

МОРФОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА, СОЧЕТАННОГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ПО ДАННЫМ ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

А. М. МИХАЙЛОВСКИЙ¹, Л. Н. ЛЕПЕХА², В. В. ЕРОХИН²

MORPHOLOGY OF TUBERCULOSIS CONCURRENT WITH HIV INFECTION: POSTMORTEM DATA

A. M. MIKHAILOVSKY¹, L. N. LEPEKHA², V. V. EROKHIN²

¹ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

²ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

Изучена патоморфология туберкулеза у 129 умерших больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией и 50 больных с остро прогрессирующими формами заболевания (группа сравнения). Морфологическая картина в легких и других внутренних органах при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции зависит от первичности поражения и отражает прогрессирующий характер специфического воспаления. В группе ТБ-ВИЧ в легких всегда сохраняются признаки ранее существовавшего специфического процесса с очагами фиброза и гиалиноза, слабо или умеренно выраженной гранулематозной реакции с наличием эпителиоидных клеток. Прогрессирование туберкулезного процесса осуществляется за счет лимфогематогенной и бронхогенной диссеминаций. Для группы ВИЧ-ТБ характерны преобладание экссудативно-альтеративных изменений, отсутствие признаков отграничения и организации гнойно-некротических фокусов воспаления, не имеющих признаков специфичности в легких и других внутренних органах. Прогрессирование туберкулезного воспаления происходит преимущественно за счет гематогенной диссеминации. Во всех наблюдаемых группах имеет место лимфаденопатия, которая в группе ТБ-ВИЧ проявляется казеозным некрозом, а в группе ВИЧ-ТБ – реактивной гиперплазией.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, гранулематозная реакция, казеозный некроз, генерализованный туберкулез.

The pathomorphology of tuberculosis was studied in 129 deceased patients with concomitant HIV infection and in 50 patients with acutely progressive forms of the disease (a comparison group). In tuberculosis concurrent with HIV infection, the morphological pattern in the lung and other viscera depends on the primacy of a lesion and reflects the progressive pattern of specific inflammation. In the TB-HIV group, the signs of a pre-existing specific process with foci of fibrosis and hyalinosis, a mild or moderate granulomatous reaction with epithelioid cells always persist in the lung. The tuberculous process progresses due to lymphohematogenic and bronchogenic dissemination. The HIV-TB group is characterized by the preponderance of exudative and alterative changes, the absence of signs of separation and organization of inflammatory pyonecrotic foci having no signs of specificity in the lung and other viscera. Progression of tuberculous inflammation occurs mainly by hematogenic dissemination. In all the observed groups, there is lymphadenopathy that appears as caseous necrosis in the TB-HIV group and reactive hyperplasia in the HIV-TB group.

Key words: tuberculosis, HIV infection, granulomatous reaction, caseous necrosis, generalized tuberculosis.

Одной из ведущих причин замедления темпов снижения заболеваемости туберкулезом является высокий риск его развития у лиц с ВИЧ-инфекцией [4, 9]. Распространенность ВИЧ-инфекции в Российской Федерации приводит к увеличению числа больных с поздними стадиями болезни, у которых туберкулез как вторичное заболевание достигает 75-80%, госпитальная летальность – 85-89% [2, 4, 8]. Атипично протекающие вторичные инфекции, включая туберкулез, у больных с тяжелым иммунодефицитом часто не верифицируются при жизни и представляют определенные трудности для регистрации при патолого-анатомическом исследовании [7, 10].

В научной литературе имеются данные о тканевых и клеточных реакциях в легких и других внутренних органах, имеющих место при развитии остро прогрессирующего туберкулезного процесса, что сегодня широко используют в диагностических и прогностических це-

лях [3, 5, 6]. Реже рассматривают особенности морфологических проявлений этого заболевания у больных с первичным поражением органов ВИЧ-инфекцией [1, 2, 4, 8]. Практически отсутствуют данные о патоморфологии и структуре клинических форм туберкулеза у пациентов, у которых ВИЧ-инфекция присоединяется к уже имеющемуся специфическому воспалению [6]. Высокая смертность больных с сочетанной патологией, необходимость своевременной диагностики процессов делают актуальным изучение особенностей проявления туберкулеза легких и других внутренних органов с учетом первичности развития инфекционного процесса.

Цель исследования – изучить патоморфологию туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией и провести сравнительный анализ особенностей коинфекции в легких и других внутренних органах в зависимости от первичности инфицирования.

Проведено патоморфологическое исследование 129 пациентов с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции, находившихся на лечении и умерших в Оренбургском областном клиническом противотуберкулезном диспансере с 2006 по 2011 г. Диагноз туберкулеза был верифицирован прижизненно в результате клинико-рентгенологического обследования, применения туберкулиновых проб, бактериоскопического и культурального исследований мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) с определением их лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам. Посмертно диагноз подтверждался гистологически и методом посева патологического материала из пораженных органов на плотные питательные среды.

Верификацию ВИЧ-инфекции выполняли на основании результатов исследования сыворотки крови на наличие антител к ВИЧ методом иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуноблоттинга. Основными критериями в оценке иммунного статуса больного являлись уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов и определение HIV-1 РНК ВИЧ в крови. Клинические стадии ВИЧ-инфекции определяли в соответствии с Российской клинической классификацией ВИЧ-инфекции (приказ МЗ с СР № 166 от 17.03.2006 г.). Все больные имели ВИЧ-инфекцию в стадии вторичных заболеваний, из них 4А стадия была у 10 человек, 4Б – у 40, 4В – у 59, а 5-я стадия – у 20 больных.

Группа сочетанной патологии включала 112 (86,8%) мужчин и 17 (13,2%) женщин в возрасте от 20 до 39 лет. Все пациенты с коинфекцией были разделены на две группы по первичности поражения. Первая группа – больные, у которых ВИЧ-инфекция развилась на фоне предсуществующего туберкулеза (ТБ-ВИЧ, *n* = 34). Вторую группу составили больные с ВИЧ-инфекцией, у которых на разных ее стадиях присоединился туберкулез (ВИЧ-ТБ, *n* = 95). В группу сравнения (ТБ, *n* = 50) включены больные с остро прогрессирующим фиброзно-кавернозным (ФКТ, 44%), диссеминированным туберкулезом (ДТЛ, 42%) и казеозной пневмонией (КП, 14%); 42 (84%) мужчин и 8 (16%) женщин в возрасте от 40 лет до 51 года. Во всех группах преобладали мужчины трудоспособного возраста, городские жители, имеющие низкую приверженность к лечению, с проявлениями алкоголизма и наркомании в анамнезе.

Проведенное исследование включало: вскрытие умерших больных, описание макро- и микроскопических изменений внутренних органов, гистологическое, бактериологическое, вирусологическое и молекулярно-генетическое исследования патологического материала. Кусочки внутренних органов после фиксации в 10% нейтральном

формалине заключали в парафиновые блоки. Готовые срезы окрашивали гематоксилин-эозином по Ван Гизону и по Циллю – Нельсону [для выявления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ)].

Результаты и обсуждение

Согласно нашим наблюдениям, средняя продолжительность жизни пациентов группы ТБ-ВИЧ после выявления у них ВИЧ-инфекции составляла 4 года, а в группе ВИЧ-ТБ после диагностики туберкулеза – около одного года. Ведущей клинической формой туберкулеза в обеих группах на 4-й стадии ВИЧ-инфекции являлся генерализованный туберкулез при его преобладании в группе ВИЧ-ТБ (71,4% против 53,8% в группе ТБ-ВИЧ). ФКТ в группе ТБ-ВИЧ встречался в 30,7% случаев, а ДТЛ и КП с одинаковой частотой – 7,7%.

При гистологическом исследовании органов дыхания у пациентов группы ТБ-ВИЧ выявлено сохранение признаков ранее существующего специфического процесса с наличием инкапсулированных очажков казеозного некроза и фиброза в легочной ткани, втянутых рубцов в области верхушек, утолщений и/или калыцинозом плевры, облитерацией плевральных полостей различной степени выраженности. Во всех наблюдениях специфический процесс в легких являлся двусторонним и проявлялся в виде ФКТ и ДТЛ с прогрессированием по типу КП. Диссеминация очагов некроза в легочной ткани – преимущественно средне- и крупноочаговая с выраженным слиянием очагов в обширные поля казеоза. Гистологическое исследование выявляет сохранение слабой продуктивной клеточной реакции в виде небольших скоплений макрофагов с единичными эпителиоидными клетками и гигантскими многоядерными макрофагами типа инородных тел и/или Пирогова – Лангханса. Эпителиоидно-клеточные гранулемы немногочисленны, с наличием центральных некрозов и слабо выраженными признаками организации по периферии. Реакции отграничения специфического воспаления выражены главным образом в виде рыхлых, хаотично расположенных коллагеновых волокон вокруг полостей распада (рис. 1а). Фиброзные каверны в случаях прогрессирующего ФКТ окружены неспецифической грануляционной тканью и содержат по периферии воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из мононуклеаров. Имеются также отдельные скопления нейтрофильных гранулоцитов. Выявляются острые пневмонические каверны со слабо выраженной клеточной реакцией на периферии. Часто отмечается специфическое поражение бронхов (рис. 1а). При окраске гистологических препаратов по Циллю – Нельсону в области пневмонических каверн определяются обильные скопления КУМ.

Во всех наблюдениях у больных группы ТБ-ВИЧ выявлены признаки гипертензии малого круга кровообращения. Стенки сосудов отечны, просвет сужен, обнаружены периваскулярный склероз, скопления гемосидерофагов. Структурно-функциональные нарушения респираторного отдела отражали развитие дис- и ателектаза, эмфиземы, очагового внутриальвеолярного отека. В ряде случаев (15-19%) туберкулезное воспаление в легочной ткани сочеталось с неспецифическими изменениями, характерными для бактериальной инфекции.

Характерной особенностью пациентов группы ТБ-ВИЧ является вовлечение в патологический процесс лимфатических узлов грудной полости с субтотальным казеозным некрозом паренхимы и наличием большого количества КУМ при окраске по Цилю – Нельсону. Выявлено поражение околотрахеальных (15%), нижних и верхних трахеобронхиальных (68%), бронхолегочных (34%) и внутрилегочных (12%) лимфатических узлов, бактериологическое исследование которых на МБТ всегда дает положительный результат. Генерализация туберкулезного воспаления у 80% больных этой группы проявляется в основном поражением селезенки как результат лимфогематогенной диссеминации специфического процесса. В селезенке определяются множественные фокусы казеозного некроза, расположенные в разных отделах органа, в основном периваскулярно (рис. 1б). В 4% случаев выявлен туберкулезный менингоэнцефалит, подтвержденный бактериологически.

В исследуемой группе ВИЧ-ТБ преобладает генерализованный туберкулез – 67 (71,3%) наблюдений, в остальных случаях диагностирован ДТЛ – 11 (11,5%), КП – 10 (10,5%) и милиарный туберкулез – 7 (7,3%). Двустороннее поражение легких специфическим процессом во всех случаях

происходит в виде милиарной или мелкоочаговой диссеминации с преобладанием в паренхиме альтеративно-экссудативных тканевых реакций.

Это определяет отсутствие характерных для туберкулеза признаков отграничения и организации очагов специфического воспаления, волнообразного течения процесса. Очаги поражения гистологически однотипны и повсеместно имеют вид периваскулярных гнойно-некротических фокусов. Они не содержат типичных эпителиоидно-клеточных гранул с клетками Пирогова – Лангханса и выраженным лимфоцитарным валом. При окраске некротических очагов по Цилю – Нельсону в них выявляется большое количество КУМ, в том числе в виде кокков. Очаги возникают в месте колонизации микобактерий с формированием клеточных инфильтратов из полиморфно-ядерных лейкоцитов с дальнейшим расплавлением некроза и формированием микроабсцессов. По периферии очагов неспецифическая грануляционная ткань не выражена, в полостях альвеол преобладал гомогенный эозинофильный экссудат.

О выраженных нарушениях микроциркуляции у больных ВИЧ-ТБ свидетельствует выявление в легких различного вида васкулитов: эндovasкулита, панваскулита, тромбоваскулита. Эти воспалительные изменения преобладают в сосудах среднего и мелкого калибра и определяют развитие в 62,6% случаев деструктивных нарушений респираторного отдела, характерных для диффузного альвеолярного повреждения, подробно рассмотренного в специальном исследовании [7]. Формирование гиалиновых мембран в группе ВИЧ-ТБ (рис. 2а) наблюдали в 42% случаев, тогда как при ТБ-ВИЧ – только в 8%, а при ТБ – в 2% случаев.

Генерализация туберкулеза в группе ВИЧ-ТБ проявляется выраженной гематогенной диссеми-

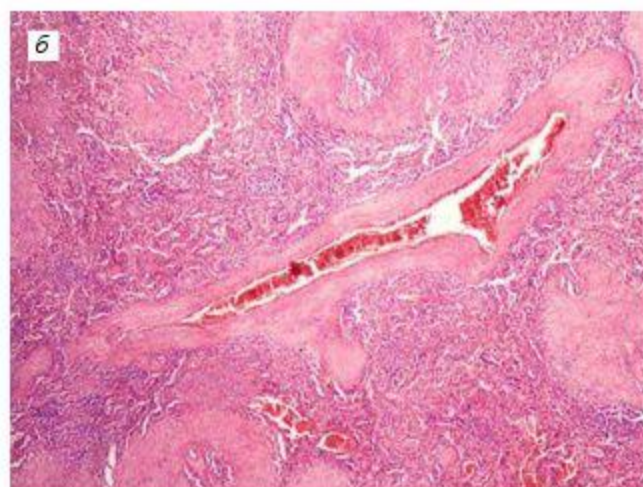
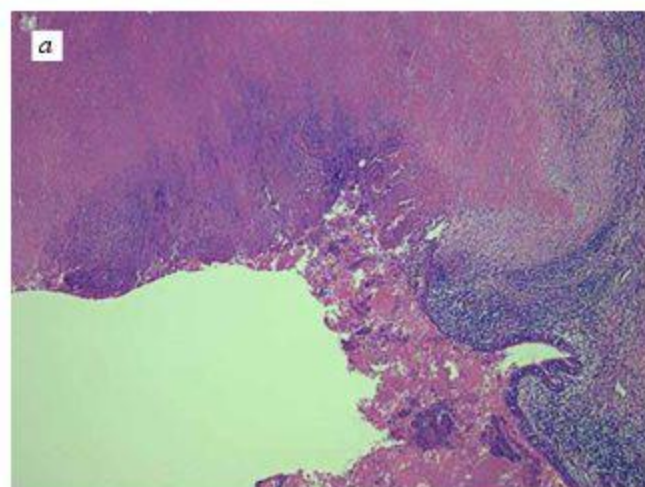


Рис. 1. Особенности морфологии туберкулеза в группе ТБ-ВИЧ. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$: а – прогрессирование ФКТ, острая пневмоцистная каверна со слабовыраженными признаками отграничения, прорывом казеозных масс в просвет бронха; б – множественные фокусы казеозного некроза в селезенке

нацией с формированием во внутренних органах множественных однотипных периваскулярных фокусов некроза. Частота поражения различных органов заметно варьирует. Так, туберкулез лимфатических узлов грудной полости составляет 80,2%, селезенки – 60,4%, периферических лимфоузлов – 53,8%, почек – 51,6%, головного мозга и его оболочек – 48,3%, печени – 20,8%, кишечника – 10,9%. Характерным признаком является одновременное поражение лимфатических узлов как грудной, так и брюшной полостей. При их гистологическом исследовании выявляется лимфоаденопатия с обеднением лимфоидной ткани, частичной или полной редукцией фолликулов, реактивной гиперплазией гистиоцитарных элементов и ангиоматозом. Казеозный некроз выявляется значительно реже, чем в группе ТБ-ВИЧ, в виде небольших фокусов, в которых при окраске по Цилю – Нельсону обнаруживали скопления КУМ в 49% случаев, а по данным посева на МБТ – в 61,5% случаев. Поражение кишечника характеризуется спаечным процессом в брюшной полости с наличием или отсутствием множественных язвенных дефектов слизистой.

Туберкулезные менингиты и энцефалиты в данной группе умерших больных проявлялись отеком, скудной лимфоидной инфильтрацией и полнокровием сосудов оболочек головного мозга (рис. 2б). Характерными являются развитие васкулитов и особенно тромбоваскулитов, а также формирование ишемических инфарктов вещества головного мозга. Подтверждением специфической природы процесса является проведение бактериологического и молекулярно-генетического исследований с выявлением МБТ.

Характерной особенностью группы ВИЧ-ТБ является частое сочетание данной патологии с поражением легких и других органов смешан-

ной микрофлорой. Так, в этой группе выявлены: пневмоцистная пневмония (12% случаев), бактериальные пневмонии (24%), криптококкоз (8%) и ЦМВ-пневмония (9%). При пневмоцистной пневмонии в просвете альвеол обнаруживается характерный гомогенный пенистый эозинофильный экссудат, содержащий цисты и вегетативные формы возбудителя, единичные макрофаги и нейтрофилы. Обращает внимание воспалительная инфильтрация стенок альвеол поли- и мононуклеарами (рис. 3а). При бактериальных пневмониях просветы альвеол заполнены полиморфно-ядерными лейкоцитами, отмечается выраженное полнокровие сосудов (рис. 3б). Легочный криптококкоз проявляется скоплениями криптококков в составе клеточных инфильтратов респираторного отдела в виде дрожжевой (несовершенной) фазы (рис. 3в). Для ЦМВ-пневмонии характерно наличие гигантского клеточного метаморфоза альвеолярного и бронхиального эпителия (так называемый «совиный глаз»), а также интерстициальный фиброз (рис. 3г).

Таким образом, проведенное патоморфологическое исследование выявило схожесть морфологической картины туберкулезного воспаления у пациентов группы ТБ-ВИЧ и больных с прогрессирующими формами туберкулеза без ВИЧ-инфекции. Отличия касаются степени выраженности процессов отграничения фокусов специфического воспаления и развития эпителиоидно-клеточных гранулем, характера поражения лимфатических узлов и генерализации туберкулезного процесса в других органах.

Морфологическая картина в легких и других органах при сочетанной патологии ВИЧ-ТБ не имеет выраженной специфичности и развивается с преобладанием экссудативно-альтеративных изменений, отсутствием признаков отграничения фокусов некроза, дополнительным

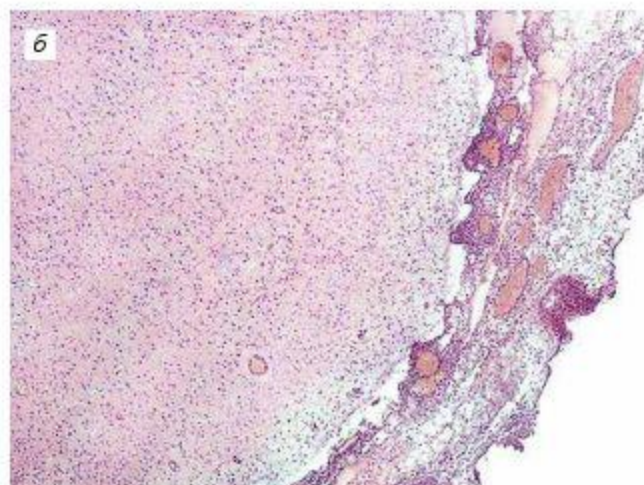
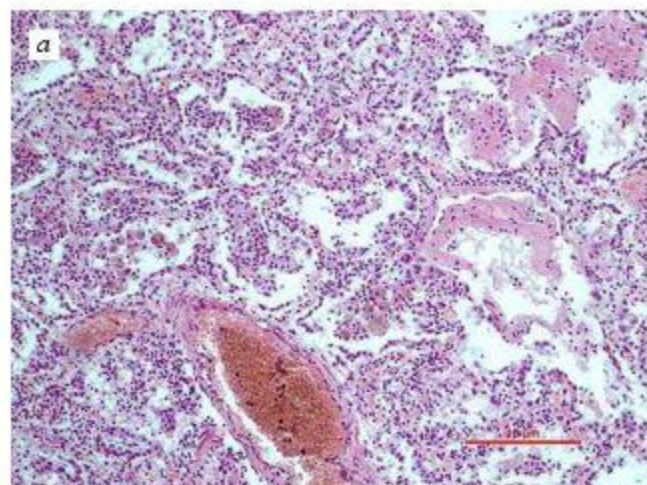


Рис. 2. Особенности морфологии туберкулеза в группе ВИЧ-ТБ. Окраска гематоксилином и эозином: а – прогрессирование диссеминированного туберкулеза легких с формированием гиалиновых мембран и признаками тромбоваскулита, $\times 400$; б – отек мягкой мозговой оболочки со скудной лимфоидной инфильтрацией, полнокровием сосудов и признаками тромбоваскулита, $\times 200$

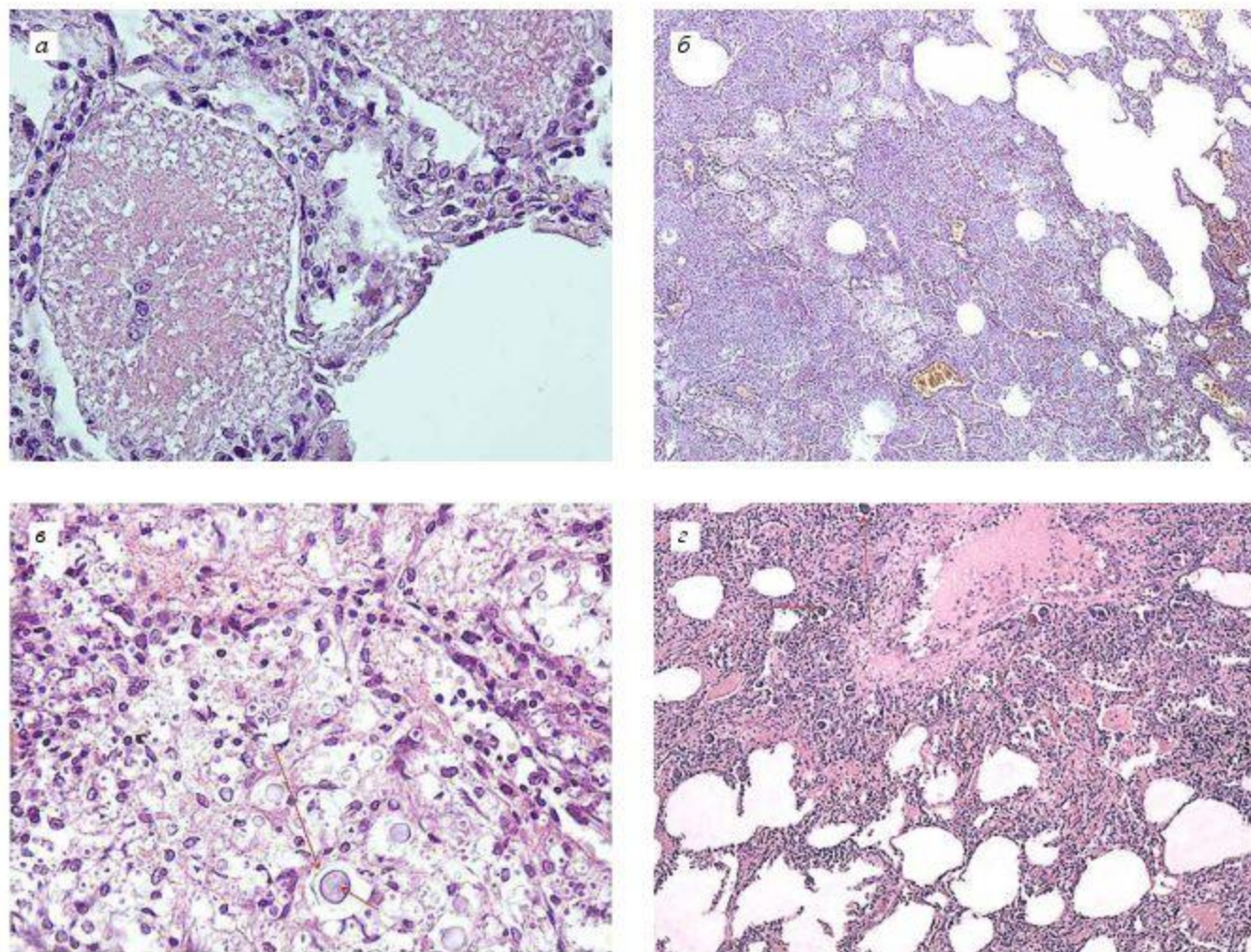


Рис. 3. Морфологические особенности легких при вторичных инфекционных заболеваниях в группе ВИЧ-ТБ. Окраска гематоксилином и эозином: а – гомогенный пенистый эозинофильный экссудат, содержащий цисты в просвете альвеол, $\times 400$; б – участок легочной ткани с микроабсцедированием, наличием полиморфно-ядерных лейкоцитов в просвете альвеол, $\times 200$; в – криптококки в составе клеточного инфильтрата респираторного отдела, $\times 400$; г – гигантоклеточный метаморфоз альвеолярного и бронхиального эпителия при ЦМВ-пневмонии, $\times 200$

присоединением различных бактериальных и вирусных инфекций. Неспецифичность морфологической картины внутренних органов и сочетание иногда нескольких инфекционных патологий у пациентов данной категории требует применения микробиологических методов верификации МБТ с обязательной окраской гистологических срезов по Цию – Нельсону.

Заключение

Ведущей клинической формой туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является генерализованный туберкулез со значительным его преобладанием в группе ВИЧ-ТБ (71,4%), где остальные 28,6% наблюдений составляет ДТЛ. В группе ТБ-ВИЧ генерализованный туберкулез составляет 53,8%, а, наряду с ДТЛ (24,9%), определяются также ФКТ (17,5%) и КП (3,8%).

Морфологическая картина в легких и других внутренних органах при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции зависит от первичности поражения и отражает прогрессирующий характер специфического воспаления. В группе ТБ-ВИЧ у больных в легких всегда сохраняются признаки ранее имевшего место специфического процесса с очагами фиброза и гиалиноза, слабо или умеренно выраженной гранулематозной реакции с наличием эпителиоидных клеток. Прогрессирование туберкулезного процесса осуществляется за счет лимфогематогенной и бронхогенной диссеминаций. Для пациентов группы ВИЧ-ТБ характерны преобладание экссудативно-альтеративных изменений, отсутствие признаков отграничения и организации гнойно-некротических фокусов воспаления, не имеющих признаков специфичности в легких и других внутренних органах. Прогрессирование туберкулезного воспаления происходит преимущественно за счет гематогенной диссеминации.

Характерной особенностью больных группы ТБ-ВИЧ является вовлечение в туберкулезный процесс лимфатических узлов грудной полости (особенно нижних трахеобронхиальных) с формированием субтотального казеозного некроза и всегда положительным результатом при бактериологическом исследовании на МБТ. Для больных ВИЧ-ТБ характерна лимфаденопатия лимфоузлов грудной, брюшной полостей с обеднением лимфоидной ткани, редукцией фолликулов, реактивной гиперплазией гистиоцитарных элементов и ангиоматозом. Казеозный некроз определяется относительно редко, хотя высеваемость МБТ достигает 60%.

Морфологические изменения органов дыхания при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции в значительной степени зависят от наличия сопутствующих бактериальных и вирусных поражений, что практически всегда наблюдается в группе ВИЧ-ТБ и значительно реже в группе ТБ-ВИЧ (49%) и ТБ (19%). Прогрессирование туберкулеза и сопутствующих инфекций отражается на состоянии сосудистого русла внутренних органов, особенно легкого, в респираторном отделе которого имеются признаки диффузного альвеолярного повреждения различной степени выраженности. Формирование гиалиновых мембран в группе ВИЧ-ТБ наблюдается в несколько раз чаще, чем в группе ТБ-ВИЧ, и особенно ТБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева И. Ю., Демихова О. В., Кравченко А. В. Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией. – Издание первое. – М.: НЬЮ ТЕРРА, 2010. – 164 с.
2. Батыров Ф. А., Фролова О. П., Жукова Г. Н. и др. Контигент ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом в противотуберкулезном учреждении // Пробл. туб. – 2003. – № 5. – С. 6-9.
3. Ерохин В. В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза // Туб. – 2009. – № 11. – С. 3-8.
4. Ерохин В. В., Корнилова З. Х., Алексеева Л. П. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Пробл. туб. – 2005. – № 10. – С. 20-28.
5. Лепеха Л. Н. Макрофаги легких // Клеточная биология легких в норме и при патологии / Под ред. В. В. Ерохина и Л. К. Романовой. – М.: Медицина, 2000. – С. 234.
6. Михайловский А. М. Особенности клинко-морфологических проявлений туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в Оренбургской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 26 с.
7. Михайловский А. М., Лепеха Л. Н., Сазыкин В. Л. Частота выявления и признаки диффузного альвеолярного повреждения при остро прогрессирующем туберкулезе легких и его сочетании с ВИЧ-инфекцией // Пробл. туб. – 2013. – № 2. – С. 56-61.
8. Фролова О. П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинко-морфологические и эпидемиологические аспекты // Пробл. туб. – 2002. – № 6. – С. 30-33.
9. Фролова О. П., Шинкарева И. Г., Новоселова О. А. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации – фактор, замедляющий снижение заболеваемости туберкулезом // Медицинский альбум. – 2013. – № 1. – С. 50-55.
10. Global Tuberculosis Control: A short update to the 2009 report WHO/HTM/TB 2009.026 ISBN 978 924 159886 6.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Михайловский Алексей Модестович
Оренбургский областной клинический
противотуберкулезный диспансер,
кандидат медицинских наук,
заведующий патолого-анатомическим отделением,
460041, г. Оренбург, Нежинское шоссе, д. 6.
Тел.: 8 (3532) 32-83-43.
E-mail: michailovsky2007@yandex.ru

Поступила 03.02.2014