

ПРИЗНАКИ ДИФFUЗНОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ВЫСОКИХ ПОКАЗАТЕЛЯХ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЕГКИХ

Л.Н. Лепеха, О.Г. Комиссарова, Р.Ю. Абдуллаев, В.В. Ерохин
ФГБУ «Центральный НИИ туберкулёза» РАМН, г. Москва

SIGNS OF DIFFUSIVE ALVEOLAR DAMAGE IN HIGH INDICES OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

L.N. Lepekha, O.G. Komissarova, R.Yu. Abdullaev, V.V. Erokhin

У 36 оперированных больных деструктивным туберкулёзом легких с МЛУ МБТ изучен характер тканевых и клеточных реакций респираторного отдела при разной выраженности синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Установлено, что при резко выраженном ССВО имеет место обширное специфическое поражение легочной ткани с преобладанием экссудативно-альтеративной реакции, развитием обширного серозно-фибринозного воспаления в свободных от казеоза участках паренхимы, где можно наблюдать: деструкцию компонентов воздушно-кровенного барьера; нарушение выработки легочного сурфактанта альвеолоцитами 2-го типа; метаплазию плоского альвеолярного эпителия в кубический; появление значительного количества липофагов и эритрофагов, эозинофильного материала и нитей фибрина в составе внутриальвеолярного содержимого. Полученные данные свидетельствуют о корреляции основных показателей ССВО со структурными изменениями микроциркуляции, тканевыми и клеточными реакциями респираторного отдела и указывают на возможность развития ДАП у больных с остропрогрессирующим деструктивным туберкулёзом легких, вызванным МБТ с МЛУ.

Ключевые слова: туберкулёз легких с МЛУ МБТ, синдром системного воспалительного ответа, нарушения микроциркуляции, диффузное альвеолярное повреждение.

The features of the tissue and cellular responses of the respiratory system at different severity of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) were studied in 36 operated patients with destructive pulmonary MDR TB. It was found that extensive specific lesion of the lung tissue with predominance of exudative alterative reaction and development of extensive seroplastic inflammation in parenchyma areas, free from caseation, took place in a pronounced SIRS. The destruction of air-blood barrier components, dysfunction of pulmonary surfactant production by the type 2 alveolocytes, metaplasia of flat alveolar epithelium in the cube one, appearance of a significant number of lipophages and erythrophages, eosinophilic material and comprising strands of fibrin in the intra-alveolar content could be observed. The findings suggest that the correlation of the main SIRS indicators with structural changes of microcirculation, the tissue and cellular responses of the respiratory system exists, and indicate the possibility of the diffusive alveolar damage development in patients with acute progressing of destructive pulmonary tuberculosis caused by MDR MBT.

Keywords: pulmonary tuberculosis, MDR MBT, systemic inflammatory response syndrome, microcirculation dysfunction, diffuse alveolar damage.

Введение

Низкая эффективность терапевтических методов лечения больных туберкулёзом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулёза (МБТ) способствует прогрессированию деструктивных форм заболевания, создает постоянную угрозу рецидива процесса, а в ряде случаев и жизни больного.

Прогрессирование специфического воспалительного процесса в легочной паренхиме сопровождается структурно-функциональными изменениями респираторного отдела (отек, ателектаз и др.), которые приводят к развитию дыхательной недостаточности, осложняют течение и исход заболевания [6]. Описаны клиничко-морфологические проявления острого повреждения легких (*т.н. острый респираторный дистресс-синдром взрослых – ОРДСВ*) у больных казеозной пневмонией [2], отмечены различные признаки развития диффузного альвеолярного повреждения (ДАП), образования гиалиновых мембран в ряде случаев остро прогрессирующего диссеминированного туберкулёза легких [5].

Диффузное альвеолярное повреждение – универсальная реакция респираторного отдела легких в ответ на глубокое повреждение микроциркуляторного русла различными токсическими агентами [7]. Среди них важная роль отводится легочным инфекциям (вирусы, бактерии, микоплазмы, пневмоцисты и др.), которые оказывают как прямое воздействие на эндотелиальные клетки, так и опосредованное, через активацию различных компонентов синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) – защитного механизма макроорганизма в ответ на проникновение возбудителя в кровеносное русло [8, 9]. Секвестрированные лейкоциты высвобождают активные формы кислорода, различные протеазы, гидролазы, которые вызывают деструкцию эндотелиальных и эпителиальных клеток воздушно-кровяного барьера, повышение проницаемости его мембран для различных компонентов крови, разрушение альвеолярного сурфактанта и избыточное накопление жидкости в интерстиции и альвеолярном пространстве. Очевидно, что степень повреждения микроциркуляторного русла и выраженность проявлений ДАП могут варьировать в зависимости от массивности и длительности персистирования возбудителя, в частности МБТ, в организме. В этой связи большой практический интерес представляют случаи лекарственно-устойчивого туберкулёза легких у больных с высокими показателями ССВО из-за возможного риска развития ДАП, которое является морфологическим субстратом ОРДСВ.

Цель исследования: изучить тканевые и клеточные реакции респираторного отдела при различной выраженности показателей ССВО у больных деструктивным туберкулёзом легких, вызванным МЛУ МБТ.

Материалы и методы

В исследование включены 36 больных, оперированных в отделе хирургии Центрального НИИ туберкулёза РАМН (руководитель отдела – доктор медицинских наук М.А. Багиров) по поводу деструктивных форм туберкулёза легких с МЛУ МБТ: фиброзно-кавернозного туберкулёза (ФКТ, 25 чел.), множественных туберкулем (МТ, 6 чел.), казеозной пневмонии (КП, 5 чел.) Среди них преобладали мужчины (84%), преимущественно молодого и среднего возраста (69%). В крови всех больных перед операцией для оценки выраженности ССВО определяли комплекс наиболее информативных его маркеров: С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А (САБ), α 1-антитрипсина (α 1-АТ), гаптоглобина (ГП) и фибриногена [4]. Состояние плазменной системы гемостаза оценивали по общепринятым показателям свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической систем крови [3]. Статистическую обработку полученных данных проводили по программе ExcelXP. Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$.

Для морфологического исследования кусочки легкого фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, заключали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону. Кроме того, легочную ткань 10 больных ФКТ подготавливали для изучения на полутонких срезах. Для этого из операционного материала вырезали фрагменты величиной около 2×3 мм, фиксировали 2,5-3,0 часа в 2,5% растворе глutarового альдегида на 0,1 м кокодилатном буфере (рН 7,2-7,4), 1 час дофиксировали 1% OsO_4 на том же буфере. После промывания материал обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, окиси пропилену и заключали в эпон-аралдит общепринятым способом. Полутонкие срезы получали на ультратоме LKB-8800 (Швеция), окрашивали 1,0% раствором толуидинового или метиленового синего и просматривали в световом микроскопе «Olimpus-1000» с иммерсией.

Результаты и их обсуждение

При морфологическом исследовании у всех больных деструктивным туберкулёзом легких с МЛУ МБТ имели место признаки прогрессирования очагов специфического воспаления, характер и распространенность которых коррелируют с показателями реактантов острой фазы. Так, основную группу наблюдения составили 25 больных (80% – ФКТ, 12% – КП, 8% – МТ), у которых содержание СБР и САБ в крови увеличено в десятки раз, а их средние величины достигают $87,2 \pm 6,2$ мг/л (в норме < 3 мг/л) и $181,6 \pm 8,6$ мг/л (в норме < 10 мг/л) соответственно. У всех больных этой группы наблюдается достоверное повышение активности α 1-АТ ($2,85 \pm 0,09$ мг/мл; в норме $1,69 \pm 0,02$ мг/мл), ГП ($4,0 \pm 0,2$ г/л; в норме $1,15 \pm 0,03$ г/л) и фибриногена ($5,3 \pm 0,3$ г/л; в норме $3,15 \pm 0,13$ г/л). У остальных

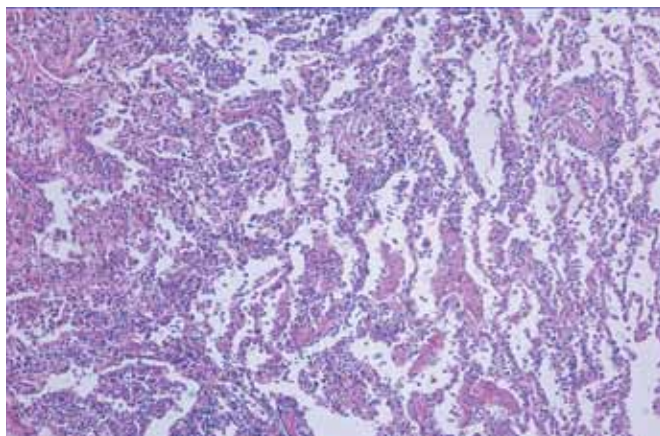


Рис.1. ФКТ. Перифокальная неспецифическая пневмония у больного с высокими показателями синдрома системного воспалительного ответа. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 150$.

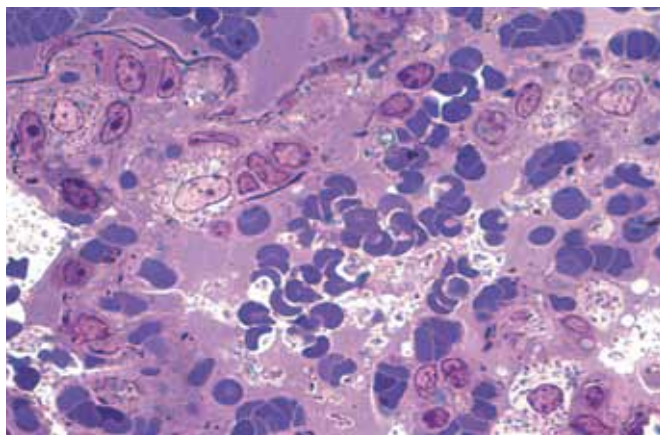


Рис.2. Скопления эритроцитов и макрофагов в свободных от очагов казеоза участках паренхимы. Полутонкий срез, окраска толуидиновым синим; $\times 1000$.

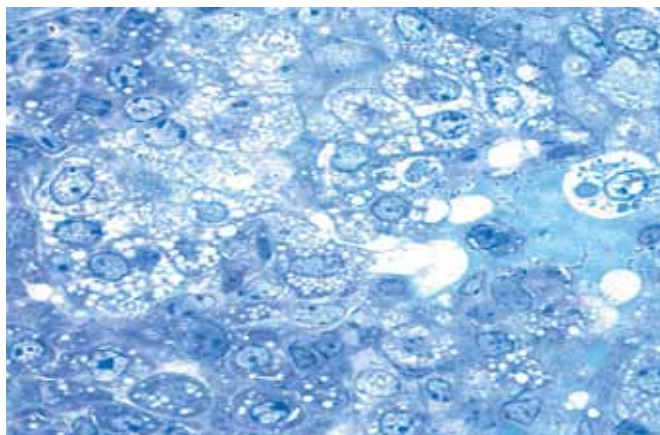


Рис.3. Зона внутриальвеолярного отека с деструкцией альвеолярного эпителия в свободных от очагов казеоза участках паренхимы. Полутонкий срез, окраска метиленовым синим; $\times 1000$.

11 пациентов (54,5% – МТ, 45,5% – ФКТ) степень ССВО была менее выражена, о чем свидетельствовали достоверно низкие значения показателей ССВО по сравнению с основной группой. Эти больные составили группу сравнения.

У всех больных основной группы признаки острого прогрессирования очагов туберкулёза морфологически проявлялись широким слоем казеозного некроза, окруженного рыхлым слоем грануляционной ткани, содержащей небольшое число многоядерных макрофагов, единичные эпителиоидноклеточные гранулемы. Перифокально и в отдаленных участках легочной паренхимы имелись множественные очаги-отсевы. Признаки организации в них были выражены слабо, казеозные массы содержали полинуклеары и их фрагменты. Очаги казеоза имели тенденцию к слиянию между собой, формируя более крупные фокусы деструкции, что отражало прогрессирование ФКТ по типу казеозной пневмонии. При этом в перифокальной зоне воспаления наблюдалась характерная для основной группы экссудативно-альтеративная тканевая реакция, тогда как в группе сравнения – экссудативно-продуктивная, с выявлением хорошо выраженных эпителиоидноклеточных и макрофагальных гранул, участков воздушной альвеолярной паренхимы. У больных с высокими показателями ССВО значительная часть альвеол здесь была полностью заполнена серозной жидкостью, определялись нити и сгустки фибрина, клеточные элементы воспаления, в том числе нейтрофильные лейкоциты (как при неспецифической пневмонии) (рис.1).

Обширные зоны внутриальвеолярного отека наблюдали у больных основной группы и в более отдаленных, свободных от очагов казеоза периферических участках паренхимы, где альвеолы содержали фибриноидный малоклеточный экссудат и/или скопления эритроцитов и макрофагов-эритрофагов (рис.2).

В ряде случаев определяли нити фибрина и рыхлые эозинофильные массы; в то же время образование сформированных гиалиновых мембран наблюдать не удалось. Межальвеолярные перегородки были утолщены за счет полнокровия капиллярной сети, интерстициального отека и инфильтрации клеточными элементами воспаления, среди которых имелись полиморфноядерные лейкоциты. В этих же участках выявлены выраженные деструктивные изменения альвеолярного эпителия (рис.3).

Характерно, что разрушению и слущиванию во внутриальвеолярное пространство подвергались не только наиболее чувствительные к туберкулёзной инфекции альвеолоциты 1-го типа, но и вырабатывающие сурфактант альвеолоциты 2-го типа. Значительная часть альвеолярной поверхности была представлена кубическим эпителием, содержащим единичные секреторные гранулы. Крупные, функционально активные альвеолоциты 2-го типа выявляли заметно реже и, помимо осмиофильных пластинчатых телец, они часто имели включения нейтральных липидов (рис. 4), что является струк-

турным отражением характерных для прогрессирующего туберкулёза биохимических нарушений в системе легочного сурфактанта [1].

Этот же материал определяли в фагосомах альвеолярных макрофагов-липофагов. Последние могли достигать крупных размеров и имели характерную пенистую цитоплазму и образовывали крупные скопления (рис. 5).

Характерные фагосомные вакуоли выявляли в альвеолярных макрофагах в зонах отека и отложений фибрина. Здесь особенно часто можно видеть многоядерные макрофаги с большим числом очень крупных, видимых в световом микроскопе, темных включений, очевидно, липопротеидной природы.

При гистологическом исследовании микроциркуляторного русла у больных основной группы выявлены признаки выраженного васкулита и панваскулита с характерной полиморфноклеточной инфильтрацией нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитами, гистиоцитами и зрелыми плазматическими клетками. Для эндотелия характерно развитие внутриклеточного отека, вакуолизация цитоплазмы; имели место очаговая десквамация и/или пролиферация эндотелиоцитов, периваскулярный фиброз (рис. 6). Во многих сосудах, в том числе в свободной от очагов паренхиме, формируются пристеночные и обтурирующие просвет тромбы.

Исследование показателей плазменной системы гемостаза показало, что у больных данной группы по сравнению с группой сравнения имеет место более выраженный гиперкоагуляционный сдвиг. Об этом свидетельствуют достоверно более высокие значения концентрации фибриногена ($5,2 \pm 0,3$ и $3,4 \pm 0,2$ г/л при норме $3,15 \pm 0,13$ г/л; $p < 0,01$), фибрин-стабилизирующего фактора ($118,5 \pm 3,9$ и $99,2 \pm 4,5\%$ при норме $89,0 \pm 4,5\%$; $p < 0,01$), растворимых комплексов фибрин-мономера ($230,7 \pm 9,1$ и $135,0 \pm 7,2$ мг/л при норме $35,0 \pm 0,12$ мг/л; $p < 0,01$) и значительное удлинение времени лизиса ($397,0 \pm 5,4$ и $210,0 \pm 7,0$ сек при норме $169,0 \pm 12,0$ сек.; $p < 0,01$).

Закключение

Морфологическое исследование резецированной легочной ткани больных деструктивным туберкулёзом легких с МЛУ МБТ позволило выявить ряд особенностей развития тканевых и клеточных реакций респираторного отдела, характерных для острого прогрессирования заболевания у больных с резко выраженным синдромом ССВО. Среди них первостепенное значение имеет обширность специфического поражения легких, для которого экссудативно-альтеративная реакция является преобладающей. Некроз тканей в очаге туберкулёзной инфекции сопровождается развитием обширного серозно-фибринозного воспаления в свободных от казеоза участках паренхимы, где можно наблюдать те или иные проявления ДАП различной степени выраженности: деструкцию компонентов воздушно-кровяного барьера; нарушение

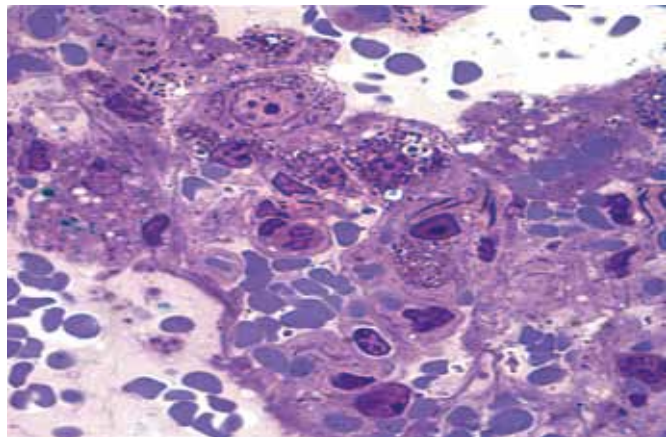


Рис.4. Крупные альвеолоциты 2-го типа, содержащие осмиофильные пластинчатые тельца и включения нейтральных липидов в свободных от очагов казеоза участках паренхимы.

Полутонкий срез, окраска толуидиновым синим; $\times 1000$.

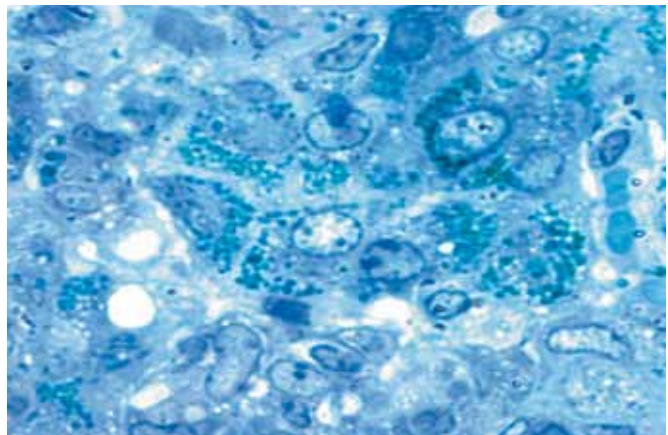


Рис.5. Скопления альвеолярных макрофагов, содержащих в цитоплазме гранулы нейтральных липидов.

Полутонкий срез, окраска метиленовым синим; $\times 1000$.

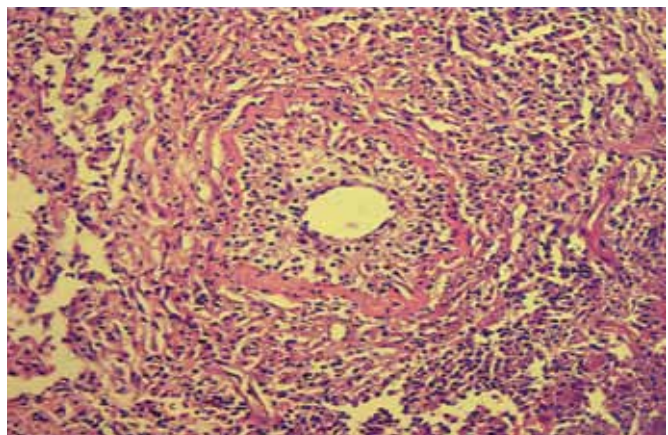


Рис.6. Панваскулит с отеком эндотелия, полиморфноклеточной инфильтрацией субэндотелиального и периваскулярного пространства в легочной ткани у больного с высокими показателями синдрома системного воспалительного ответа.

Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$

выработки легочного сурфактанта альвеолоцитами 2-го типа; метаплазию плоского альвеолярного эпителия в кубический; появление среди альвеолярных макрофагов значительного количества липофагов и эритрофагов; выявление эозинофильного материала и нитей фибрина в составе внутриальвеолярного содержимого. Вместе с тем, характерного формирования гиалиновых мембран не было отмечено, что может быть связано с дефицитом альвеолярного сурфактанта у больных ФКТ и КП, составлявших основную группу наблюдения. Выра-

женность деструктивных изменений респираторного отдела у этих больных коррелирует с глубиной повреждения микроциркуляторного русла. Деструкция стенок сосудов приводит к снижению функционального статуса эндотелиальной выстилки, гиперкоагуляционному синдрому. Отмеченные нарушения сосудистого русла носят диффузный характер, определяют признаки развития ДАП, причиной которого является бактериальная токсемия при длительном персистировании в организме больного МБТ с МЛУ.

Литература

1. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н. Сурфактант и инфекция. – М.: ЦНИИТ РАМН. – 2004. – 131 с.
2. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Карпина Н.Л. и др. Морфологические признаки острого повреждения легких у больных казеозной пневмонией // Пробл. туберкулеза. – 2006. – № 10. – С. 43-47.
3. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М., 2007.
4. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Лепеха Л.Н., Ерохин В.В. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких при различной интенсивности синдрома системного воспалительного ответа. – М.: ИПО «У Никитских ворот», 2013. – 168 с.
5. Михайловский А.М., Лепеха Л.Н., Сазыкин В.Л. Частота выявления и признаки диффузного альвеолярного повреждения при остропрогрессирующем туберкулезе легких и его сочетании с ВИЧ-инфекцией // Пробл. туберкулеза. – 2013. – № 2. – С. 56-59.
6. Фтизиатрия. Национальное руководство / Под ред. акад. РАМН М.И. Перельмана. – М., 2007. – 506 с.
7. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия // Пульмонология. – 2005. – № 4. – С. 65-69.
8. Gando S. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and endothelial cell injury // Nippon Rinsho. – 2004. – Vol. 62. – P. 2244-2250.
9. Nystrom P.O. The systemic inflammatory response syndrome, definitions and aetiology // J. Antimicrob. Chemother. – 1998. – Vol. 41, suppl. A. – P. 1-7.

Сведения об авторах

Лепеха Лариса Николаевна – заведующая лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва, доктор биологических наук, профессор
Адрес: г. Москва, Яузская аллея, д. 2.
Телефон/факс: (499) 785-91-79
e-mail: lep3@yandex.ru

Комиссарова Оксана Геннадьевна – старший научный сотрудник отдела фтизиатрии ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва, кандидат медицинских наук
Адрес: г. Москва, Яузская аллея, д. 2.
Телефон/факс: (499) 748-30-23
e-mail: okriz@rambler.ru

Абдуллаев Ризван Юсиф Оглы – заведующий биохимической лабораторией, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва, доктор медицинских наук
Адрес: г. Москва, Яузская аллея, д. 2.
Телефон/факс: (499) 748-30-23
e-mail: rizalla@mail.ru

Ерохин Владислав Всеволодович – заведующий отделом патологической анатомии, электронной микроскопии и биохимии, директор ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН
Адрес: г. Москва, Яузская аллея, д. 2.
Телефон/факс: (499) 785-90-19
e-mail: office_cniit@mail.ru