевания). Группы существенно не различались по возрасту, давности туберкулезного процесса. В 1 группе у 25 больных были выявлены мультирезистентные штаммы МБТ (1МР подгруппа) и у 11 — чувствительные к основным препаратам штаммы (1Ч подгруппа). Во 2 группе мультирезистентные штаммы МБТ были выявлены у 21 больного (2МР подгруппа) и чувствительные к основным препаратам штаммы у 6 больных (2Ч подгруппа).

Высокую степень активности туберкулезного процесса традиционно характеризовали следующие морфологические признаки:

- 1) в стенке хронической трехслойной каверны по толщине значительно преобладал внутренний, некротический ее слой в сравнении с толщиной грануляционного и фиброзного слоев;
- 2) наличие обильной лейкоцитарной инфильтрации казеозного слоя;
- 3) перикавитарно наблюдалась распространенная воспалительная реакция в виде внутриальвеолярного фибринозного экссудата;
- 4) наличие перикавитарных очагов острой специфической пневмонии (часто со значительным некротическим компонентом), формирований типа острых каверн;
- 5) фокусы острого некроза, некробиоза, в том числе в очагах отсева;

6) вне каверны наличие многочисленных специфических гранул с различным клеточным составом, в том числе на стадии их созревания, без фиброзной капсулы [6, 7].

Умеренную степень активности туберкулезного процесса определяли при наличии следующих морфологических признаков:

- 1) в стенке хронической трехслойной каверны отчетливо определялись все три ее слоя, причем их толщина существенно не отличалась; возможно, по толщине незначительно преобладал внешний, фиброзный слой;
- 2) некротический слой содержал незначительное количество лейкоцитов или же они отсутствовали;
- 3) хорошо представлены различные клеточные элементы в грануляционном слое стенки каверны, наличие в нем многочисленных зрелых гранул;
- 4) отсутствие экссудативной реакции в альвеолах в перифокальной области;
- 5) отсутствие очагов острой специфической (казеозной) пневмонии;
- 6) очаги отсева и гранулемы, сформированные с признаками фиброзных разрастаний вокруг них;
- 7) отчетливое наличие множества скоплений малых лимфоцитов по типу лимфонодулей вне каверны [6, 7].

Препараты легких окрашивали гематоксилин-эозином. Для исследований использовали микроскопы OLYMPUS CX21 и OLYMPUS BX51 с компьютерной визуализацией микропрепаратов.

Регистрировали количество/представленность специфических клеточных формирований (гранулем) в стенке хронической каверны и за ее пределами (перикавитарно), наличие и количество гранул с преобладанием в них различных клеточных элементов и структур (лимфоидных клеток, эпителиоидных клеток, гигантских многоядерных макрофагов, зон некроза) — по количеству единиц в 7-10 полях зрения каждого гистопрепарата, при разном увеличении — $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$.

Обработку данных проводили методами вариационной статистики с использованием z-критерия.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что подгруппы 1MP и 1Ч достоверно ($P < 0,05$) отличались по количеству специфических гранул различного клеточного типа в перикавитарных участках легочной ткани, в частности за счет гранул с центральным казеозным некрозом — $(72,0 \pm 9,0) \%$ в подгруппе 1MP и $(36,4 \pm 14,5) \%$ в подгруппе 1Ч (рис. 1). Кроме того, у больных подгруппы 1MP количество гранул, содержащих клетки Пирогова, было статистически достоверно ($P < 0,001$) больше — $(68,0 \pm 9,3) \%$, чем у больных

подгруппы 1Ч — $(9,1 \pm 8,7) \%$ (рис. 2). В подгруппе 1MP также чаще — $(52,0 \pm 10,0) \%$ — определялись длительно существующие гранулемы с разрастанием волокнистой соединительной ткани вокруг них, но без явлений фибротизации в области скопления типичных клеток гранулемы, чем в подгруппе 1Ч, — $(9,1 \pm 8,7) \%$, ($P < 0,01$).

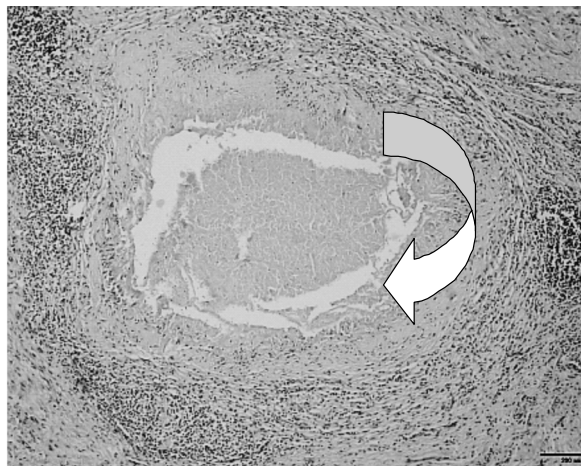


Рис. 1. Больная М., 30 лет. Фрагмент легочной паренхимы при МР-ФКТ. Перикавитарная зона. Типичная сформированная туберкулезная гранулема с крупным фокусом центрального казеозного некроза в состоянии расплавления и фрагментации (стрелка). Окраска гематоксилин-эозином, $\times 40$.

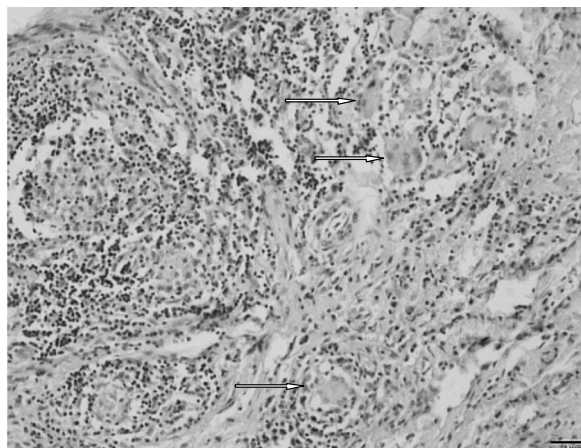


Рис. 2. Больная М., 30 лет. Фрагмент легочной паренхимы при МР-ФКТ. Перикавитарная зона. Скопление мелких гранул с наличием многочисленных гигантских многоядерных клеток Пирогова — Лангханса среди эпителиоидных клеток и лимфоцитов (стрелки). Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$.

Установленные особенности состава гранул при фиброзно-кавернозном мультирезистентном туберкулезе легких можно объяснить присутствием

большого количества вирулентных МБТ в очаге специфического воспаления, стимулирующих формирование гранулем с центральным некрозом, клеток Пирогова, а также интенсивное разрастание волокнистой соединительной ткани вокруг гранулем. Отчетливые проявления формирования соединительной ткани вокруг гранулем являются свидетельством длительности течения заболевания. Очевидно, что выявленные отличительные морфологические черты гранулематозного процесса при такой форме заболевания обусловлены особенностями локального иммунного ответа, формирующегося под влиянием большого количества вирулентных МБТ в очаге специфического воспаления.

В перикавитарной области у больных подгруппы 1МР определялось существенно более выраженное ($P < 0,05$) формирование большого количества лимфоидноклеточных скоплений (по типу фолликулов) среди фиброзных разрастаний, чем в подгруппе 1Ч: ($72,0 \pm 9,0$) % и ($36,4 \pm 14,5$) %, соответственно (рис. 3). По данным *T. Ulrichs* и соавт. [54], основным клеточным субстратом этих формирований являются *B*-лимфоциты (расположенные преимущественно по периферии каверн), что позволяет предположить более интенсивный ответ *B*-клеточного звена при мультирезистентных формах в острую фазу заболевания и косвенно подтверждает выраженную активацию *Th2*-ответа.

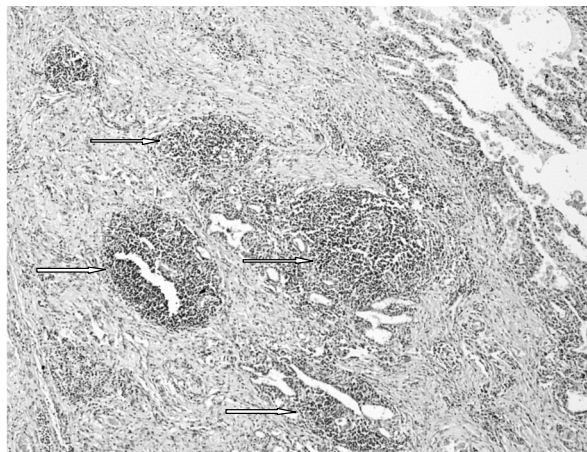


Рис. 3. Больная М., 30 лет. Фрагмент легочной паренхимы при МР-ФКТ. Перикавитарная зона. Среди массивных разрастаний волокнистой соединительной ткани определяются скопления малых лимфоцитов (стрелки). Окраска гематоксилин-эозином, $\times 40$.

В грануляционном и фиброзном слоях каверны (основного клиничко-морфологического признака этой формы легочного туберкулеза) была статистически подтверждена более выраженная представленность скоплений лимфоидных клеток:

в грануляционном слое в подгруппе 1МР она наблюдалась чаще — в ($92,0 \pm 5,4$) % случаев, чем в подгруппе 1Ч — ($54,5 \pm 15,0$) % ($P < 0,05$), а в фиброзном слое — в ($76,0 \pm 8,5$) % и ($27,3 \pm 13,4$) %, соответственно ($P < 0,01$). *K. J. Welsh* и соавт. [56] с помощью иммуноморфологических исследований показали наличие в стенке сформированной каверны преимущественно *T*-($CD4^+$, $CD8^+$) и *B*-($CD20^+$) лимфоцитов, а ближе к периферии — большое количество *T*-регуляторных лимфоцитов. Это подтверждает наличие функциональной анергии *Th1*-лимфоцитов, компенсирующееся увеличением их количества с нарастанием числа цитотоксических клеток *CD8* и $\gamma\delta T$ -клеток [14].

Типичные макрофаги в обеих группах исследования локализовались преимущественно в грануляционном слое каверны и гораздо меньше — в фиброзном слое. В отношении этого типа клеток существенных количественных различий в подгруппах 1МР и 1Ч не выявлено.

Перечисленные специфические иммунные клеточные реакции, служащие субстратом морфологических признаков (проявлений) фиброзно-кавернозного туберкулеза в фазу прогрессирования, с наибольшей вероятностью обусловлены временным быстрым увеличением количества высоко-вирулентных мультирезистентных микобактерий в очаге специфического воспаления, вероятно, спровоцированным рядом неблагоприятных для макроорганизма факторов на фоне длительно существующей, но неполноценной иммунной реакции организма хозяина.

При снижении активности специфического воспаления (при морфологически умеренной степени его активности) в подгруппах 2МР и 2Ч, в отличие от 1МР и 1Ч, количественные различия в клеточном составе гранулем и лимфоидных фолликулов при фиброзных тяжах в перикавитарной области легочной ткани практически исчезали, что, вероятно, можно связать с уменьшением количества МБТ и вытекающем из этого снижении уровня специфических иммунных реакций. При этом в подгруппе 2МР возрастала до ($71,4 \pm 9,9$) % частота обнаружения перикавитарных, без выраженного центрального некроза, зрелых эпителиоидноклеточных гранулем, что было существенно чаще, чем в подгруппе 2Ч — ($16,7 \pm 15,2$) % ($P < 0,05$), и в подгруппе 1МР — ($36,0 \pm 9,6$) % ($P < 0,01$). Такие гранулемы, содержащие небольшое количество пенных макрофагов и много эпителиоидных клеток, являются одной из ранних промежуточных стадий развития типичных туберкулезных гранулем, для образования которых необходимо присутствие *T*-лимфоцитов [7]. Их усиленное формирование в подгруппе 2МР можно объяснить относи-

тельной стабилизацией процесса со снижением остроты воспалительных реакций и деструктивных изменений, что подтверждалось, в частности, полным исчезновением фокусов казеозной специфической пневмонии в подгруппе 2МР по сравнению с подгруппой 1 МР, где ее наблюдали в $(24,0 \pm 8,5)$ % случаев ($P < 0,05$). Снижался и уровень формирования очажков специфической пневмонии без отчетливых некротических изменений с $(32,0 \pm 9,3)$ % в подгруппе 1МР до $(9,5 \pm 6,4)$ % в подгруппе 2МР ($P < 0,05$). Такая относительная стабилизация процесса могла быть обусловлена частичной элиминацией МБТ с последующим уменьшением индуцированной ими иммуносупрессии, что приводило к повышению активности реакций клеточного иммунитета и образованию “свежих” эпителиоидноклеточных гранул на фоне длительной персистенции МБТ в местах возможного отсева возбудителя в предшествующем остром периоде (морфологические проявления синдрома реактивации иммунитета). Именно такие перикавитарные эпителиоидноклеточные гранулы без отчетливых некротических изменений их центральной зоны являются основным резервуаром МБТ в дормантном состоянии, а, значит, выступают одной из основных биологических предпосылок формирования хронического характера заболевания.

Также в подгруппах 2МР и 2Ч наблюдалось стирание различий количества и типов клеток в стенке каверны, где уменьшалось количество лимфоидных клеток, что отражало взаимосвязь иммунного ответа (снижение активности специфического воспаления) и клинических особенностей течения заболевания (стабилизация процесса). При этом в подгруппах 2МР и 2Ч типичные макрофаги локализовались преимущественно в грануляционном слое каверны, и гораздо меньшее их количество обнаруживали в фиброзном слое, где они практически исчезали по сравнению с аналогичным показателем в подгруппах 1МР и 1Ч (при высокой активности специфического воспаления). Этот факт совпадает с результатами исследования Т. Г. Филоненко [13] и соответствует снижению активности специфического воспаления в ткани легкого.

Таким образом, основные морфологические особенности поражения легких при хроническом фиброзно-кавернозном мультирезистентном туберкулезе более всего проявлялись у больных с высокой степенью активности воспалительного процесса (в фазу прогрессирования, подгруппа 1МР), что, очевидно, было обусловлено присутствием в легочной ткани большого количества возбудителя.

Выявленные при этой форме туберкулезного поражения легких морфологические особенности позволили нам обозначить совокупность признаков, позволяющих по-новому оценивать гистологическую степень активности специфического воспаления при хроническом фиброзно-кавернозном мультирезистентном туберкулезе легких.

Выводы

1. Формы хронического фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, вызванные мультирезистентными и чувствительными к основным химиопрепаратам штаммами микобактерий, морфологически различаются по ряду более выраженных специфических клеточно-тканевых изменений в легочной ткани при мультирезистентной форме заболевания.
2. О тяжести течения и выраженности специфического воспаления при мультирезистентной форме хронического фиброзно-кавернозного туберкулеза легких свидетельствуют:
 - наличие в перикавитарных участках легочной ткани значительного количества специфических гранул различного клеточного состава: а) с центральным казеозным некрозом; б) содержащих клетки Пирогова; в) длительно существующих гранул с разрастанием волокнистой соединительной ткани вокруг них;
 - значительное количество лимфоидноклеточных скоплений (фолликулов) в перикавитарных областях возле фиброзных разрастаний;
 - большое количество скоплений лимфоидных клеток в грануляционном и фиброзном слоях каверны.
3. При снижении активности специфического воспаления (при морфологически умеренной степени его активности) вышеуказанные различия в количестве и качестве гранул и клеточных формирований исчезают, что, скорее всего, сопряжено с уменьшением количества возбудителя и сопутствующим частичным восстановлением иммунного ответа (морфологические проявления синдрома реактивации иммунитета).
4. Большое количество перикавитарных эпителиоидноклеточных гранул без отчетливых некротических изменений их центральной зоны является морфологическим признаком умеренной степени активности специфического воспаления и, вероятно, одним из факторов, определяющих хронизацию процесса при хроническом фиброзно-кавернозном мультирезистентном туберкулезе легких.

Список использованной литературы

1. Авербах М. М. Туберкулезная гранулема. Современный взгляд на иммуногенез и клеточный состав // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 6. — С. 3-9.
2. Ант А. С., Кондратьева Т. К. Туберкулез: патогенез, иммунный ответ и генетика хозяина // Молекулярная биология. — 2008. — 42, № 5. — С. 880-890.
3. Гергерт В. Я., Авербах М. М., Космиади Г. А. Цитокины при туберкулезе // Вестн. РАМН. — 1995. — № 7. — С. 33-37.
4. Ерохин В. В. Молекулярные, субклеточные и клеточные механизмы патогенеза туберкулезного воспаления легких // Саратовский научн.-мед. журн. — 2009. — 5, № 2. — С. 267-269.
5. Ерохин В. В. Функциональная морфология легких. — М.: Медицина, 1987. — 272 с.
6. Зюзя Ю. Р., Лепеха Л. Н., Гедьмин Л. Е. и др. Тканевые и клеточные реакции легких при лекарственно-устойчивом туберкулезе // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 8. — С. 53-57.
7. Казак Т. И. Морфологические различия очагов туберкулезного воспаления, отражающие иммунную реактивность организма // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2003. — № 3. — С. 36-40.
8. Кноринг Б. Е., Елькин А. В., Ница Н. А. и др. Закономерности изменений иммунной системы у больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом при различной выраженности деструктивных изменений в легких // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 194-195.
9. Колісник Н. С. Сучасні аспекти патогенезу туберкульозної інфекції у дітей // Патологія. — 2012. — 8, № 1. — С. 20-25.
10. Маянский А. Н. Туберкулез (микробиологические и иммунопатогенетические аспекты) // Иммунология. — 2001. — № 2. — С. 53-63.
11. Сахно Л. В., Черных Е. Р. Антигенпрезентирующие клетки при туберкулезе легких // Туберкулез и болезни легких. — 2012. — № 1. — С. 3-9.
12. Степанишин Ю. Г., Степанишина В. Н., Шемякин И. Г. Молекулярные механизмы устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к лекарственным препаратам // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — № 4. — С. 39-43.
13. Филоненко Т. Г. Локализация макрофагов при фиброзно-кавернозном туберкулезе с активным бактериовыделением // Патологія. — 2012. — 8, № 1. — С. 45-48.
14. Чурина Е. Г., Уразова О. И., Воронкова О. В. и др. Роль Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 3. — С. 3-7.
15. Algood H. M., Chan J., Flynn J. L. Chemokines and tuberculosis // Cytokine Growth Factor Rev. — 2003. — 14. — P. 467-477.
16. Anandaiah A., Dheda K., Keane J. et al. Novel developments in the epidemic of human immunodeficiency virus and tuberculosis co-infection // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — 183, № 8. — P. 987-997.
17. Arentz M., Hawn T. R. Tuberculosis infection: Insight from immunogenomics // Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. — 2007. — 4, № 4. — P. 231-236.
18. Brown C. A., Draper P., Hart P. D. Mycobacteria and lysosomes: a paradox // Nature. — 1969. — 221. — P. 658-660.
19. Brust J. C. M., Gandhi N. R., Carrara H. et al. High treatment failure and default rates for patients with multidrug-resistant tuberculosis in KwaZulu-Natal, South Africa, 2000–2003 // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2010. — 14, № 4. — P. 413-419.
20. Cardona P. J., Llatjos R., Gordillo S. et al. Evolution of granulomas in lungs of mice infected aerogenically with *Mycobacterium tuberculosis* // Scand. J. Immunol. — 2000. — 52. — P. 156-163.
21. Chackerian A., Alt J., Perera V., Behar S. M. Activation of NKT cells protects mice from tuberculosis // Infect. Immunol. — 2002. — 70. — P. 6302-6309.
22. Co D. O., Hogan L. N., Kim S. I., Sandor M. Mycobacterial granulomas: keys to a long-lasting host-pathogen relationship // Clin. Immunol. — 2004. — 113. — P. 130-136.
23. Cooper A. M. Cell-mediated immune response in tuberculosis // Annu. Rev. Immunol. — 2009. — 27. — P. 393-422.
24. Cooper A. M. T cells in mycobacterial infection and disease // Curr. Opin. Immunol. — 2009. — 21, № 4. — P. 378-384.
25. Daniel T. M. Pioneers in medicine and their impact on tuberculosis. — Univ. Rochester Press, 2001. — 352 p.
26. Davis J. M., Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection // Cell. — 2009. — 136, № 1. — P. 37-49.
27. Dedieu L., Serveau-Avesque C., Kremer L., Canaan S. Mycobacterial lipolytic enzymes: a gold mine for tuberculosis research // Biochimie. — 2013. — 95, № 1. — P. 66-73.
28. Egen J. G., Rothfuchs A. G., Feng C. G. et al. Macrophage and T cell dynamics during the development and disintegration of Mycobacterial granulomas // Immunity. — 2008. — 28. — P. 271-284.
29. Gasser A., Möst J. Generation of multinucleated giant cells in vitro by culture of human monocytes with *Mycobacterium bovis* BCG in combination with cytokine-containing supernatants // Infect. Immun. — 1999. — 67, № 1. — P. 395-402.
30. Ho J. L., Lapa e Silva J. R. Promotion of a down-modulated lung immune state may be a strategy by *M. tuberculosis* to foster active disease and persistence // Discov. Med. — 2010. — 9. — P. 34-41.
31. Hunter R. L. Pathology of post primary tuberculosis of the lung: an illustrated critical review // Tuberculosis (Edinb.). — 2011. — 91, № 6. — P. 497-509.
32. Kaufmann, S. H. E. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? // Nat. Rev. Immunol. — 2001. — 1. — P. 20-30.
33. Martin C. J., Booty M. G., Rosebrock T. R. et al. Efferocytosis is an innate antibacterial mechanism // Cell Host & Microbe. — 2012. — 12, № 3. — P. 289-300.
34. McElvania T. E., Allen I. C., Hulseberg P. D. et al. Granuloma formation and host defense in chronic *Mycobacterium tuberculosis* infection requires PYCARD/ASC but not NLRP3 or caspase-1 // PLoS ONE 5. — 2010. — e12320. <http://doi:10.1371/journal.pone.0012320>
35. Miranda M. S., Breiman A., Allain S. et al. The Tuberculous granuloma: an unsuccessful host defense mechanism providing a safety shelter for the bacteria? // Clin. Develop. Immunol. — 2012. — Volume 2012. — Article ID 139127, 14 pages. — doi:10.1155/2012/139127.

36. Nandi B., Behar S. M. Regulation of neutrophils by interferon- γ limits lung inflammation during tuberculosis infection // *J. Exp. Med.* — 2011. — **208**, № 11. — P. 2251-2262.
37. Peyron P., Vaubourgeix J., Poquet Y. et al. Foamy macrophages from tuberculous patients' granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for *M. tuberculosis* persistence // *PLoS Pathog.* — 2008. — **4**. — e1000204. — doi: 10.1371/journal.ppat.1000204.
38. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. Review // *Nat. Rev. Immunol.* — 2012. — **12**. — P. 352-366.
39. Ridley D. S., Ridley M. J. Rationale for the histological spectrum of tuberculosis: a basis for classification // *Pathology.* — 1987. — **19**. — P. 186-192.
40. Russel D. G. Who puts the tubercle in tuberculosis? // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2007. — **5**. — P. 39-47.
41. Sasindran S. J., Torrelles J. B. *Mycobacterium tuberculosis* infection and inflammation: what is beneficial for the host and for the bacterium? // *Front. Microbiol.* — 2011. — **2**. — doi: 10.3389/fmicb.2011.00002.
42. Saunders B. M., Britton W. J. Life and death in the granuloma: immunopathology of tuberculosis // *Immunol. Cell Biol.* — 2007. — **85**. — P. 103-111.
43. Saunders B. M., Cooper A. M. Restraining mycobacteria: Role of granulomas in mycobacterial infections // *Immunol. Cell Biol.* — 2002. — **78**. — P. 334-341.
44. Saunders B. M., Frank A. A., Orme I. M. Granuloma formation is required to contain bacillus growth and delay mortality in mice chronically infected with *Mycobacterium tuberculosis* // *Immunol.* — 1999. — **98**. — P. 324-328.
45. Schaible U. E., Winau F., Sieling P. A. et al. Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC-I and CD1 in tuberculosis // *Nat. Med.* — 2003. — **9**. — P. 1039-1046.
46. Schluger N. W. The pathogenesis of tuberculosis. The first one hundred (and twenty-three) years // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2005. — **32**. — P. 251-256.
47. Schulz E. G., Mariani L., Radbruch A., Höfer T. Sequential polarization and imprinting of type 1 T helper lymphocytes by interferon- γ and interleukin-12 // *Immunity.* — 2009. — **30**, № 5. — P. 673-683.
48. Skeiky Y. A. W., Sadoff J. C. Advances in tuberculosis vaccine strategies // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2006. — **4**. — P. 469-476.
49. Srivastava S., Ayagari A., Dhole T. N. Progression of chronic pulmonary tuberculosis in mice intravenously infected with ethambutol resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Ind. J. Med. Microbiol.* — 2008. — **26**, № 4. — P. 342-348.
50. Subbian S., Tsenova L., Yang G. et al. Chronic pulmonary cavitary tuberculosis in rabbits: a failed host immune response // *Open Biology.* — 2011. — **1**. — 110016. <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.110016>
51. Torrelles J. B., Schlesinger L. S. Diversity in *Mycobacterium tuberculosis* mannoseylated cell wall determinants impacts adaptation to the host // *Tuberculosis.* — 2010. — **90**. — P. 84-93.
52. Tsai M. C., Chakravarty S., Zhu G. et al. // Characterization of the tuberculous granuloma in murine and human lungs: cellular composition and relative tissue oxygen tension // *Cell. Microbiol.* — 2006. — **8**. — P. 218-232.
53. Ullrichs T., Kaufmann S. H. New insights into the function of granuloma in human tuberculosis // *J. Pathol.* — 2006. — **208**. — P. 261-269.
54. Ullrichs T., Kosmiadi G. A., Jörg S. et al. Differential organization of the local immune response in patients with active cavitary tuberculosis or with nonprogressive tuberculosis // *J. Inf. Dis.* — 2005. — **192**, № 1. — P. 89-97.
55. Valledor A. F., Comalada M., Santamaria-Babi L. F. et al. Macrophage proinflammatory activation and deactivation: a question of balance // *Adv. Immunol.* — 2010. — **108**. — P. 1-20.
56. Welsh K. J., Risin S. A., Actor J. K., Hunter R. L. Immunopathology of postprimary tuberculosis: increased T-regulatory cells and DEC-205-positive foamy macrophages in cavitary lesions // *Clin. Develop. Immunol.* — 2011. — Volume 2011, Article ID 307631, 9 pages. <http://doi:10.1155/2011/307631>
57. Winau F., Weber S., Sad S. et al. Apoptotic vesicles cross-prime CD8 T cells and protect against tuberculosis // *Immunity.* — 2006. — **24**. — P. 105-117.

Получено 2.07.2013

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ФІБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМУ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОМУ ТУБЕРКУЛІЗІ ЛЕГЕНЬ: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ІММУНОМОРФОГЕНЕЗ ЦЬОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Ю. І. Феценко, І. В. Ліскіна, О. М. Рекалова

Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України", 03680 Київ

Досліджені гістологічні препарати легень 63 хворих, оперованих з приводу хронічного фіброзно-кавернозного туберкульозу легень з мультирезистентними (46 осіб) і чутливими до основних препаратів (17 осіб) штамми мікобактерій; з них — 36 осіб з високим ступенем активності запального процесу та 27 осіб з помірним ступенем активності. Мультирезистентна форма ураження характеризується більш вираженими специфічними запальними змінами в легеневій тканині з наявністю значної кількості в перикавітарних зонах гранульом із центральним казеозним некрозом, гранульом, що містять клітини Пирогова, тривало існуючих гранульом з розростанням

волокнистої сполучної тканини навколо них, лімфоїдно-клітинних скупчень серед фіброзної тканини, а також великою кількістю лімфоїдних клітин у грануляційному та фіброзному шарах каверни. Ці особливості зникають при зниженні активності специфічного запалення. Велика кількість перикавітарних епітеліоїдно-клітинних гранульом без некротичних змін є ознакою помірного ступеня активності специфічного запалення. Динаміка морфологічних ознак при різному ступені активності специфічного запалення обумовлена як різницею абсолютної кількості вірулентних мікробактерій туберкульозу, так і повноцінністю та вираженістю клітинних імунних реакцій в легеневій тканині на момент дослідження.

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF LUNG DAMAGE IN CHRONIC FIBRO-CAVERNOUS MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS: CURRENT IDEAS ABOUT IMMUNOMORPHOGENESIS OF THIS DISEASE

Yu. I. Feschenko, I. V. Liskina, E. M. Rekalova

State Institution "F. G. Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology NAMS Ukraine",
03680 Kyiv

A study was made of histological preparations of lung tissue specimens of 63 patients operated for chronic fibro-cavernous pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant (46 patients) and sensitive to main drugs (17 patients) strains of mycobacterium, among them — 36 patients with a high degree of inflammatory activity and 27 people with moderate activity. Multidrug-resistant form of lesion is characterized by more pronounced specific inflammatory changes in the lung tissue. In particular, present in great numbers in the pericavitary areas were: granulomas with central caseous necrosis, granulomas with Langhans giant cells, long-existing granulomas with fibrous connective tissue growth around them, increasing of lymphoid cells clusters in connective tissue. Also, there was a large number of lymphoid cells in granulation and fibrous layers of the cavity. These features disappeared at reducing the activity of specific inflammation. A large number of pericavitary epithelioid cell granulomas without necrotic changes may indicate a moderate degree of specific inflammation activity. The dynamics of morphological signs at varying level of activity of specific inflammation is conditioned by both the differences in absolute number of virulent MBT and the adequacy and intensity of cell immune reactions in the lung tissue during the study.