

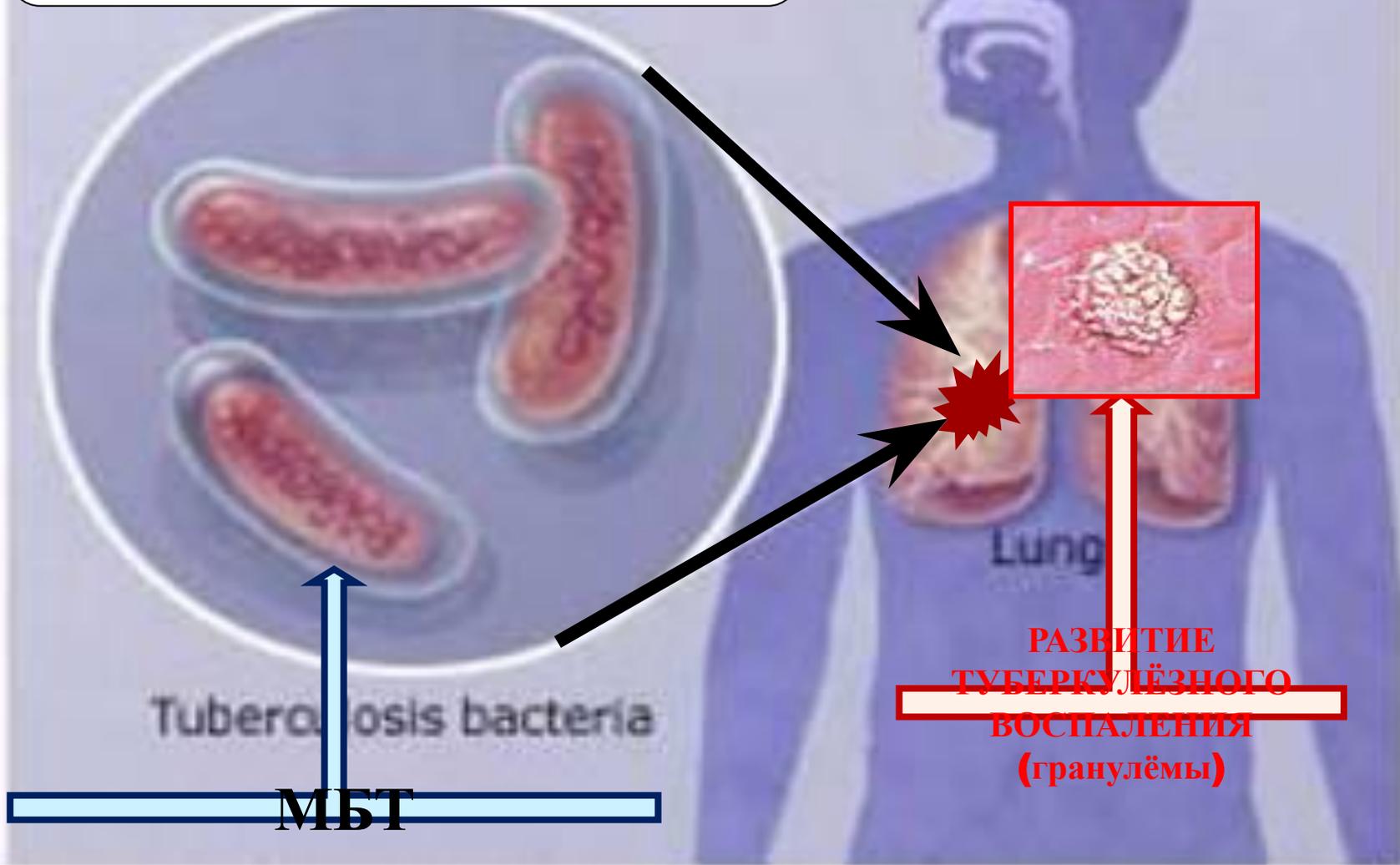
Кафедра фтизиопульмонологии
МГМСУ им. А.И.Евдокимова

ЛЕКЦИЯ:

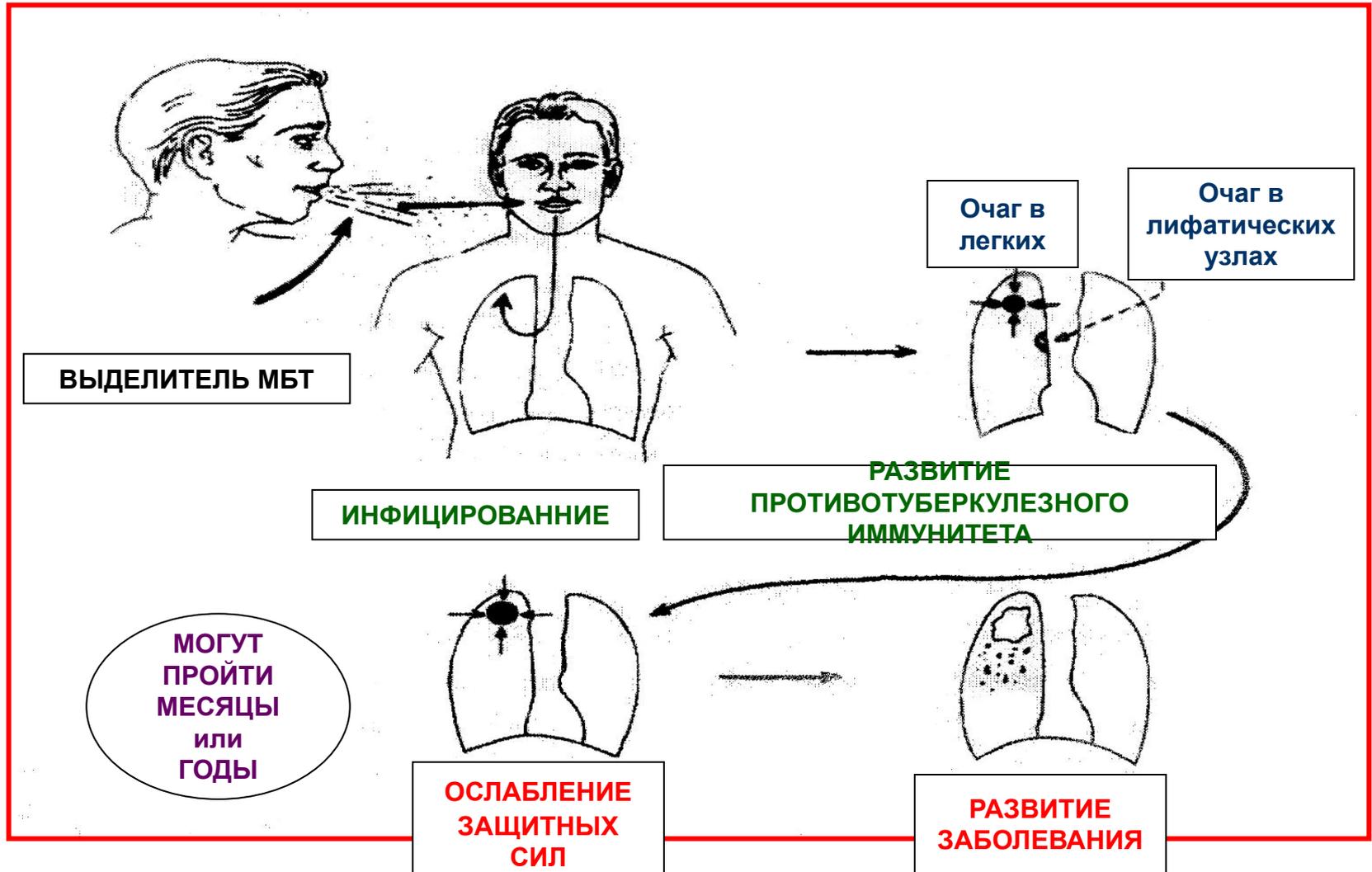
**ПАТОГЕНЕЗ И
ПАТОМОРФОЛОГИЯ
ТУБЕРКУЛЁЗА**

**Заслуженный врач РФ
Заведующий кафедрой, профессор
Мишин Владимир Юрьевич
2013 год**

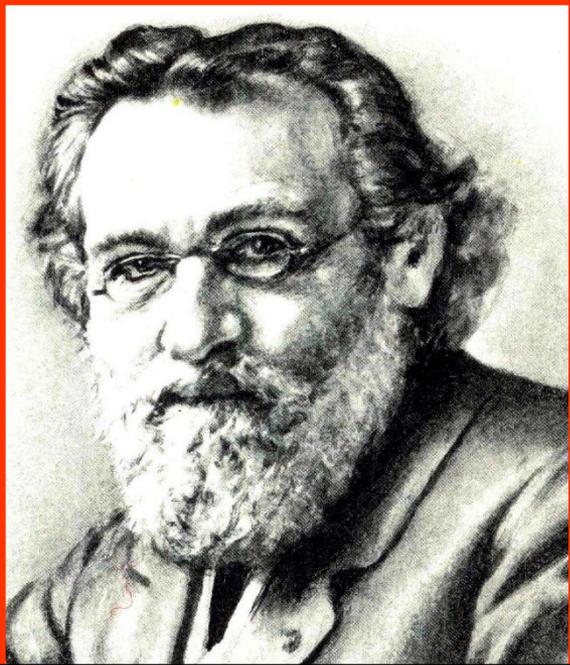
ПАТОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЁЗА



Патогенез туберкулёза



Механизмы защиты организма человека от МБТ



И.И.Мечников (1845-1916)

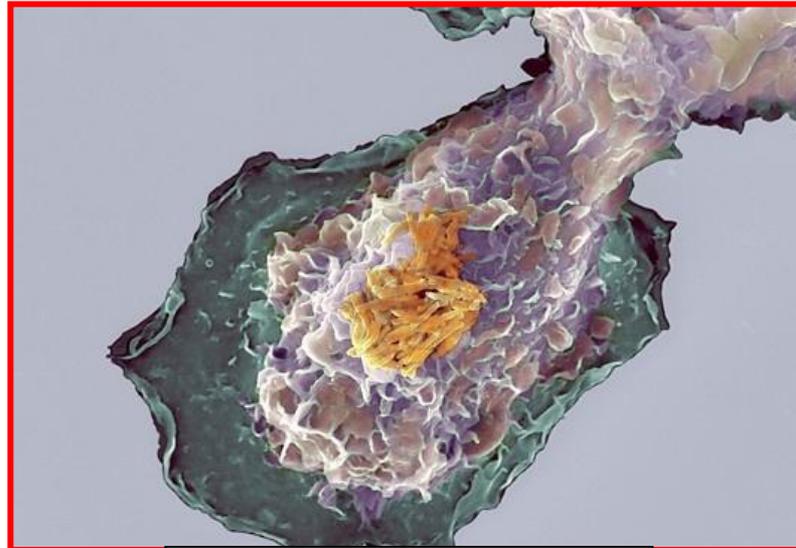
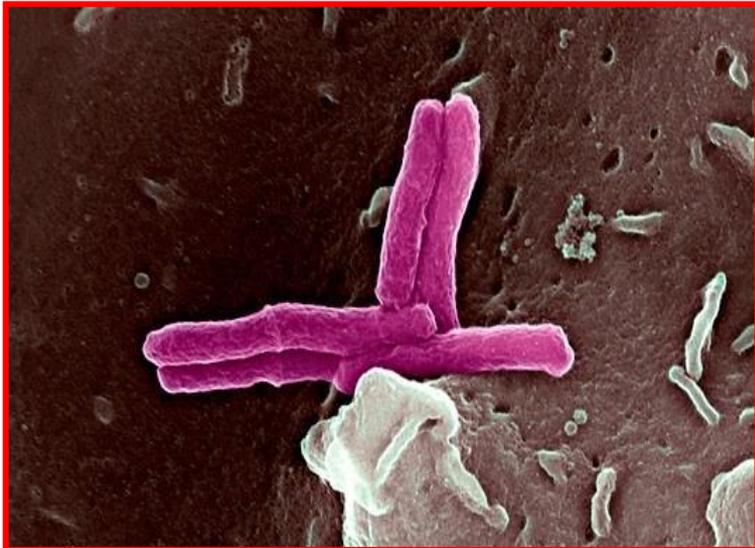
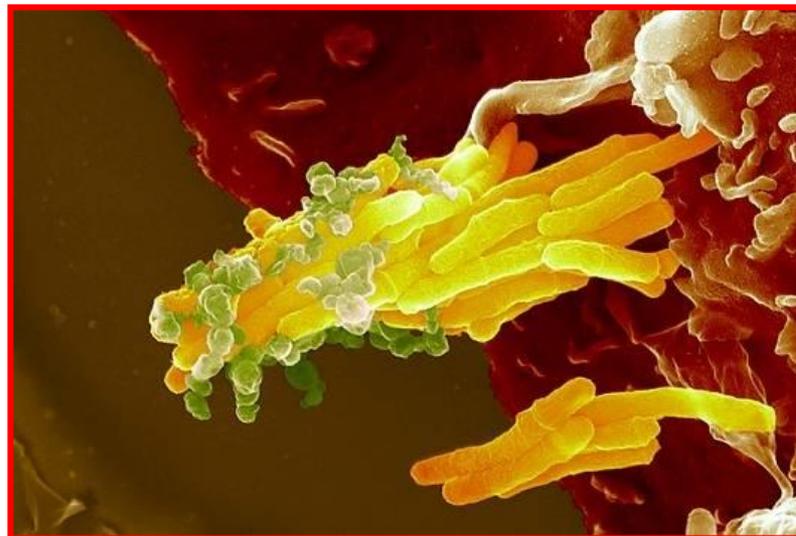
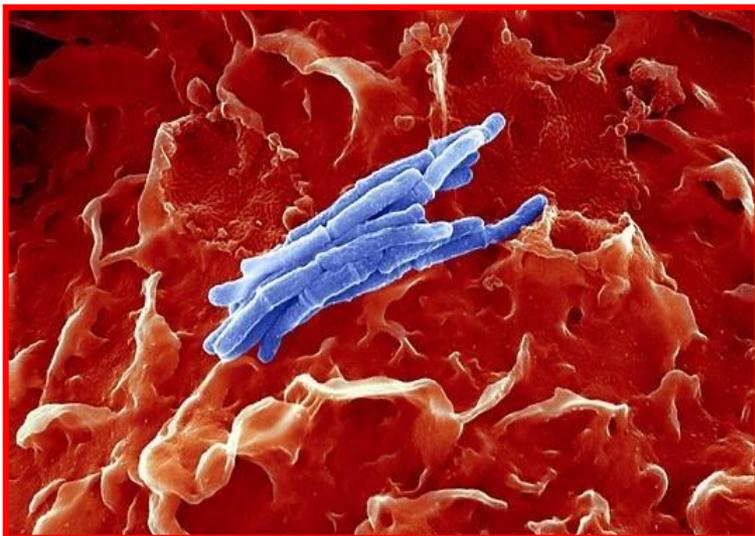
- ▶ Единственным механизмом защиты организма человека от туберкулёзной инфекции является **фагоцитоз** и дальнейшее уничтожение МБТ **макрофагами** (в легких альвеолярными):
 - на первых этапах первичного заражения – **фагоцитоз** носит неспецифический характер;
 - после активации Т-лимфоцитами – **фагоцитоз** носит специфический (иммунный) характер.

Противотуберкулёзный иммунитет –

после заражения человека МБТ развивается гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ), относящаяся к реакциям Т-клеточного типа, где:

- главными эффекторными клетками развития постинфекционного иммунитета являются **Т-лимфоциты хелперы** (помошники) или **CD+ 4** лимфоциты, а
- главными киллерными клетками, уничтожающими МБТ, являются активированные **CD 4** лимфоцитами ~~макрофаги~~.

МБТ на поверхности альвеолы



Альвеола в разрезе

Фагоцитоз макрофагом МБТ



МБТ на поверхности альвеолы



Макрофаг атакует МБТ



Макрофаг, поглощает МБТ



МБТ в фагосоме макрофага

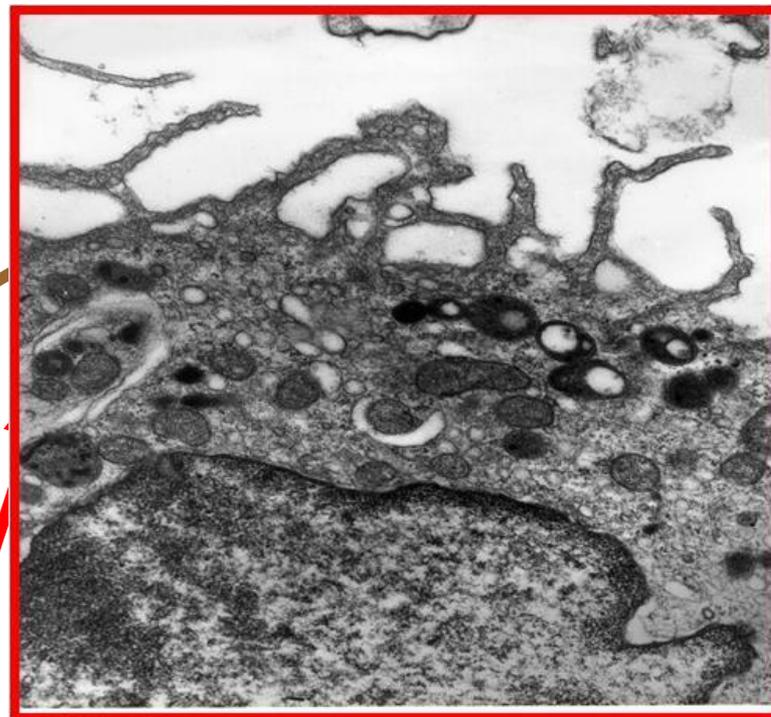
Альвеолярный макрофаг

1. Сканирующая электронная
микроскопия



Инвагинация
слизистой для
поглощения
МБТ

2. Электронная
микроскопия

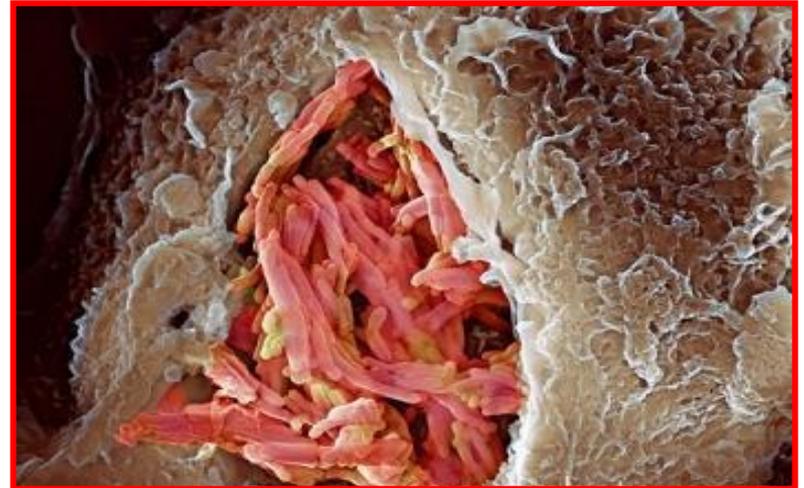
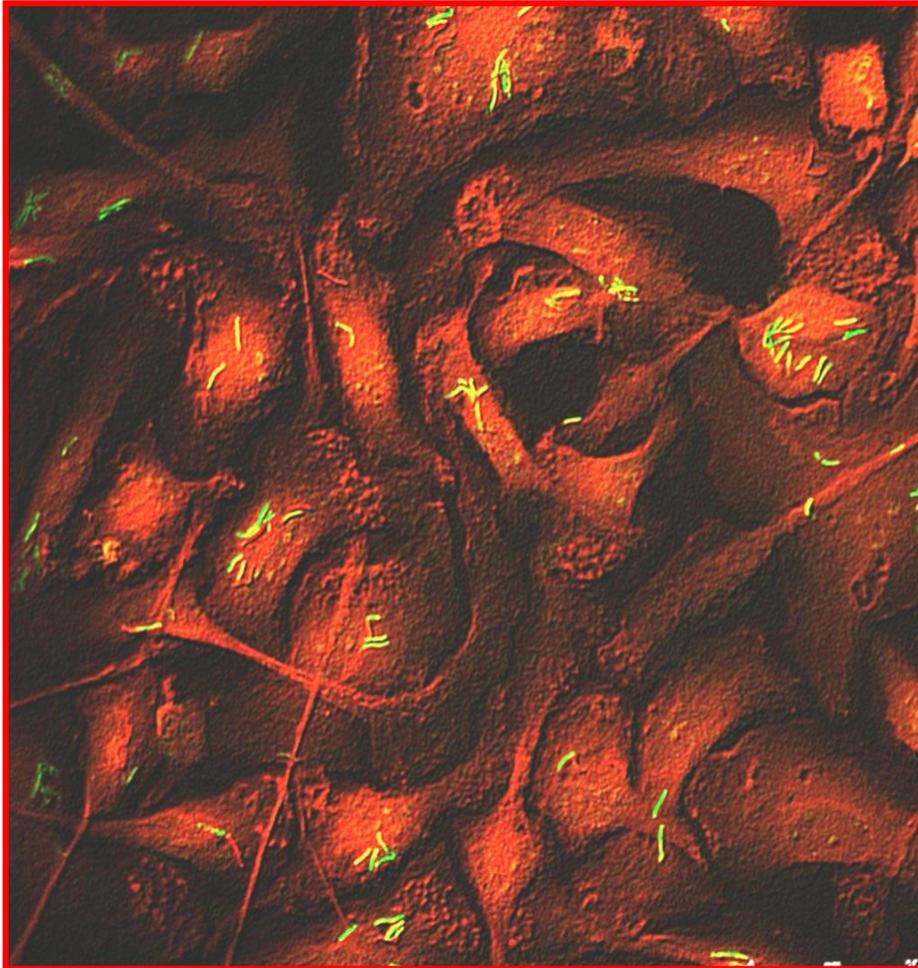


фаголизосома

фагосома

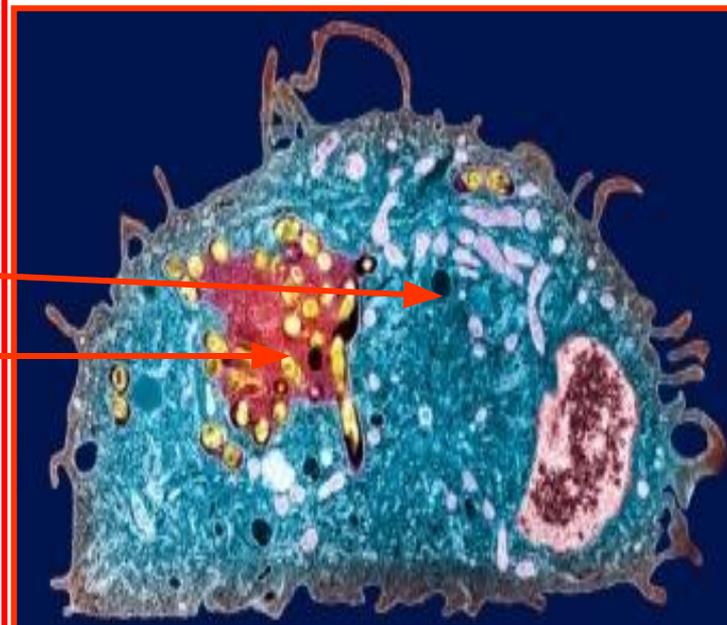
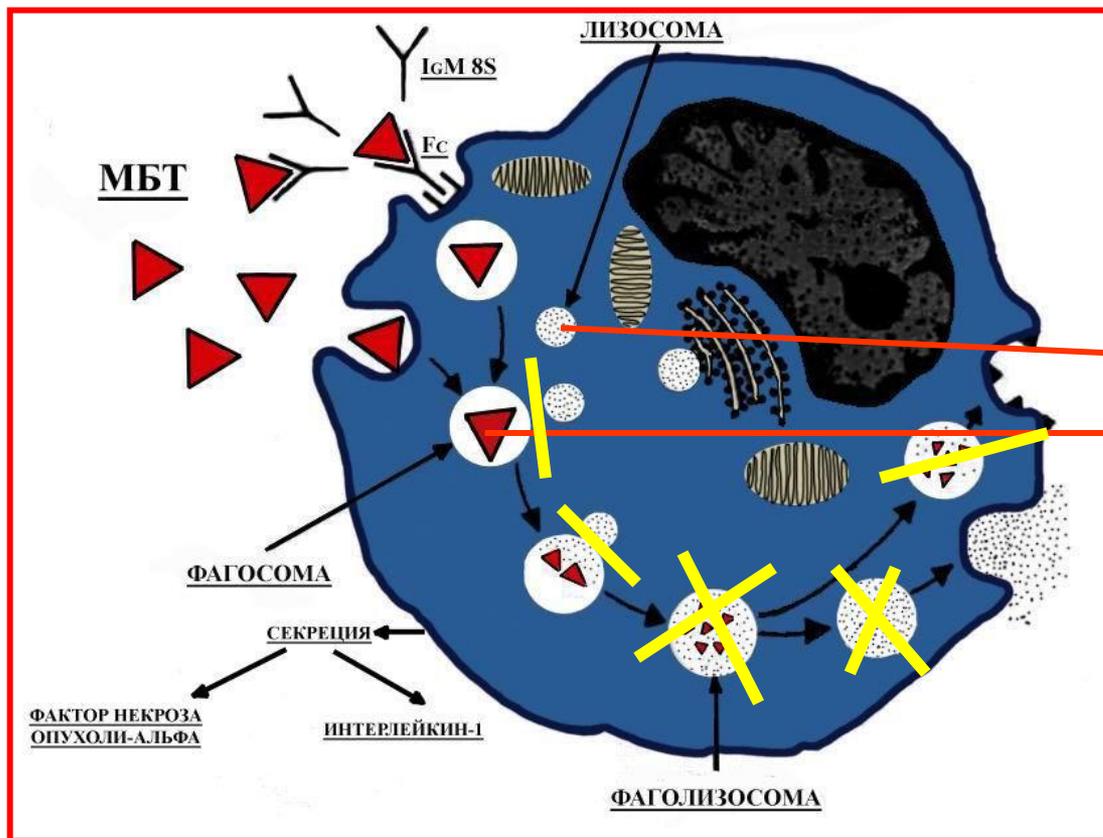
лизосома

МБТ, фагоцитированные альвеолярными макрофагами мышцы



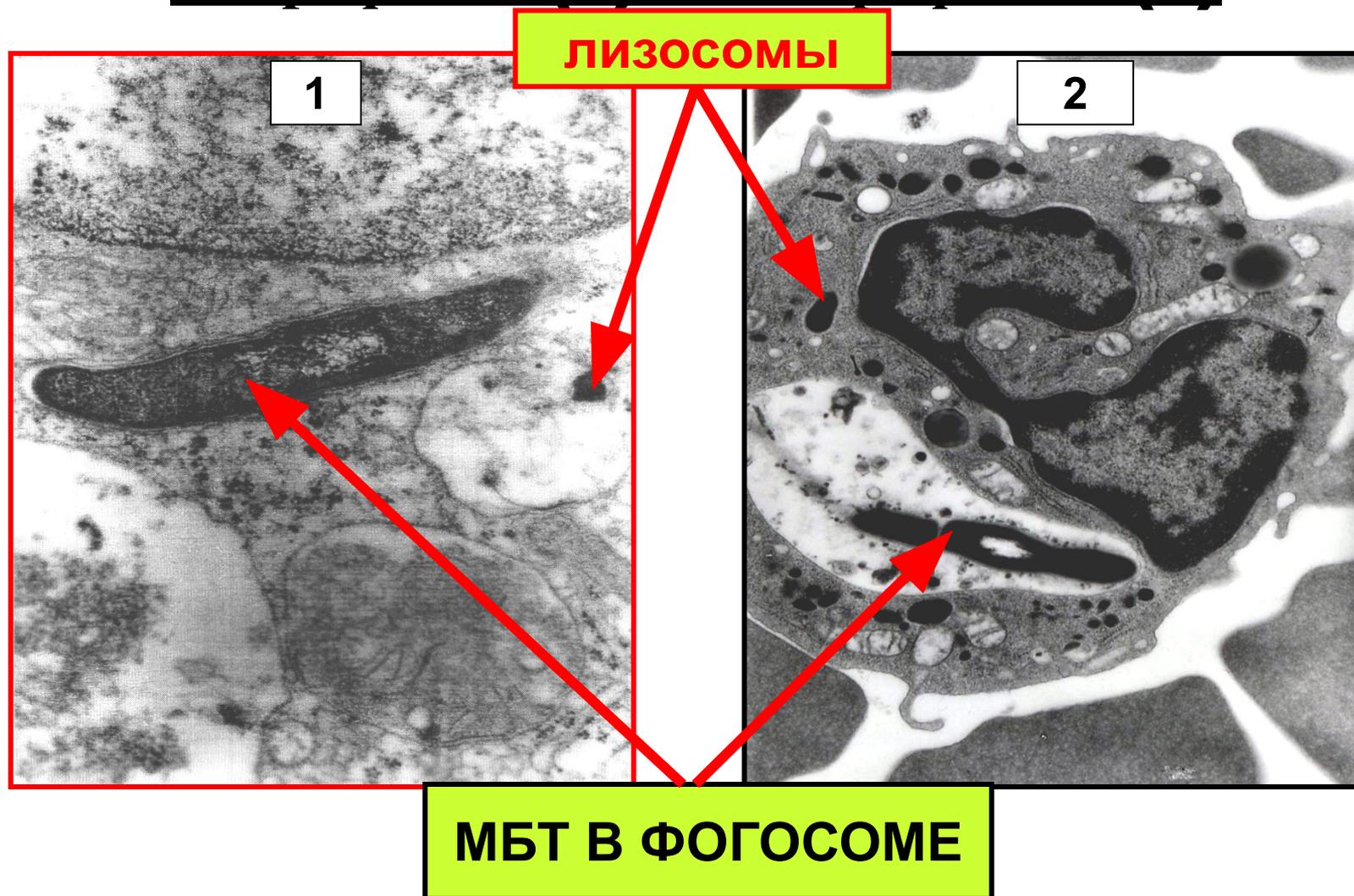
МБТ в фагосоме альвеолярных макрофагов

Неспецифический *незавершенный* фагоцитоз МБТ альвеолярным макрофагом



1. Фактор некроза опухоли-альфа (FNO-a) – вызывает воспаление, тормозит размножение МБТ, привлекает и активирует *макрофаги*.
2. Интерлейкин-1 (ИЛ-1) – привлекает и активирует **CD4+** клетки (*T-лимфоциты хелперы*)

Незавершенный фагоцитоз
макрофагом (1) и нейтрофилом (2)

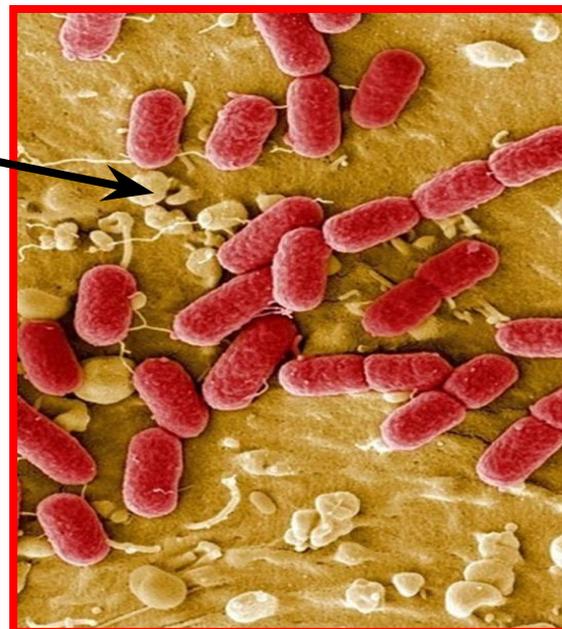


Незавершенный фагоцитоз

(Kato, 1970)

- ▶ При размножении МБТ секретируют большое количество **экзотоксина** или **фактора вирулентности**, определяемый как – ***КОРД – ФАКТОР***.

- ▶ ***КОРД – ФАКТОР*** – состоит на **70%** из **миколовой кислоты** и на **30%** из **трегалазы** (очень токсических веществ, вызывающего некроз ткани при подкожном введении лабораторным животным).

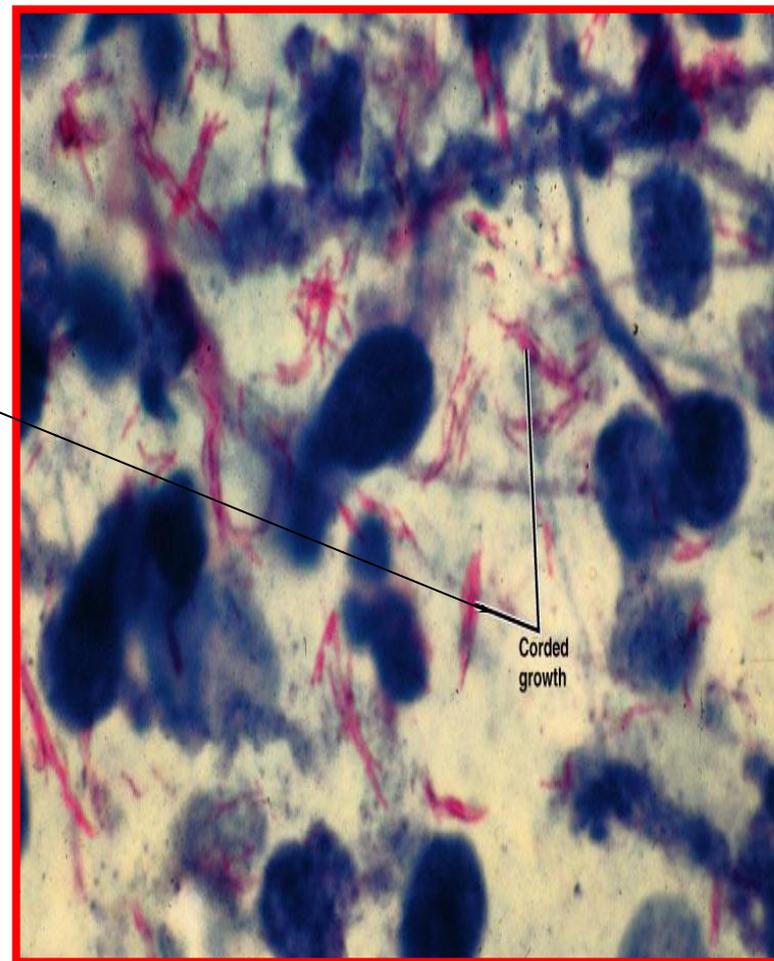


- ▶ Именно ***КОРД – ФАКТОР*** – препятствует образованию фазосомо-лизосомальных комплексов

Незавершенный фагоцитоз

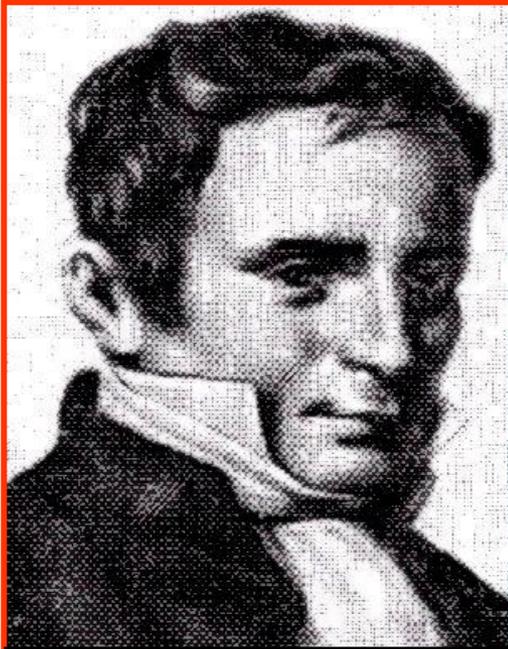
(Kato, 1970)

- ▶ При размножении МБТ секретируют большое количество *экзотоксина* или фактора вирулентности, определяемый как – **КОРД ФАКТОР** (Corded growth)
- ▶ **КОРД – ФАКТОР** – СОСТОИТ на **70%** из *миколовой кислоты* и на **30%** из *трегалазы* (очень токсических веществ, вызывающего некроз ткани при подкожном введении лабораторным животным)
- ▶ Именно **КОРД – ФАКТОР** препятствует образованию фазосомо-лизосомальных комплексов



Биопсия лёгких - цитология

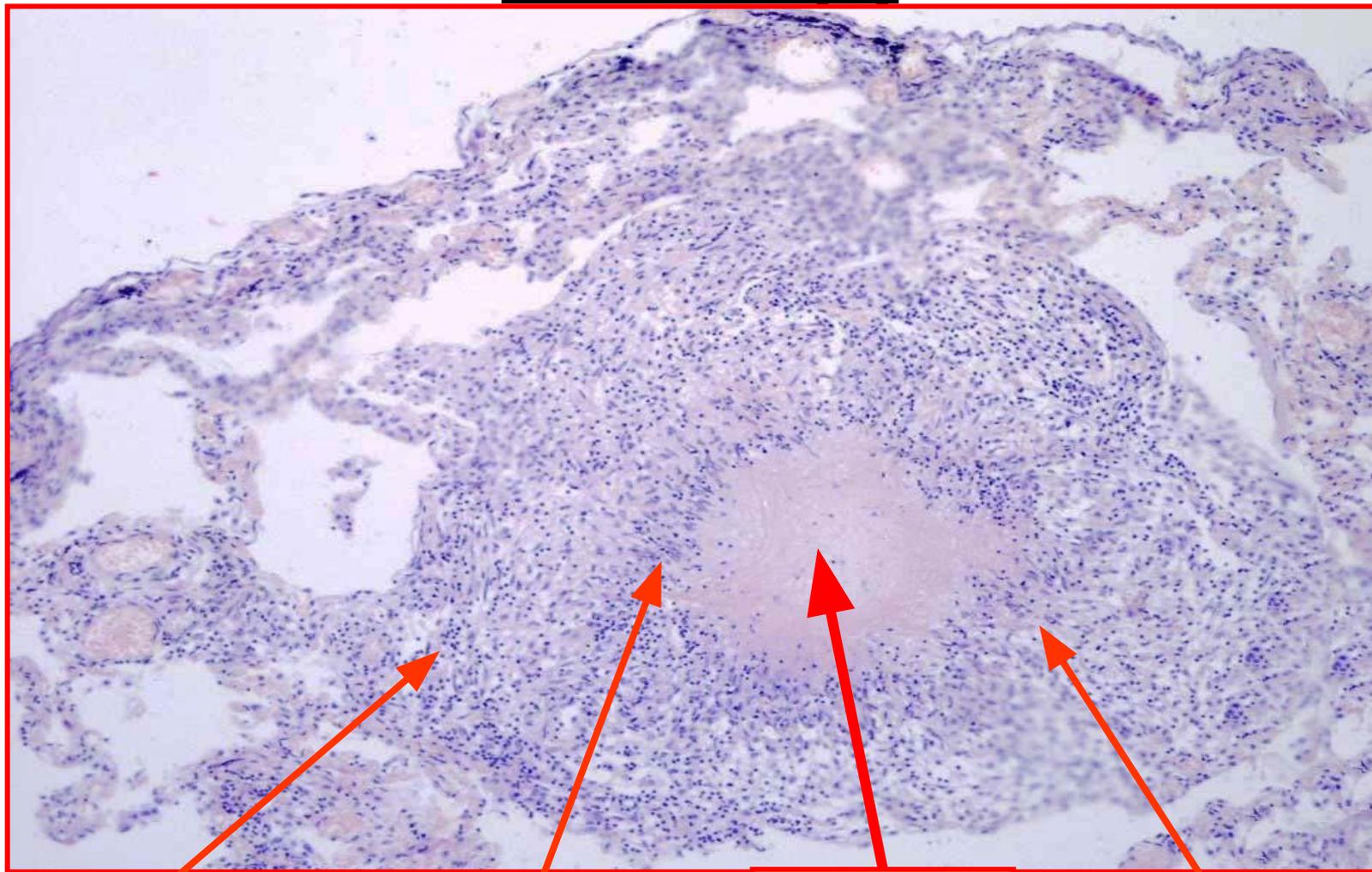
Туберкулёзная гранулёма (1)



Рене Лазнек
Теофил Гиацинт
(1781-1826)

- *Развитие туберкулёзной гранулёмы является морфологическим отображением неспецифической защитной реакции организма и отграничение зоны пребывания МБТ.*
- *Туберкулёзная гранулёма развивается в первый месяц заражения МБТ.*
- *В развитие зоны центрального казеоза туберкулёзной гранулёмы важную роль играет FNO-а и снижение парциального давления кислорода, что создает неблагоприятные условия для размножения МБТ*

Туберкулёзная гранулёма в лёгком (2)



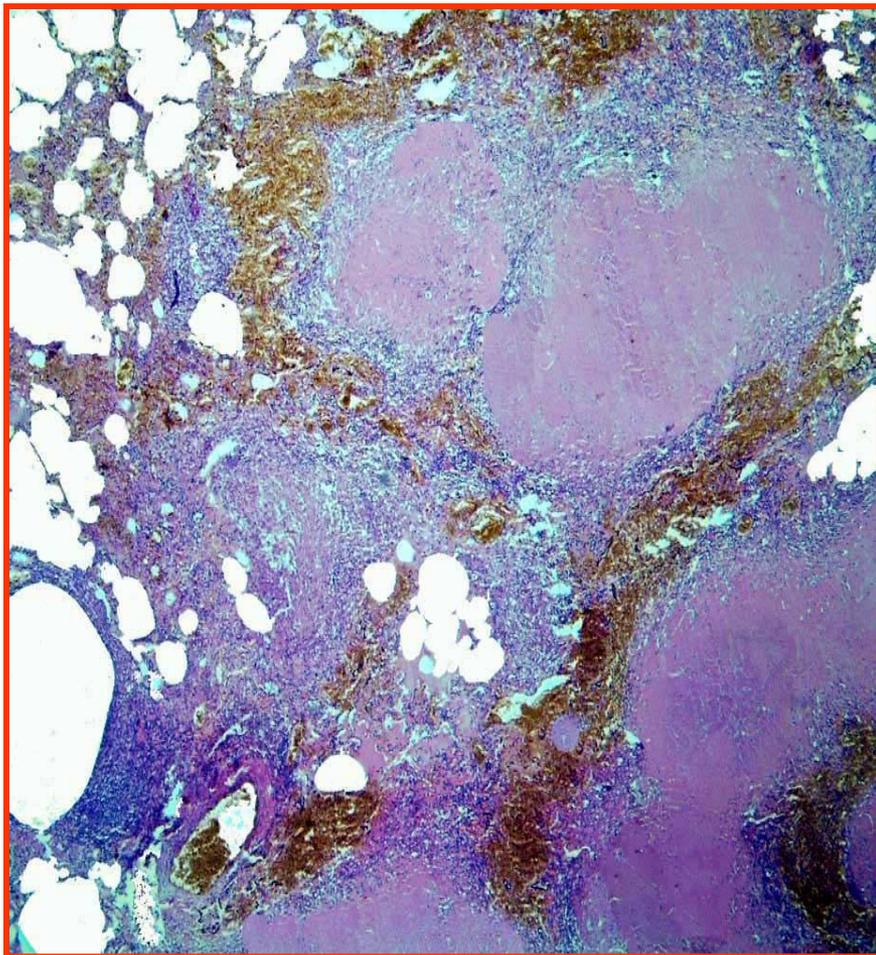
НЕЙТРОФИЛ
Ы

МАКРОФАГИ

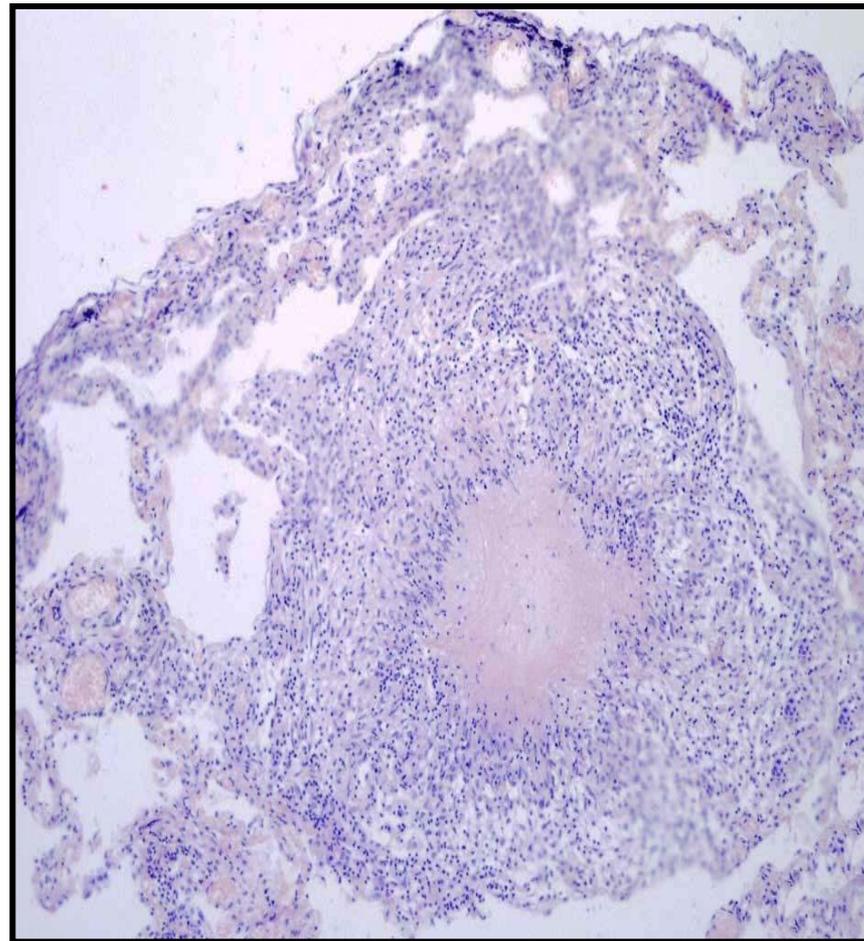
КАЗЕОЗ +
МБТ

ЛИМФОЦИТЫ

Туберкулёзные гранулемы в лёгком при ВИЧ-инфекции



ВИЧ-инфекция



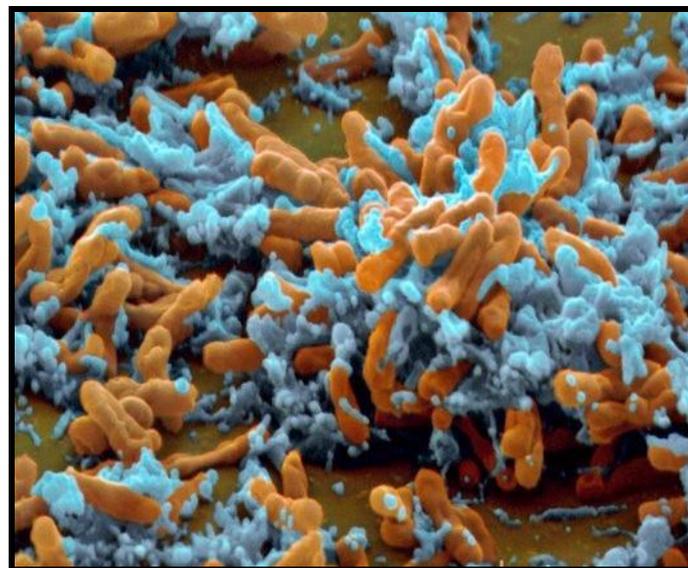
Без ВИЧ-инфекции

Казеоз в центре гранулёмы – («сыроподобные» гнойные массы + МБТ)

МИКРОСКОПИЯ МОКРОТЫ



Ска-
ни-
рую-
щая
эл.
мик-
рос-
копия



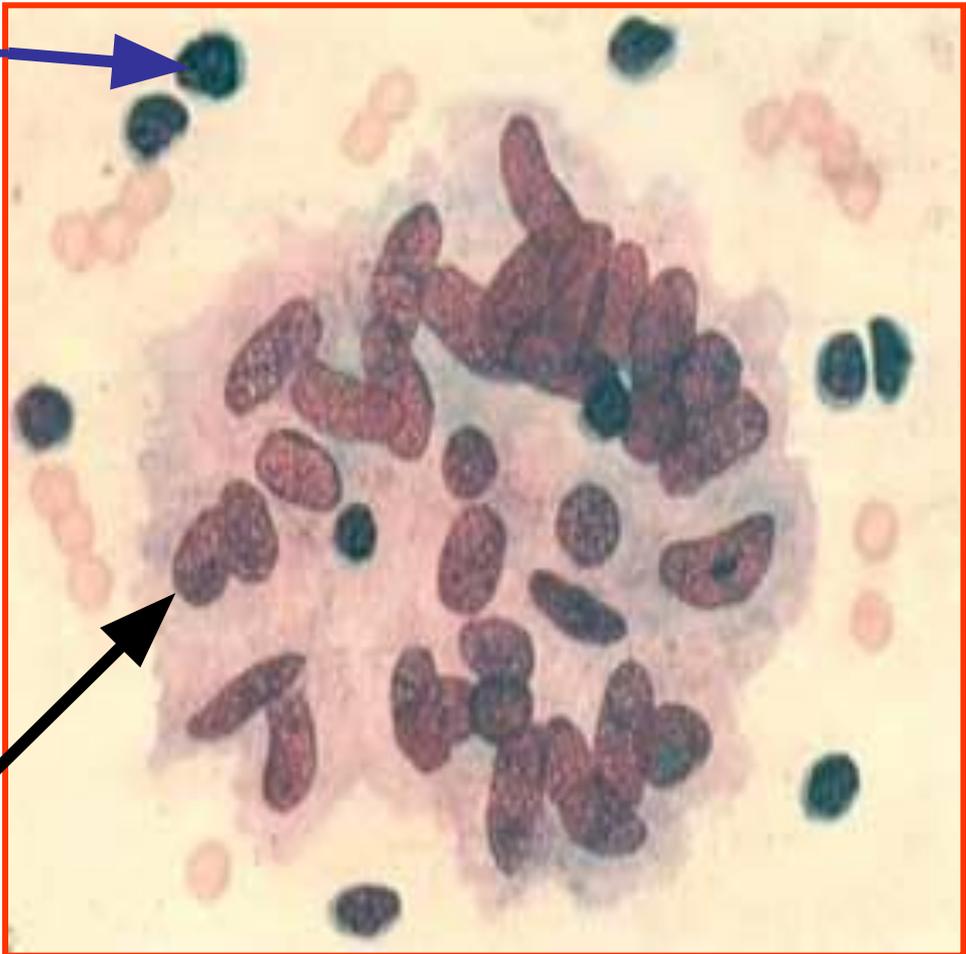
**Эпителиоидная
клетка**
(увеличение количества
ядер без деления
цитоплазмы)

из неё
развивается

**Многоядерная клетка
Пирогова-Лангханса**
(размер 80-100 мкм и
более)



ядра



МБТ

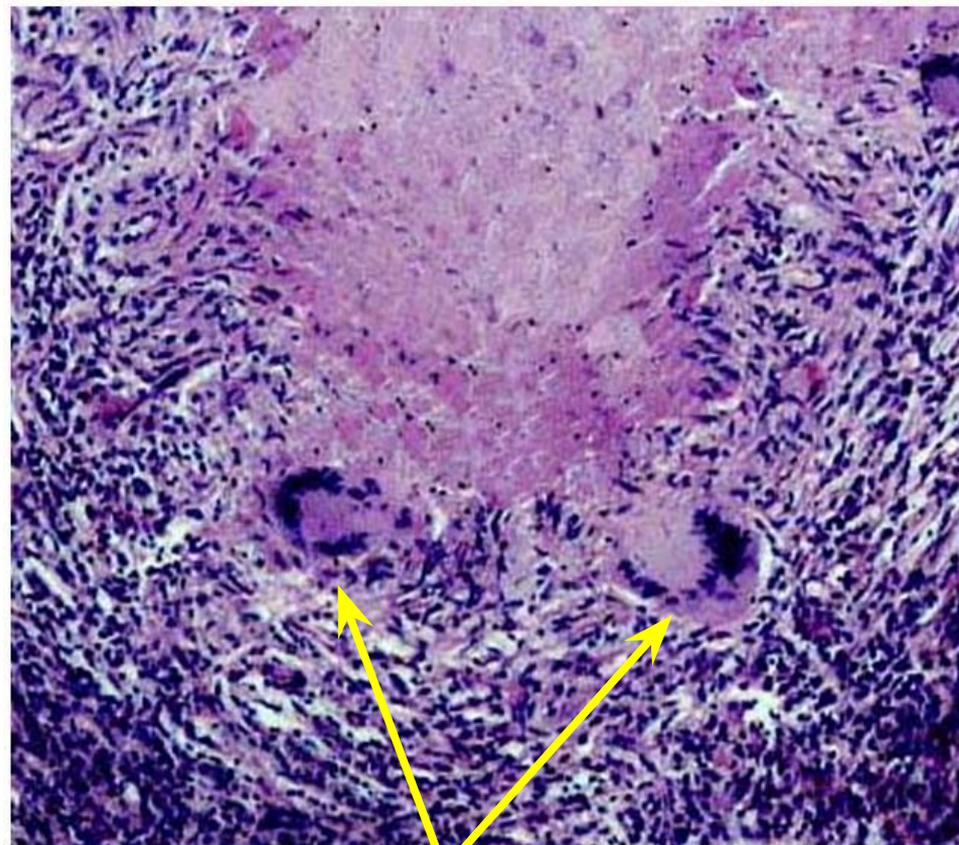
Туберкулёзная гранулёма (3)



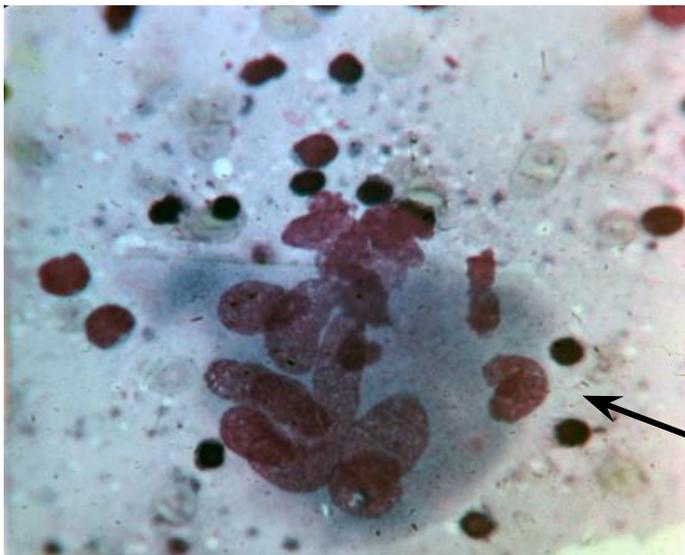
Н.И.Пирогов (1810-1881)

МОКРОТА

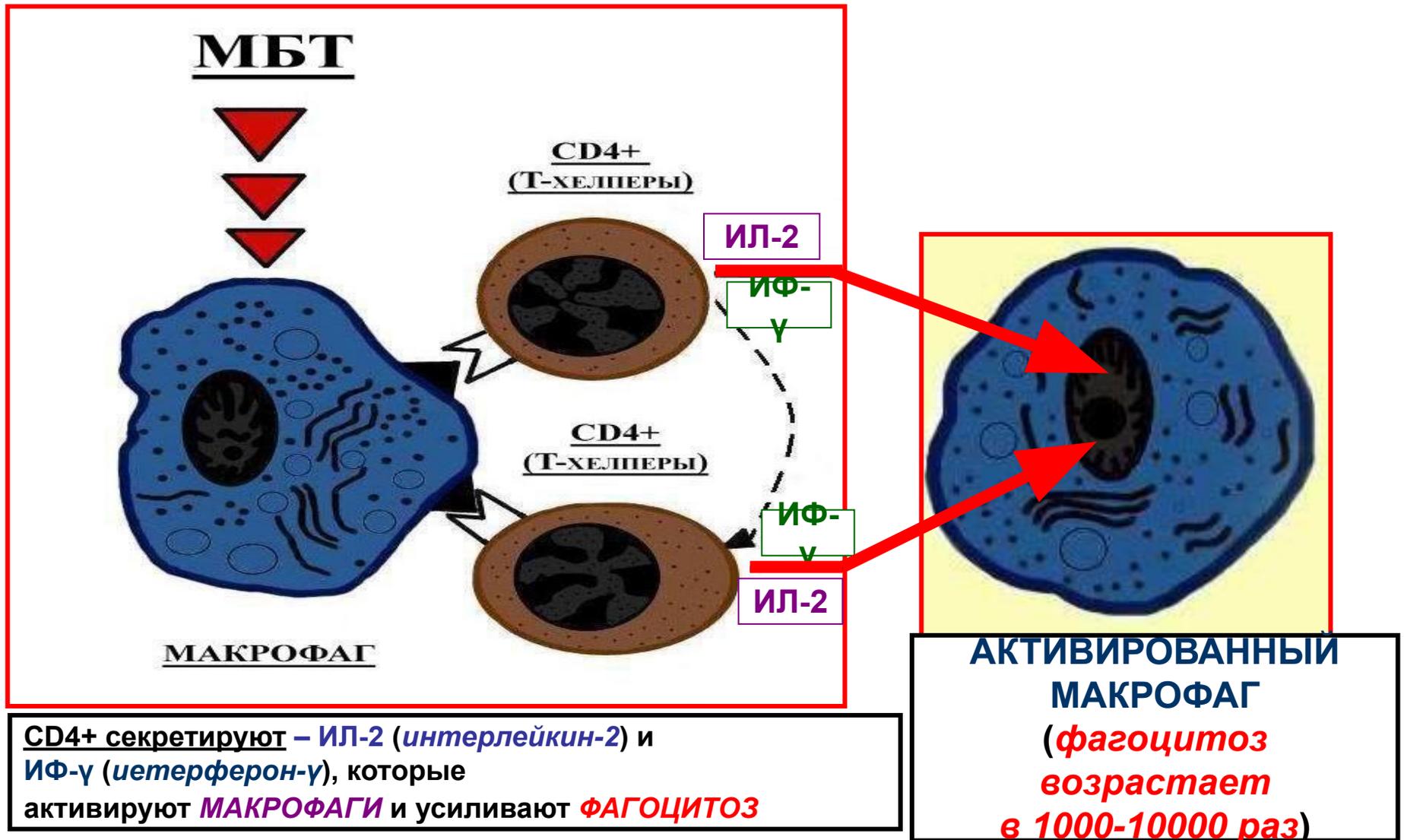
ГИСТОЛОГИЯ



Многоядерные клетки
Пирогова-Лангханса



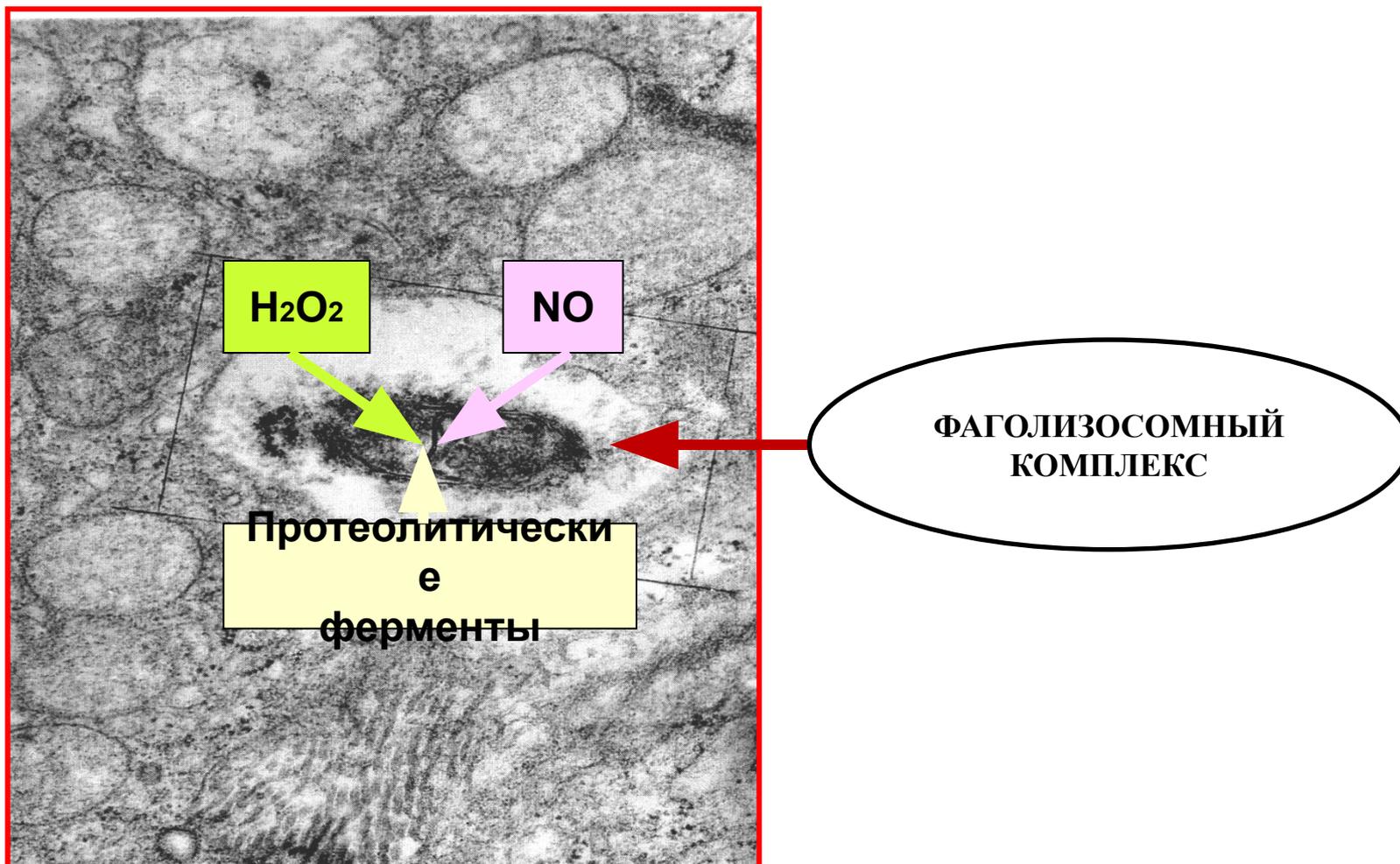
Первичный иммунный ответ (ГЗТ) –
развивается в течение 4 – 8 недель



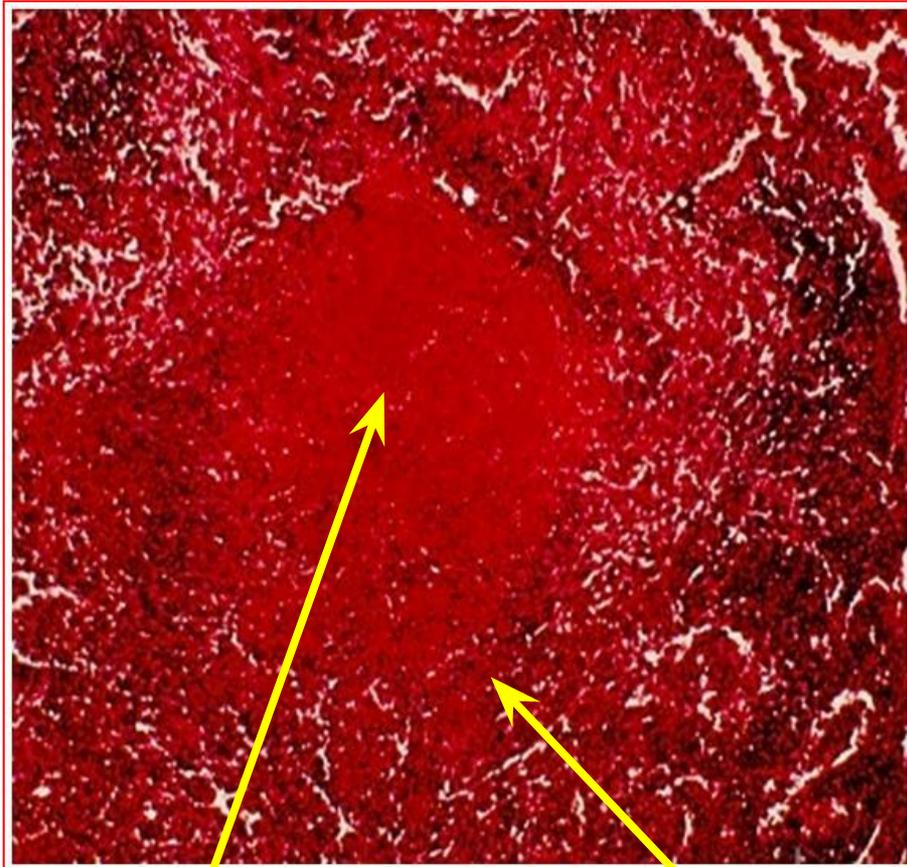
Антимикробные функции активированных макрофагов при фагоцитозе МБТ

1. Качественное образование *фагосомо-лизосомных комплексов*.
2. Образование реактивных продуктов кислорода (O_2) – *перекиси водорода (H_2O_2)* при кислородном «взрыве» в *фагосомо-лизосомных* комплексах под влиянием *ИНТЕРФЕРОНА- γ* .
3. Образование реактивных азотных посредников – *оксида азота (NO)* в *фагосомо-лизосомных* комплексах под влиянием *ИНТЕРФЕРОНА- γ* и с помощью *ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α*

Разрушающаяся МБТ, в фаголизосоме альвеолярного макрофагом



Туберкулёзная гранулёма(4) заживление соединительной тканью – в течение 2-4 года

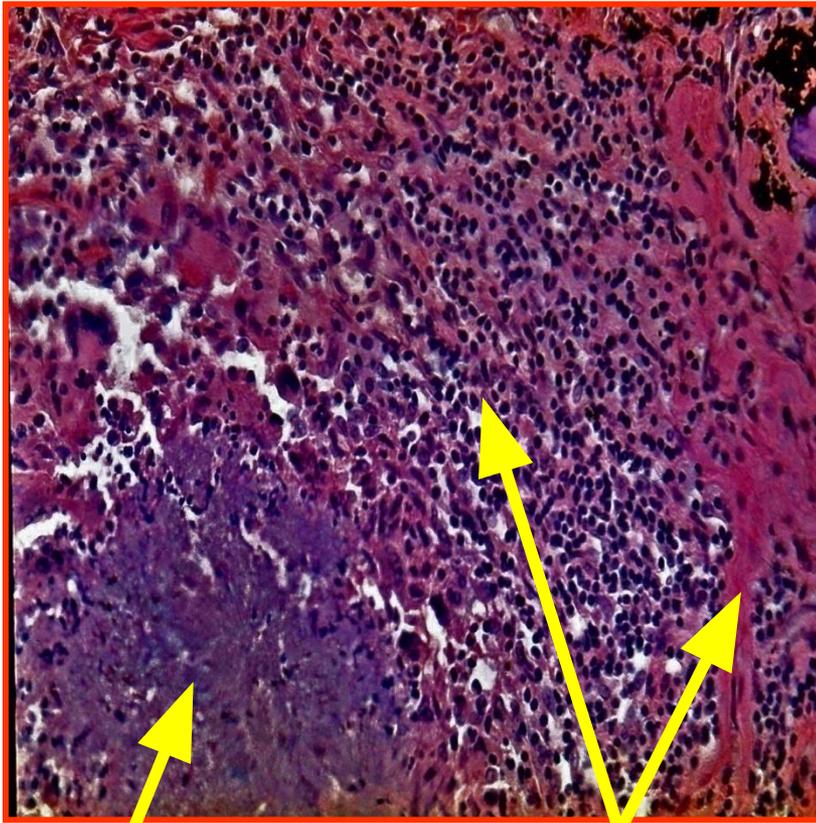


Сухой казеоз

Фибробласты

- Вначале начинается обезвоживание казеозных масс.
- По периферии идёт формирование макрофагов в фибробласты, которые начинают интенсивно синтезировать коллаген, который постепенно формируется в соединительную ткань

Туберкулёзная гранулёма (5) *заживление* *кальцинацией – в течение 5-10 лет*

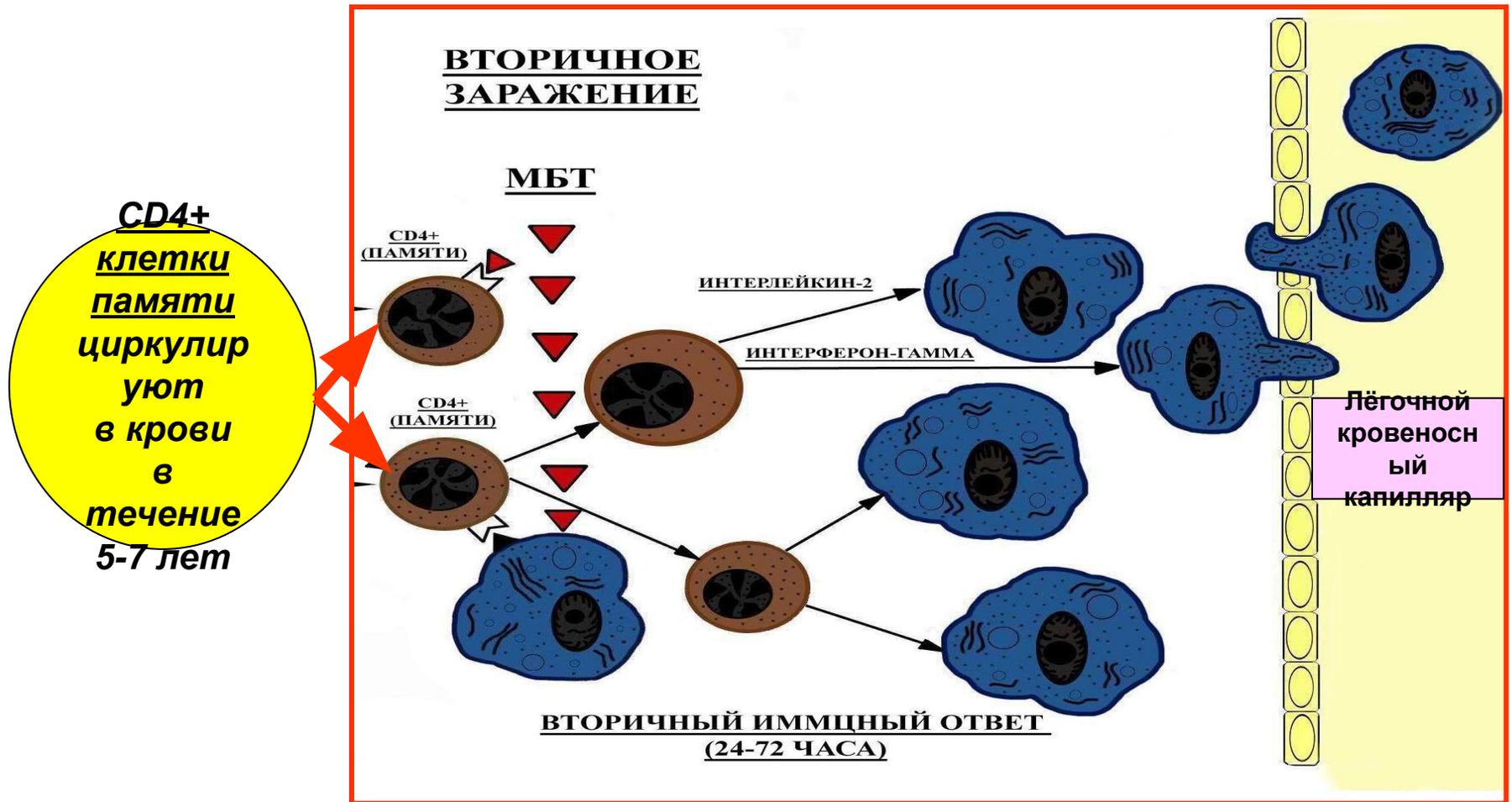


Зёрна
солей
кальция

Фибробласты и
коллагеновые
волокна

- При заживлении массы казеозного некроза уплотняются, отмечается отложение мелких зёрен солей кальция.
- По периферии увеличивается количество фибробластов и фибрилл коллагена, с образованием соединительнотканной капсулы.
- В последующем гранулёма полностью замещается фиброзной тканью.

Вторичный иммунный ответ (ГЗТ) – реализуется в течение 24 – 72 часов



Патогенетические варианты туберкулёза

ПЕРВИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ

- заболевание, возникает при первичном заражении у не инфицированных лиц в период развития и формирования противотуберкулезного иммунитета в организме;
- развивается у детей и подростков.

ВТОРИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ

- заболевание, возникает в инфицированном организме при снижении общей резистентности и срыве специфического иммунитета организма преимущественно в легких;
- развивается у взрослых в любом возрасте.

ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ

- развивается, как осложненное течение первичного и вторичного туберкулёза;
- развивается у детей, подростков и взрослых.

Алгоритм первичного туберкулёза *(развивается у неинфицированных людей)*

ЭКЗОГЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ

ВХОДНЫЕ ВОРОТА ИНФЕКЦИИ

1. Слизистая полости рта
2. Слизистая носоглотки
3. Слизистая трахеи и бронхов
4. Поверхность альвеол
5. Слизистая тонкого кишечника
6. Поврежденные кожные покровы

ПРЕДИММУННЫЙ ПЕРИОД

(в течение 4-8 недель до формирования иммунитета)

Внедрение **МБТ** в подслизистый слой
и в лимфатические капилляры,
фиксация **МБТ** в региональных лимфатических
узлах и их воспаление,
а также прорыв единичных **МБТ** в кровь ►

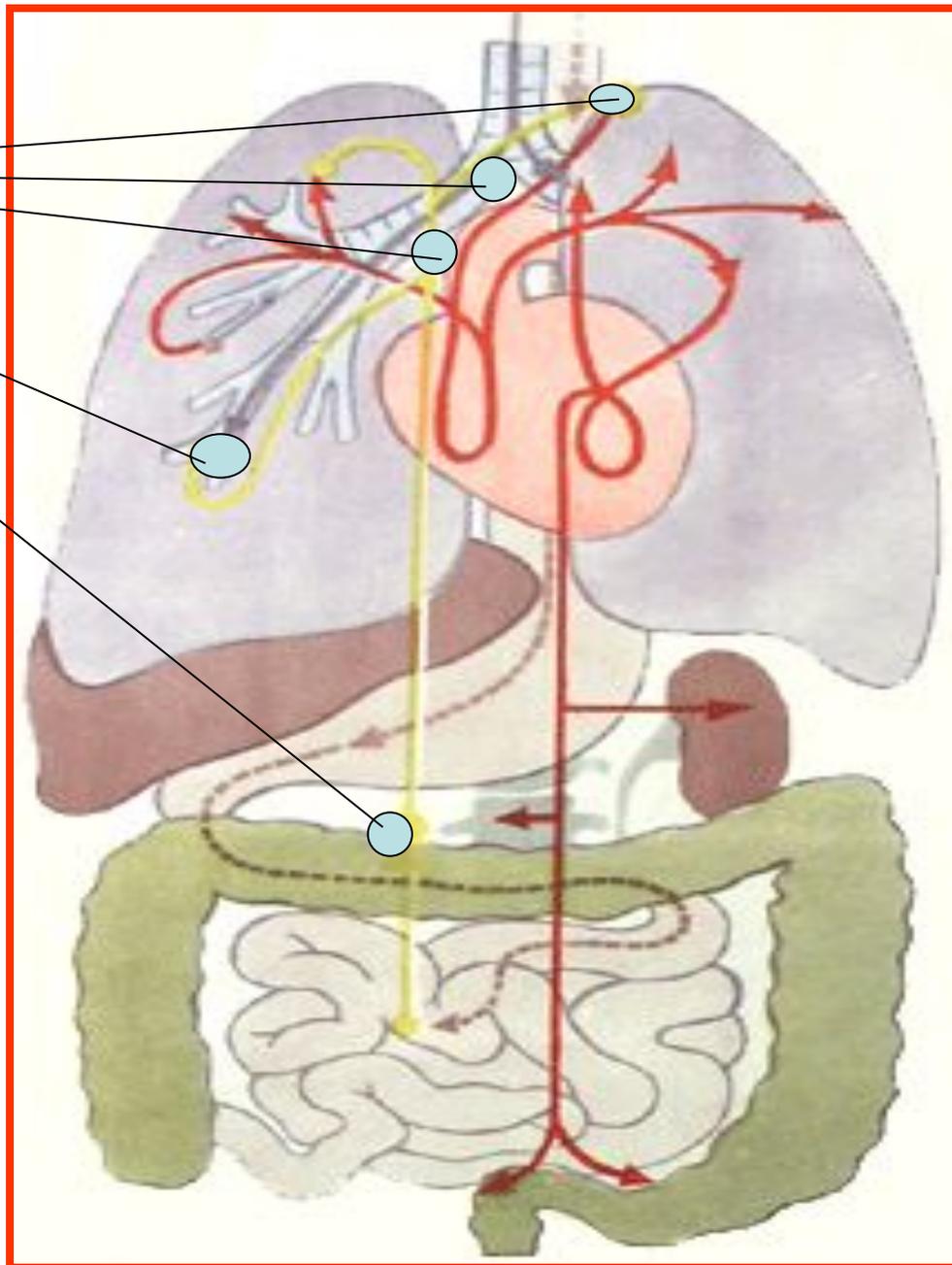
МИКОБАКТЕРИМИЯ

- облигатная (обязательная) и
- транзиторная (кратковременная)

► *Циркуляция **МБТ** в крови и фиксация их в тканях органов , где наиболее выражена микроциркуляторная капиллярная сосудистая сеть (лимфатические узлы, эпиметафизарные отделы костей, корковый слой надпочечников и почек, ампулярно-фимбриальный отдел маточных труб, эндометрий матки и мозговое вещество яичника, семенной канатик и влагалищная оболочка яичка, увенальный тракт глаза и т.п.*

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

Пути
распространения
МБТ
из
пораженных
ЛУ
в организме
человека



```
graph TD; A[ИММУННЫЙ ПЕРИОД] --> B[ИНФИЦИРОВАНИЕ - со спонтанным излечением...]; A --> C[ИНФИЦИРОВАНИЕ - с развитием клинических форм...];
```

ИММУННЫЙ ПЕРИОД

(появление положительной реакции на туберкулин, определяемое – как **состояние инфицирования**)

ИНФИЦИРОВАНИЕ –

со спонтанным излечением у 90-95% детей и подростков, формированием минимальных остаточных изменений в лёгких и лимфатических узлах и развитием относительного противотуберкулёзного иммунитета к повторному заражению

ИНФИЦИРОВАНИЕ –

с развитием клинических форм первичного туберкулёза у 5-10% ослабленных детей и подростков (из контактов с больными туберкулёзом, из социально-дезадаптированных семей, с сопутствующими заболеваниями, врожденными иммунодефицитами и т.п.)

**Алгоритм развития
послевакцинного
иммунитета**

(развивается при вакцинации и ревакцинации БЦЖ)



ПРЕДИММУННЫЙ ПЕРИОД
*(в течение 4-8 недель формируется
после вакцинальный иммунитет)*



**Развитие вакцинальной гранулёмы
на месте внутрикожного
*введения вакцины БЦЖ***



ОТСУТСТВИЕ МИКОБАКТЕРИМИИ



***ОТСУТСТВИЕ РАЗВИТИЯ
ВНЕЛЁГЧНОГО ТУБЕРКУЛЁЗА***



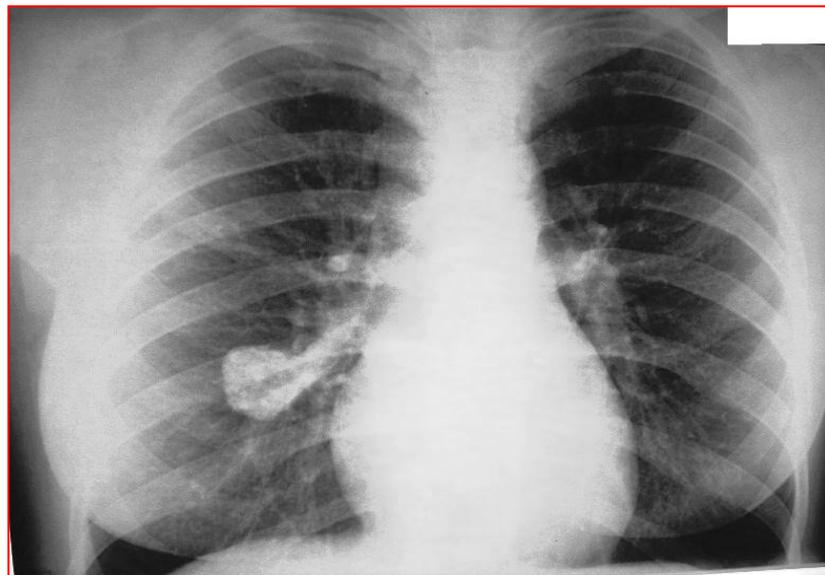
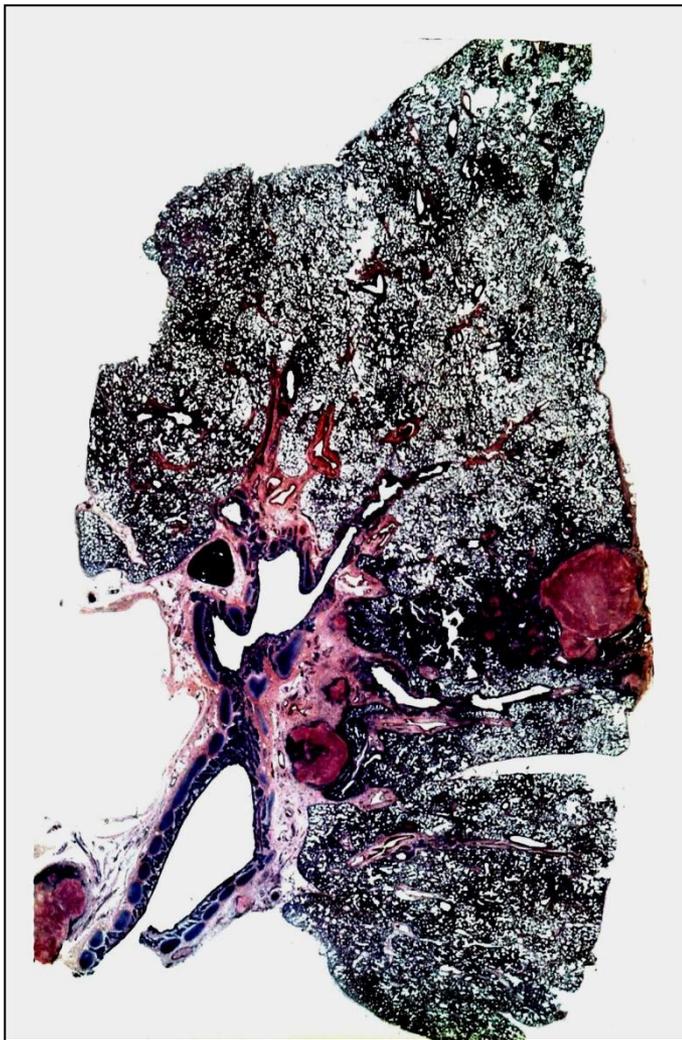
**ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПОСЛЕВАКЦИННОГО
ИММУНИТЕТА В ТЕЧЕНИЕ **5-7** ЛЕТ**



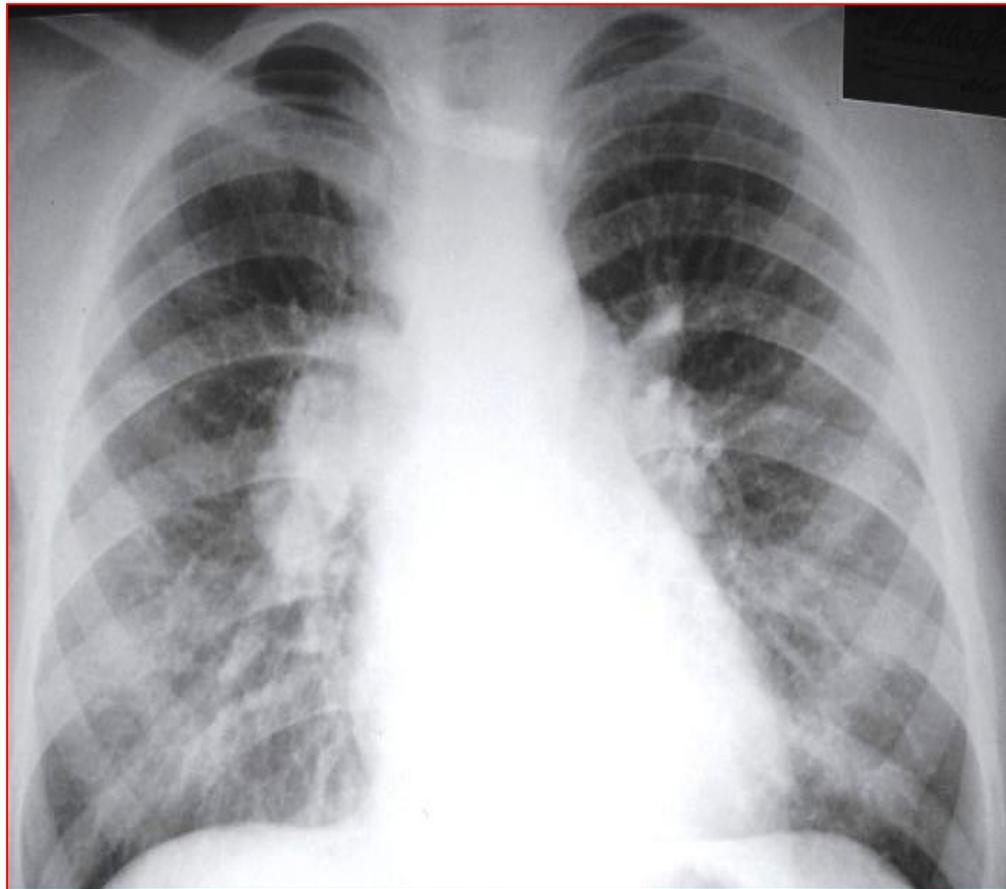
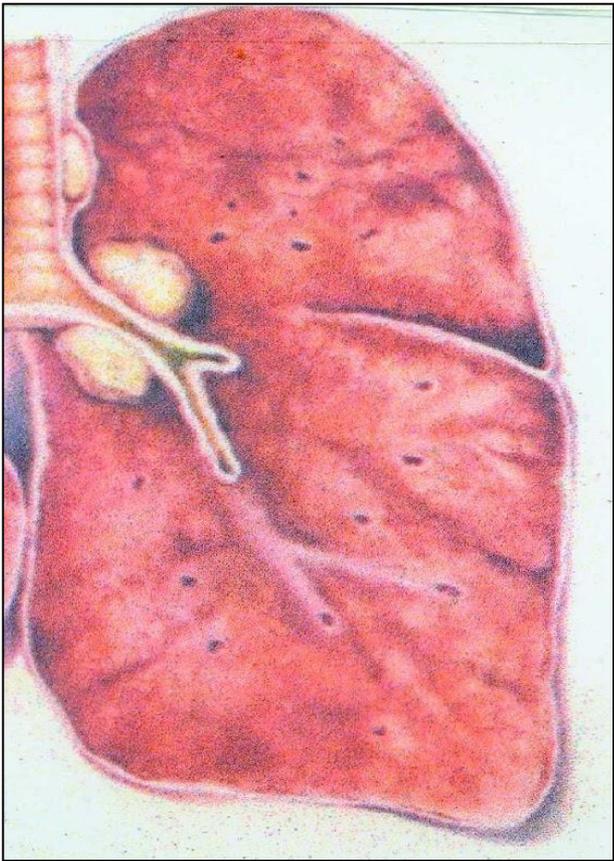
КАЛЬМЕТ и ГЕРЕН
в 1908-1921 гг. создали вакцину



Первичный туберкулёзный комплекс



Туберкулёз внутригрудных лимфоузлов



Кальцинаты (петрифекаты)



Кальцинаты
в
во ВГДУ



Очаг
Гона

При заживлении туберкулёза во внутригрудных лимфатических узлах и лёгочной ткани откладываются соли извести и формируются кальцинаты (в легких очаг Гона), которые содержат в основном измененные L-формы и вирусоподобные формы **МБТ**, которые при снижении иммунитета могут стать причиной реактивации туберкулёза у взрослых.

Алгоритм вторичного туберкулёза

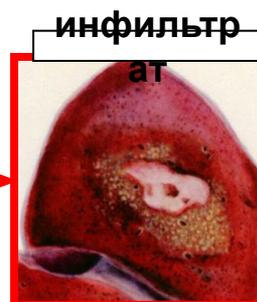
ВТОРИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ – развивается у пациентов:

- ▶ инфицированных МБТ *или*
- ▶ перенесших первичный туберкулёз и имеющих в легких или других органах остаточные пост-туберкулёзные изменения

Заболевание развивается в результате:

ЭКЗОГЕННОЙ СУПЕРИНФЕКЦИИ
(новое заражение
МБТ)

ЭНДОГЕННОЙ РЕАКТИВАЦИИ
(обострение остаточных
туберкулёзных изменений)



При химиотерапии
клиническое излечение

Без химиотерапии прогрессирование и
летальный исход при полном отсутствии
спонтанного излечения

Факторы, влияющие на иммунореактивность организма к туберкулезной инфекции

№	Факторы	Значимость
1	Экологические факторы	+++
2	Социальные стрессы	+++
3	Недостаточность питания	+++
4	ВИЧ-инфекция	+++
5	Диабет	+++
6	Психические заболевания	+++
7	Алкоголизм и наркомания	+++
8	Иммунодепрессивная терапия	+++
9	Профессиональные (пылевые) заболевания легких	++
10	Хронические неспецифические заболевания легких	++
11	Язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки	++
12	Вирусные заболевания печени	++
13	Грипп и другие инфекционные заболевания	+
14	Курение	+

Качественная и количественная характеристика туберкулёзного воспаления и
количественная и качественная характеристика микобактериальной популяции
при различном уровне иммунореактивности организма человека

ХАРАКТЕР ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

ПРОДУКТИВНОЕ

(очаги)

Эволютивный тип течения



~~НЕ СНИЖЕНА~~

ЭКССУДАТИВНОЕ

(инфильтрат)

Инволютивный тип течения

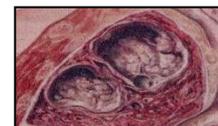


~~УМЕРЕННО СНИЖЕНА~~

ТВОРОЖЕСТОЕ

(казеозная пневмония)

Прогрессирующий тип течения



и при ВИЧ

~~ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЖЕНА~~

УРОВЕНЬ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

~~НЕ СНИЖЕНА~~

100 ~ 1 000 МБТ
(~ 5-10 тыс. ЛУ МБ)

~~УМЕРЕННО СНИЖЕНА~~

100 млн. ~ 1 млрд. МБТ
(~ 5-50 млн. ЛУ МБТ)

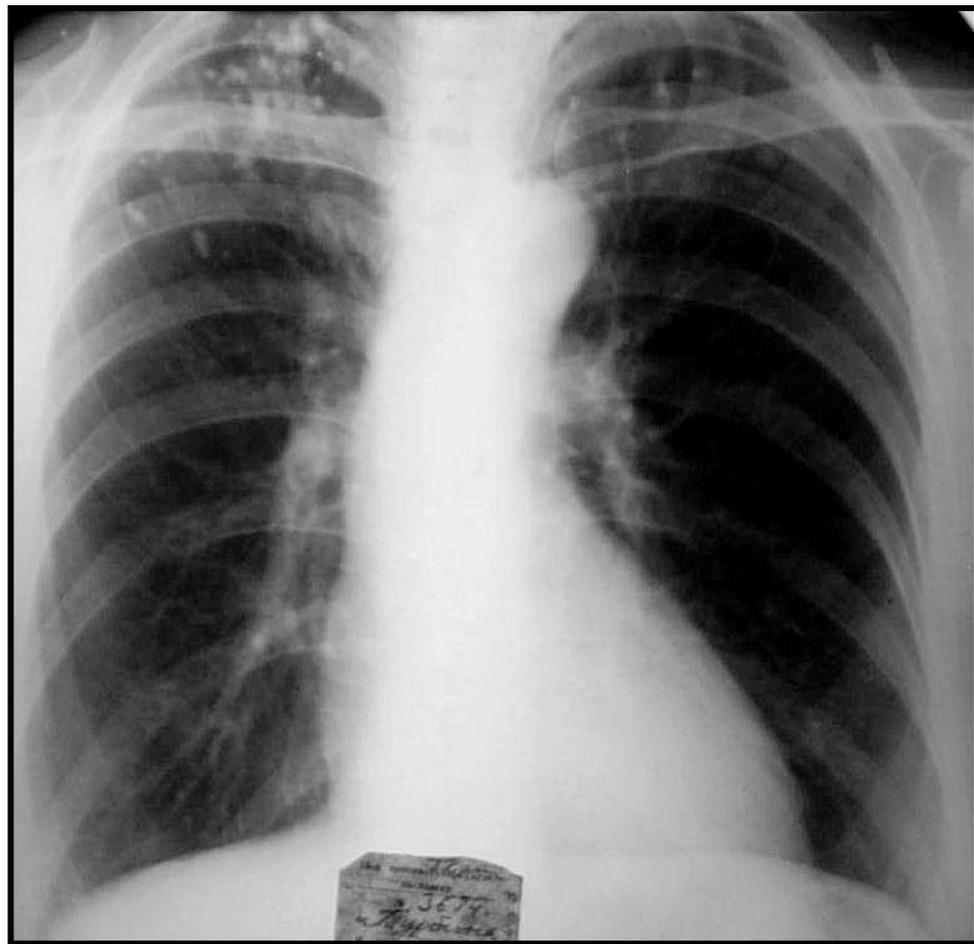
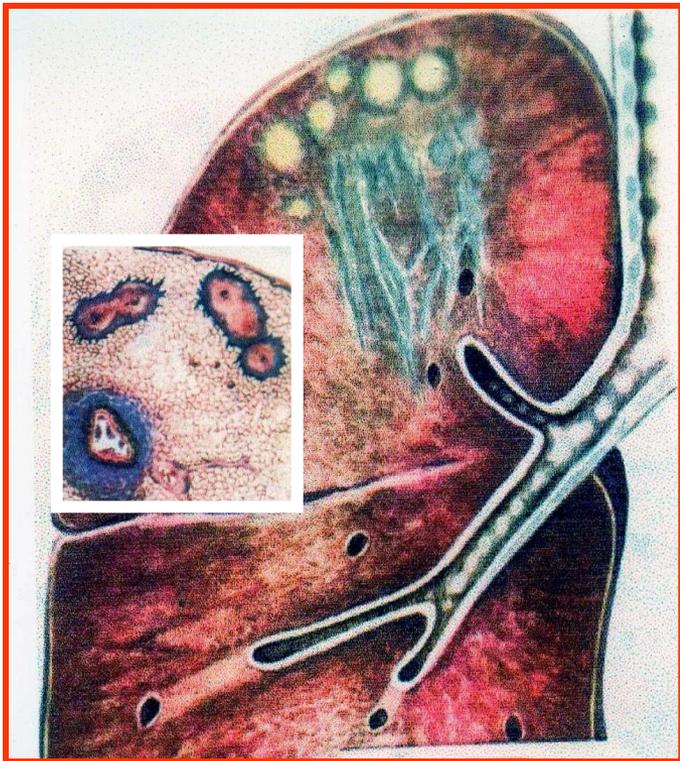


~~ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЖЕНА~~

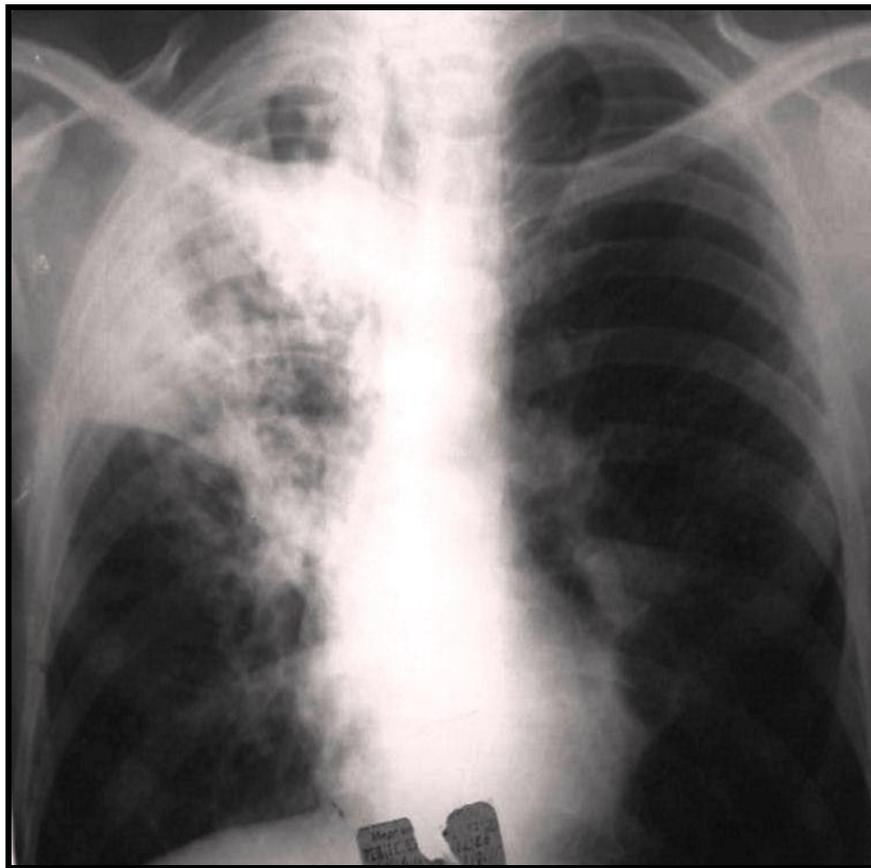
~ 100 млрд. МБТ
(~ 5 млрд. ЛУ МБТ)

КОЛИЧЕСТВО и ХАРАКТЕР МБТ в очаге туберкулёзного воспаления

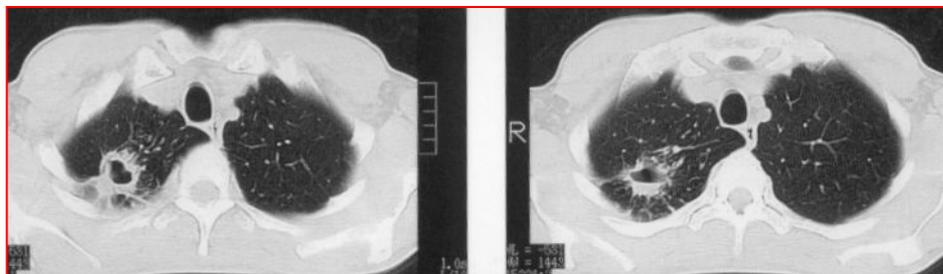
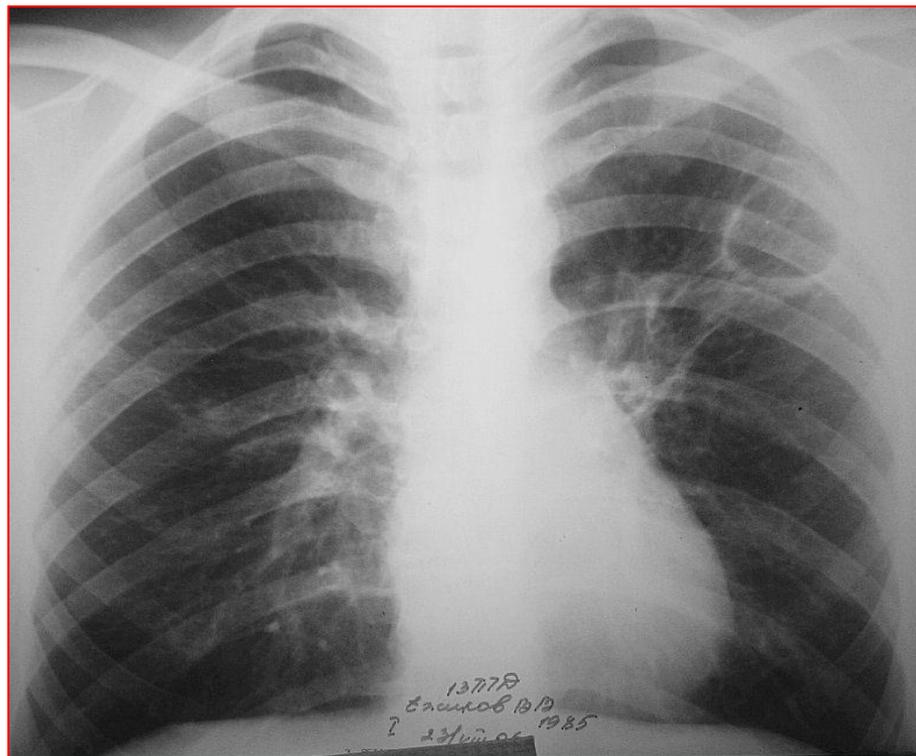
Очаговый туберкулёз лёгких



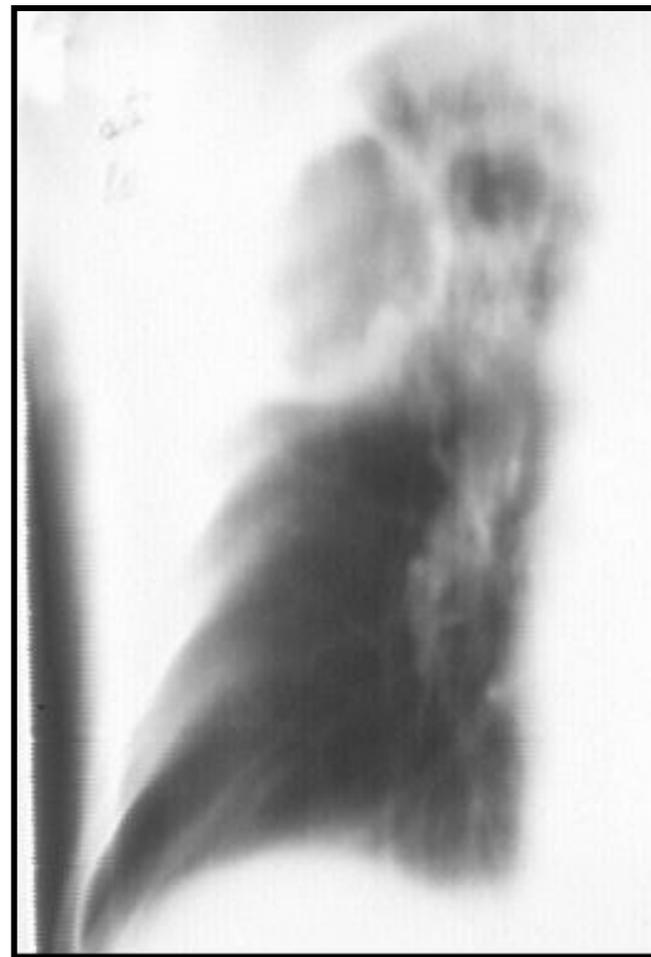
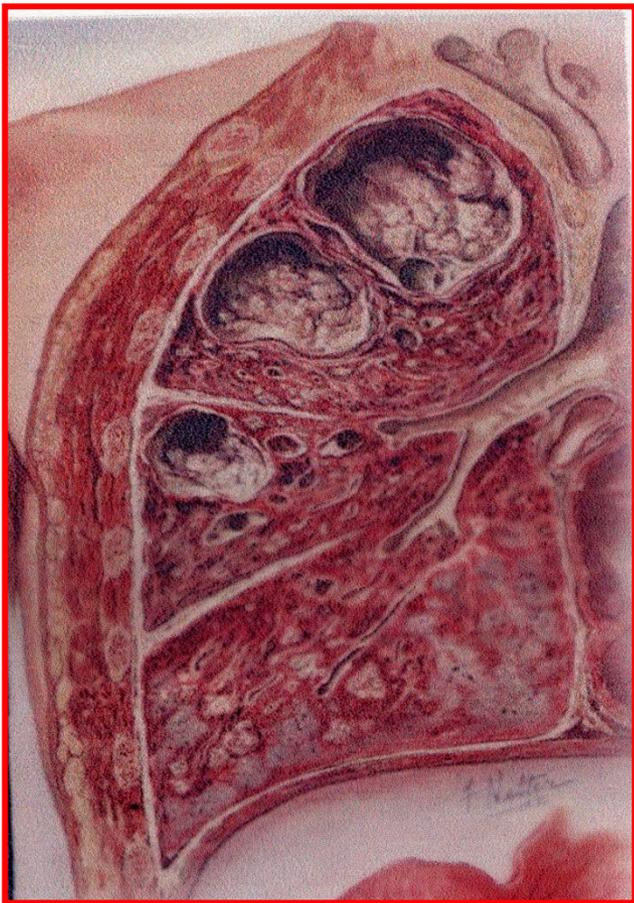
Инфильтративный туберкулёз лёгких



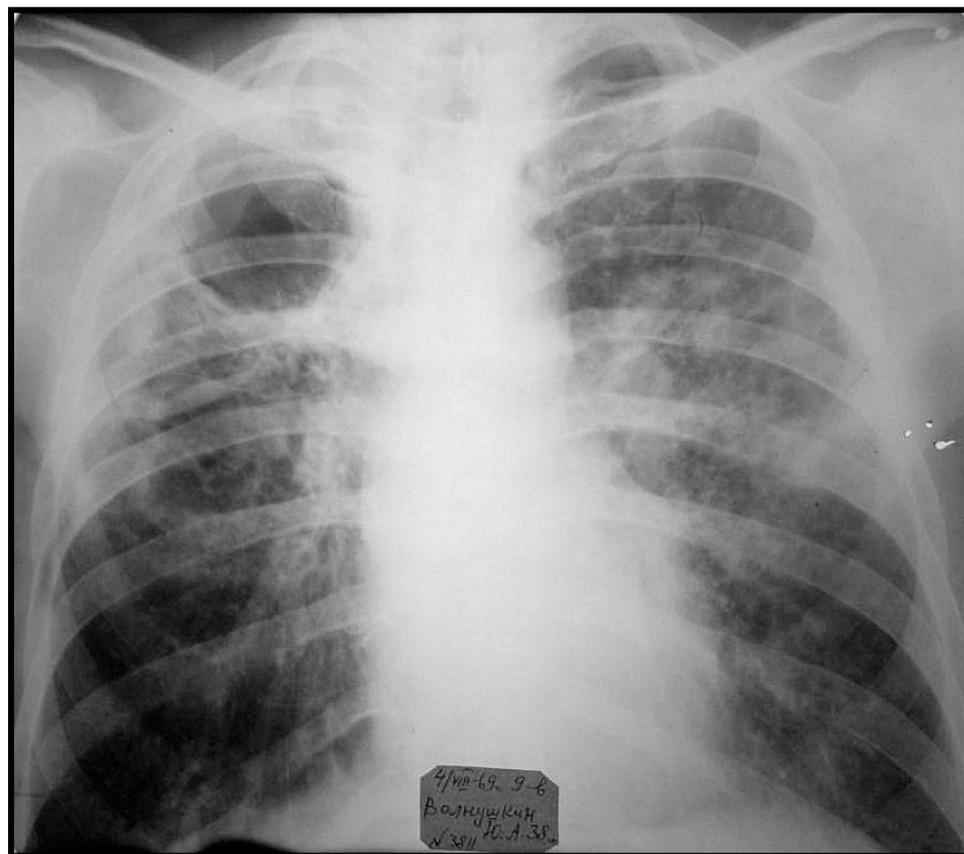
Кавернозный туберкулёз лёгких



Казеозная пневмония



Фибринозно-кавернозный туберкулёз лёгких



Алгоритм диссеминированного туберкулёза

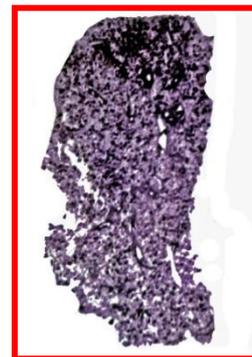
ОЧАГ АКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЁЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ:

1.▶ во В/Г лимфаузлах. **2.**▶ в лёгких. **3.**▶ в других органах.

ИММУНОДЕФИЦИТ

Повышение проницаемости кровеносных и лимфатических сосудов

- ▶ **МИКОБАКТЕРИМИЯ**
- ▶ **СЕПСИС**
- ▶ **ГЕНЕРАЛИЗАЦИЯ ИНФЕКЦИИ**
- ▶ **ПОРАЖЕНИЕ ВСЕХ ОРГАНОВ**



Милиарный
Туберкулёз
лёгких

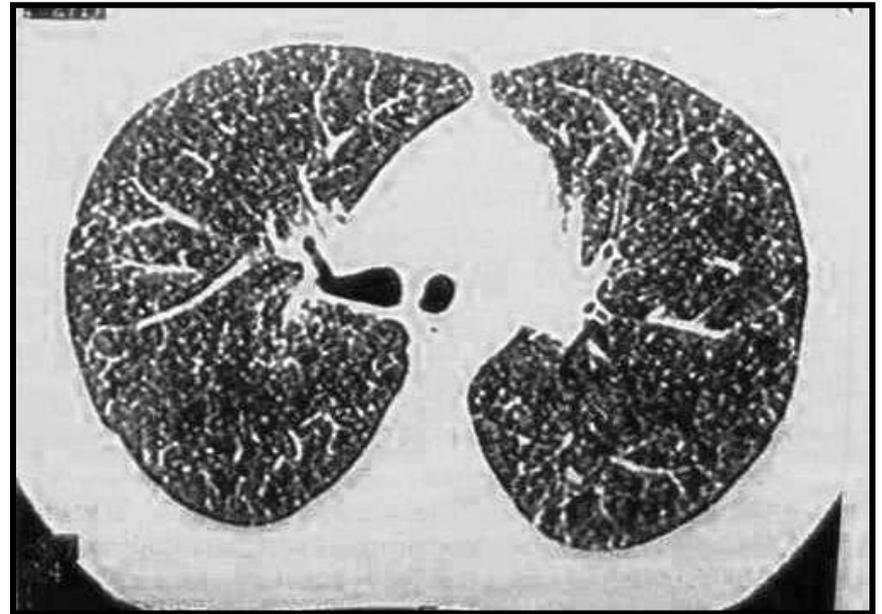
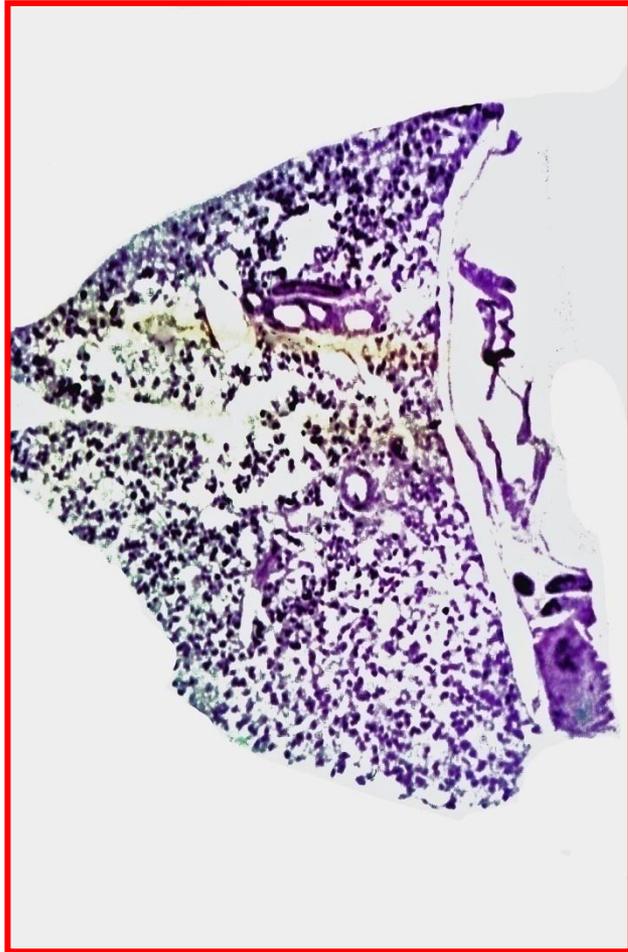


Туберкулезный
менингит

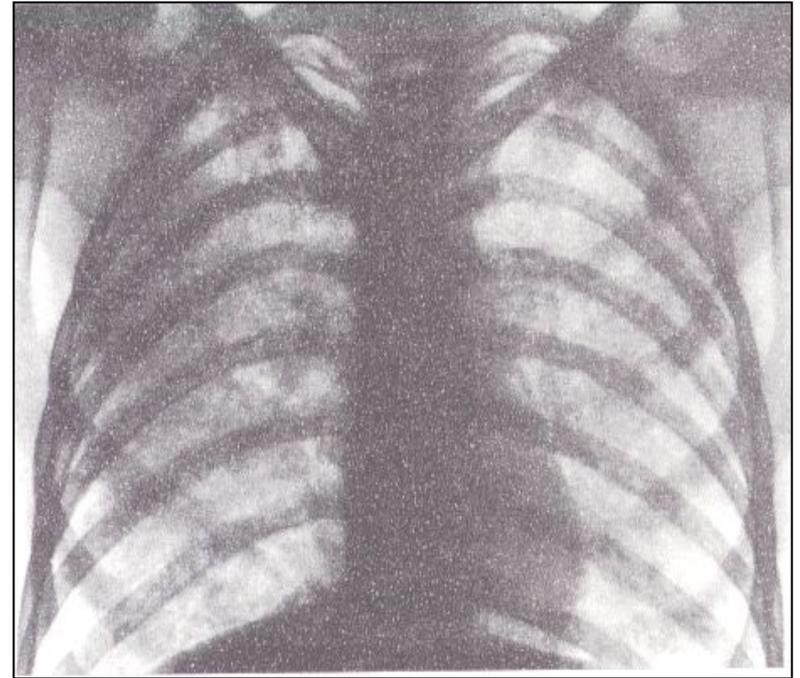
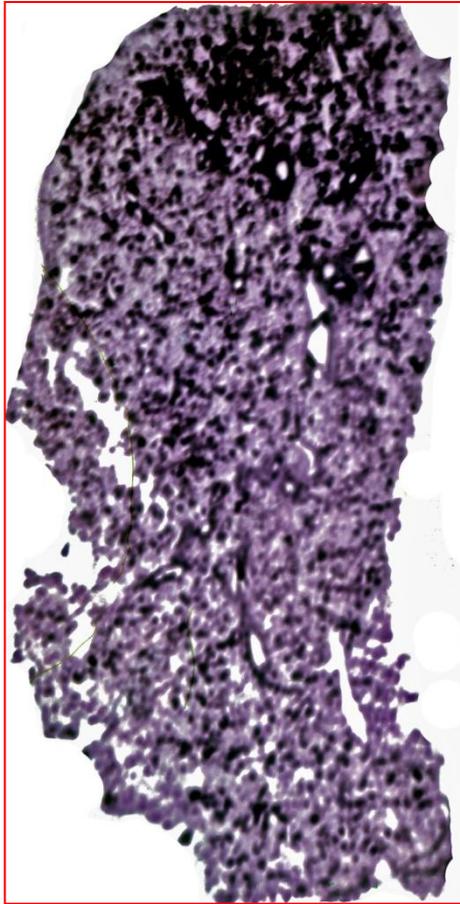


Милиарный
Туберкулёз
почек

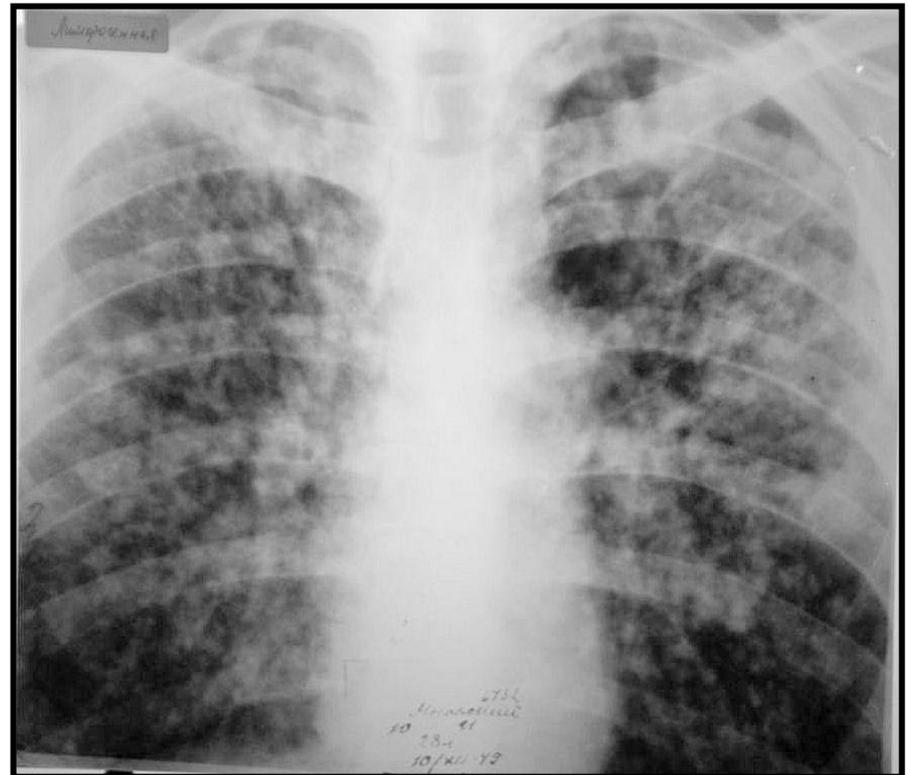
Милиарный туберкулёз лёгких



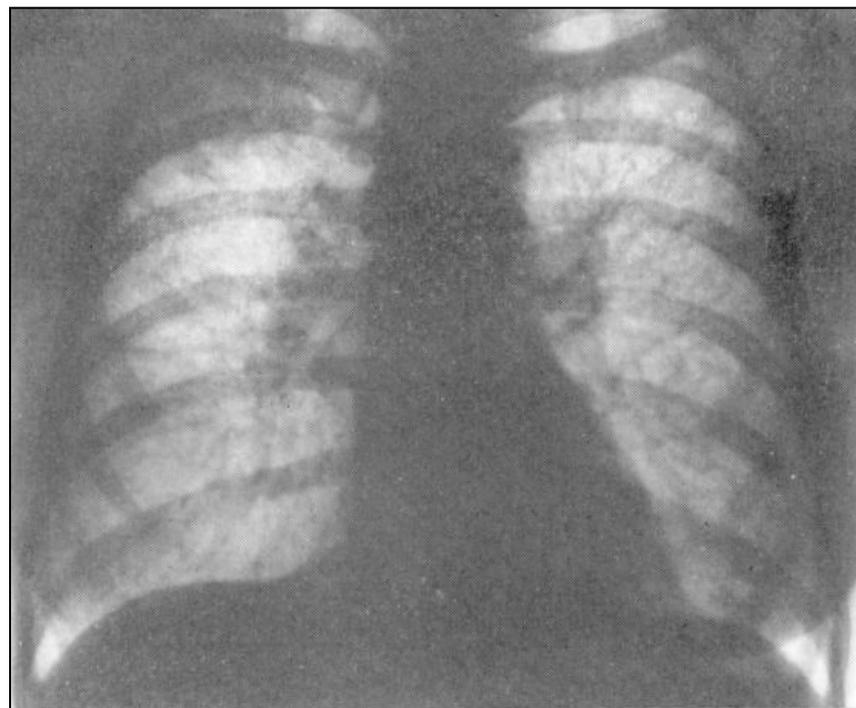
Острый мелкоочаговый диссеминированный туберкулёз лёгких



Острый крупноочаговый диссеминированный туберкулёз лёгких



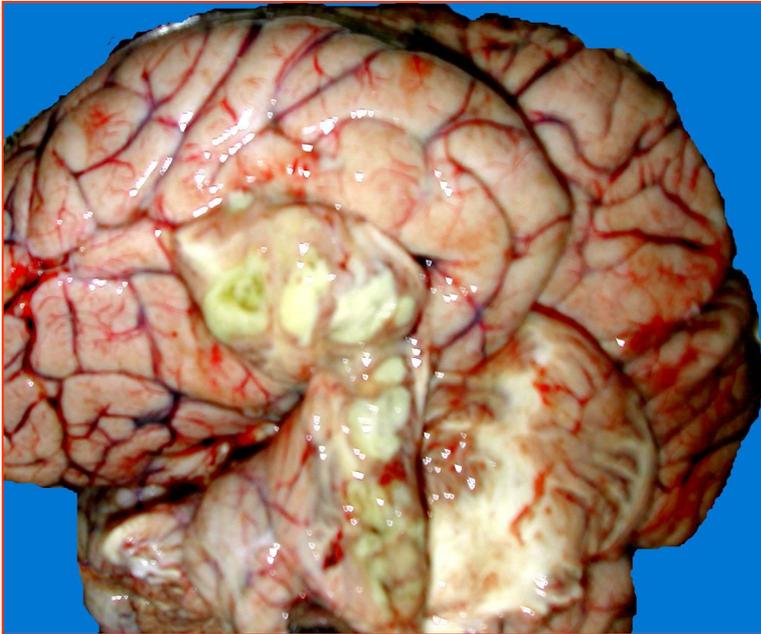
Подострый диссеминированный туберкулёз лёгких



Хронический диссеминированный туберкулёз лёгких



Туберкулёз мозговых оболочек и центральной нервной системы

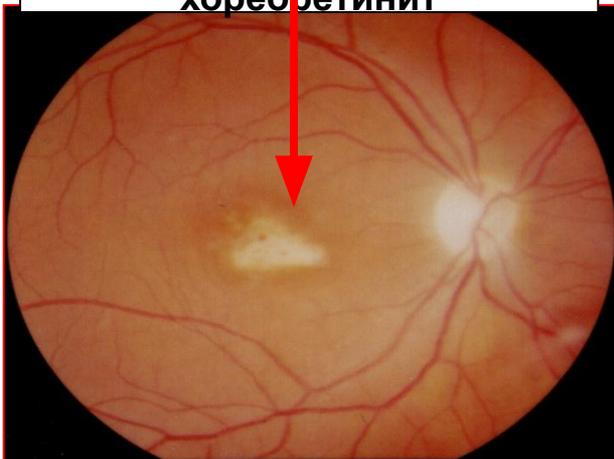


Характеризуется:

**гематогенным
распространением МБТ
по ходу сосудов с
преимущественным
поражением основания
мозга, поражая
в дальнейшем в
субарахноидальное
пространство.**

Туберкулёз глаз

Центральный очаговый
туберкулёзный
хореоретинит



Периферический очаговый
туберкулёзный
хореоретинит



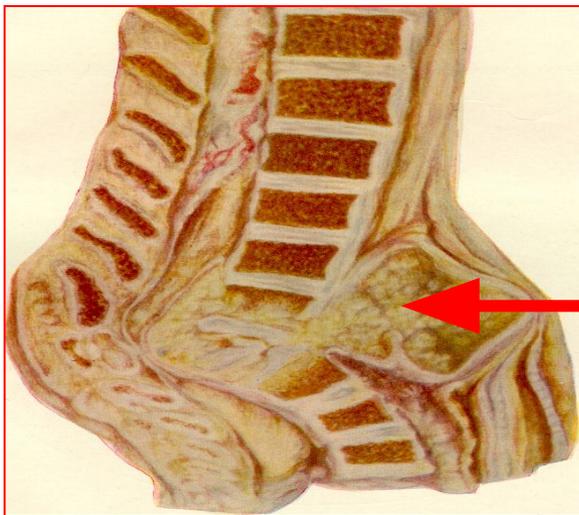
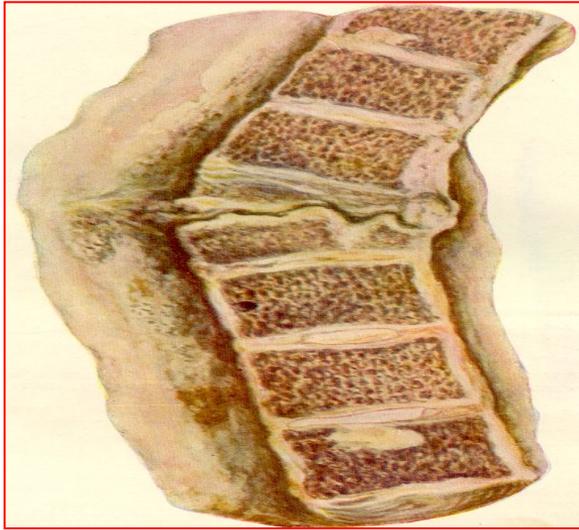
Г
Л
А
З
Н
О
Е

Д
Н
О

(OD
)

- Гематогенно-диссеминированные: увеиты, ириты, циклиты, увеиты, хориоидиты.
- Туберкулезно-аллергические: фликтенулезные кератиты, конъюнктивиты, эписклериты, иридоциклиты, хориоретиниты.

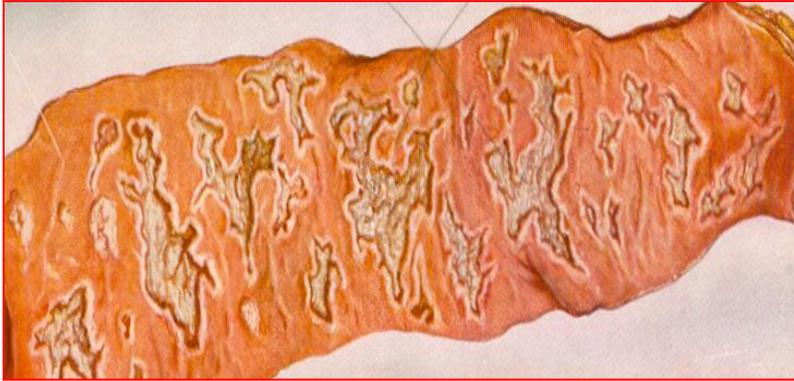
Туберкулёз костей и суставов



Натёчки
к

- *Туберкулез позвоночного столба* (первичный остит, прогрессирующий спондилит, хронический деструктивный спондилит, метатуберкулезная спондилопатия)

Туберкулёз кишечника, брюшины и брыжеечных лимфоузлов



Характеризуется:

- ♦ специфическим поражением илеоцекальной области.

Процесс

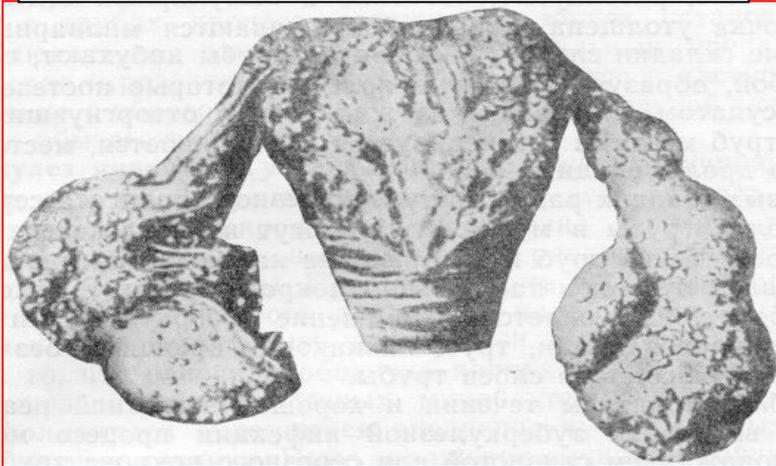
- ♦ вызывает казеозно-некротическое и язвенное поражение всех слоев стенки кишки, брюшины и брыжеечных лимфоузлов.
- ♦ наиболее тяжелым осложнением является перфорация язвы кишки с развитием разлитого перитонита.

Туберкулёз мочевых и половых органов

Кавернозный туберкулёз почки



Туберкулёз придатков матки



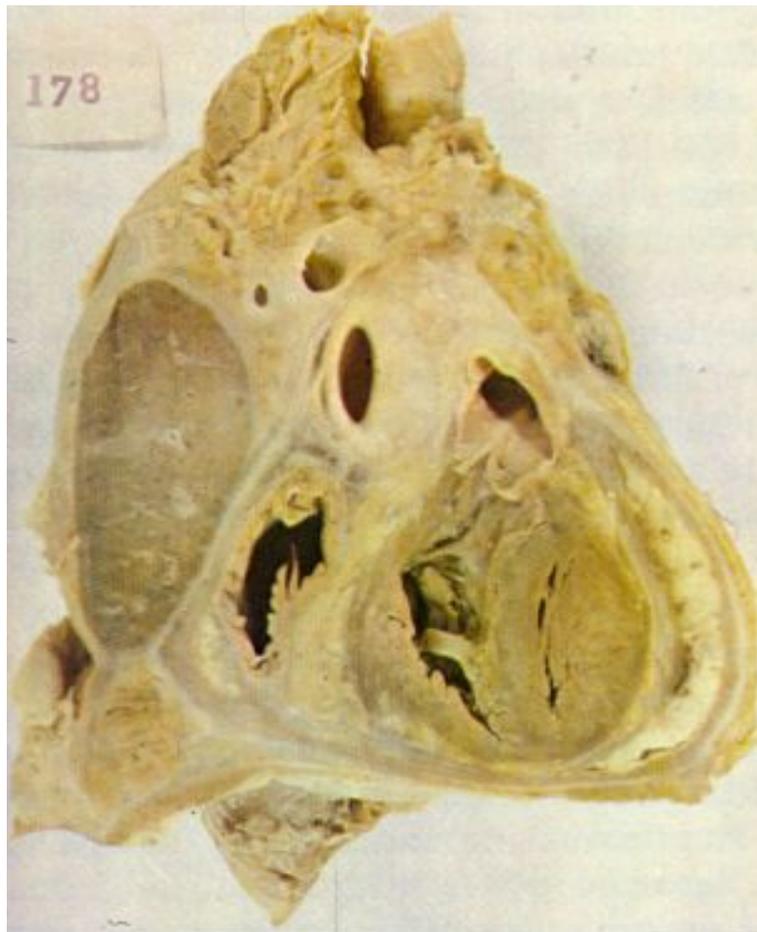
- Туберкулёз почек
- Туберкулёз мочевыводящих путей
- Туберкулёз мужских половых органов
- Туберкулёз женских половых органов

Туберкулёз кожи и подкожной клетчатки



Туберкулёзная волчанка

Туберкулёзный перикардит



Туберкулёзная язва губы и языка

