

Занятие семинарского типа № 15

ТЕМА: «Туберкулез»

Место проведения: учебная комната

Продолжительность: по расписанию – 2 часа 30 минут

ЦЕЛЬ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗАНЯТИЯ:

Изучить этиологию, патогенез, морфологические изменения, осложнения и исходы первичного, гематогенного и вторичного и туберкулеза.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОК-1, 5;

ОПК-8;

ПК – 11, 13, 14

ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

В конце XX в. *Mycobacterium tuberculosis* инфицировала около 30 % населения Земли, ежегодно умирали примерно 3 млн больных. Внедрение в лечебную практику эффективных антибиотиков, более равномерное географическое распределение населения, наконец, повсеместная профилактическая вакцинация новорожденных — все это в течение около 40 лет привело к значительному снижению заболеваемости туберкулезом в наиболее развитых странах. В последнее десятилетие вновь отмечен рост заболеваемости практически во всех странах мира. Причинами этого стало появление штаммов, устойчивых к лекарствам, и распространение ВИЧ-инфекции (больные СПИДом имеют сниженную устойчивость к туберкулезной палочке, болеют туберкулезом чаще и тяжелее). В России проблема туберкулеза вновь приобрела былую остроту. Лишь в течение 1993—1998 гг. заболеваемость взрослых российских граждан этой болезнью выросла на 42 %, а детей — на 62 %. На каждые 100 000 человек в России приходится 15 умерших от разных форм туберкулеза.

Этиология и патогенез. Два вида возбудителя туберкулеза патогенны для человека: *M. tuberculosis* и *M. bovis* (бычий тип). Оба возбудителя называют иногда палочками Коха. *M. tuberculosis* передается при вдыхании мелких капелек содержащей возбудитель слюны, выделяемой больным при кашле или чиханье. *M. bovis* передается через молочные продукты, полученные от больных коров, и сначала поражает небные миндалины и кишечник. В промышленно развитых странах гигиенические условия содержания скота, бактериологический контроль и пастеризация молока практически искоренили *M. bovis*. Еще два типа микобактерий — *M. avium* (птичий тип) и *M. intracellulare* (внутриклеточный тип) — не проявляют вирулентности у практически здоровых людей, но могут вызывать диссеминированные формы инфекции у 15—24 % больных СПИДом. Микобактерии относятся к факультативным аэробным, неспорообразующим, неподвижным микробам с восковой капсулой, которая обеспечивает устойчивость возбудителя к кислотам и воспринимает красный карболовый фуксин Циля. С целью выявления носительства возбудителя, но не активной инфекции, традиционно используют пробу Пирке (измеряют площадь местной гиперемии кожи, т. е. выраженность реакции ГЗТ в ответ на нанесение туберкулина на искусственно поврежденный участок кожи) и пробу Манту (реакцию оценивают после внутрикожного введения туберкулина). Вместо туберкулина, ранее представлявшего собой концентрированную водно-глицериновую вытяжку культуры микобактерий, в настоящее время применяют очищенный белковый дериват (PPD) *M. tuberculosis*. У взрослых лиц, впервые заболевших туберкулезом, можно обнаружить не только классические формы палочки Коха, но и измененные варианты в виде L-форм и очень мелких микрококковых форм.

В патогенезе туберкулеза есть три важнейших аспекта: поддержание вирулентности возбудителя, взаимосвязь между гиперчувствительностью и противотуберкулезным иммунитетом, патогенез специфического повреждения тканей и развития творожистого (казеозного) некроза. У

палочек Коха до сих пор не выявлены какие-либо эндотоксины, экзотоксины или "гистолитические" ферменты. Их патогенное действие связано главным образом со способностью избегать губительного влияния макрофагов и вызывать реакции ГЗТ. Это обеспечивается 5 компонентами клеточной стенки туберкулезной палочки, к которым относятся корд-фактор; сульфатиды; фактор, подавляющий активацию макрофагов (LAM); белок теплового шока с молекулярной массой 65 kD; комплемент, активированный на поверхности микобактерий (способен опсонизировать возбудителей и облегчать их поглощение с помощью макрофагального комплементного рецептора CR3). Развитие клеточно-опосредованной гиперчувствительности IV типа к возбудителю туберкулеза, возможно, объясняет его разрушение в тканях, а также возникновение устойчивости к нему. В самом начале первичного проникновения палочек Коха в ткани воспалительная реакция не является специфической и напоминает реакцию на любую форму бактериальной инвазии. Однако в течение 2—3 нед воспалительная реакция приобретает гранулематозный характер. Затем центральные зоны гранулем подвергаются творожистому (казеозному) некрозу и формируются типичные гранулемы (туберкулезные бугорки). Развитый туберкулезный бугорок содержит в центре округлую зону творожистого некроза. Названия "творожистый" и "казеозный" появились благодаря внешнему виду сероватобелых, маслянистых и крошковатых некротических масс. Вокруг некроза располагаются активированные и трансформированные макрофаги, известные как эпителиоидные клетки. Они образуют циркулярный слой различной толщины. Среди них встречаются гигантские многоядерные клетки Пирогова—Ланг-ханса, возникающие в результате слияния эпителиоидных клеток. Некоторые исследователи находили в цитоплазме эпителиоидных и гигантских клеток палочки Коха, окрашивая их по Цилю—Нильсену или флюорохромом аурамином. Однако большинство исследователей считают, что возбудителя можно обнаружить лишь при обострении некротического процесса, протекающего с небольшой

лейкоцитарной реакцией. Внешние слои бугорка, как правило, представлены сенсibilизированными Т-лимфоцитами. Наиболее ранняя стадия развития туберкулезной гранулемы — эпителиоидно-клеточный бугорок — еще не имеет в центре зону некроза. Это затрудняет морфологическую диагностику туберкулеза. При неблагоприятном течении бугорок может увеличиться (иногда значительно) за счет расширения зоны казеозного некроза (казеификация), при благоприятном течении (заживление туберкулезных очагов) отмечают фиброз и петрификацию (обызвествление), а также инкапсуляцию.

В классической патологической анатомии выделяют 3 клинικο-морфологические формы туберкулеза: первичный, гематогенный, вторичный.

Первичный туберкулез легких начинается после аспирации или заглатывания туберкулезной палочки, а заканчиваться может по-разному. Впервые палочка попадает в организм человека в детском, реже юношеском возрасте. В результате возникает первичный аффект, т. е. очаг первичного повреждения, небольшой бугорок или более крупный очаг казеозного некроза, который чаще всего располагается под плеврой в правом легком, в хорошо аэрируемых сегментах — III, VIII, IX и X. Очаг может занимать либо несколько альвеол, либо ацинус, дольку и даже сегмент. У детей с развитым противотуберкулезным иммунитетом процесс заканчивается выздоровлением: активированные макрофаги постепенно уничтожают фагоцитированного возбудителя, а в зоне первичного аффекта формируется рубчик или петрификат — участок, инкрустированный солями кальция. Этот участок может иметь разные размеры, но редко превышает диаметр горошины; его называют очагом Гона. Он может служитьместилищем неактивного возбудителя у носителей инфекции. С течением времени из него могут развиваться прогрессирующие формы первичного туберкулеза или вторичный туберкулез. У детей со слабым противотуберкулезным иммунитетом менее активированные макрофаги не способны справиться с микобактериями в зоне первичного аффекта, процесс прогрессирует и

приводит к формированию наиболее характерного проявления первичного туберкулеза — первичного туберкулезного комплекса. Этот комплекс при туберкулезе является вариантом первичного инфекционного комплекса и состоит из первичного аффекта (очага Гона), туберкулезного лимфангита и лимфаденита (очага казеозного некроза в одном из региональных лимфатических узлов). Через несколько недель развивается иммунитет, опосредованный Т-лимфоцитами, что можно определить по положительным кожным пробам. Первичный туберкулезный комплекс при этом заживает. Т-лимфоциты, активированные микобактериями, взаимодействуют с макрофагами двумя путями. Во-первых, CD4+Т-хелперы выделяют ИНФу, который активирует макрофаги и обуславливает их способность к уничтожению возбудителя с помощью промежуточных азотистых соединений (NO, NO₂ и HNO₃). На этом этапе формируются эпителиоидные гранулемы и происходит очищение от возбудителя. Во-вторых, CD8+Т-супрессоры уничтожают макрофаги, содержащие палочки Коха, приводя к образованию развитых бугорков с казеозным некрозом, что отражает реакцию ГЗТ. Некроз может быть результатом и прямого токсического действия возбудителя на макрофаги. Возбудитель не может далее размножаться в подкисленной среде, вне клеток, без кислорода и таким образом инфекция попадает под контроль иммунных реакций организма. Те зоны первичного комплекса, где развился творожистый некроз, подвергаются фиброзированию и петрификации. Так формируется комплекс Гона (петрификат на месте первичного аффекта, петрификат в лимфатическом узле, фиброз по ходу лимфангита).

При прогрессировании первичного туберкулеза возбудитель может распространяться по организму 4 путями — контактным, гематогенным, лимфогенным и по анатомическим каналам. Прогрессирующий первичный туберкулез проявляется в 6 основных формах, обусловленных тем или иным путем распространения возбудителя. Увеличение и казеификация первичного аффекта как следствие контактного пути распространения захватывает

иногда долю легкого. Могут произойти частичное удаление творожистых масс и образование острой каверны; обширная казеозная пневмония часто заканчивается смертью от "скоротечной чахотки" (до эры антибиотиков туберкулез называли чахоткой).

Каналикулярное и гематогенное распространение выражаются в 3 формах: быстро развивающихся крупноочаговых легочных поражениях (с казеозным некрозом), милиарном туберкулезе (с генерализацией процесса и появлением просовидных очажков в легких и других органах) и базиллярном лептоменингите (поражении мягких мозговых оболочек). Очень редко наблюдается острый туберкулезный сепсис в сочетании с менингитом.

Лимфогенное распространение приводит к вовлечению в процесс бифуркационных, паратрахеальных, шейных и других групп лимфатических узлов. Увеличение пораженных шейных лимфатических узлов, приводящее к утолщению шеи, называется скрофулезом (от лат. *scrofa* — свинья, *scrofula* — свинка).

Гематогенный туберкулез развивается из очагов дремлющей инфекции, находящейся либо в не вполне зажившем комплексе Гона, либо в очагах гематогенного отсева при прогрессировании первичного туберкулеза. Для этой формы характерны преобладание продуктивной тканевой реакции, склонность к гематогенной генерализации, поражение различных органов и тканей (генерализованный туберкулез, гематогенный туберкулез с преимущественным поражением легких, гематогенный туберкулез с преимущественно внелегочными поражениями). Самой частой разновидностью в этой группе является внелегочный туберкулез, при котором встречаются и деструктивные, и продуктивные изменения.

Различают несколько форм внелегочного туберкулеза — костно-суставную, с поражением головного мозга, мочеполовой системы.

Костно - суставная форма туберкулеза. К ней относятся туберкулезный спондилит, коксит и гонит. Деструктивные поражения тел позвонков нередко приводят к сколиозу, т. е. искривлению позвоночника в

виде кифосколиза (горба, обращенного кзади) или лордосколиоза (горба, обращенного кпереди). Попадание в тазобедренный или коленный сустав микобактерий обуславливает формирование в его тканях сливающихся туберкулезных гранул с казеозным некрозом. Пораженная синовиальная оболочка может образовывать паннус на суставном хряще и проникать в кость вдоль краев сустава. Хронический процесс заканчивается тяжелой деструкцией с облитерацией суставного пространства и фиброзным анкилозом, т. е. неподвижностью сустава в результате сращения суставных поверхностей.

В мозге может развиваться туберкулезный менингит или туберкулёма.

Туберкулезный менингит. Практически во всех случаях возбудитель достигает субарахноидального пространства гематогенным путем при милиарном обсеменении или распространении из туберкулезного очага. Туберкулезные палочки могут попадать в субарахноидальное пространство из костно-суставных поражений, особенно при деструктивном спондилите. Клинически туберкулезный менингит в большинстве случаев протекает в подострой форме. Экссудат имеет студенистый или творожистый (казеозный) вид и в наибольшем количестве определяется в цистернах основания мозга и вокруг спинного мозга. В сосудистой и паутинной оболочках, вблизи от кортикальных сосудистых ветвей можно обнаружить мелкие (диаметром 1—2 мм) беловатые бугорки. Развивается обструкция тока ликвора, в результате чего почти всегда возникает выраженная в той или иной степени гидроцефалия. Под микроскопом определяется фибринозно-казеозный экссудат с большим количеством лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Лишь изредка можно встретить гигантские клетки Пирогова—Лангханса. Как правило, отмечается облитерирующий эндартериит, приводящий к значительному сужению просвета пораженных артерий, следствием которого являются мелкие инфаркты мозга или корешков черепных нервов. В последнем случае развивается очаговая неврологическая симптоматика.

Туберкулёма представляет собой инкапсулированный очаг казеозного некроза. У взрослых лиц туберкулёму, как правило, обнаруживают в больших полушариях, а у детей — чаще в мозжечке. Макро- и микроскопически выявляется довольно широкая соединительнотканная капсула, в толще которой хорошо заметны обычные туберкулезные бугорки с гигантскими клетками Пирогова—Лангханса. В массах казеозного некроза лишь изредка удается обнаружить микобактерий, окрашивающиеся по методике Циля—Нильсена.

Туберкулез мочевыводящей системы проявляется чаще всего интерстициальным туберкулезным нефритом.

Туберкулез половой системы. У мужчин, как правило, он начинается с придатка яичка, после чего может распространиться на семенник. В большинстве случаев одновременно развиваются туберкулезный простатит и везикулит (воспаление семенных пузырьков). У женщин возникает туберкулезный эндометрит или аднексит (воспаление придатков матки). Морфология гранулем вполне типична. У обоих полов туберкулез половой системы приводит к бесплодию. Кроме указанных органов, нередко поражаются кожа и подкожная клетчатка, эндокринные железы (двустороннее поражение надпочечников приводит к развитию синдрома Аддисона), глаза. При гематогенном (внелегочном) туберкулезе иногда развивается и гематогенное поражение легких. При этом встречаются как очаговые (милиарные, крупноочаговые), так и кавернозные изменения. Отличия гематогенных поражений от вторичного туберкулеза легких заключаются в наличии внелегочного очага, симметричного поражения обоих легких, склонности легочных очагов или каверн к прогрессирующему перифокальному фиброзу ("штампованные каверны"), отсутствии "этажности" поражений в легком. Иногда у больных гематогенным туберкулезом развивается генерализованная инфекция, которая проявляется во многих органах в виде милиарной или крупноочаговой диссеминации, изредка сочетающейся с менингитом.

Вторичный туберкулез легких. Как правило, заболевают взрослые люди, у которых в детстве сформировались и хорошо зажили как минимум небольшой туберкулезный первичный аффект, а часто и полный первичный комплекс. Вторичный туберкулез возникает либо вследствие повторного заражения легких (реинфицирование), либо при реактивации возбудителя в старых очагах, возможно не дающих клинической симптоматики. Характерны преимущественно интраканаликулярный (по естественным анатомическим каналам) путь распространения инфекции и преимущественное поражение легких. Вторичный туберкулез называют также легочным. В организме, который уже встречался с возбудителем туберкулеза или инфицирован им, после разрешающей дозы повторного заражения могут формироваться активные иммунные реакции в различных сочетаниях и реакции ГЗТ (см. выше). Эти сочетания выражаются в разнообразных морфологических формах поражения легочной ткани.

В России и некоторых других странах принято различать 8 морфологических форм вторичного туберкулеза, часть из которых может переходить одна в другую и, следовательно, являться стадиями одного процесса.

Острый очаговый туберкулез (очаги Абрикосова). Заболевание проявляется фокусами ацинозной или дольковой казеозной пневмонии, развивающейся после предшествующего поражения внутридолькового бронха (фокусы казеозной бронхопневмонии). По периферии очагов некроза располагаются слои эпителиоидных клеток, затем лимфоцитов. Встречаются клетки Пирогова—Лангханса. Один или два очага Абрикосова возникают в верхушках, т. е. в I и II сегментах правого (реже левого) легкого, в виде фокусов уплотнения диаметром менее 3 см. Иногда наблюдают двустороннее и симметричное поражение верхушек еще более мелкими очагами. При заживлении очагов Абрикосова возникают петрификаты — очаги Ашоффа—Пуля.

Фиброзно-очаговый туберкулез. Он развивается на основе заживающих, т. е. инкапсулированных и даже петрифицированных очагов Абрикосова. Такие вновь "ожившие" очаги могут дать начало новым ацинозным или лобулярным фокусам казеозной пневмонии. Сочетание процессов заживления и обострения и характеризует эту форму туберкулеза.

Инфильтративный туберкулез (очаг Ассманна— Редекера). Это заболевание представляет собой дальнейшую стадию прогрессии острой очаговой формы или обострения фиброзно-очаговой формы. Фокусы казеозного некроза небольшие, вокруг них на значительной площади располагаются перифокальный клеточный инфильтрат и серозный экссудат, который иногда может охватывать целую долю. Специфические черты, эпителиоидные и гигантские клетки Пирогова—Лангханса, в инфильтрате не всегда четко выражены.

Туберкулёма. Это инкапсулированный очаг творожистого некроза диаметром до 5 см, располагается в I или II сегменте верхней доли легкого, чаще справа. Казеозная пневмония может быть продолжением инфильтративной формы, если некротические процессы начинают преобладать над продуктивными, и захватывает площадь легкого от ацинуса до доли.

Острый кавернозный туберкулез. Болезнь развивается в результате быстрого формирования полости в казеозных массах, дренируемых через бронх с мокротой при кашле. Каверна имеет неправильную форму диаметром 2—7 см, располагается обычно в области верхушки легкого и часто сообщается с просветом сегментарного бронха. Ее стенки изнутри покрыты грязно-серыми творожистыми массами, под которыми находятся слои эпителиоидных клеток с рассеянными клетками Пирогова—Лангханса.

Фиброзно-кавернозный туберкулез (хроническая легочная чахотка). Заболевание характеризуется хроническим течением, является продолжением предыдущей формы. Внутренний слой каверны представлен казеозными массами, в среднем слое много эпителиоидных клеток,

многоядерных гигантских клеток Пирогова—Лангханса и лимфоцитов, наружный слой образован фиброзной капсулой. При этой форме (особенно в период обострения) характерна "этажность" изменений: под каверной можно видеть очаговые поражения, более старые в средних и более свежие в нижних отделах легкого. По бронхам с мокротой процесс переходит на второе легкое.

Цирротический туберкулез характеризуется мощным развитием рубцовой ткани не только на месте бывшей каверны и в окружающей ткани. Легочная ткань при этом деформируется, появляются межплевральные спайки, а также бронхоэктазы.

Осложнения вторичного туберкулеза обусловлены главным образом кавернами. Кровотечения из поврежденных крупных сосудов, особенно повторяющиеся, могут заканчиваться смертью от постгеморрагической анемии. Разрыв каверны и проникновение ее содержимого в плевральную полость приводят к пневмотораксу и плевриту.

Из прочих осложнений следует назвать спутогенное поражение кишечника (вплоть до развития язв) при постоянном заглатывании инфицированной мокроты (sputum — мокрота). При долговременном волнообразном течении вторичного туберкулеза легких может развиваться вторичный амилоидоз. Последний особенно часто отмечается при фиброзно-кавернозной форме и иногда приводит к смерти от хронической почечной недостаточности. Хроническое воспаление в легких с развитием пневмосклероза и эмфиземы может обусловить развитие хронического легочного сердца и смерть от хронической сердечной недостаточности.

ПРАКТИКУМ

Макропрепараты

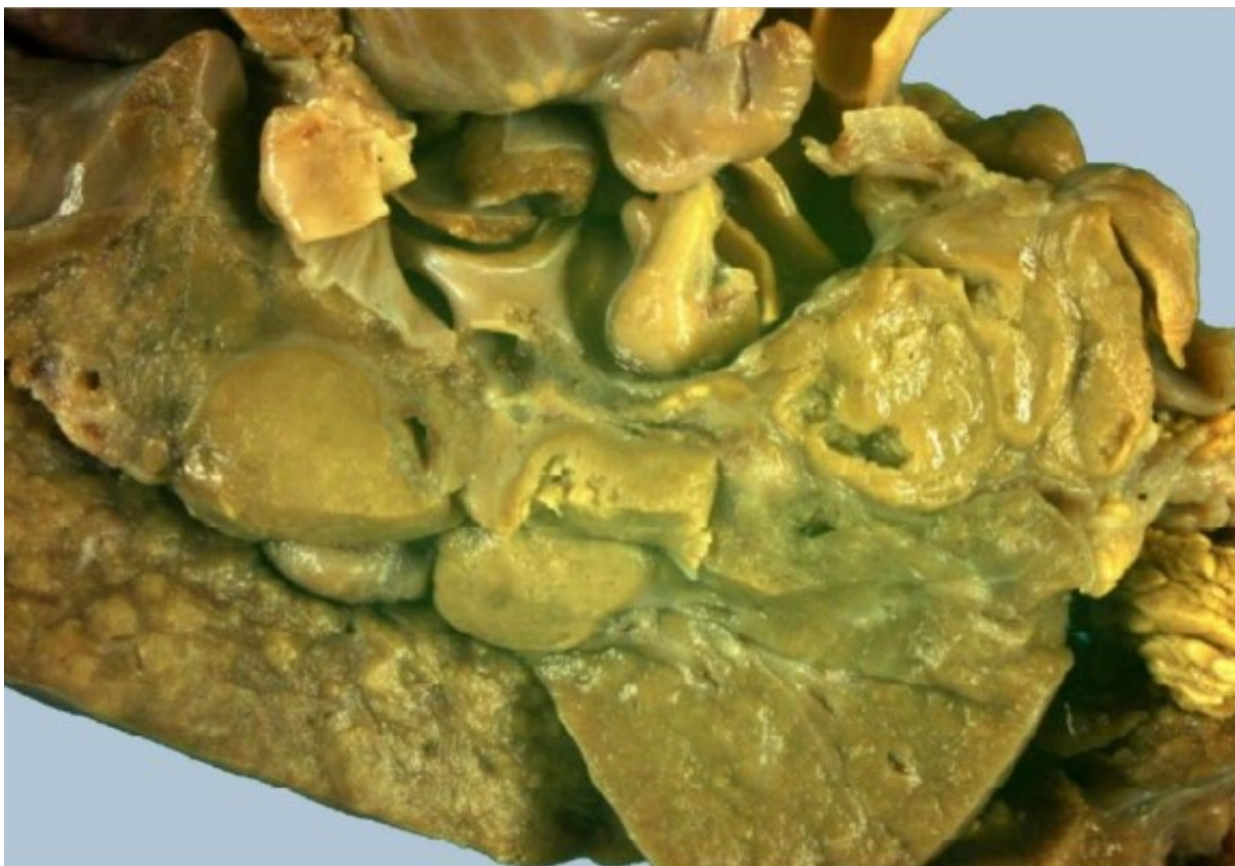
1. Макропрепарат "**Первичный туберкулезный комплекс**".

Изучить морфологические проявления первичного туберкулеза по макроскопической картине. Описать макропрепарат "**Первичный туберкулезный комплекс**". Обратить внимание на локализацию, размеры, цвет, консистенцию первичного аффекта, прилежащую к очагу плевру; размеры, цвет, консистенцию бронхиального лимфатического узла; размеры и цвет очажков вдоль оттока лимфы от субплеврального очага.



2. Макропрепарат "**Туберкулез лимфатических узлов**".

Изучить туберкулез лимфатических узлов по макроскопической картине. Описать макропрепарат "**Туберкулез лимфатических узлов**". Обратить внимание на локализацию, размеры, цвет, консистенцию лимфатических узлов, особенности вида на разрезе.



3. Макропрепарат "**Милиарный туберкулез легких**".

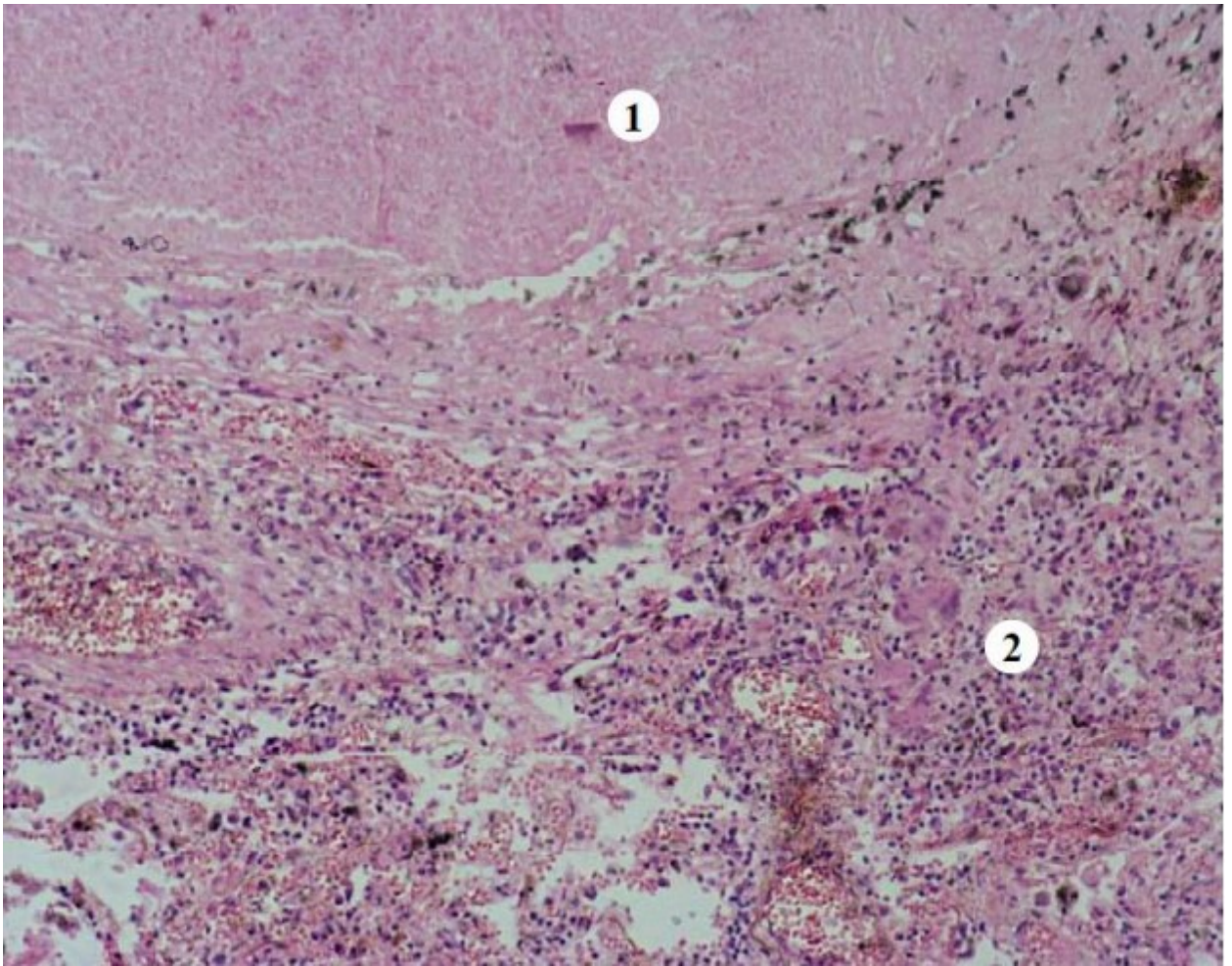
Изучить милиарный туберкулез легких по макроскопической картине. Описать макропрепарат "**Милиарный туберкулез легких**". Обратить внимание на локализацию, количество, размеры, цвет, консистенцию, форму очажков; воздушность и консистенцию ткани легких.



Микропрепараты

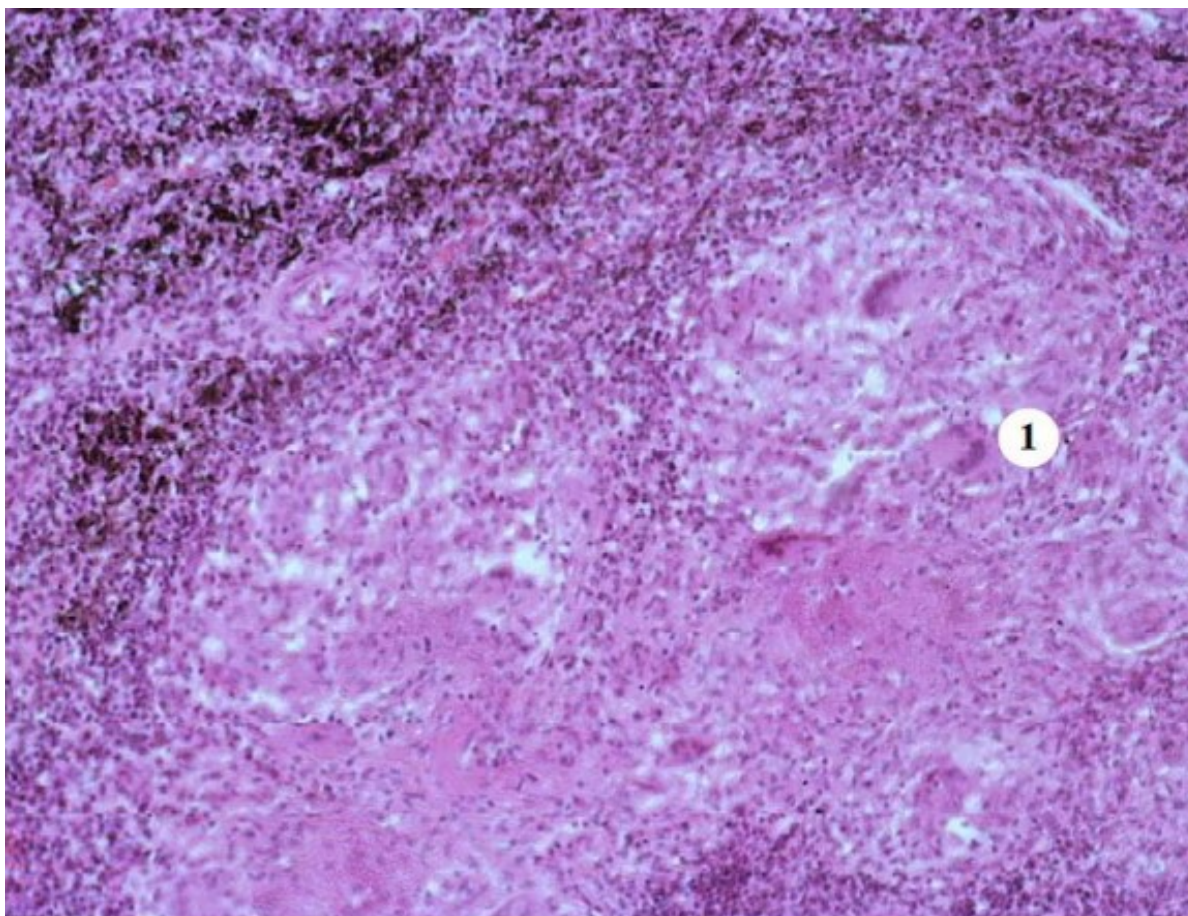
1. Микропрепарат " Первичный туберкулезный легочный аффект ".

Изучить морфологические проявления первичного туберкулеза по микроскопической картине. Описать микропрепарат **"Первичный туберкулезный легочный аффект"** (окраска гематоксилином и эозином). Обратить внимание на локализацию, цвет, размеры и структуру очага некроза; состояние плевры; клеточный состав инфильтрата, экссудат; состояние окружающей ткани легкого.



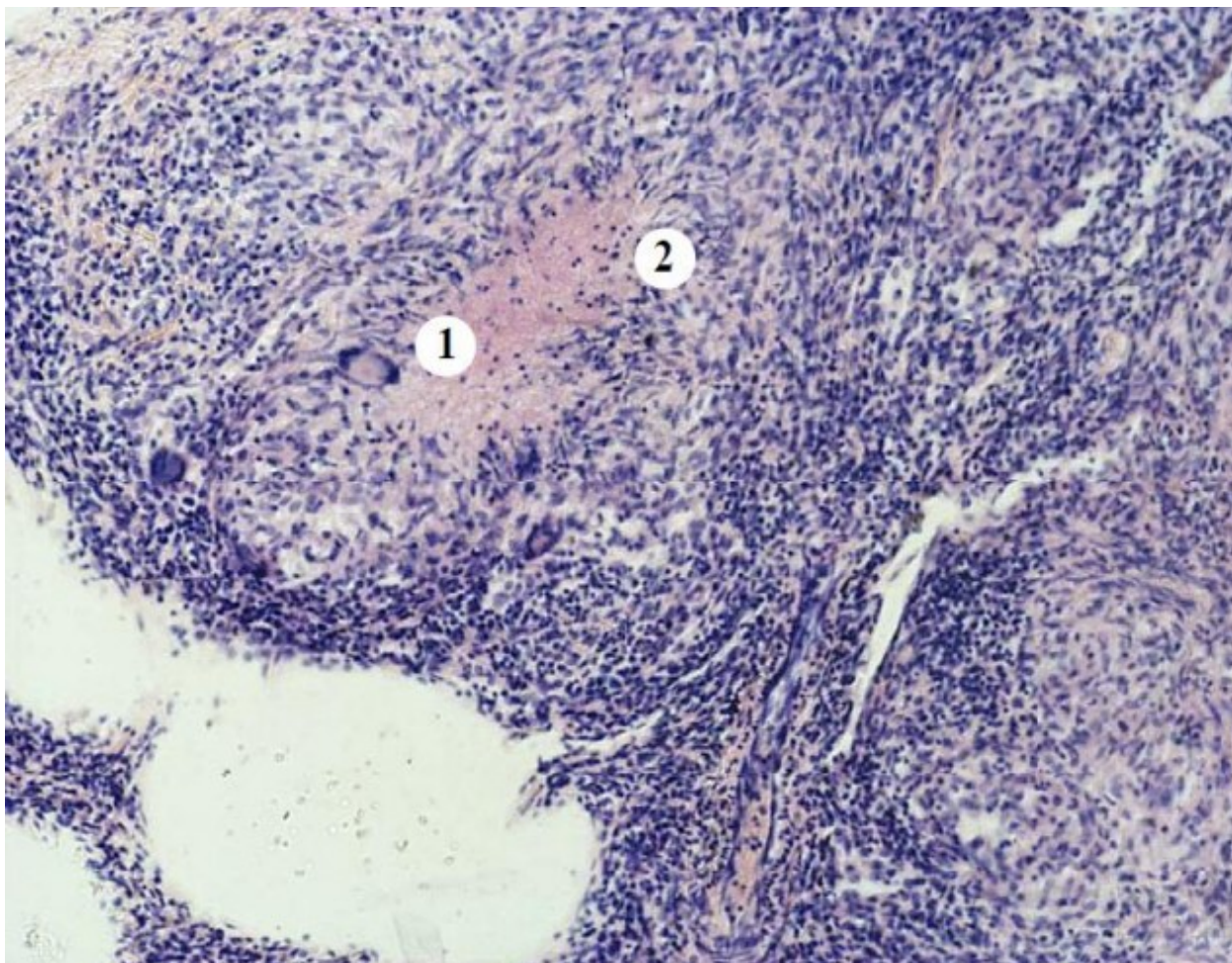
2. Микропрепарат "Туберкулез лимфатического узла".

Изучить туберкулез лимфатического узла по микроскопической картине. Обратить внимание на локализацию и структуру очагов некроза, клеточный состав периферической зоны гранулем; состояние ткани лимфатического узла.



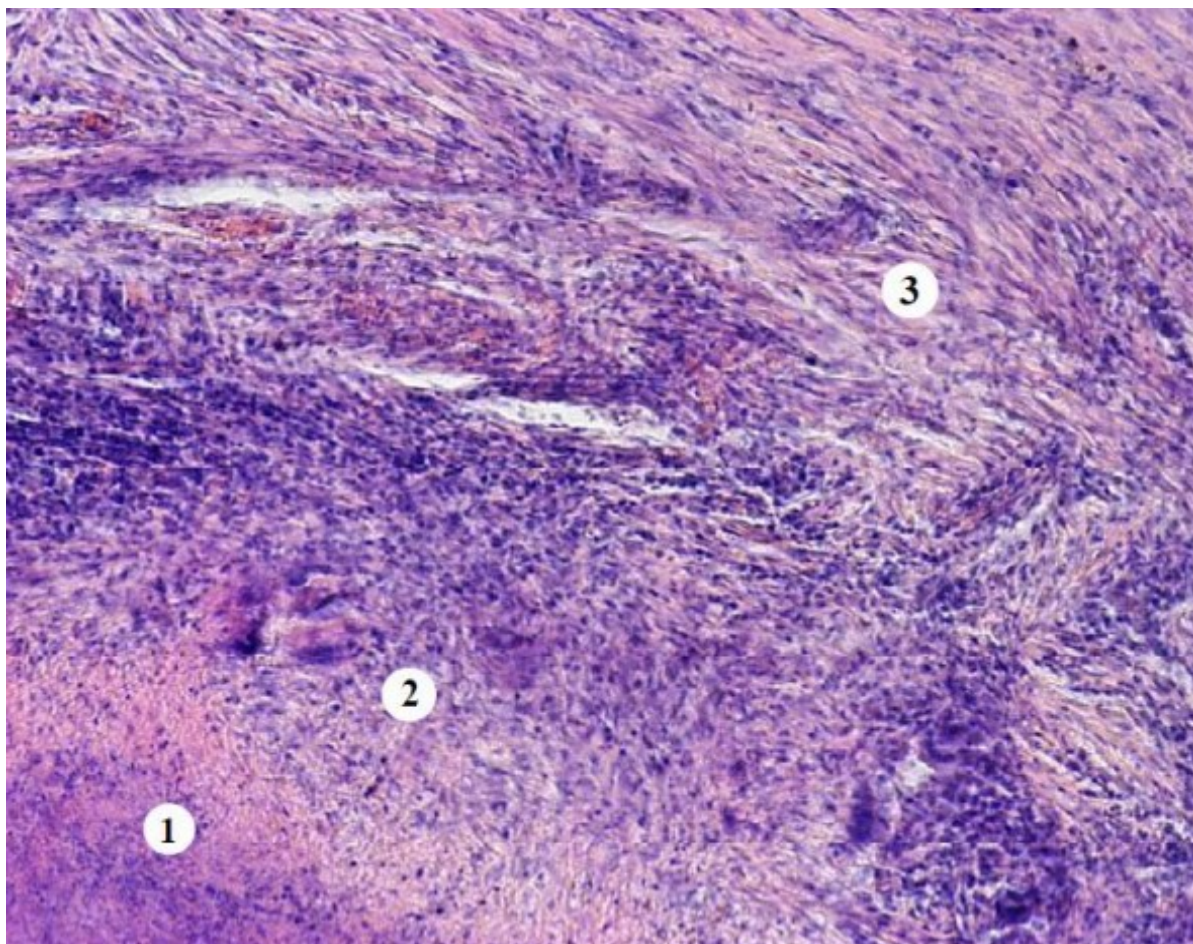
3. Микропрепарат **"Милиарный туберкулез легких"**.

Изучить милиарный туберкулез легких по микроскопической картине. Описать микропрепарат **"Милиарный туберкулез легких"** (окраска гематоксилином и эозином). Обратить внимание на локализацию, количество, размеры, структуру (вид некроза в центре, клеточный состав на периферии, васкуляризация) туберкулезных гранул; состояние окружающей ткани легкого.



4. Микропрепарат **"Стенка каверны при фиброзно-кавернозном туберкулезе"**.

Изучить стенку каверны при фиброзно-кавернозном туберкулезе по микроскопической картине. Описать микропрепарат **"Стенка каверны при фиброзно-кавернозном туберкулезе"** (окраска гематоксилином и эозином). Обратить внимание на структуру и клеточный состав внутреннего, среднего и наружного слоев стенки каверны при фиброзно-кавернозном туберкулезе.



ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Методы выявления инфекционных агентов в мазках и тканях.

- а) окраска пикрофуксином,
- б) метод Грама,
- в) окраска анилиновыми красителями,
- г) метод Циля—Нильсена,
- д) полимеразная цепная реакция.

Выбрать один правильный ответ

2. Возбудитель туберкулеза:

- а) *Mycobacterium tuberculosis*,
- б) *Mycobacterium microti*,
- в) *Mycobacterium vaccae*,
- г) *Mycobacterium ulcerans*,
- д) *Mycobacterium leprae*.

Выбрать один правильный ответ

3. Патогенное действие палочки Коха определяется способностью вызывать:

- а) реакции анафилаксии,
- б) развитие казеозного некроза,
- в) гнойное воспаление,
- г) реакции ГЗТ.

Выбрать все правильные ответы

4. Компоненты туберкулезной гранулемы:

- а) казеозный некроз,
- б) плазматические клетки,
- в) эпителиоидные клетки,
- г) лимфоциты,
- д) сосуды с признаками продуктивного васкулита.

Выбрать все правильные ответы

5. Пути прогрессирования первичного туберкулеза:

- а) контактный,
- б) гематогенный,
- в) лимфогенный,
- г) парентеральный,
- д) трансплацентарный.

ЗАДАНИЕ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ВНЕАУДИТОРНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА ПО ТЕМЕ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗАНЯТИЯ:

Подготовить конспект на тему: «Туберкулез»