

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
“БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ”**

УДК 616.24–002.5–091

ДЮСЬМИКЕЕВА Марина Игоревна

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
ОСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ
И СОСТОЯНИЕ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГОВ ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ
С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

по специальности 14.00.15 – патологическая анатомия

МИНСК, 2007

Работа выполнена в ГУ “Научно-исследовательский институт пульмонологии и фтизиатрии” Министерства здравоохранения Республики Беларусь

- Научный руководитель:** **Суркова Лариса Константиновна**, доктор медицинских наук, руководитель отдела иммуноморфологических исследований ГУ “Научно-исследовательский институт пульмонологии и фтизиатрии” Министерства здравоохранения Республики Беларусь
- Официальные оппоненты:** **Недзьведь Михаил Константинович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет»
Коровкин Валентин Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ГУО “Белорусская медицинская академия последипломного образования”
- Оппонирующая организация:** УО “Витебский государственный медицинский университет”

Защита состоится “21” декабря 2007 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при УО “Белорусский государственный медицинский университет” по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО “Белорусский государственный медицинский университет”.

Автореферат разослан “19” ноября 2007 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент

А.И. Герасимович

ВВЕДЕНИЕ

С начала 90-х годов в Республике Беларусь отмечался рост заболеваемости туберкулезом, чему способствовал комплекс неблагоприятных социально-экономических факторов, приведших к нарушению адаптационно-компенсаторных и защитных механизмов макроорганизма. В последние годы удалось стабилизировать и несколько снизить показатель заболеваемости туберкулезом, однако эпидемическая ситуация по туберкулезу продолжает оставаться напряженной. Не снижается смертность от туберкулеза.

В изменившихся эпидемических условиях туберкулез заявил о себе появлением остропрогрессирующих форм заболевания, характеризующихся высокой летальностью, низкой эффективностью лечения и тенденцией к росту числа таких больных. Кроме того, существенно увеличилась частота развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, особенно множественной. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза является одной из главных причин низкой эффективности проводимой терапии, что способствует развитию рецидивов, обострений и прогрессирующих форм туберкулеза.

Улучшение результатов лечения невозможно без знания особенностей морфологического субстрата, морфогенеза и основных патогенетических закономерностей развития остропрогрессирующих форм туберкулеза легких с учетом состояния макро- и микроорганизма. Малая изученность этих вопросов является одной из причин, затрудняющих разработку новых подходов как к специфическому, так и патогенетическому лечению остропрогрессирующих форм туберкулеза легких. Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами. Выполненное исследование явилось составной частью темы НИР “Разработать методы повышения эффективности лечения больных с остропрогрессирующими формами туберкулеза легких, а также выделяющих лекарственно-устойчивые популяции микобактерий, и внедрить их в клиническую практику” (№ государственной регистрации 19972265, срок выполнения 1997–2000 гг.), а также темы НИР в рамках Государственной программы фундаментальных исследований, раздел “Регуляция и патогенез” МЗ РБ “Оценка репаративных процессов в органах дыхания и морфофункционального состояния альвеолярных макрофагов

при малоэффективной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза” (№ государственной регистрации 20031331, срок выполнения 2003–2005 гг.).

Цель и задачи исследования.

Целью исследования явилось выявление морфологических особенностей остропрогрессирующего туберкулеза легких и оценка функционального состояния альвеолярных макрофагов при экспериментальном туберкулезе, вызванном множественно лекарственно-устойчивыми микобактериями.

Задачи исследования:

1. Определить динамику частоты и структуры остропрогрессирующего туберкулеза легких на аутопсийном материале специализированного лечебного учреждения за сравниваемые периоды 1986-1995 и 1996-2005 гг.
2. Определить морфологические особенности остропрогрессирующего туберкулеза легких.
3. Выявить особенности микобактериальной популяции в очаге воспаления на операционном материале легких при остропрогрессирующем туберкулезе.
4. Оценить функциональное состояние альвеолярных макрофагов в очаге поражения при экспериментальном туберкулезе, вызванном множественно лекарственно-устойчивыми микобактериями туберкулеза, при разных режимах химиотерапии.

Объект исследования: 890 протоколов патологоанатомических вскрытий умерших в клинике ГУ “НИИ пульмонологии и фтизиатрии” МЗ РБ за период 1986–2005 гг., 123 протокола вскрытия, истории болезни и аутопсийный материал умерших от остропрогрессирующего туберкулеза легких за период 1996–2005 гг., операционный материал 68 больных туберкулезом легких за период 2000–2005 гг., а также экспериментальные животные с туберкулезом, вызванном микобактериями туберкулеза с различной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам (45 морских свинок).

Предмет исследования: частота и структура остропрогрессирующего туберкулеза легких, морфологические проявления остропрогрессирующего туберкулеза легких и особенности микобактериальной популяции в очаге туберкулезного поражения, функциональное состояние альвеолярных макрофагов при экспериментальном туберкулезе, вызванном множественно лекарственно-устойчивыми микобактериями туберкулеза.

Положения, выносимые на защиту.

1. На аутопсийном материале специализированного лечебного учреждения в современных эпидемических условиях Республики Беларусь наблюдается ежегодный рост остропрогрессирующих форм туберкулеза легких, частота которых в структуре причин смерти увеличилась за последние 10 лет с $38,4 \pm 3,2\%$ до $63,4 \pm 3,5\%$, $p < 0,001$. Остропрогрессирующий туберкулез легких объединяет раз-

личные по генезу клинико-анатомические формы: $91,1 \pm 2,6\%$ в его структуре приходится на долю казеозной пневмонии, в том числе как самостоятельной формы – в $31,7 \pm 4,2\%$ и как фазы острого прогрессирования других форм туберкулеза легких – в $59,4 \pm 4,4\%$. В $8,9 \pm 2,6\%$ наблюдений остро прогрессирующий туберкулез протекает по типу гематогенного генерализованного туберкулеза, в т.ч. милиарного в $2,4 \pm 1,4\%$.

2. Особенности морфологических проявлений остро прогрессирующего туберкулеза легких являются: преобладание экссудативной и/или экссудативно-альтеративной тканевой реакции с обширным казеозно-деструктивным компонентом; формирование фокусов казеозного некроза и/или казеозной пневмонии с расплавлением казеозных масс и образованием острых пневмониогенных каверн; наличие большого количества нейтрофильных лейкоцитов в зоне казеозного некроза; прогрессирование туберкулезного процесса без тенденции к ограничению казеозного некроза; отсутствие либо подавление гранулематозных реакций, слабая выраженность или отсутствие инкапсуляции очагов отсева; наличие перифокальной неспецифической экссудативной и макрофагальной воспалительной реакции; вовлечение в туберкулезный процесс бронхов всех калибров с преобладанием казеозно-деструктивных поражений; распространенное повреждение сосудистого русла, включая систему микроциркуляции легких, как в очаге специфического воспаления, так и в отдалении от него.

3. При остро прогрессирующем течении туберкулеза в $93,2\%$ отмечается наличие в легочной ткани массивной, активно размножающейся популяции микобактерий туберкулеза, устойчивой к противотуберкулезным препаратам в $92,7\%$, в том числе множественно лекарственно-устойчивой в $75,6\%$. Впервые установлен феномен “скрытой” лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в очаге воспаления, при котором в $73,7\%$ наблюдений в тканевом субстрате (стенка каверны, очаги отсева) определяется устойчивость микобактерий туберкулеза к большему числу противотуберкулезных препаратов, чем в мокроте.

4. При экспериментальном туберкулезе, вызванном множественно лекарственно-устойчивыми микобактериями туберкулеза, отмечается уменьшение количества альвеолярных макрофагов до $65,6\%$ и выраженное нарушение функционального состояния альвеолярных макрофагов, проявляющееся в снижении жизнеспособности до $42,4\%$ и фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов до $17,6\%$, а также в нарушении дифференцировки клеток макрофагального ряда в сторону увеличения числа молодых биосинтезирующих макрофагов до $42,2\%$ и снижения числа фагоцитирующих макрофагов до $54,8\%$.

Личный вклад соискателя. Работа выполнялась в отделе иммуноморфологических исследований ГУ “НИИ пульмонологии и фтизиатрии” МЗ РБ.

Лично автором проводились ретроспективный анализ протоколов вскрытий и историй болезни умерших от остро прогрессирующего туберкулеза легких за период 1986–2005 гг., гистологическое и бактериологическое изучение остро прогрессирующего туберкулеза легких на секционном и операционном материалах, проведение эксперимента на морских свинках, цитологические исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа экспериментальных животных, анализ полученных данных и статистическая обработка изучаемых показателей. Вскрытия больных туберкулезом легких проводились в патологоанатомическом отделении клиники ГУ “НИИ пульмонологии и фтизиатрии” МЗ РБ патологоанатомами Рагузиным К.К. и Александровичем В.Д. Методическую и практическую помощь в проведении лабораторных исследований оказывали сотрудники отдела иммуноморфологических исследований, бактериологической лаборатории, отделения эндоскопии и хирургического отделения клиники ГУ “НИИ пульмонологии и фтизиатрии” МЗ РБ. Участие в исследованиях сотрудников этих подразделений отражено в совместных публикациях.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях ГУ “НИИ пульмонологии и фтизиатрии” МЗ РБ (1996, 1998, 2000, 2003, 2004 гг.), заседаниях Минского городского и Республиканского общества фтизиатров (1996, 1997, 2000, 2003, 2005 гг.), 6 съезде фтизиатров Беларуси (Минск, 1998 г.), на заседании Минского городского общества патологоанатомов (2000 г.), на IV Республиканской научной конференции патологоанатомов Беларуси (Минск, 2000 г.), на Республиканском семинаре “Разработка и внедрение современных медицинских технологий – основа повышения эффективности лечебно-профилактической помощи населению Республики Беларусь” (Минск, 2005 г.), на национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 1998, 1999, 2001, 2004, 2005 гг., Санкт-Петербург, 2000, 2003 гг.), на международной конференции по легочным болезням и туберкулезу (Париж, 2003 г.); на конгрессах Европейского респираторного общества (Глазго, 2004 г.; Копенгаген, 2005 г.; Мюнхен, 2006 г.), I съезде патологоанатомов Республики Беларусь (Минск, 2006).

Опубликованность результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 30 печатных работ, в том числе статей в научных рецензируемых журналах – 4 (единолично – 2), объем публикаций – 1,64 авторских листа; статей в научных рецензируемых сборниках – 11 (единолично – 2), тезисов в материалах конференций – 14 (единолично – 2), из них за рубежом – 5; изданы методические рекомендации – 1.

Структура и объем диссертации. Диссертация написана на русском языке и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, опи-

сания материалов и методов исследования, двух глав с описанием результатов собственных наблюдений, заключения, библиографического списка, включающего 367 источников, из них 269 русскоязычных, 98 иностранных и 30 собственных публикаций, 6 приложений. Работа изложена на 153 страницах машинописного текста, в том числе содержит 43 страницы иллюстраций и таблиц (рисунков – 54, таблиц – 19), 39 страниц библиографического указателя и 6 страниц приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Структура работы представлена двумя блоками исследований.

В первом блоке проведен ретроспективный анализ 890 аутопсий, произведенных в клинике ГУ “НИИ пульмонологии и фтизиатрии” МЗ РБ за период 1986–2005 гг. Для изучения морфологических проявлений туберкулеза легких в современных условиях исследовали аутопсийный материал 123 умерших от остропрогрессирующих форм туберкулеза легких (ОПФТЛ) за период 1996–2005 гг. и операционный материал легких 68 больных туберкулезом в возрасте от 16 до 57 лет (мужчин – 53, женщин – 15), оперированных в клинике ГУ “НИИ пульмонологии и фтизиатрии” МЗ РБ за период 2000–2005 гг. по поводу казеозной пневмонии (КП) (20) и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (ФКТЛ) (48). Гистологическое исследование секционного и операционного материала легких проводили по традиционным методикам. Кроме основного патологического очага и очагов отсева, исследовали легочную ткань вблизи очагов поражения, макроскопически неизмененные участки легких, а также бронхи (дистальные и проксимальные). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону с фукселином.

Для бактериоскопического и бактериологического исследования у 44 больных ОПФТЛ с поверхности разреза очага туберкулезного поражения делали мазки-отпечатки с последующей окраской по Ziehl-Neelsen и проводили посев гомогената кусочков тканей из основного очага поражения (стенка и содержимое каверны) и окружающих тканей на питательные среды (Левенштейна-Йенсена, Финна II). В случаях выделения микобактерий туберкулеза (МБТ) определяли чувствительность к противотуберкулезным препаратам (ПТП) методом абсолютных концентраций.

Во втором блоке исследований для изучения функционального состояния альвеолярных макрофагов при туберкулезе, вызванном множественно лекарственно-устойчивыми микобактериями, при разных режимах химиотерапии проведена экспериментальная работа на 45 морских свинках-самцах массой

300,0±50,0 г одного возраста, которых заражали подкожно в правую паховую область выделенными от больных П. и М. с ФКТЛ культурами МБТ: лекарственно-чувствительной (ЛЧ) (культура №7969.У.465.99) и множественно лекарственно-устойчивой (МЛУ) (культура №7962.У.478.99) в дозе 0,025 мг в 0,5 мл физиологического раствора. Зараженные животные были разделены на группы; опытные: I – 10 животных, зараженных ЛЧ штаммом МБТ и леченных двумя ПТП (изониазид, рифампицин – Н+R); II – 10 животных, зараженных МЛУ штаммом МБТ и леченных двумя ПТП (изониазид, рифампицин – Н+R); III – 10 животных, зараженных МЛУ штаммом МБТ и леченных четырьмя ПТП (изониазид, рифампицин, амикацин, офлоксацин – Н+R+A+O); контрольные: IV – 5 животных, зараженных ЛЧ штаммом МБТ, не получавших лечения; V – 5 животных, зараженных МЛУ штаммом МБТ, не получавших лечения; VI – 5 здоровых интактных животных. Лечение животных начали через 14 дней после заражения. Лекарственные формы вводили ежедневно внутримышечно в дозах: офлоксацин – 15 мг/кг, амикацин – 15 мг/кг, изониазид – 10 мг/кг, рифампицин – 10 мг/кг.

Определяли индексы поражения и высеваемости по четырехбальной системе (Г.Н. Першин, А.Н. Тогунова, 1999). Под эфирным наркозом вскрывали грудную клетку животных, отпрепаровывали трахею, надрезали ее и в просвет вставляли канюлю, через которую проводили 8-кратный бронхоальвеолярный лаваж стерильным физиологическим раствором (1,0 мл; pH 7,0-7,2; t 37⁰C). Производили подсчет общего количества клеток в 1 мл жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) и клеточных элементов в мазках, окрашенных методом Романовского-Гимзы. Определяли жизнеспособность альвеолярных макрофагов (АМ) с трипановым синим и процентное содержание в популяции АМ биосинтезирующих, фагоцитирующих, секреторирующих клеток (Л.Н. Лепеха, 1995). Функциональное состояние АМ оценивали при помощи теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-теста), а также путем определения фагоцитарной активности АМ с учетом фагоцитарного показателя (ФП – процент фагоцитирующих клеток из числа сосчитанных макрофагов) и фагоцитарного числа (ФЧ – среднее число частиц, поглощенное одним активным макрофагом) в тестах с суспензией суточной культуры стафилококка.

Полученные данные обрабатывали на персональном компьютере IBM PC/AT с использованием прикладного пакета статистических программ (EXCEL 2000, STATISTIKA 6,0). Количественные показатели представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее значение, а m – стандартная ошибка среднего. Для проверки достоверности различий количественных показателей между исследуемыми группами использовали t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 Пирсона. Для определения существования функциональных связей вычисляли коэффи-

коэффициент корреляции (r) Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе аутопсийного материала специализированного лечебного учреждения установлено, что основной причиной смерти больных туберкулезом явилось прогрессирование туберкулезного процесса, частота которого увеличилась за 2 сравниваемых периода 1986–1995 гг. и 1996–2005 гг. с $42,2 \pm 3,2\%$ до $66,5 \pm 3,5\%$ ($p < 0,001$), в том числе выявлен рост частоты остро прогрессирующего туберкулеза легких в структуре причин смерти в 1,6 раза (с $38,4 \pm 3,2\%$ до $63,4 \pm 3,5\%$, $p < 0,001$).

За сравниваемые периоды в 1,4 раза возросла летальность от остро прогрессирующего туберкулеза легких в течение первых 7 суток (с $30,1 \pm 4,8\%$ до $40,7 \pm 4,4\%$, $p < 0,01$) и в первые 2 месяца (с $50,5 \pm 5,1\%$ до $69,1 \pm 4,1\%$, $p < 0,01$) с момента госпитализации.

Среди умерших с ОПФТЛ в обоих периодах преобладали лица мужского пола, соотношение мужчин и женщин составляло 3,8:1 и 4,6:1 соответственно.

За последние десять лет произошло смещение летальности на более молодые возрастные группы: 41-50 лет с $21,5 \pm 4,3\%$ до $33,4 \pm 4,3\%$ ($p < 0,05$) и 31-40 лет с $7,5 \pm 2,7\%$ до $17,9 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$), при одновременном снижении числа умерших в возрастной группе 51-60 лет с $39,8 \pm 5,1\%$ до $19,5 \pm 3,6\%$ ($p < 0,001$).

У $66,7 \pm 4,3\%$ умерших имелись сопутствующие заболевания, из них удельный вес множественной патологии составил $44,7 \pm 3,9\%$. Из соматической патологии преобладали сердечно-сосудистые заболевания ($32,5 \pm 4,2\%$) и хронические неспецифические заболевания органов дыхания ($18,7 \pm 3,6\%$).

Установлено, что за последнее десятилетие острое прогрессирование туберкулеза было связано с развитием казеозной пневмонии в $91,1 \pm 2,6\%$ наблюдений, в том числе как самостоятельной формы туберкулеза – в $31,7 \pm 4,2\%$ и как фазы острого прогрессирования других легочных форм – в $59,4 \pm 4,4\%$ (фиброзно-кавернозного туберкулеза легких - $52,0 \pm 4,5\%$ и диссеминированного туберкулеза легких - $7,4 \pm 2,4\%$). В $8,9 \pm 2,6\%$ наблюдений острое прогрессирование протекало по типу гематогенного генерализованного туберкулеза, в том числе милиарного ($2,4 \pm 1,4\%$) (рисунок 1).



Рисунок 1 – Структура остро прогрессирующего туберкулеза легких на аутопсийном материале за период 1996–2005 гг. (%)

Казеозная пневмония как самостоятельная форма туберкулеза характеризовалась значительным объемом легочного поражения, вплоть до тотального казеозного некроза в 2 наблюдениях ($5,1 \pm 3,5\%$). В $87,2 \pm 5,4\%$ в специфический процесс вовлекались 3 и более долей в обоих легких. В $97,4 \pm 2,5\%$ наблюдений отмечалась двусторонняя локализация процесса с вовлечением нижних долей ($30,8 \pm 7,4\%$), с множественными острыми кавернами ($87,2 \pm 5,4\%$) больших размеров ($76,9 \pm 6,7\%$) с нагноением казеоза ($84,6 \pm 5,8\%$).

Для морфологической картины казеозной пневмонии характерно сочетание специфических и неспецифических изменений. В начале развития КП возникает неспецифическая воспалительная инфильтрация легочной ткани. В просвете альвеол определяется фибринозный экссудат, серозная жидкость, белковые эозинофильные массы, светлые пенистые альвеолярные макрофаги с бледным ядром и большим количеством пиноцитозных включений, нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, иногда гигантские клетки Пирогова-Лангханса. Отмечается казеозный некроз воспалительного экссудата, который очень быстро распространяется на все большие участки легочной ткани. Характерной особенностью современной КП является усиленный приток нейтрофильных лейкоцитов в зону казеозного некроза, его быстрое гнойное расплавление ($84,6 \pm 5,8\%$). Формируются острые пневмониогенные каверны ($87,2 \pm 5,4\%$) разнообразной величины, от мелких до гигантских, стенки которых не имеют сформированных слоев и образованы казеозно-некротическими массами и фокусами экссудативно-некротического специфического воспаления. Преобладание в морфологической картине экссудативно-альтеративной ($92,3 \pm 4,3\%$) тканевой реакции с обширным казеозно-деструктивным компонентом является основным патоморфологическим критерием, наиболее полно отражающим сущность КП.

При КП резко снижена способность к развитию процессов заживления. В зоне отграничения подавлена либо отсутствует гранулематозная реакция, не наблюдается формирования зрелых коллагеновых волокон.

При КП отмечается высокая частота вовлечения в специфический процесс бронхов всех калибров с развитием казеозно-деструктивных панбронхитов ($69,2 \pm 7,4\%$). В $38,5 \pm 7,8\%$ в процесс вовлекается плевра с развитием туберкулезной эмпиемы.

Одной из патогенетических особенностей КП является распространенное повреждение сосудистого русла, включая систему микроциркуляции легких, как в очаге специфического воспаления, так и в отдалении от него. Наблюдается неравномерное расширение сосудов микроциркуляторного русла, полнокровие, капилляро- и венулостаз, сладж, тромбоз. Развиваются продуктивные васкулиты с пристеночным тромбообразованием.

Морфологические особенности КП свидетельствуют об остром прогрессирующем туберкулезном процессе без тенденции обратного развития.

За последние десять лет при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких возросла частота прогрессирующих каверн ($79,2 \pm 4,0\%$, $p < 0,001$) больших размеров ($43,6 \pm 7,5\%$). Стенка каверны в фазе острого прогрессирования представлена широким внутренним казеозно-некротическим слоем, узким слоем специфических грануляций и фиброзным слоем. Во всех слоях стенки каверны, а также в прилежащей легочной ткани отмечается большое количество нейтрофильных лейкоцитов. Казеозно-некротический слой местами отторгается в просвет на небольшом протяжении и подвергается нагноению ($54,7 \pm 6,2\%$, $p < 0,001$). Как вблизи каверны, так и в отдаленных участках легочной ткани определяются свежие очаги бронхогенной диссеминации с перифокальной экссудативной реакцией ($96,9 \pm 2,2\%$, $p < 0,001$) наряду с инкапсулированными очагами казеозного некроза с реактивацией, прогрессирующим и распадом ($68,8 \pm 5,8\%$, $p < 0,01$). Специфическое поражение носит двусторонний характер в $92,2 \pm 3,4\%$ ($p < 0,001$) и занимает 3 и более долей в обоих легких ($65,6 \pm 5,9\%$, $p < 0,001$).

Отмечается развитие фокусов КП ($63,4 \pm 4,8\%$, $p < 0,001$) с распадом и формированием острых пневмониогенных каверн ($93,8 \pm 3,0\%$).

Перифокальная тканевая реакция различается в зависимости от характера клеточной инфильтрации. При перифокальной экссудативной реакции в перикавитарной зоне просветы альвеол заполнены серозным экссудатом с нитями фибрина или без него, альвеолярные перегородки утолщены за счет инфильтрации их лимфоцитами и нейтрофильными лейкоцитами, а также отека и полнокровия капилляров. При перифокальной макрофагальной реакции альвеолы заполнены крупными альвеолярными макрофагами с бледным ядром и большим количеством пиноцитозных включений. Перифокальная экссудативно-макрофагальная реакция характеризуется сочетанием фибринозного экссудата с макрофагальной реакцией. При перифокальной экссудативно-продуктивной реакции просветы альвеол заполнены серозным экссудатом, наблюдаются туберкулезные гранулемы, в части случаев с казеозным некрозом в центре. Для смешанной перифокальной тканевой реакции характерно сочетание экссудативного компонента, продуктивной и макрофагальной реакций.

Все вышеописанные процессы протекают на фоне выраженных фиброзных изменений в окружающей каверну легочной ткани, наличия очагов отсева на разных стадиях развития, в том числе инкапсулированных и рубцующихся. При формулировке диагноза ФКТЛ сохраняется как основная форма заболевания, а КП указывается как фаза острого прогрессирования туберкулезного процесса.

При бактериоскопическом и бактериологическом исследовании операционного материала больных с ОПФТЛ установлено массивное обсеменение легочной ткани МБТ. В $86,4 \pm 5,2\%$ случаев в мазках-отпечатках с поверхности разреза легочной ткани выявляются кислотоупорные микобактерии (КУБ), причем в $76,3 \pm 6,4\%$ случаев – в значительном количестве (более 10 КУБ в 1 поле зрения). Наибольший процент выявления КУБ ($86,4 \pm 5,2\%$) отмечен в мазках-отпечатках основного очага поражения (стенка и содержимое каверны). В мазках-отпечатках легочной ткани вблизи очага туберкулезного поражения бактериоскопически обнаруживаются КУБ в значительном количестве в $47,7 \pm 7,5\%$, на значительном удалении от основного очага в мазках-отпечатках очагов отсева КУБ определяются в умеренном количестве (1–10 КУБ в 1 поле зрения) в $6,8 \pm 3,7\%$ (рисунок 2).

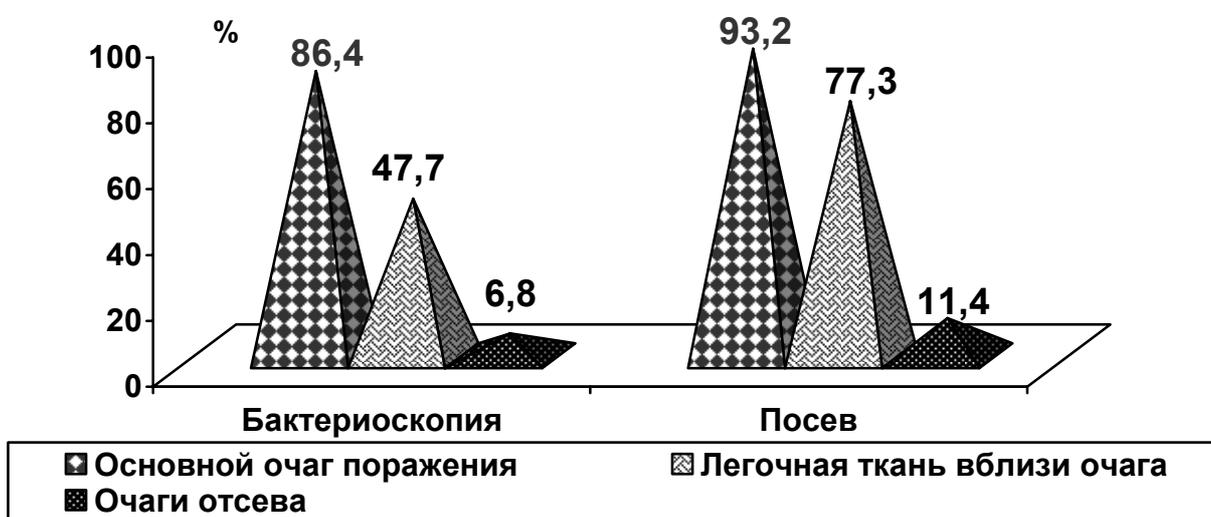


Рисунок 2 – Частота выявления КУБ в мазках-отпечатках и выделения МБТ из очага поражения и окружающих тканей на операционном материале легких (%)

При бактериологическом посеве операционного материала легких МБТ выделяются из тканевого субстрата у $93,2 \pm 3,8\%$ больных, в том числе обильное выделение МБТ (>100 колоний) отмечается в $82,9 \pm 5,7\%$ случаев. Наиболее обильный рост МБТ обнаруживается в посевах гомогената ткани из основного очага поражения ($93,2 \pm 3,8\%$) и прилежащей легочной ткани ($77,3 \pm 6,3\%$). На значительном удалении от основного очага поражения отмечается умеренное выделение МБТ (20–100 колоний) в $11,4 \pm 4,7\%$.

В $92,7 \pm 4,1\%$ наблюдений выделенные из тканей микобактерии туберкулеза являются лекарственно-устойчивыми. Удельный вес МЛУ штаммов МБТ составляет $75,6 \pm 6,7\%$. При сопоставлении спектра лекарственной устойчивости МБТ, выделенных из легочной ткани и из мокроты перед операцией установлено, что в $73,7 \pm 7,1\%$ наблюдений в тканевом субстрате определяется устойчи-

вость МБТ к большому числу противотуберкулезных препаратов, чем в мокроте.

Изучение экспериментального материала на модели туберкулеза, вызванного множественно лекарственно-устойчивыми микобактериями, показало, что максимальный индекс поражения внутренних органов наблюдается в группе животных без лечения, зараженных МЛУ штаммом МБТ – $2,6 \pm 0,2$. Индекс высеваемости в группе животных без лечения, зараженных МЛУ штаммом МБТ, составляет $0,8 \pm 0,4$ и коррелирует с высоким индексом поражения ($r=0,87 \pm 0,09$, $p < 0,001$), что может свидетельствовать о присутствии в очаге туберкулезного поражения в течение длительного времени множественно лекарственно-устойчивых микобактерий туберкулеза (рисунок 3).

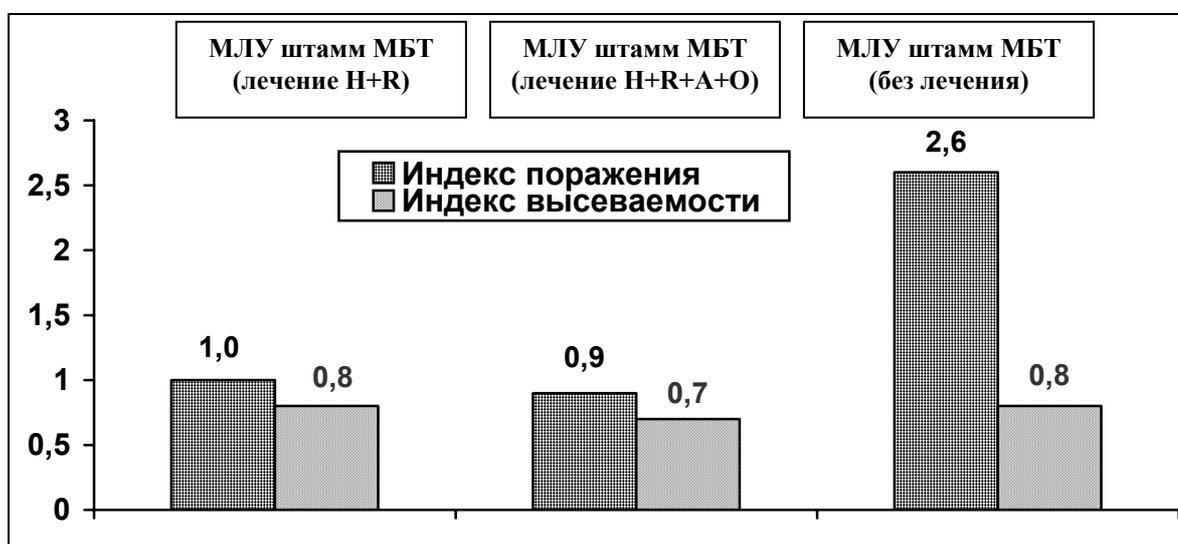


Рисунок 3 – Индексы поражения и высеваемости в группе животных с экспериментальным туберкулезом, вызванном множественно лекарственно-устойчивыми микобактериями

В динамике развития туберкулезного процесса с МЛУ в цитограмме ЖБАЛ экспериментальных животных наблюдается уменьшение количества АМ, особенно выраженное в группе животных без лечения ($65,6 \pm 6,5\%$, $p < 0,05$), и увеличение количества нейтрофильных лейкоцитов (НФ) ($15,8 \pm 1,9\%$, $p < 0,001$) по сравнению со здоровыми интактными животными ($\chi^2_{IV-V} - 8,18$, $p < 0,05$; $\chi^2_{V-VI} - 14,58$, $p < 0,01$) (таблица 1). В группе животных с МЛУ туберкулезом без лечения отмечается достоверное снижение жизнеспособности АМ до $42,4 \pm 0,6\%$, $p < 0,001$ по сравнению с группой животных с ЛЧ туберкулезом, здоровыми животными и животными с МЛУ туберкулезом, леченными как двумя, так и четырьмя препаратами. Жизнеспособность АМ в группе животных, зараженных МЛУ штаммом МБТ и леченных двумя ПТП ($47,8 \pm 1,1\%$), ниже по сравнению с такими же показателями в группе животных, зараженных МЛУ штаммом МБТ, но леченных четырьмя ПТП ($52,6 \pm 1,5\%$, $p < 0,05$).

По сравнению со здоровыми животными в группе животных с МЛУ туберкулезом достоверно возрастает относительное содержание в популяции АМ молодых биосинтезирующих клеток (в группе животных, зараженных МЛУ штаммом МБТ без лечения – $42,2 \pm 0,6\%$, в группах, леченных двумя препаратами – $39,7 \pm 1,2\%$, четырьмя препаратами – $32,4 \pm 1,5\%$, $p < 0,001$) при одновременном снижении числа фагоцитирующих альвеолярных макрофагов ($54,8 \pm 0,65\%$, $57,8 \pm 1,2\%$ и $61,3 \pm 2,0\%$ соответственно, $p < 0,001$) ($\chi^2_{v-vi} - 28,44$, $p < 0,01$). При этом в те же сроки эффективно леченого ЛЧ туберкулеза количество фагоцитирующей популяции макрофагов увеличивается до $71,3 \pm 0,7\%$, $p < 0,001$ ($\chi^2_{i-vi} - 6,56$, $p < 0,05$).

Выявлены особенности функциональной активности АМ у животных, зараженных ЛЧ и МЛУ штаммами МБТ. По мере развития туберкулезных изменений отмечается снижение антимикробной активности фагоцитов (НСТ-тест) в группе животных с МЛУ туберкулезом до $9,2 \pm 0,55\%$, $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми животными, в то же время показатели НСТ-теста в группе животных с ЛЧ туберкулезом ($18,0 \pm 2,85\%$, $p < 0,01$) достоверно выше по сравнению с животными с МЛУ туберкулезом и со здоровыми животными ($12,0 \pm 0,7\%$).

Фагоцитарная активность АМ у животных, зараженных ЛЧ штаммом МБТ ($26,6 \pm 2,1\%$) и МЛУ штаммом МБТ, без лечения ($17,6 \pm 2,3\%$) более чем в 2 раза ниже в сравнении с группой здоровых животных ($51,6 \pm 2,2\%$, $p < 0,001$). При лечении животных, зараженных МЛУ штаммом МБТ, отмечается значительно более низкий уровень фагоцитарной активности АМ (при лечении двумя ПТП – $23,1 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$; четырьмя ПТП – $27,7 \pm 1,0\%$, $p < 0,001$) по сравнению с лечеными животными, зараженными ЛЧ штаммом МБТ ($50,9 \pm 1,5\%$), а также здоровыми животными ($51,6 \pm 2,2\%$) (рисунок 4).



Рисунок 4 – Фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов при экспериментальном туберкулезе (%)

Таблица 1 – Состояние клеточных элементов ЖБАЛ легких морских свинок, зараженных МБТ с различной лекарственной чувствительностью, при разных режимах химиотерапии

Группы животных	Число животных	Количество клеток x 10 ⁶ /мл	Жизнеспособность АМ, %	Эндопульмональная цитограмма, %			Субпопуляции АМ, %		
				АМ	ЛФ	НФ	Биосинтезирующие	Фагоцитирующие	Секретирующие
I. Зараженные ЛЧ штаммом МБТ, леченные Н+R	10	0,90±0,01 ◇◇◇	65,1±0,9 ◇◇◇	78,7±1,7 ◇	18,9±1,4 ◇◇	2,4±0,3	22,7±0,8 ◇◇◇	71,3±0,7 ◇◇◇	6,0±0,6
II. Зараженные МЛУ штаммом МБТ, леченные Н+R	10	1,44±0,02 ***□◇◇◇	47,8±1,1 ***◇◇◇◇	68,8±2,0 **◇◇◇	20,4±1,4 ◇◇◇	10,8±1,2 ***□◇◇◇	39,7±1,2 ***□◇◇◇	57,8±1,2 ***◇◇◇	2,5±0,3 ***□□□
III. Зараженные МЛУ штаммом МБТ, леченные Н+R+A+O	10	1,37±0,01 ◇◇◇	52,6±1,5 ◇◇◇	74,0±2,4 ◇◇	20,1±1,1 ◇◇◇	5,9±0,6 ◇◇◇	32,4±1,5 ◇◇◇	61,3±2,0 ◇◇◇	6,3±0,4
IV. Зараженные ЛЧ штаммом МБТ, без лечения	5	1,75±0,02 ***◇◇◇	64,2±2,2 ◇◇	75,8±2,6 ◇	20,6±1,3 ◇◇◇	3,8±0,9	26,4±0,8 **◇◇◇	69,0±3,5 ◇◇	4,6±0,5
V. Зараженные МЛУ штаммом МБТ, без лечения	5	1,90±0,02 ○○□□□▲▲▲◇◇◇	42,4±0,6 ○○□□□▲▲▲ ◇◇◇	65,6±6,5 ◇	18,6±1,8 ◇	15,8±1,9 ○○□□▲▲▲◇◇◇	42,2±0,6 □□□▲▲▲◇◇◇	54,8±0,6 ○○□▲▲▲◇◇◇	3,0±0,7 ◇
VI. Здоровые (интактные) животные	5	1,24±0,01	72,6±1,1	85,6±1,9	12,4±0,9	2,0±0,7	9,4±0,9	83,6±1,2	7,0±1,1

Примечания – 1) достоверность различий с группой I: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001;
 2) достоверность различий с группой II: ° - p<0,05; °° - p<0,01; °°° - p<0,001;
 3) достоверность различий с группой III: □ - p<0,05; □□ - p<0,01; □□□ - p<0,001;
 4) достоверность различий с группой IV: ▲ - p<0,05; ▲▲ - p<0,01; ▲▲▲ - p<0,001;
 5) достоверность различий с группой VI: ◇ - p<0,05; ◇◇ - p<0,01; ◇◇◇ - p<0,001

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа посвящена изучению частоты, структуры и морфологических особенностей остро прогрессирующего туберкулеза легких. Акцентируется внимание на присутствии в очаге туберкулезного поражения в течение длительного времени массивной и бурно размножающейся популяции множественно лекарственно-устойчивых микобактерий туберкулеза и снижении фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов, что в значительной степени способствует прогрессирующему течению заболевания.

Основные научные результаты диссертации

Подводя итоги данной работы и основываясь на полученных результатах, можно сделать следующие выводы:

1. На аутопсийном материале специализированного лечебного учреждения в современных эпидемических условиях РБ установлен рост частоты остро прогрессирующего туберкулеза легких, объединяющего различные по генезу клиничко-анатомические формы туберкулеза, с $38,4 \pm 3,2\%$ до $63,4 \pm 3,5\%$ ($p < 0,001$). В $91,1 \pm 2,6\%$ острое прогрессирование туберкулезного процесса связано с развитием казеозной пневмонии, в том числе как самостоятельной формы туберкулеза в $31,7 \pm 4,2\%$ и как фазы острого прогрессирования других форм туберкулеза легких в $59,4 \pm 4,4\%$. В $8,9 \pm 2,6\%$ наблюдений острое прогрессирование протекает по типу гематогенного генерализованного туберкулеза, в том числе милиарного в $2,4 \pm 1,4\%$ [1-А, 3-А, 7-А, 11-А, 12-А, 16-А, 17-А].

2. Основными морфологическими особенностями остро прогрессирующего туберкулеза легких являются:

1) преобладание экссудативной и/или экссудативно-альтеративной тканевой реакции с обширным казеозно-деструктивным компонентом ($89,4 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$);

2) формирование казеозного некроза и/или казеозной пневмонии ($91,1 \pm 2,6\%$, $p < 0,01$) с расплавлением казеозных масс ($55,3 \pm 4,5\%$, $p < 0,001$) и образованием острых пневмониогенных каверн ($79,7 \pm 4,1\%$, $p < 0,001$);

3) наличие большого количества нейтрофильных лейкоцитов в зоне казеозного некроза ($55,3 \pm 4,5\%$, $p < 0,001$);

4) прогрессирование туберкулезного процесса без тенденции к отграничению казеозного некроза; отсутствие либо подавление гранулематозной реакции, слабая выраженность или отсутствие инкапсуляции очагов отсева;

5) наличие перифокальной неспецифической экссудативной и макрофагальной воспалительной реакции ($87,8 \pm 3,0\%$, $p < 0,001$);

б) вовлечение в туберкулезный процесс бронхов всех калибров с преобладанием казеозно-деструктивных поражений ($55,3 \pm 4,5\%$, $p < 0,001$);

7) распространенное повреждение сосудистого русла, включая систему микроциркуляции легких, как в очаге туберкулезного поражения, так и в отдалении от него ($82,9 \pm 3,4\%$, $p < 0,001$) [3-А, 4-А, 5-А, 7-А, 8-А, 9-А, 10-А, 11-А, 15-А, 16-А, 17-А, 19-А, 22-А, 30-А].

3. Наличие в $93,2 \pm 3,8\%$ в легочной ткани массивной, активно размножающейся популяции микобактерий туберкулеза с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам в $92,7 \pm 4,1\%$, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью в $75,6 \pm 6,7\%$, а также феномен “скрытой” лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в очаге воспаления, при котором в $73,7 \pm 7,1\%$ наблюдений в тканевом субстрате (стенка каверны, очаги отсева) определяется устойчивость микобактерий туберкулеза к большему числу противотуберкулезных препаратов, чем в мокроте, свидетельствуют, что множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза является как причиной, так и следствием развития острого прогрессирования туберкулезного процесса [3-А, 6-А, 14-А, 18-А, 19-А, 20-А, 21-А, 25-А, 26-А, 28-А].

4. Развитие туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в эксперименте сопровождается уменьшением количества альвеолярных макрофагов (до $65,6 \pm 6,5\%$, $p < 0,05$) и выраженным нарушением функционального состояния альвеолярных макрофагов, проявляющимся в снижении их жизнеспособности (до $42,4 \pm 0,6\%$, $p < 0,001$) и фагоцитарной активности (до $17,6 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$), а также в нарушении дифференцировки клеток макрофагального ряда в сторону увеличения числа молодых биосинтезирующих (до $42,2 \pm 0,6\%$, $p < 0,001$) и снижения числа фагоцитирующих макрофагов (до $54,8 \pm 0,6\%$, $p < 0,001$) [2-А, 13-А, 23-А, 24-А, 27-А, 29-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Изучение морфологических проявлений туберкулеза легких в современных эпидемических условиях и особенностей функционального состояния альвеолярных макрофагов при экспериментальном туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью позволило выявить ряд важных закономерностей и сделать практические рекомендации для фтизиатров и патологоанатомов.

1. Определены морфологические признаки и критерии, характерные для остро прогрессирующего туберкулеза легких, что позволяет повысить эффективность диагностики данного патологического состояния и тем самым способствовать проведению рациональной терапии больных и адекватной оценке эпидемической обстановки в Республике Беларусь.

Материалы диссертации включены в методические рекомендации “Клинико-морфологическая характеристика, диагностика и лечение остро прогрессирующих форм туберкулеза легких в современных условиях” (утверждены МЗ РБ 26.12.2000 г., регистрационный номер 176-0012).

Результаты работы внедрены в практику клиники ГУ “НИИ пульмонологии и фтизиатрии” МЗ РБ и противотуберкулезных учреждений Республики Беларусь (акты внедрения прилагаются).

2. Выявление в очагах туберкулезного поражения массивной персистирующей популяции микобактерий туберкулеза и феномена “скрытой” лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза позволило разработать гистобактериологический метод диагностики остро прогрессирующего туберкулеза легких и выявления лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в операционном материале легких, что может оказаться полезным в диагностике и выборе рациональной тактики послеоперационного лечения больных.

3. Выявленные особенности функционального состояния АМ в ЖБАЛ при экспериментальном туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью послужили теоретическим обоснованием для разработки критериев прогнозирования и оценки динамики репаративных процессов и адекватности применяемой этиотропной терапии при МЛУ туберкулезе.

Подана заявка на изобретение “Способ оценки интенсивности репаративного процесса в легких при туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью” (№ а 20050327 от 26.11.2005 г.). Получено положительное решение Научного центра интеллектуальной собственности о выдаче патента и уведомление о регистрации изобретения в Государственном реестре изобретений под № 10148 от 05.10.2007 г.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах:

1-А. Суркова, Л.К. Современные аспекты патоморфоза туберкулеза легких в Республике Беларусь / Л.К. Суркова, М.И. Дюсьмикеева, М.Е. Штильман // Пульмонология. – 1996. – № 2. – С. 11–16.

2-А. Дюсьмикеева, М.И. Особенности функционального состояния альвеолярных макрофагов при прогрессирующих формах туберкулеза легких / М.И. Дюсьмикеева // Здоровоохранение Беларуси. – 1997. – № 10. – С. 17–18.

3-А. Суркова, Л.К. Остропрогрессирующий туберкулез легких: морфологические и бактериологические особенности / Л.К. Суркова, М.И. Дюсьмикеева // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 3. – вклейка.

4-А. Дюсьмикеева, М.И. Морфологическая картина остропрогрессирующего туберкулеза легких / М.И. Дюсьмикеева // Медицинская панорама. – 2006. – № 10. – С. 69–72.

Статьи в рецензируемых сборниках научных трудов:

5-А. Суркова, Л.К. Морфологические аспекты казеозной пневмонии в современных условиях / Л.К. Суркова, М.Е. Штильман, М.И. Дюсьмикеева // Современные проблемы пульмонологии: сб. науч. работ Междунар. симпозиума “Актуальные проблемы пульмонологии”, Минск, 6–7 декабря 1995 г. / Мин-во здрав. РБ, НИИ пульм. и фтизиатрии, Респ. науч. о-во фтизиатров; редкол.: В.В. Борщевский [и др.]. – Минск, 1995. – С. 158–163.

6-А. Дюсьмикеева, М.И. Особенности бактериологического спектра остропрогрессирующих форм туберкулеза легких / М.И. Дюсьмикеева // Инфекционные болезни в современных условиях: сб. науч. трудов IV съезда врачей-инфекционистов Республики Беларусь, Витебск, 17–18 сентября 1997 г. / Мин-во здрав. РБ, Бел. науч. о-во врачей-инфекционистов РБ; редкол.: Ж.А. Ребенок [и др.]. – Витебск, 1997. – С. 41–42.

7-А. Суркова, Л.К. Современные тенденции в патоморфозе и морфологических проявлениях туберкулеза легких / Л.К. Суркова, М.И. Дюсьмикеева // Современные проблемы фтизиатрии и пульмонологии: сб. науч. работ Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рожд. проф. С.И. Гельберга, Гродно, 2–3 декабря 1999 г.: в 2 ч. / Мин-во здрав. РБ, Гродненский гос. мед. ин-т, Управление здрав. Гродненского Облсполкома, Гродненское ОМО “Фтизиатрия”, Респ. о-во фтизиатров; редкол.: И.С. Гельберг [и др.]. – Гродно, 1999. – Ч. I. – С. 158–165.

8-А. Дюсьмикеева, М.И. Патоморфологические особенности остро прогрессирующего туберкулеза легких / М.И. Дюсьмикеева // Актуальные проблемы туберкулеза в органах и подразделениях внутренних дел: сб. статей Респ. науч.-практ. конф., Минск, 30–31 мая 2000 г. / Мин-во здрав. РБ, Мин-во внутр. дел РБ, Комитет исполнения наказаний при МВД РБ, НИИ пульм. и фтизиатрии МЗ РБ, Минский гос. мед. ин-т; редкол.: Л.А. Белякова-Грабовская [и др.]. – Минск, 2000. – С. 123–128.

9-А. Дюсьмикеева, М.И. Морфология остро прогрессирующего туберкулеза легких в современных эпидемиологических условиях / М.И. Дюсьмикеева, Л.К. Суркова // Патоморфология опухолей и инфекционных заболеваний человека: материалы IV Респ. науч. конф. патологоанатомов Беларуси, Минск, 7–8 декабря 2000 г. / Мин-во здрав. РБ, Минский гос. мед. ин-т, Респ. науч. о-во патологоанатомов; редкол.: М.К. Недзведь [и др.]. – Минск: МГМИ, 2000. – С. 59–60.

10-А. Суркова, Л.К. Проблемы современного туберкулеза в морфологическом освещении / Л.К. Суркова, М.И. Дюсьмикеева // Актуальные проблемы пенитенциарной медицины: материалы Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 5–6 сентября 2001 г. / Комитет исполнения наказаний при МВД РБ; редкол.: А.А. Кралько [и др.]. – Минск, 2001. – С. 101–102.

11-А. Суркова, Л.К. Особенности современного туберкулеза с морфологических позиций / Л.К. Суркова, М.И. Дюсьмикеева // Вестник пенитенциарной медицины: материалы Респ. науч.-практ. конф. “Современные подходы к хирургическому лечению торакального и внелегочного туберкулеза”, Минск, ноябрь, 2002 г. / Мин-во здрав. РБ, НИИ пульм. и фтизиатрии МЗ РБ, Комитет исполнения наказаний МВД РБ; редкол.: В.В. Борщевский [и др.]. – Минск, 2002. – № 2 (4). – С. 18–25.

12-А. Суркова, Л.К. Тенденции в эволюции туберкулеза легких в современных эпидемиологических условиях / Л.К. Суркова, М.И. Дюсьмикеева // Актуальные проблемы фтизиатрии и пульмонологии: сб. науч. трудов к 75-летию НИИ пульм. и фтизиатрии, Минск, 16–17 октября 2003 г. / НИИ пульм. и фтизиатрии; редкол.: В.В. Борщевский [и др.]. – Минск, 2003. – С. 196–199.

13-А. Оценка репаративных процессов в легких и морфофункционального состояния альвеолярных макрофагов при химиотерапии множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза в эксперименте / М.И. Дюсьмикеева, Л.К. Суркова, Н.С. Шпаковская, О.М. Залуцкая // Проблемы туберкулеза в условиях реформирования здравоохранения: сб. науч. работ юбилейной науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию Гродн. облтубдиспансера, Гродно, 11–12 ноября 2004 г. / Мин-во здрав. РБ, УЗ “Гродненский гос. мед. университет”, Управление охраны здоровья Гродненского Облисполкома, Гродненское областное учрежде-

ние здравоохранения “Фтизиатрия”, Респ. и областное о-во фтизиатров; редкол.: И.С. Гельберг [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2004. – С. 144–148.

14-А. Дюсьмикеева, М.И. Гистобактериологическая характеристика современного туберкулеза легких / М.И. Дюсьмикеева, Л.К. Суркова // Высокие технологии в морфологии, их значение в клинике и перспективы внедрения в практическое здравоохранение: материалы I съезда патологоанатомов Республики Беларусь, Минск, 12–13 июня 2006 г. / Мин-во здрав. РБ, Бел. гос. мед. университет, Бел. науч. о-во патологоанатомов; редкол.: М.К. Недзьведь [и др.]. – Минск, 2006. – С. 88.

15-А. Дюсьмикеева, М.И. Морфологические особенности остро прогрессирующего туберкулеза легких / М.И. Дюсьмикеева, Л.К. Суркова // Высокие технологии в морфологии, их значение в клинике и перспективы внедрения в практическое здравоохранение: материалы I съезда патологоанатомов Республики Беларусь, Минск, 12–13 июня 2006 г. / Мин-во здрав. РБ, Бел. гос. мед. университет, Бел. науч. о-во патологоанатомов; редкол.: М.К. Недзьведь [и др.]. – Минск, 2006. – С. 89.

Тезисы докладов в материалах конференций:

16-А. Суркова, Л.К. Особенности иммунопатогенеза и патоморфологии туберкулеза легких в Республике Беларусь / Л.К. Суркова, М.И. Дюсьмикеева // 6-й Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. резюме, Новосибирск, 1–4 июля 1996 г. / Мин-во здрав. России, Всероссийское науч. о-во пульмонологов; редкол.: А.Г. Чучалин [и др.]. – Новосибирск, 1996. – С. 373. – № 1419.

17-А. Суркова, Л.К. Клинико-морфологическая характеристика туберкулеза в современных условиях / Л.К. Суркова, М.И. Дюсьмикеева // VI съезд фтизиатров Беларуси: тезисы докл., Минск, 10–11 сентября 1998 г. / Мин-во здрав. РБ, НИИ пульм. и фтизиатрии, Бел. науч. о-во фтизиатров; редкол.: В.В. Борщевский [и др.]. – Минск, 1998. – С. 133–135.

18-А. Дюсьмикеева, М.И. Гистобактериологическая характеристика остро прогрессирующих форм туберкулеза легких на современном этапе / М.И. Дюсьмикеева // VI съезд фтизиатров Беларуси: тезисы докл., Минск, 10–11 сентября 1998 г. / Мин-во здрав. РБ, НИИ пульм. и фтизиатрии, Бел. науч. о-во фтизиатров; редкол.: В.В. Борщевский [и др.]. – Минск, 1998. – С. 174–175.

19-А. Суркова, Л.К. Клинико-морфологические особенности полирезистентных форм туберкулеза на материале резекции легких / Л.К. Суркова, М.И. Дюсьмикеева, Н.С. Шпаковская // 9-й Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб.-резюме, Москва, 31 октября – 3 ноября 1999 г. / Мин-во здрав. России, Всероссийское науч. о-во пульмонологов; редкол.: А.Г. Чучалин [и др.]. – Москва, 1999. – С. 122. – № X.19.

20-А. Дюсьмикеева, М.И. Гистобактериологические особенности остро прогрессирующего туберкулеза легких / М.И. Дюсьмикеева, Л.К. Суркова // 10-й Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб.-резюме, Санкт-Петербург, 1–4 ноября 2000 г. / Мин-во здрав. России, Всероссийское науч. о-во пульмонологов; редкол.: А.Г. Чучалин [и др.]. – Санкт-Петербург, 2000. – С. 265. – № 972.

21-А. Суркова, Л.К. Диагностическая значимость оценки лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза в очаге воспаления больных туберкулезом легких / Л.К. Суркова, М.И. Дюсьмикеева, О.М. Залуцкая // 11-й Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб.-резюме, Москва, 9–13 ноября 2001 г. / Мин-во здрав. России, Всероссийское науч. о-во пульмонологов; редкол.: А.Г. Чучалин [и др.]. – Москва, 2001. – С. 268. – № XLVII. 122.

22-А. Суркова, Л.К. Клинико-морфологические особенности остро прогрессирующих форм туберкулеза легких в современных условиях / Л.К. Суркова, М.И. Дюсьмикеева // III Респ. науч.-практ. конф. “Актуальные проблемы пульмонологии”: тезисы докладов, Минск, 14 декабря 2001 г. / Мин-во здрав. РБ, НИИ пульм. и фтизиатрии; редкол.: И.М. Лаптева [и др.]. – Минск, 2001. – С. 83 – 85.

23-А. Морфофункциональное состояние альвеолярных макрофагов при малоэффективной терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / Л.К. Суркова, М.И. Дюсьмикеева, О.М. Залуцкая, Н.С. Шпаковская, Е.М. Скрыгина // Медицинская панорама, выпуск “Пульмонология”: тезисы. – 2004. – № 10 (45). – С. 66–67.

24-А. Оценка репаративных реакций при химиотерапии множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза в эксперименте / Л.К. Суркова, М.И. Дюсьмикеева, Н.С. Шпаковская, О.М. Залуцкая, Е.М. Скрыгина // 15-й Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. тезисов, Москва, 29 ноября – 2 дек. 2005 г. / Мин-во здрав. и соц. развития Российской Федерации, Российское респираторное о-во; редкол.: А.Г. Чучалин [и др.]. – Москва, 2005. – С. 193. – № 707.

25-А. Surkova, L.K. Diagnostic value of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from inflammatory foci in patients with pulmonary tuberculosis / L.K. Surkova, M.I. Dyusmikeeva, O.M. Zalutskaya // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: abstract book of the 32th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), Paris, France, 1–4 November 2001 / International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; editors: Nulda Beyers, Moira Chan-yeung [et al.]. – Paris, 2001. – S. 235.

26-А. Surkova, L.K. Histobacteriological peculiarities of pulmonary TB in cases of inefficient treatment / L.K. Surkova, M.I. Dyusmikeeva, A.M. Zalutskaya // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: abstract book of the 34th

World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), Paris, France, 29 October – 2 November 2003 / International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; editors: Nulda Beyers, Moira Chan-yeung [et al.]. – Paris, 2003. – S. 312. – 093-PD.

27-A Peculiarities of immunological abnormalities and pulmonary tuberculosis course in connection with multi-drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* / L.K. Surkova, A.M. Skrahina, L.F. Yakauleva, N.S. Shpakovskaya, M.I. Dziusmikeyeva, A.M. Zalutskaya // 14-th National Congress on Lung Diseases, 3rd Congress of European Region IUATLD: supplement abstract book, Moscow, June 22-26, 2004 / Ministry of Public Health of Russian Federation, Russian Respiratory Society; editors: A.G. Chuchalin [et al.]. – Moscow, 2004. – P. 77.

28-A. Dziusmikeyeva, M.I. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from tuberculosis inflammatory foci / M.I. Dziusmikeyeva, L.K. Surkova, A.M. Zalutskaya // European Respiratory Journal: abstracts of the 15th ERS Annual Congress, Copenhagen, Denmark, 17–21 September 2005 / Europ. Respir. Society; editors: J. Peter [et al.]. – Copenhagen, 2005. – 654 S. – P. 4140.

29-A. Role of mononuclear phagocytes in healing of experimental tuberculosis with multidrug resistance / L.K. Surkova, M.I. Dziusmikeyeva, N.S. Shpakovskaya, A.M. Zalutskaya // European Respiratory Journal: abstracts of the 15th ERS Annual Congress, Copenhagen, Denmark, 17–21 September 2005 / Europ. Respir. Society; editors: J. Peter [et al.]. – Copenhagen, 2005. – 654 S. – P. 4142.

Учебно-методические материалы:

30-A. Клинико-морфологическая характеристика, диагностика и лечение остро прогрессирующих форм туберкулеза легких в современных условиях: метод. рекомендации / НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ; авт.-разраб. Г.Л. Гуревич, Л.К. Суркова, В.В. Борщевский, Е.М. Скрыгина, М.И. Дюсьмикеева, А.Г. Василевский, Н.В. Моновицкая; под ред. В.В. Борщевского. – Минск, 2001. – 38 с.

РЭЗІЮМЭ

Дзюсьмікеева Марына Ігараўна

«Марфалагічныя праяўленні туберкулёзу лёгкіх з вострым прагрэсіраваннем і стан альвеалярных макрафагаў пры эксперыментальным туберкулёзе з множнай лекавай устойлівасцю»

Ключавыя словы: туберкулёз, марфалогія туберкулёзу лёгкіх з вострым прагрэсіраваннем, множная лекавая ўстойлівасць мікабактэрыі туберкулёзу, функцыянальная актыўнасць альвеалярных макрафагаў.

Аб'ект даследавання: 890 пратаколаў анатаміравання памерлых ад туберкулёзу, аўтапсійны матэрыял 123 памерлых ад туберкулёзу лёгкіх з вострым прагрэсіраваннем, аперацыйны матэрыял 68 хворых на туберкулёз лёгкіх, эксперыментальныя жывелы (45 марскіх свінак).

Прадмет даследавання: частата, структура і марфалагічныя праяўленні туберкулёзу лёгкіх з вострым прагрэсіраваннем, асаблівасці мікабактэрыяльнай папуляцыі ў ачаге туберкулёзнага паражэння, функцыянальны стан альвеалярных макрафагаў пры эксперыментальным туберкулёзе з множнай лекавай устойлівасцю.

Мэта даследавання: выяўленне марфалагічных асаблівасцей туберкулёзу з вострым прагрэсіраваннем і ацэнка функцыянальнага стану альвеалярных макрафагаў пры эксперыментальным туберкулёзе з множнай лекавай устойлівасцю.

Метады даследавання: рэтраспектыўны аналіз пратаколаў анатаміравання, гісталагічныя, бактэрыялагічныя, цыталагічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: устаноўлена нарастанне частаты туберкулёзу лёгкіх з вострым прагрэсіраваннем, які аб'ядноўвае розныя па генезу клініка-анатамічныя формы з перавагай эксудатыўнай і/або эксудатыўна-альтэратыўнай тканкавай рэакцыі, фарміраваннем фокусаў казеознай пнеўманіі з развіццём вострых пнеўманіягенных каверн з нагнаеннем. Выяўлена сувязь вострага прагрэсіравання туберкулёзнага працэсу з выяўленнем у лёгачнай тканке вялікай колькасці мікабактэрыі туберкулёзу з множнай лекавай устойлівасцю. Выяўлены асаблівасці функцыянальнага стану альвеалярных макрафагаў пры эксперыментальным туберкулёзе з множнай лекавай устойлівасцю, якія заключаюцца ў зніжэнні жыццяздольнасці і фагацытарнай актыўнасці альвеалярных макрафагаў, а таксама ў парушэнні дыферэнцыроўкі клетак макрафагальнага ряду у бок павелічэння колькасці біасінтэзіруючых і зніжэння колькасці фагацытуючых макрафагаў.

Рэкамендацыі па выкарыстанню: процітуберкулёзныя ўстановы, кафедры паталагічнай анатоміі медыцынскіх універсітэтаў і БелМАПА, паталагаанатамічныя бюро горада Мінска і Рэспублікі Беларусь.

Галіна выкарыстання: паталагічная анатомія, фтызіятрыя.

РЕЗЮМЕ

Дюсьмикеева Марина Игоревна

«Морфологические проявления остро прогрессирующего туберкулеза легких и состояние альвеолярных макрофагов при экспериментальном туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью»

Ключевые слова: туберкулез, морфология остро прогрессирующего туберкулеза легких, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, функциональная активность альвеолярных макрофагов.

Объект исследования: 890 протоколов патологоанатомических вскрытий умерших от туберкулеза, аутопсийный материал 123 умерших от остро прогрессирующего туберкулеза легких, операционный материал 68 больных туберкулезом легких, экспериментальные животные (45 морских свинок).

Предмет исследования: частота, структура и морфологические проявления остро прогрессирующего туберкулеза легких, особенности микобактериальной популяции в очаге туберкулезного поражения, функциональное состояние альвеолярных макрофагов при экспериментальном туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

Цель исследования: выявление морфологических особенностей остро прогрессирующего туберкулеза легких и оценка функционального состояния альвеолярных макрофагов при экспериментальном туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью.

Методы исследования: ретроспективный анализ протоколов вскрытия, гистологические, бактериологические, цитологические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: установлено нарастание частоты остро прогрессирующего туберкулеза легких, объединяющего различные по генезу клинко-анатомические формы с преобладанием экссудативной и/или экссудативно-альтеративной тканевой реакции, формированием фокусов казеозной пневмонии с развитием острых пневмониогенных каверн с нагноением. Выявлена связь острого прогрессирования туберкулезного процесса с обнаружением в легочной ткани большого количества микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Выявлены особенности функционального состояния альвеолярных макрофагов при экспериментальном туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью, заключающиеся в снижении жизнеспособности и фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов, а также в нарушении дифференцировки клеток макрофагального ряда в сторону увеличения числа биосинтезирующих и снижения числа фагоцитирующих макрофагов.

Рекомендации по использованию: противотуберкулезные учреждения, кафедры патологической анатомии медицинских университетов и БелМАПО, патологоанатомические бюро г. Минска и Республики Беларусь.

Область применения: патологическая анатомия, фтизиатрия.

SUMMARY

Dziusmikeyeva Maryna Igorevna **Morphological Features of Acute Progressing Tuberculosis** **and State of Alveolar Macrophages at Experimental Tuberculosis** **with Multidrug Resistance**

Key words: tuberculosis, morphology of acute progressing pulmonary tuberculosis, multidrug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, functional activity of alveolar macrophages.

Object of research: 890 autopsy reports of people died from tuberculosis, 123 autopsy materials of people died from acute progressing pulmonary tuberculosis, operational materials from 68 patients with pulmonary tuberculosis, experimental animals (45 guinea-pigs).

Subject of research: frequency, structure and morphological features of acute progressing pulmonary tuberculosis, peculiarities of *Mycobacterium* population at tuberculosis foci, the functional state of alveolar macrophages at experimental multidrug resistance tuberculosis.

Purpose of research: to reveal the morphological peculiarities of acute progressing pulmonary tuberculosis and to estimate the functional state of alveolar macrophages at experimental tuberculosis with multidrug resistance.

Methods of research: retrospective analysis of autopsy reports, histological, bacteriological, cytological, statistical.

Obtained results and their novelty: increase in frequency of acute progressing pulmonary tuberculosis inclusive clinical and anatomic forms of various genesis with the prevalence of exudative and/or exudative-alterative reaction of the tissue, the formation of caseous pneumonia foci with acute pneumogenic caverns with festering were established. There was also established the connection of acute progressing of the tuberculous process with detection of large quantity of *Mycobacterium tuberculosis* with multidrug resistance in the lung tissue.

Features of functional activity of alveolar macrophages at experimental multidrug resistance tuberculosis were revealed. These features include decrease in viability and phagocytic activity of alveolar macrophages and also increase of biosynthesis and decrease of phagocyte macrophages.

Recommendations on application: Clinic of State Institution “Research Institute for Pulmonology and Phthisiology”, Ministry of Health of the Republic of Belarus; antituberculous institutions, faculties of pathological anatomy of the Belarus State Medical University and the Belarus Medical Academy for Post-Diploma Education; the prosectoriums of Minsk and RB.

Field of application: pathological anatomy, phthisiology.