

# Патогенез и патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

Профессор М.С.Сердобинцев

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии»  
Минздрава России



# Патогенез внелегочного туберкулеза

- Клеточный уровень
- Системный уровень
- Тканевой уровень

# Патогенез внелегочного туберкулеза

- **Клеточный уровень.**
- Структурные изменения при туберкулезе носят циклический характер.
- Они определяются взаимодействием между микобактериями и макроорганизмом – повышенной чувствительностью клеток к туберкулопротеинам (resp. туберкулину) и другим компонентам возбудителей.
- Ранним этапом этого взаимодействия является фагоцитоз микобактерий макрофагами.

# Патогенез внелегочного туберкулеза

- Условия выживания МБТ в макрофагах:
- Взаимодействие белков МБТ (микозидов и липоарабиноманнана) с рецепторами макрофагов и их фагоцитоз не сопровождаются активацией макрофагов и, следовательно, не индуцирует выделения бактерицидных факторов
- Находясь в фагосомах, МБТ с их богатой липидами оболочкой устойчивы к повреждающим факторам фагоцитов. Они выделяют аммоний, что повышает рН и снижает активность гидролитических ферментов
- Высокий рН содержимого фагосом препятствует их слиянию с лизосомами, содержащими многочисленные антимикробные факторы.

# Патогенез внелегочного туберкулеза

- Небольшое число МБТ в тканях (resp. низкая концентрация туберкулина) активирует макрофаги, которые разрушают микобактерии, тем самым ограничивая их распространение. При массивном заражении, напротив, развиваются некротические изменения клеток и происходит генерализация инфекции.
- Не только макрофаги, но и Т-лимфоциты вызывают гибель микобактерий. Так, в гранулах CD8<sup>+</sup> лимфоцитов содержится сапониноподобный протеин гранулизин, действующий на липиды клеточной стенки и оказывающий бактерицидное действие на МБТ.

# Патогенез внелегочного туберкулеза

- Тканевой уровень.
- формирование специфической туберкулезной грануляционной ткани, которая подвергается дифференцировке, приобретая хорошо известную специфичность по клеточному составу и архитектонике.
- Туберкулез является типичным представителем гранулематозных болезней. Гранулема (resp. туберкулезный бугорок) представляет собой компактное скопление эпителиоидных клеток и макрофагов, в котором находятся также другие клеточные элементы воспалительного инфильтрата.

# Патогенез внелегочного туберкулеза

- Клеточные элементы - макрофаги, эпителиоидные клетки, нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты, лимфоциты, плазматические клетки.
- Лимфоидные элементы сосредоточены, главным образом, в периферических отделах бугорков, тогда как нейтрофилы – в центральных. Если в бугорках имеется казеозный некроз, то он обычно лежит в центральной зоне.
- Эпителиоидные клетки располагаются частоколом по окружности некротических фокусов. В туберкулезных бугорках есть и фибробласты. В свежих бугорках они единичны, с течением времени их становится все больше, и в конце концов бугорок «уходит» в склероз (рубцуется).

# Патогенез внелегочного туберкулеза





# Патогенез внелегочного туберкулеза

- Фазы эволюции гранулемы
- **Начальная фаза** - «доиммунная гранулема» - совокупность моноцитов крови, попадающих к месту скопления микобактерий и претерпевающих характерные изменения, в итоге которых они превращаются в эпителиоидные клетки.
- Микозиды, сульфатиды, корд-фактор, как составные элементы клеточной стенки микобактерий способствуют дифференцировке моноцитов, которые приобретают способность к секреции цитокинов и других медиаторов.

# Патогенез внелегочного туберкулеза

- По мере дифференцировки макрофагов гранулема увеличивается в размерах, приобретает новые особенности и становится специфической («**постиммунная гранулема**»).
- Отмечается слияние друг с другом соседних гранул.
- Наряду с макрофагами в гранулемах обнаруживаются сенсibilизированные Т-лимфоциты, которые, в свою очередь, активируют макрофаги. Большое значение среди цитокинов принадлежит  $\gamma$ -интерферону, потенцирующему гибель микобактерий в цитоплазме макрофагов.
- Активированные макрофаги служат источником появления в гранулемах и такого цитокина, как фактор некроза опухолей (ФНО), который поддерживает непрерывное обновление клеточного состава гранулемы.

# Патогенез внелегочного туберкулеза

- Помимо макрофагов большую роль в формировании гранулемы играют специфически сенсibilизированные Т-лимфоциты.
- При их участии макрофаги превращаются в эпителиоидные клетки и гигантские многоядерные клетки Лангханса, а гранулемы разделяются на центральную и периферическую зоны, в которых преобладают соответственно деструктивные и продуктивные изменения.

# Патогенез внелегочного туберкулеза

- Процессы заживления с пролиферацией фибробластов и разрастанием коллагеновых волокон характеризуются высокой активностью окислительно-восстановительных ферментов и высоким содержанием рибонуклеопротеидов в цитоплазме фибробластов.
- Заживление мелких туберкулов осуществляется за счет местного накопления и активации макрофагов.
- Если в патологическом очаге накапливается большое число макрофагов и большинство из них активировано микобактерии фагоцитируются и разрушаются, особенно если их число не слишком велико.
- В противном случае (resp. мало макрофагов и много микобактерий) микобактерии размножаются внутриклеточно, а заболевание прогрессирует.

# Патогенез внелегочного туберкулеза

- Крупные творожисто-некротические очаги полностью рассасываются лишь изредка. Увеличение их размеров лимитируется макрофагами, накапливающимися по периферии. В таких случаях некротический очаг инкапсулируется и становится неактивным туберкулезным очагом.
- При неблагоприятном развитии патологического процесса и прогрессировании туберкулеза в гранулемах развиваются деструктивные изменения – творожистый некроз.

# Патогенез внелегочного туберкулеза

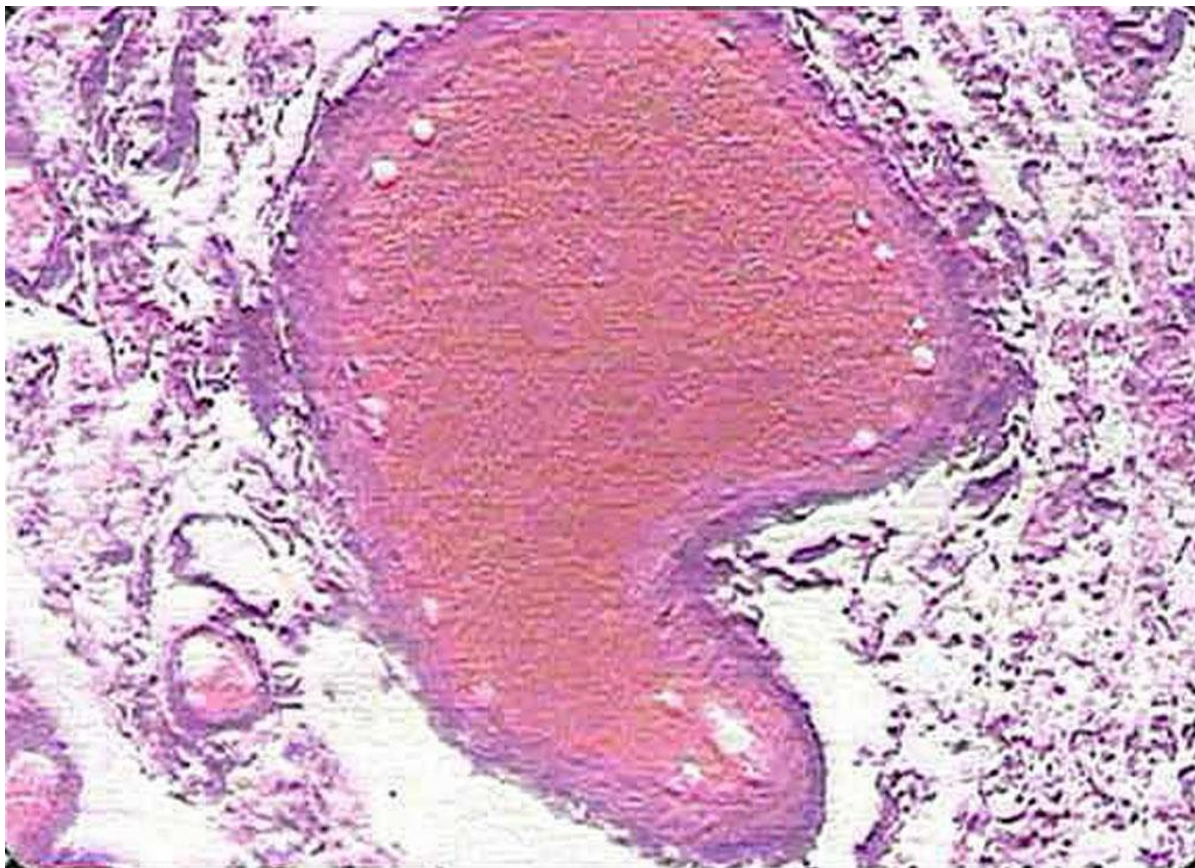


# Патогенез внелегочного туберкулеза

- Деструктивные изменения в туберкулезной грануле обусловлены также ее недостаточным кровоснабжением.
- Ангиогенез не поспевает за быстро растущей массой клеток.
- Кроме того, новообразованные капилляры легко тромбируются, так как под влиянием  $\alpha$ -туморнекротического фактора и других тромбогенных цитокинов увеличивается повреждение эндотелия.



# Патогенез внелегочного туберкулеза





# Патогенез внелегочного туберкулеза

- Макрофаги фагоцитируют тканевой детрит.
- В зависимости от размеров очага некроза рассасывание может быть более или менее полным. Полностью рассасываются наиболее мелкие фокусы диаметром 1-2 мм, тогда как более крупные, диаметром 2-8 мм, частично рассасываются, частично же замещаются фиброзной тканью.
- Наконец, наиболее объемистые очаги некроза диаметром 5-20 мм, бессосудистые и в результате этого недоступные для макрофагов, инкапсулируются.

# Патогенез внелегочного туберкулеза

- **Системный уровень.**
- Туберкулезный очаг, появившийся в том или ином органе, прежде всего в легком и лимфоузлах, не является изолированным, даже если он окружен фиброзной капсулой или же обызвествлен.
- Он постоянно находится под бдительным контролем иммунной системы, а через систему микроциркуляции и лимфатическую систему обменивается содержащимися в нем возбудителями и продуктами их взаимодействия с окружающей тканью и с другими органами.

# Патогенез внелегочного туберкулеза

- При любой форме туберкулеза его патогенез представляется в виде сложного сочетания реакций повреждения, с одной стороны, и репаративных, компенсаторно-приспособительных и адаптивных реакций — с другой, причем именно последним во многих случаях принадлежит решающая роль.
- Морфологические изменения часто связаны с компенсаторно-приспособительными реакциями (Д. С. Саркисов).

# Патогенез внелегочного туберкулеза

- Для патогенеза основных локализаций внелегочного туберкулеза (за исключением лимфатических узлов) характерно:
- 1) гематогенный путь инфицирования органов;
- 2) единый способ инвазии, связанный с микроциркуляцией;
- 3) ведущая роль первоначальных органных очаговых поражений;
- 4) наличие латентного периода в развитии заболевания;
- 5) прямая зависимость проявления внелегочного туберкулеза в качестве клинически определяемого заболевания от иммунного статуса организма.



# Патогенез внелегочного туберкулеза

- а) обширный микроциркуляторный бассейн
- б) замедленный кровоток
- в) интимный контакт кровеносного русла с тканями



# Патогенез внелегочного туберкулеза

- Прогрессирование туберкулезного процесса в очагах первоначального поражения, его распространение перечисленными путями приводят к значительному многообразию проявлений внелегочного туберкулеза различных локализаций, встречающихся в клинической практике.

# Патогенез внелегочного туберкулеза

- Наряду с прогрессированием специфического туберкулезного процесса развиваются и неспецифические, в том числе «параспецифические» (по А.И. Струкову) патологические изменения.
- К ним относится аллергическое воспаление, возникающее на иммунной основе в сенсibilизированном к туберкулезному антигену организме. В основе развития таких поражений чаще всего лежат туберкулезно-аллергические васкулиты.

# Патогенез внелегочного туберкулеза

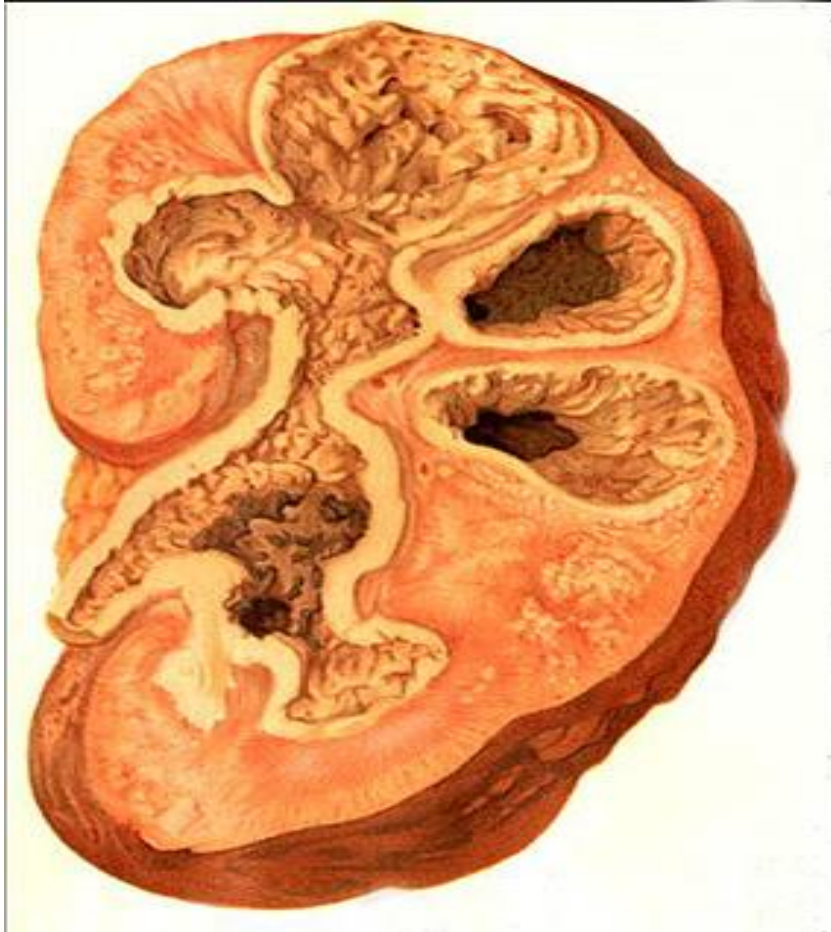
- Изложенные общие закономерности возникновения и развития основных локализаций внелегочного туберкулеза позволили выделить 4 этапа (стадии):
- первый – первичный очаг туберкулезного воспаления в пораженном органе;
- второй – начальное распространение туберкулезного процесса из первичного очага на другие отделы пораженного органа;
- третий – выраженное распространение (разгар) туберкулезного процесса в пораженном органе;
- четвертый – субтотальное или тотальное поражение органа.



# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- **Туберкулез почек и мочевыводящих путей**
- Различают: 1. милиарный, 2. очаговый, 3. кавернозный, 4. фиброзно-кавернозный, 5. пионефроз, 6. туберкулезный инфаркт и 7. коховский нефроцирроз (Федоров С. П.). Чаще всего наблюдаются кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез почек.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза



# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- При гематогенной генерализации инфекции из легочного или внелегочного очага микобактерии проникают в корковый слой обеих почек одновременно, но в одной почке процесс прогрессирует, в другой же происходит заживление.
- Начальные поражения локализуются в клубочках коркового слоя, откуда возбудитель переносится в мозговой слой, где развивается воспаление в почечных сосочках.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- В стенках чашечек развивается язвенный туберкулез, он распространяется на лоханку и захватывает отдельные участки коркового и мозгового слоев.
- При гистологическом исследовании наблюдаются гранулемы с творожистым некрозом, которые при расплавлении некротических масс превращаются в каверны.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- Возникновение туберкулезных очагов и каверн в почке сочетается с параспецифической патологией, что приводит в итоге к резкой перестройке почечной паренхимы.
- Деструкция почечной паренхимы и развитие склероза сопровождаются редукцией сосудистой сети и перекалибровкой сосудов, в том числе и магистральных, формированием артерио-венозных анастомозов и коллатералей. Все это можно рассматривать как проявление компенсаторно-приспособительных реакций.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- В почечной паренхиме развивается атрофия канальцев, а часть их кистовидно расширяется.
- Одновременно с атрофией канальцев в почке развивается склероз интерстициальной ткани. Функция такой почки резко нарушается.
- В некоторых случаях в пораженной туберкулезом почке развивается вторичный пиелонефрит, вызванный неспецифической инфекцией.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- Поражение **мочеточников** обнаруживается большей частью при кавернозном туберкулезе почек.
- Оно может быть милиарным, инфильтративно-язвенным и тотальным казеозным.
- Специфические изменения распространяются вглубь стенки по-разному, что дает основание говорить об эндо- , мезо- , пери- и пануретерите.
- Аналогичным образом можно охарактеризовать поражение **мочевого пузыря**. Нередко вторичное инфицирование почек, мочеточников и мочевого пузыря с развитием пиелонефрита и необратимых склеротических изменений с гидро- и пионефрозом .

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- Морфологические особенности современного туберкулеза почек часто стараются свести к патоморфозу.
- Это верно лишь в том случае, если рассматривать патоморфоз как комплексное понятие, одним из элементов которого являются морфологические изменения, развивающиеся под влиянием специфической терапии.
- После лечения стрептомицином, изониазидом, рифадином и этамбутолом снижается острота экссудативной реакции, а с нею и резко выраженные перифокальные изменения, развивается склероз почечной паренхимы.



# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- **Туберкулез позвоночника**
- Чаще - нижнегрудные (X, XI, XII позвонки) и поясничные (I, II позвонки) отделах позвоночника. Очень редко страдают дуги тел позвонков и их отростки.
- Начальные очаги возникают в костном мозгу краевых (эпифизарных) отделов тел позвонков. Мелкие бугорки, увеличиваясь в размерах, сливаются и образуют более крупные очаги, диаметром 1–2 см.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- Отдельные туберкулезные очаги сливаются, образуя более распространенные поражения позвоночника.
- У детей нередко разрушению подвергаются 4–5 и более тел позвонков.
- У взрослых процесс ограничивается поражением двух тел позвонков и одного диска, лежащего между ними.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- Воспаление распространяется двумя путями:
- – через диски с их разрушением;
- – путем поверхностного распространения через надкостницу и другие ткани, покрывающие тела позвонков.
- ***Деструкция тел позвонков*** при туберкулезном спондилите является одним из трех признаков специфического поражения позвоночника. Вторым служит ***появление натечных абсцессов*** и третьим – ***развитие спинномозговых расстройств.***

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза



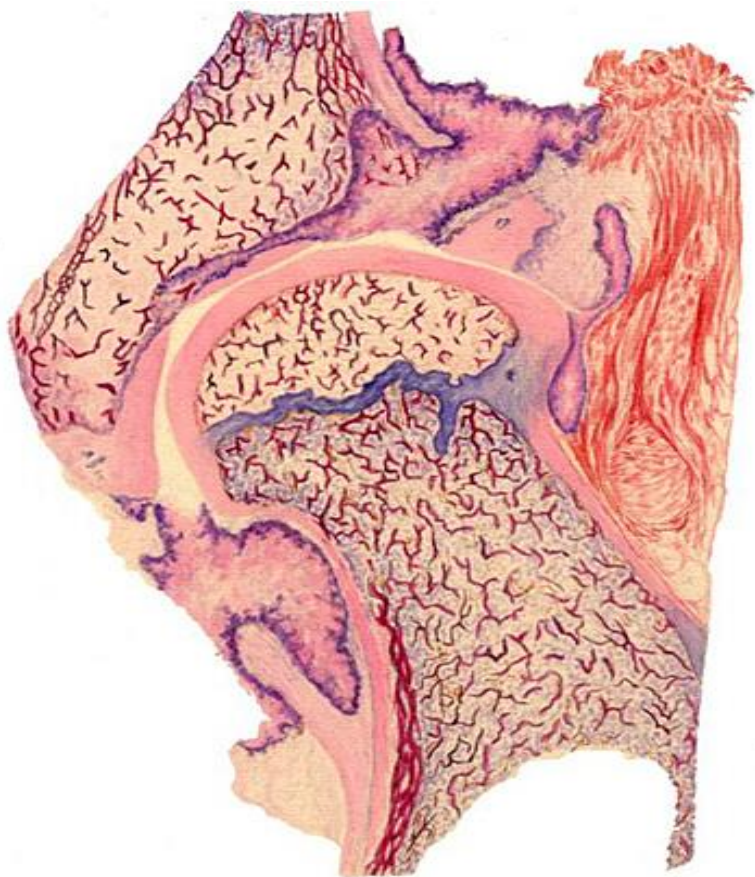
# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- **Туберкулез крупных суставов**
- По частоте поражений туберкулез крупных суставов стоит на втором месте после позвоночника
- П.Г. Корнев отмечал, что туберкулезное заболевание сустава начинается с первичного остита, который приводит к вторичному артриту.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- Туберкулезный процесс начинается в костном мозге эпифизов, вызывая инфицирование синовиальной оболочки, характеризуется выраженной продуктивной реакцией и образованием выпота в суставе.
- Особенностью туберкулезных артритов у взрослых является развитие на суставных поверхностях костей в зоне функциональной нагрузки очагов склероза с последующим некрозом.
- Ткань эндоста в этих очагах до омертвления фиброзируется, по линии демаркации развиваются грануляции с бугорками, секвестры отторгаются.
- Суставные хрящи, покрывающие эпифизы костей, подвергаются разрушению.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза



# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- При выраженной экссудативно-некротической реакции они омертвевает с последующим отделением их от кости разросшейся тканью эндоста.
- При выраженной продуктивной реакции суставной хрящ подвергается дистрофии и последующему рассасыванию клетками эндоста, которые разрастаются, имеют вид грануляций и обычно расцениваются хирургами как специфические грануляции.



# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- С потерей активности туберкулезного процесса в суставе наблюдается заживление туберкулезных очагов и развитие фиброзной ткани, что приводит к фиброзному или костному анкилозу.
- Диагноз туберкулезного воспаления в кости или тканях сустава ставится на основании специфических признаков – *наличия типичной гранулемы*, состоящей из эпителиоидных клеток, среди которых наблюдаются многоядерные гигантские клетки Лангханса.

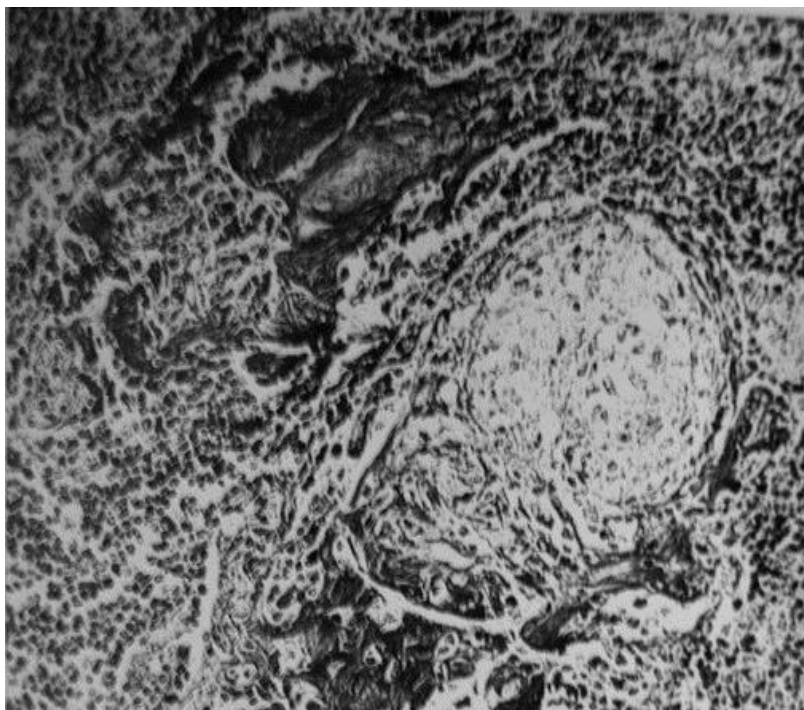
# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- Туберкулез периферических лимфатических узлов
- Различают три формы туберкулеза периферических лимфатических узлов:
  - **1) продуктивный,**
  - **2) творожистый**
  - **3) индуративный.**
- Туберкулез периферических лимфатических узлов, наблюдается, как правило, в двух формах:  
**продуктивный (18%) и творожистый (82%).**

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- *Первая форма* (продуктивная) характеризуется высыпанием в ткани лимфатических узлов эпителиоидных бугорков (чаще в паракортикальной и межфолликулярной зоне).
- Наблюдается нерезко выраженная лимфоидная гиперплазия, светлые центры фолликулов уменьшаются в размерах.
- В дальнейшем количество бугорков нарастает, и иногда они заполняют всю ткань лимфатического узла. В стадии инволюции происходит фиброзирование гранулем. В единичных бугорках наблюдаются иногда небольшие участки творожистого некроза.

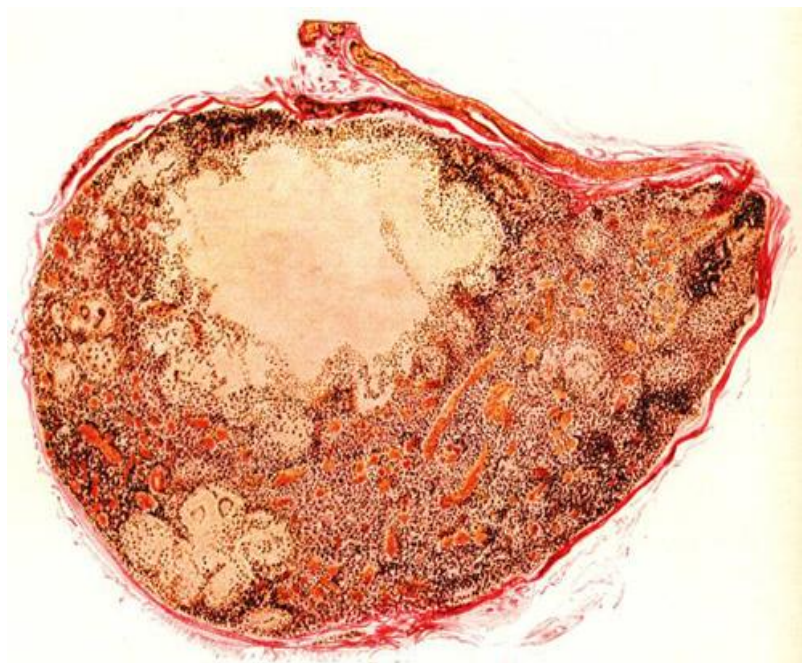
# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза



# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- *Вторая форма* (творожистая) туберкулезного лимфаденита характеризуется развитием гранулем с творожистым некрозом.
- Он захватывает все бугорки, заполнявшие лимфатический узел.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза



# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- По локализации:
- Шейные, подчелюстные - 75%
- подмышечные - 20%
- паховые - 5%
- часто (22%) - абсцедирование и образование свищей

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

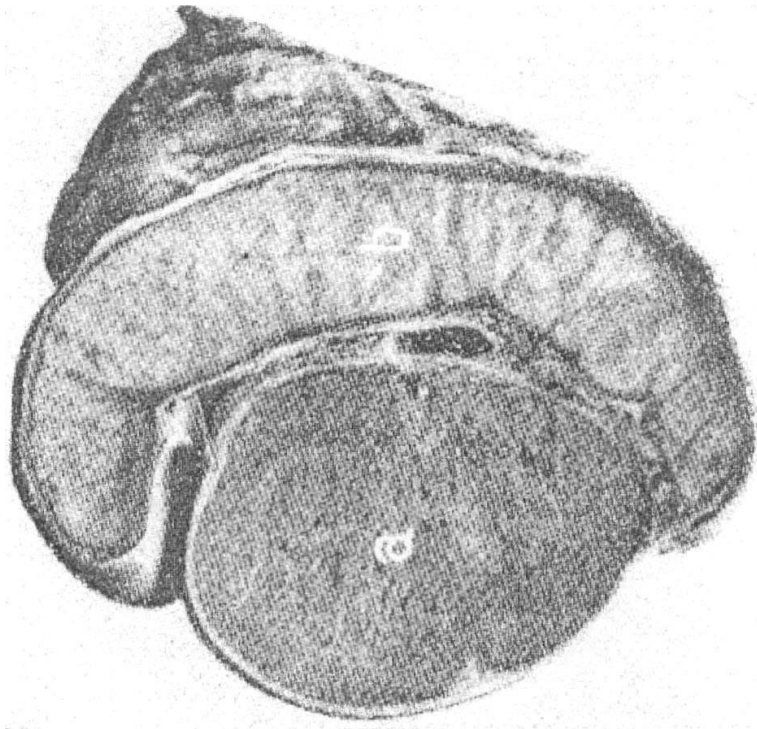
- Туберкулез половых органов
- *Туберкулез половых органов мужчин.*
- При половом туберкулезе у мужчин страдают *придатки яичек, предстательная железа и семенные пузырьки.*



# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- **Яички** редко поражаются и только вторично.
- **Предстательная железа и семенные пузырьки** редко поражаются изолированно, воспаление развивается одновременно при выраженном заболевании придатков яичек. Поражается чаще **хвост придатка**, наблюдаются очаги в теле и головке придатка.
- Бугорки развиваются в интерстициальной ткани придатка, образуются творожисто-некротические очаги, которые захватывают большие участки ткани придатка.
- **Семявыносящий проток** часто вовлекается в процесс. Развиваются продуктивные очаги, он утолщается, становится четкообразным.

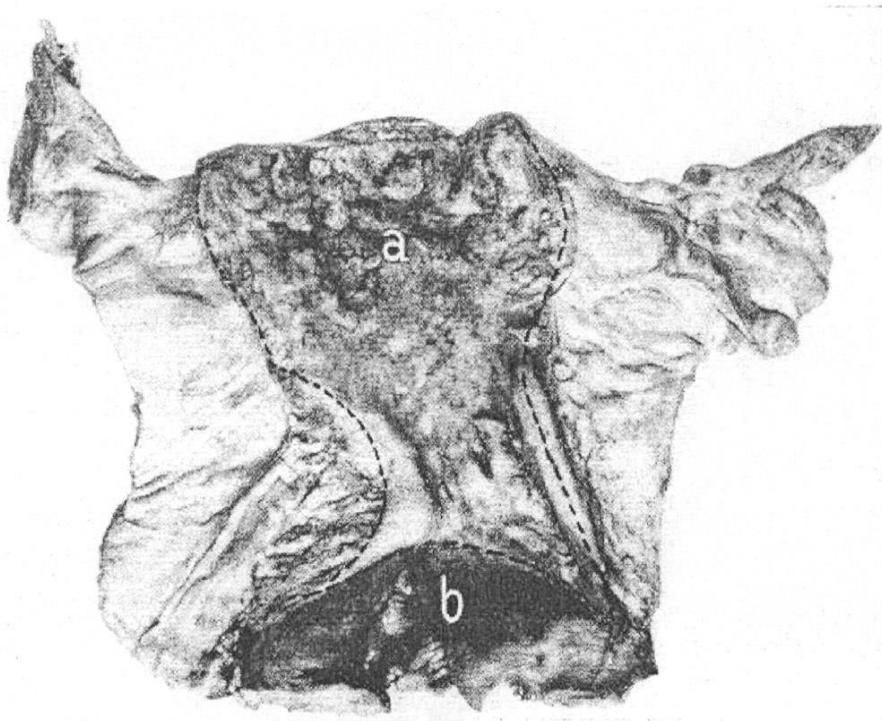
# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза



# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- ***Туберкулез половых органов женщин.***
- У женщин чаще всего поражаются маточные трубы.
- Процесс начинается в ампулярной части, происходит его распространение по трубам к матке, которая также вовлекается в патологический процесс.
- В качестве казуистических наблюдений сообщается о туберкулезе шейки матки, вульвы и влагалища.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза



# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- **Туберкулез глаз**
- Является типичным проявлением гематогенной генерализации инфекции.
- Часто обнаруживается незаживший первичный комплекс, а также какой-либо внелегочный туберкулезный очаг.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- Морфологические проявления туберкулеза глаз весьма разнообразны.
- Это разнообразие определяется возрастом больного, его иммунным статусом и рядом других факторов.
- Так, у детей отмечается явное преобладание экссудативно-некротических изменений, что сопровождается развитием энд-, панофтальмита и даже перфорацией стенки глаза, тогда как у взрослых преобладают продуктивные реакции.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- Поражение глаз сочетается с обилием параспецифических изменений, морфологическая картина часто носит параспецифический характер, тогда как специфические очаговые изменения обнаруживаются относительно редко.
- Даже при остром воспалении всех оболочек, когда туберкулезная грануляционная ткань с обширными некрозами заполняет всю полость глазницы, макроскопическая картина поражения напоминает больше опухоль глаза – ретинобластому.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- К таким параспецифическим поражениям относятся фликтенулезные конъюнктивиты, кератиты, летучие узелки, атипичные увеиты.



# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- **Туберкулез кожи**
- Морфологическое своеобразие туберкулеза кожи больше, чем у других форм, определяется иммунными механизмами.
- А.И. Струков и И.П. Соловьева полагают, что туберкулез кожи развивается при иммунодефиците той или иной степени.
- У большинства больных наряду с поражениями кожи имеется туберкулез и других органов, чаще всего легких. Такие поражения не обнаруживаются лишь у 21% больных.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- Выделяют:
- **Первичный** туберкулез кожи, протекает либо остро (острый милиарный туберкулез, узловатая эритема), либо хронически (скрофулодерма, папулонекротический туберкулез, уплотненная эритема, лихеноидный туберкулез).
- Сочетание казеозно-некротических и продуктивных изменений разной степени выраженности, сосредоточенных в дерме. В исходе процесса развивается рубцевание. Наряду со специфическими изменениями обнаруживаются лимфомакрофагальные скопления, флебиты и артерииты.
- Рекомендуют исследование биоптатов кожи из очагов поражения, существующих не менее 10–12 недель.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- **Вторичный туберкулез** (туберкулезная волчанка, бородавчатый туберкулез и милиарно-язвенный туберкулез).
- В качестве примера можно привести туберкулезную волчанку, характерную по локализации (нос, щеки), темпам развития (протекает на протяжении всей жизни) и исходу (рубцевание и атрофия кожи – в благоприятных случаях, распространение на подлежащие ткани с разрушением хрящей носа и обезображиванием лица).
- Казеозный некроз при туберкулезе кожи встречается реже, чем при других локализациях ВЛТ. При гистологическом исследовании волчаночных изменений обнаруживаются типичные туберкулезные бугорки.

# Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза

- Патологические изменения первоначально локализуются в глубоких отделах дермы.
- Увеличиваясь в размерах, они подрастают к эпидермису, в котором развиваются вторичные некробиотические изменения. Подрастая под бугорки, эпителиальный пласт окружает их и как бы выталкивает на поверхность.
- При рассеянных формах туберкулеза кожи в биоптатах могут преобладать неспецифические изменения – васкулиты, лимфо-макрофагальные инфильтраты, что делает неопределенным заключение исключительно по морфологическим данным.

# Спасибо за внимание!

