

Особенности патогенеза и клинко-морфологическая характеристика туберкулезной (казеозной) пневмонии в аспекте учения о патоморфозе туберкулеза

П. В. Целищева

Кафедра патологической анатомии с секционным курсом, ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», Челябинск

Peculiarities of pathogenesis and clinico-morphologic characteristic of tuberculous (caseous) pneumonia at aspect of teaching about pathomorphism of tuberculosis

P. V. Tselischeva

The Chelyabinsk state medical academy

Резюме

Проведен сравнительный клинко-морфологический анализ случаев смерти больных первичной и вторичной казеозной пневмонией в период стабилизации эпидемиологической обстановки 1986–89 гг. и на современном этапе — 2004–2007 гг. В настоящее время наблюдается значительный рост числа случаев казеозной пневмонии. Среди больных преобладают лица молодого трудоспособного возраста. По сравнению с периодом 1986–89 гг., на современном этапе определяются обширный объем поражения легочной ткани, преобладание экссудативно-некротических тканевых реакций. Основным морфологическим проявлением острого прогрессирования туберкулеза легких является казеозная пневмония. На современном материале выявлены некоторые особенности патогенетических вариантов казеозной пневмонии.

Ключевые слова: казеозная пневмония, патоморфоз, патогенетические варианты.

Summary

It is organized comparative clinic-morphological analysis of the events of deaths sick primary and secondary caseous pneumonia at period of the stabilizations of the epidemiological situation 1986–89 and on modern stage 2004–2007. At present exists the significant growing of the number of the events caseous pneumonia. Amongst sick dominate the person young, able-bodied age. In contrast with period 1986–89 on modern stage are defined extensive volume of the defeat pulmonary fabrics, prevalence exudative-necrotic tissue reaction. The main morphological manifestation sharp progression of tuberculosis of lung is caseous pneumonia. On material of the modern period are revealed some particularities pathogenetic variant caseous pneumonia.

Key words: caseous pneumonia, pathomorphism, pathogenetic variant.

Введение

Несмотря на некоторую стабилизацию эпидемиологической ситуации по туберкулезу [1], в настоящее время сохраняются высокие показатели заболеваемости казеозной пневмонией и смертности от этой основной морфологической формы остро прогрессирующего туберкулеза легких [2].

В современной литературе принято выделять два варианта казеозной пневмонии: первичную, являющуюся самостоятельной клинко-морфологической формой туберкулеза легких, и вторичную, которая представляет собой морфологическое проявление острого прогрессирования других форм туберкулезной инфекции [3, 4].

В развитии этих патогенетических вариантов казеозной пневмонии решающее значение придается выраженному иммунодефициту, который является результатом бурного и

массивного размножения микобактерий и проявляется в резком снижении количества Т-лимфоцитов и структурно-метаболическими нарушениями системы мононуклеарных фагоцитов [5, 6, 7].

Механизмы прогрессирования казеозной пневмонии сложны и многофакторны. Так, обширность поражения легочной ткани при первичной казеозной пневмонии некоторые авторы [8] объясняют развитием тромбоза ветвей легочных сосудов с формированием инфаркт-пневмонии и быстрой казеофикацией зоны пневмонических очагов. В механизмах развития и распространения очагов казеозного некроза при туберкулезе, образования каверн, формирования гранулем и фиброзирования упоминается роль матриксных металлопротеиназ (желатиназ) и их тканевого ингибитора TIMP-1 [9].

Цель исследования — дать сравнительную клинко-морфологическую характеристику казеозной пневмонии в 80-е годы XX века и в настоящее время. На проспективном материале оценить патогенетические особенности прогрессирования казеозной пневмонии.

Материал и методы

Исследование выполнено в два этапа. На 1-м этапе был проведен сравнительный патоморфологический анализ случаев смерти больных туберкулезом легких по материалам специализированной прозектуры Челябинского областного противотуберкулезного диспансера за 1986–89 гг. (1-я группа, 59 случаев) и 2004–2007 гг. (2-я группа, 423 наблюдения). Для изучения клеточного состава демаркационного вала при первичной и вторичной казеозной пневмонии были исследованы кусочки легких в 29 случаях 1-й группы (первичная казеозная пневмония — 3 наблюдения, вторичная казеозная пневмония — 26) и в 55 — 2-й группы (15 случаев первичной казеозной пневмонии и 40 — вторичной казеозной пневмонии) с помощью метода точечного счета и сетки Г.Г. Автандилова.

На 2-м этапе на материале легких, полученных в ходе проспективных аутопсий умерших от туберкулеза (2-я группа), проведено иммуноморфологическое исследование. Для этого методом случайной выборки были сформированы две подгруппы: 15 случаев первичной казеозной пневмонии и 20 — вторичной. Использовались моноклональные антитела к желатиназам (MMP 2, MMP-9) и их ингибитору (TIMP-1), CD20, CD3, CD8 (Novocastra, UK), CD4, CD68 (Dako, Denmark).

В качестве вторичных антител применяли биотинилированные антитела, а для фонового докрасивания — гематоксилин. Результаты иммуногистохимических реакций для MMP, TIMP-1 оценивали полуколичественным методом в баллах: 2 балла — менее 20% окрашенных клеток, 4 балла — 20–50%, 6 баллов — более 50% клеток. Количество CD4, CD8-, CD20-, CD3-, CD68-позитивных клеток выражали в абсолютных значениях в 1 мм². Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью лицензированной компьютерной программы Statistica 6.0 с использованием методов непараметрической статистики (U-тест Манна-Уитни).

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнительном анализе возрастного состава больных пик летальности переместился с возрастных групп 50–59, 60–69 лет в 1-й группе на 40–49, 50–59 лет — во 2-й. При этом во 2-й группе отмечалось увеличение числа

умерших в молодом возрасте (20–39 лет). Во всех группах преобладали мужчины, но на современном этапе среди больных казеозной пневмонией увеличился удельный вес женщин (с 9% в 1-й группе до 11% — во 2-й).

При анализе социальной принадлежности больных казеозной пневмонией в наблюдениях 2004–2007 гг. почти в 2,5 раза увеличилось число неработающих, а также лиц без определенного места жительства.

Первичная казеозная пневмония в 1-й группе зарегистрирована у 9 (15,2%) пациентов. Патологический процесс в легких характеризовался односторонним поражением, преимущественной локализацией в верхних долях, при этом во всех случаях наблюдалось формирование тонкостенных полостей распада. Гематогенных очагов-отсевов при первичной казеозной пневмонии в этой группе зарегистрировано не было.

Вторичная казеозная пневмония выявлена у 50 (84,8%) умерших этой группы. Она явилась результатом прогрессирования фиброзно-кавернозного туберкулеза (58%), реже — острого кавернозного (20,3%), диссеминированного (5%) и цирротического туберкулеза (1,7%) легких, которые были расценены как первоначальная причина смерти этих больных. В более чем половине случаев (64%) при вторичной казеозной пневмонии отмечалась двусторонняя локализация процесса с полилобулярным (50%) либо полисегментарным (40%) объемом поражения. У 42,1% пациентов были зарегистрированы очаги-отсевы во внутренние органы (селезенка, печень).

В наблюдениях первичной казеозной пневмонии при микроскопическом исследовании определялись разновеликие очаги некроза, отграниченные валом из лимфоцитов, макрофагов, эпителиоидноклеточных гистиоцитов с примесью немногочисленных гигантских многоядерных макрофагов типа клеток Ланганса и инородных тел. При вторичной казеозной пневмонии помимо очагов казеозного некроза сохранялись морфологические проявления предсуществующей формы туберкулеза, такие как элементы трехслойных хронических каверн при фиброзно-кавернозной форме туберкулезной инфекции, кальцинаты, очаговый и сетчатый пневмофиброз.

Во 2-й группе первичная казеозная пневмония встретилась в 101 (27,2%) случае. Чаще объем поражения составлял долю легкого и более с преимущественным поражением верхних долей, зачастую (68,8%) с формированием множественных острых полостей распада.

Вторичная казеозная пневмония являлась морфологическим проявлением прогрессирования фиброзно-кавернозного (65,2%), гематоген-

но-диссеминированного туберкулеза с преимущественным поражением легких (5,2%), в единичных случаях — острого милиарного туберкулеза. При этом в 63,2% наблюдений регистрировался полисегментарный объем поражения, в 16% — долевым и более, в остальных случаях процесс ограничивался полиацинарной или полилобулярной казеозной пневмонией.

При первичной казеозной пневмонии микроскопически определялись обширные сливные очаги некроза с плохо различимым отграничением от окружающей легочной ткани в виде диффузного инфильтрата, представленного, в основном, лимфоцитами, большим количеством нейтрофильных гранулоцитов, макрофагами со слабо выраженной эпителиоидноклеточной трансформацией.

Необходимо отметить, что в большинстве случаев первичной казеозной пневмонии среди масс тканевого детрита или перифокально определялись явления продуктивных васкулитов. При этом воспалительный инфильтрат был представлен, в основном, лимфоцитами и захватывал все слои стенки сосуда с последующим развитием тромбоваскулита.

А.И. Струков, И.П. Соловьева [10] относят неспецифические васкулиты при туберкулезе к проявлениям параспецифических реакций, которые авторы наблюдали преимущественно при первичном туберкулезе у детей и подростков как проявление гиперергической реакции (реакции гиперчувствительности немедленного типа). Для клинико-морфологических форм вторичного туберкулеза, к которым по клас-

сическим представлениям относится казеозная пневмония, васкулиты и тромбоваскулиты, по данным авторов, не характерны.

При сравнительном морфометрическом анализе клеточного состава демаркационного вала при первичной казеозной пневмонии у умерших 1-й и 2-й групп (табл. 1) выявлено достоверное уменьшение количества эпителиоидных клеток (с $44,4 \pm 3,5$ до $29,3 \pm 4,6$ соответственно; $p < 0,05$) и рост числа лимфоцитов (с $43,9 \pm 4,6$ до $60,8 \pm 3,4$ соответственно; $p < 0,05$). При вторичной казеозной пневмонии (табл. 2) также обнаружено увеличение количества лимфоцитов (с $40,3 \pm 2,3$ до $57,3 \pm 1,7$ соответственно; $p < 0,05$) и тенденция к уменьшению числа эпителиоидных клеток (с $39,8 \pm 1,6$ до $34,9 \pm 2,3$ соответственно; $p > 0,05$).

При иммуногистохимическом исследовании элементов демаркационного вала при первичной и вторичной казеозной пневмонии 2-й группы установлено, что инфильтрат, составляющий основу перифокального воспаления, был представлен преимущественно Т-лимфоцитами. В-лимфоциты определялись в виде единичных клеток в демаркационном вале или в виде одиночных мелких фолликулоподобных скоплений без герминативных центров. При различных вариантах казеозной пневмонии наблюдалось преобладание CD8+ субпопуляции клеток над CD4+ субпопуляцией Т-лимфоцитов. При этом в количественном выражении численность обеих популяций была больше при первичной казеозной пневмонии (CD4+ — 68,9; CD8+ — 128,6), чем при вторичной (58,4; 119,7 соответ-

Таблица 1. Морфометрическая характеристика элементов демаркационного вала при первичной казеозной пневмонии

Клетки демаркационного вала	1-я группа, n=3	2-я группа, n=15
Лимфоциты	$43,9 \pm 4,6$	$60,8 \pm 3,4^*$
Эпителиоидные клетки	$44,4 \pm 3,5$	$29,3 \pm 4,6^*$
Гигантские многоядерные макрофаги	$2,9 \pm 1,3$	$0,9 \pm 0,4$
Нейтрофильные гранулоциты	$3,5 \pm 0,8$	$5,7 \pm 1,4$
Макрофаги	$5,3 \pm 2,3$	$3,3 \pm 0,8$

Примечание. * — $p < 0,05$, n — число больных первичной казеозной пневмонией.

Таблица 2. Морфометрическая характеристика клеток демаркационного вала при вторичной казеозной пневмонии

Клетки демаркационного вала	1-я группа, n=26	2-я группа, n=40
Лимфоциты	$40,3 \pm 2,3$	$57,3 \pm 1,7^*$
Эпителиоидные клетки	$39,8 \pm 1,6$	$34,9 \pm 2,5$
Гигантские многоядерные макрофаги	$3,4 \pm 0,6$	$0,8 \pm 0,3^*$
Нейтрофильные гранулоциты	$7,1 \pm 1,3$	$4,9 \pm 2,3$
Макрофаги	$9,4 \pm 3,6$	$2,1 \pm 0,7$

Примечание. * — $p < 0,05$, n — число больных вторичной казеозной пневмонией.

ственно). При первичной казеозной пневмонии CD8+ лимфоциты локализовались в демаркационном вале, в перифокальной зоне составляли преобладающее большинство клеток в инфильтрате вокруг сосудов различного калибра. CD4+ лимфоциты определялись в виде дискретно расположенных, немногочисленных клеток.

Представительство CD68+ макрофагов в обеих группах определялось на одном уровне (5,67 при первичной, 5,42 — при вторичной казеозной пневмонии). При сравнении показателей иммунорегуляторного индекса (CD4+\CD8+) в 1-й и во 2-й группах достоверных различий не было установлено (0,44 — при первичной казеозной пневмонии, 0,46 — при вторичной).

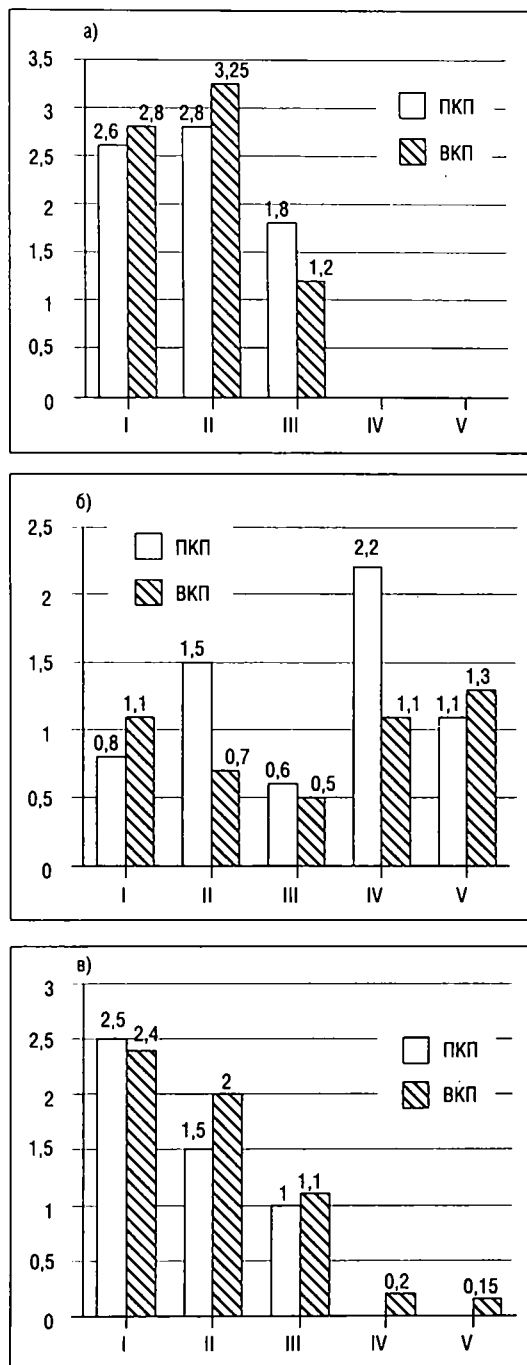
Основным источником MMP-2, MMP-9 и TIMP1 являлись макрофаги, эпителиоидные и гигантские клетки демаркационного перифокального инфильтрата. Экспрессируемая метка MMP-9 в обеих группах локализовалась в цитоплазме макрофагов, эпителиоидных клеток, бронхиолярного эпителия. При вторичной казеозной пневмонии в макрофагах (2,8 баллов), эпителиоидных и гигантских многоядерных клетках (3,25 балла) отмечался более высокий уровень экспрессии MMP-9 (рис. 1а) по сравнению с первичной казеозной пневмонией (2,6; 2,8 балла соответственно).

MMP-2 (рис. 1б) локализовалась преимущественно в эндотелии сосудов, в меньшей степени — в фибробластах, при этом более высокие показатели MMP-2 были характерны для первичной казеозной пневмонии (экспрессия в эндотелии — 2,2 балла, а при вторичной казеозной пневмонии — 1,1 балла). Экспрессия MMP-2 в остальных клетках инфильтрата была на более низком уровне, причем достоверных различий между группами не зарегистрировано. Высокий уровень MMP-2 при первичной казеозной пневмонии косвенно подтверждает «сосудистый генез» обширности и высокой скорости распространения некроза (казеификации), так как одним из активаторов MMP-2 принято считать тромбин [11].

TIMP-1 определялся в макрофагах, эпителиоидных и гигантских клетках, а также эпителии бронхиол. Уровень экспрессии TIMP-1 (рис. 1в) был ниже по сравнению с продукцией желатиназы, причем более низкие показатели экспрессии TIMP-1 отмечались при вторичной казеозной пневмонии.

Полученные результаты указывают на смещение равновесия в системе «протеазы-антипротеазы» (MMPs\TIMP-1) в сторону преобладания матриксных металлопротеиназ. При первичной казеозной пневмонии этот баланс нарушается за счет выраженной экспрессии MMP-2, при вторичной казеозной пневмонии

Рисунок 1. MMP-9 (а), MMP-2 (б) и их тканевой ингибитор TIMP-1 (в) в клетках демаркационного вала при первичной (ПКП) и вторичной (ВКП) казеозной пневмонии.



Примечание. I — макрофаги;
II — эпителиоидные и гигантские клетки;
III — эпителий бронхиол;
IV — эндотелиоциты;
V — фибробласты.

наблюдается преобладание MMP-9. При каждом из патогенетических вариантов казеозной пневмонии наблюдается снижение количества CD4+ лимфоцитов и снижение иммунорегуляторного индекса. Но генез образования и распространения некроза различен.

При первичной казеозной пневмонии обширность некроза зависит от калибра пораженного сосуда и развития инфаркта с последующей казеификацией инфаркт-пневмонического очага.

При вторичной казеозной пневмонии быстрое распространение очагов некроза происходит из-за неспособности элементов демаркационного воспалительноклеточного вала отграничить процесс в результате угнетения клеточного звена тканевых протективных иммунных реакций.

Заключение

В настоящее время наблюдается значительное увеличение количества случаев казеозной пневмонии, которая может являться как самостоятельной нозологической формой, так ведущим морфологическим проявлением прогрессирования других форм туберкулеза легких. Определяется значительное «омоложение» контингента пациентов с казеозной пневмонией.

Для казеозной пневмонии на современном этапе характерны обширные поражения легочной ткани (более 1 доли) с двусторонней локализацией процесса, с преобладанием экссудативно-некротических тканевых реакций и угнетением клеточного звена иммунитета.

Мы согласны с мнением других исследователей [12] о том, что в свете учения об изменчивости болезней данная картина может рассцениваться как проявление негативной фазы патоморфоза туберкулеза.

На современном этапе установлены патогенетические особенности формирования и прогрессирования казеозной пневмонии. Для воспалительного процесса в легких при первичной казеозной пневмонии характерны распространенные продуктивные васкулиты в разветвлениях легочных сосудов с явлениями тромбоваскулита и последующей казеификацией очагов инфаркт-пневмонии.

При вторичной казеозной пневмонии отмечаются значительные дефекты в клеточном звене противoinфекционной защиты с нарушением иммунных протективных реакций в перифокальном демаркационном клеточном вале.

При различных патогенетических вариантах казеозной пневмонии баланс в системе «протеазы-антипротеазы» смещается в сторону матриксных протеиназ.

Однако при первичной казеозной пневмонии среди исследованных желатиназ преобладает MMP-2, активирующая систему свертывания крови с последующим развитием тромбоза [13, 14], а при вторичной — MMP-9, которая играет ведущую роль в эпителиоидноклеточной трансформации макрофагов и отграничении очагов казеозного некроза [15].

Полагаем, что установленные особенности формирования и прогрессирования патогенетических вариантов казеозной пневмонии позволят наметить дифференцированные пути к оптимизации терапии этого страдания.

Литература

1. Приймак А. А. Размышления о туберкулезе. Пульмонология. 2005; 5:35-38.
2. Кибрик Б. С., Челнокова О. Г. Проблемы диагностики и лечения казеозной пневмонии. Пульмонология. 2003; 4:41-44.
3. Ерохин В. В., Земскова З. С. Патологическая анатомия туберкулеза. М., 1998.
4. Суркова Л. К., Дюсминкеева М. И. Остропрогрессирующий туберкулез легких: морфологические и бактериологические особенности. Проблемы туберкулеза. 2003; 3:32-35.
5. Мишин В. Ю., Ерохин В. В., Чуканов В. И., Наумов В. Н., Григорьев Ю. Г., Васильева И. А. Казеозная пневмония: диагностика, клиника и лечение. М: Дыхание и здоровье; 2000.
6. Мишин В. Ю. Роль лимфоцитов и кортикостероидов в патогенезе казеозной пневмонии. Проблемы туберкулеза. 2004; 7:21-24.
7. Пичугина А. В., Апт А. С. Апоптоз клеток иммунной системы при туберкулезной инфекции. Проблемы туберкулеза. 2005; 12:3-7.
8. Земскова З. С., Ерохин В. В., Уварова О. А., Гедымин Л. Е., Краснов С. А., Сиваков А. Е. и соавт. Танатогенез туберкулеза и патологическая анатомия казеозной пневмонии. Проблемы туберкулеза. 1996; 6:38-41.
9. Сагиндикова Г. Е., Коган Е. А., Флигель Д. М., Телеуов М. К. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе и морфогенезе фиброзно-кавернозного туберкулеза легких у лиц, длительное время проживающих в Семипалатинской области Казахстана. Архив патологии. 2007; 3:28-32.
10. Струков А. И., Соловьева И. П. Морфология туберкулеза в современных условиях. М: Медицина; 1986.
11. Yuki Nishida, Hisashi Miyamori, Erik W. Thompson, Takahisa Takino, Yoshio Endo and Hiroshi Sato. Activation of Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) by Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase through an Artificial Receptor for ProMMP-2 Generates Active MMP-2. Cancer Research. 2008; 68 (21):9096-104.
12. Гринберг Л. М. Актуальные вопросы патологии и патоморфоза туберкулеза в России. Сб. науч. трудов I Всерос. науч.-практ. конф. патологоанатомов. 2005; Орел.
13. Falcinell E., Giannini S., Boschetti E., Gresole P. Platelets release active matrix metalloproteinase-2 in vivo in humans at a site of vascular injury: lack of inhibition by aspirin. Brit. J. Haematol. 138:221-30.
14. Wu Kenneth K., Matijevic-Aleksic N. Molecular aspect of thrombosis and antithrombotic drugs. Critical Rev. Clin. Lab. Sciences. 2005; 42 (3):249-77.
15. Elkington P. T., O'Kane C. M., Friedland J. S. The paradox of matrix metalloproteinases in infectious disease. Clin. Experimental Immunol. 2005; 142:12-20.