

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Н. Ю. СЕМЕНОВА¹, Т. В. ЧЕБОТАРЕВА¹, В. И. ДЕМИДОВ¹, Л. И. БОГДАНОВА²

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH LATE-STAGE HIV INFECTION

N. YU. SEMENOVA¹, T. V. CHEBOTAREVA¹, V. I. DEMIDOV¹, L. I. BOGDANOVA²

¹ ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России

² ГУЗ «Ивановский областной противотуберкулезный диспансер им. М. Б. Стоюнина»

Проведенный клинико-рентгенологический, бактериологический анализ в сравнении с результатами морфологического исследования органов (мозговых оболочек, легких, печени, селезенки, надпочечников, поджелудочной железы, сердца, мезентериальных лимфатических узлов) у 20 умерших пациентов, страдавших туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией преимущественно в 4В и 5 стадиях, показывает особую тяжесть течения туберкулеза, склонность к генерализации процесса с вовлечением большинства жизненно важных органов, морфологически характеризуется преимущественно экссудативно-некротическим процессом с преобладанием лейкоцитарной инфильтрации без склонности к продуктивному воспалению.

Все это приводит к гибели больных. Для улучшения прогноза туберкулезного заболевания у лиц, страдающих ВИЧ-инфекцией, требуются своевременная диагностика туберкулеза в ВИЧ-центрах и противотуберкулезная терапия, в показанных случаях – химиопрофилактическое лечение.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, морфологическое исследование, больные.

Clinical, X-ray, and bacteriological analyses versus a morphological examination of the following organs: meninges, lung, liver, spleen, adrenal glands, pancreas, heart, and mesenteric lymph nodes in 29 deceased patients with respiratory tuberculosis concurrent with HIV infection of mainly stages 4C and 5 show the particular severity of tuberculosis, a tendency towards a generalized process involving the majority of vital organs, morphologically characterized principally by an exudative and necrotic process with a preponderance of leukocyte infiltration without a tendency towards productive inflammation.

This all causes death in patients. To improve the prognosis of tuberculosis in HIV-infected people, there is a need for the timely diagnosis of tuberculosis at HIV centers, antituberculosis therapy, and, if indicated, chemoprophylaxis.

Key words: tuberculosis, HIV infection, morphological examination, patients.

Туберкулез является одной из главных медицинских и социальных проблем в мире. Одна из ведущих причин роста частоты распространенных и прогрессирующих форм туберкулеза в России – глобальное распространение среди населения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [2, 3, 5]. Столь масштабное распространение вируса иммунодефицита, поражающего CD4⁺-лимфоциты – основные клетки противотуберкулезной защиты организма человека – на территории с обширным резервуаром туберкулезной инфекции привело к формированию в РФ нового эпидемического процесса ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (ВИЧ/ТБ) [4]. Частое сочетание двух эпидемических процессов имеет многофакторную природу, в основе которой лежит общность патогенеза ВИЧ-инфекции и туберкулеза, имеющая большое сходство социальная структура континентов больных этими инфекциями [1, 4]. Чтобы подчеркнуть эти взаимодействия, используют термин «сочетанная коинфекция» [1, 7]. В последние годы в России из-за неуклонного роста числа больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции увеличивается частота остро прогрессирующего течения

туберкулеза. Нередко туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией приобретает генерализованный характер с поражением легких, кишечника, мозговых оболочек, печени, селезенки, мезентериальных лимфатических узлов, перикарда, глаз [3, 6].

Материалы и методы

С целью выявления гистологических проявлений туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией было проведено морфологическое изучение 18 биоптатов и одновременно проанализировано 20 историй болезней лиц, умерших от сочетанной инфекции в ОПТД г. Иваново в 2012 г. Причиной летального исхода больных явилось сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

Всем больным было выполнено полное клиническое, рентгенологическое, лабораторное и бактериологическое обследование.

Результаты и обсуждение

Среди умерших преобладали мужчины (16 из 20-80%) среднего возраста (32,4 ± 8,03 года). Боль-

шинство умерших при жизни были социально-дезаптированными лицами и не имели постоянной работы, 9 (45%) из них ранее находились в пенитенциарных учреждениях. Прижизненное употребление инъекционных наркотиков отмечено у 14 (70%) пациентов, чаще опиоидного ряда, у 5 (25%) – имела тяжелая алкогольная зависимость.

Изменения в легких у 19 (95%) человек установлены при обращении к врачу с жалобами. Ни у одного больного туберкулез легких не был выявлен при флюорографическом обследовании, и только у одного пациента обнаружена лимфаденопатия подмышечных лимфатических узлов при профилактическом осмотре. По клиническим данным, симптомы интоксикации в виде изнуряющей лихорадки с повышением температуры до высоких и фебрильных цифр отмечались у всех пациентов (100%), прогрессирующее похудание (в виде кахексии) имело место у 13 (65%) наблюдаемых, бронхолегочные симптомы (кашель, одышка) – у 19 (95%) человек. Маркеры вирусных гепатитов зарегистрированы у 13 (65%) больных, из них антитела к вирусу гепатита (анти-HCV) обнаружены у 6, а у 7 больных имелось сочетание маркеров гепатита С (анти-HCV) и В (HBsAg). У 11 (55%) больных было сочетание туберкулеза и других вторичных заболеваний (орофарингеальный кандидоз, пневмоцистная пневмония, мультифокальная лейкоэнцефалопатия).

У 19 из 20 умерших в мокроте были обнаружены микобактерии туберкулеза с помощью метода люминесцентной микроскопии, подтвержденные бактериологически. У одной больной из плевральной жидкости, а у трех пациентов из пунктата периферических лимфатических узлов также была выделена культура микобактерий туберкулеза (МБТ). Определение чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам выполнено у 12 больных, из них у 5 – определена множественная лекарственная устойчивость.

До заболевания туберкулезом 15 больных наблюдались в центрах СПИДа по поводу ВИЧ-инфекции. Однако обращает на себя внимание, что у всех пациентов имела место поздняя стадия ВИЧ-инфекции. Так, IVB стадия оказалась только у 2 человек. В то же время IVB стадию наблюдали у 90% (18 человек) пациентов. Антиретровирусную терапию получали 3 больных. Однако количество CD4-клеток было у всех наблюдаемых низким (меньше 200 кл/мл), а у 7 (35%) больных количество CD4-лимфоцитов было менее 10 кл/мл.

Проведенный катанез показал, что у 11 (55%) больных отмечалась крайне низкая приверженность к лечению, что подтверждалось самовольным уходом из лечебного учреждения, злостным употреблением тяжелых внутривенных наркотиков, злоупотреблением алкоголя.

Проведено 18 патолого-анатомических исследований (90%); в 2 случаях исследование не выполняли из-за отказа родственников умершего. При

исследовании во всех секционных случаях констатирован генерализованный остро прогрессирующий туберкулез с множественным поражением внутренних органов и лимфатических узлов. Выявлены особенности морфологических проявлений туберкулеза, которые выражались в появлении однотипных по своему строению гнойно-некротических очагов сливного характера без эпителиоидно-клеточной реакции с перифокальным экссудативным воспалением по периферии. Гигантские клетки Лангханса отсутствовали, среди клеток преобладали нейтрофилы, которые, по-видимому, оказывали роль «переносчиков МБТ по организму», не уничтожая их внутри себя. В лимфатических узлах определялся тотальный и субтотальный некроз с массивным гнойно-казеозным детритом. В отдельных сохранившихся участках лимфоузлов отмечено резкое лимфоидное истощение ткани. Вместе с тем во всех наблюдениях отмечали скопление МБТ в тканях. Таким образом, учитывая, что 90% пациентов поступили в стационар в терминальной стадии болезни, когда туберкулезная гранулематозная реакция, как способ специфической противотуберкулезной защиты, уже не развивается, эволюция процесса характеризовалась острыми генерализованными лимфогематогенными и гематогенными проявлениями с поражением одновременно многих органов.

Приводим клиническое наблюдение умершего пациента.

Больной Т., 40 лет, находился на лечении в ОПТД г. Иваново. Поступил с жалобами на высокую температуру, сухой кашель, одышку, слабость, похудание, головные боли.

Из анамнеза известно, что наблюдаемый употреблял героин в течение 5 лет. ВИЧ-инфекция выявлена в 2003 г. Имел сопутствующее заболевание: хронический вирусный гепатит С.

При поступлении состояние средней тяжести. Питание сниженное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Температура тела – 37,2°С. В легких дыхание жесткое, в средних отделах сухие хрипы. ЧД – 18 в мин. Тоны сердца приглушенные. ЧСС – 78 мин. АД – 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена на 2 см, болезненная при пальпации, плотная. Отеков нет.

Анализ крови: эритроциты – 3,3 Т/л, гемоглобин – 82 г/л, цветовой показатель – 0,74, лейкоциты – 10,8 г/л, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 87%, эозинофилы – 2%, лимфоциты – 10%; СОЭ – 34 мм/ч, гипохромия+++.

Биохимический анализ крови: общий белок – 82 г/л, мочевины – 3,38 ммоль/л, креатинин – 90 ммоль/л, АСТ – 58 Е/л, АЛТ – 79 Е/л, глюкоза – 5,8 ммоль/л, билирубин общий – 13,6 мкмоль/л.

Общий анализ мочи: удельный вес – 1012, белок – 0,099 г/л, сахар – отр., пл 5-7 в поле зрения, лейкоциты – 15-20 в поле зрения, эритроциты – 1-2 в поле зрения.

Иммунный статус: CD4 – 24 клетки в 1 мкл, CD8 – 150 клетки в 1 мкл, CD4/CD8 – 0,16.

Реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтест – отрицательные.

При бактериологическом исследовании мокроты обнаружены колонии МБТ в большом количестве.

УЗИ органов брюшной полости и почек: гепатомегалия, диффузные изменения в печени, в поджелудочной железе. Увеличение лимфатических узлов в брюшной полости.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки: в S1-S2 обоих легких на фоне усиленного, деформированного легочного рисунка видны многочисленные полиморфные очаги. Справа S4-S5-S6 и слева S3-S6 на фоне усиленного легочного рисунка определяются многочисленные мелкие очаги. Корни легких расширены, уплотнены за счет увеличенных лимфоузлов (рис. 1).

В период наблюдения у больного появились жалобы на головную боль, слабость, повышение температуры тела до 39°С. Несмотря на проводимое противотуберкулезное лечение, состояние больного прогрессивно ухудшалось. У пациента нарастала интоксикация, появилась неврологическая симптоматика (ригидность затылочных мышц, положительный симптом Брудзинского – верхний), в связи с чем была выполнена эндолумбальная пункция: цитоз 780 клеток (нейтрофилы – 65%, лимфоциты – 35%), реакция Панди +++++, реакция Нонне – Апелта +++, белок – 6,6 г/л, хлориды – 94 моль/л, глюкоза – 2,6 ммоль/л.

При нарастающей дыхательной недостаточности и прогрессирующих явлениях туберкулезной интоксикации больной умер.



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки: в S1-S2 обоих легких на фоне усиленного, деформированного легочного рисунка видны многочисленные полиморфные очаги. Справа S4-S5-S6 и слева S3-S6 на фоне усиленного легочного рисунка определяются многочисленные мелкие очаги. Корни легких расширены, уплотнены за счет увеличенных лимфоузлов

Клинический диагноз: ВИЧ-инфекция, 5-я стадия; менингоэнцефалит туберкулезной этиологии; генерализованный туберкулез с поражением легких, внутригрудных и абдоминальных лимфоузлов, печени, почек, селезенки; МБТ(+); хронический вирусный гепатит С; героиновая наркомания; дефицит массы тела более 10%; железодефицитная анемия средней тяжести.

При патолого-анатомическом исследовании выявлен генерализованный туберкулез:

- казеозная пневмония верхних долей обоих легких с множественными полостями распада, гематогенная диссеминация некротических бугорков и очагов инфильтрации в паренхиме обоих легких (рис. 2);

- правосторонний экссудативный туберкулезный плеврит;

- казеозное поражение бифуркационных, паратрахеальных, забрюшинных, парааортальных лимфоузлов с распадом (рис. 3) и гепатодуоденальной связки;

- базальный гнойный туберкулезный менингит, менингоэнцефалит (рис. 4);

- туберкулез диафрагмальной плевры, диафрагмальной брюшины;

- милиарный туберкулез поджелудочной железы, коры надпочечников, селезенки (рис. 5), почек (рис. 6);

- туберкулезный некротический миокардит (рис. 7).

Следует отметить, что при морфологическом обследовании умершего пациента ни в одном биоптате не было видно сформировавшейся туберкулезной гранулемы с продуктивным воспалением, в то же время присутствовали некробиоз, лейкоцитарная инфильтрация, выраженное экссудативное воспаление, лимфоидное истощение.

Таким образом, из приведенного клинического наблюдения следует, что у пациента отмечался генерализованный туберкулез с поражением прак-

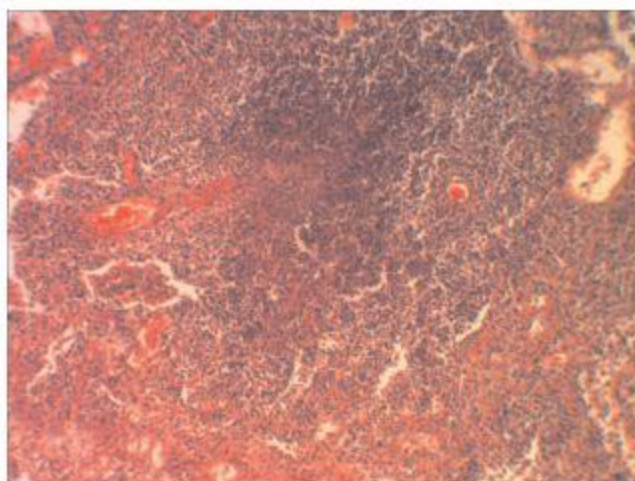


Рис. 2. Туберкулезный инфильтрат с очагом некроза в легких. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$



Рис. 3. Тотальный казеозный некроз лимфатического узла без перифокальной продуктивной реакции на фоне лимфоидного истощения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 48$

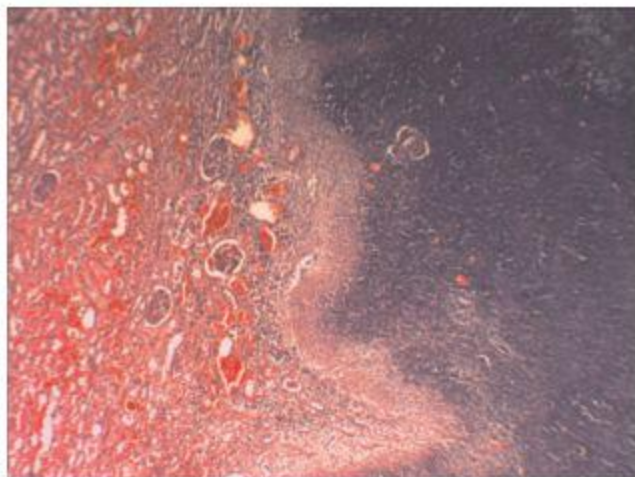


Рис. 6. Некротизирующий экссудат в почке. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 48$

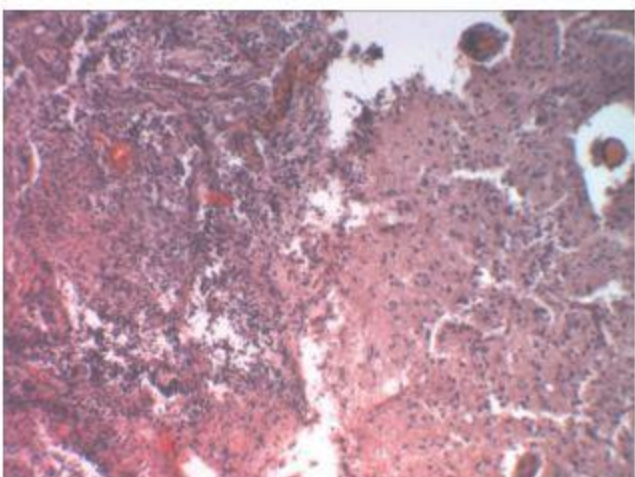


Рис. 4. Гнойный менингоэнцефалит. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$

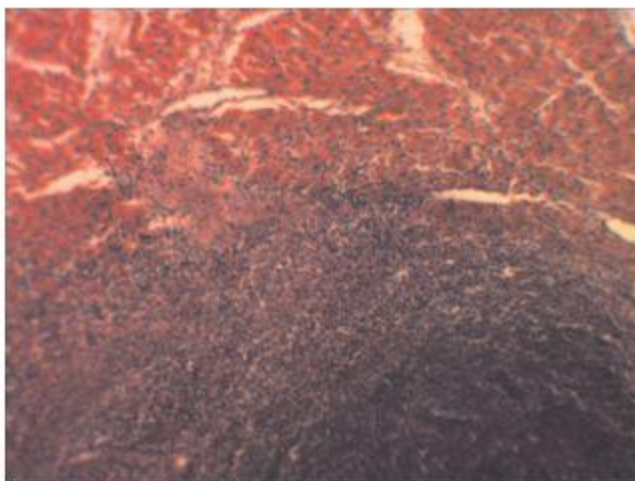


Рис. 7. Очаги некротизирующегося лейкоцитарного экссудата в миокарде. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 12$

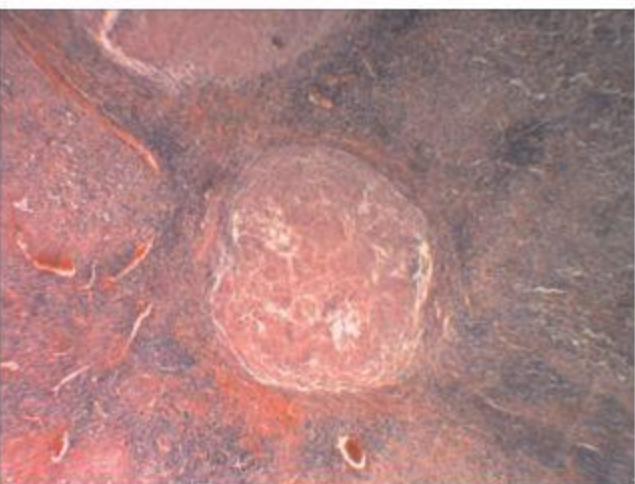


Рис. 5. Очаги казеозного некроза в красной пульпе селезенки при отсутствии продуктивной реакции по периферии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 48$

тически всех жизненно важных органов. В процесс были вовлечены такие органы, как сердце, поджелудочная железа, надпочечник, которые даже при генерализованном туберкулезе сравнительно редко вовлекаются в процесс.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ 20 умерших больных с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях развития убедительно указывал на полное истощение системы клеточного иммунитета, что делает невозможным не только излечение больных, но не дает надежды хотя бы на небольшую возможность продления их жизни. Это доказывает необходимость разработки комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи больным данной категории и, главное, выявлению туберкулеза на начальных

стадиях развития с обязательным проведением полноценного лечения. При отсутствии активного туберкулеза необходимо проведение профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева И. Ю., Демикова О. В., Кравченко А. В. Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией. – М., 2010 г. – С. 9.
2. Батыров Ф. А., Климов Г. В., Приказчикова А. В. Патогенез ВИЧ-инфекции и особенности рентгеносемiotики туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией // Науч. труды к 100-летию туб. больницы № 6. – М., 2005. – С. 227-229.
3. Ерохин В. В., Корнилова З. Х., Алексеева Л. П. Особенности выявления клинических проявлений и лечения у ВИЧ-инфицированных // Пробл. туб. – 2005. – № 10. – С. 20-28.

4. Корнилова З. Х., Луконина И. В., Алексеева Л. П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. – 2010. – № 3. – С. 3-9.
5. Покровский В. В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД. – М., 1996. – С. 246.
6. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Дубицкая Е. В. и др. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень, 2002. – С. 22.
7. Midori Kato-Maeda, Peter M. Small HIV and Tuberculosis. In: Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. 5th edition/ ed. by Schlossberg D. – New York: McGraw-Hill, 2006.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Семенова Наталья Юрьевна

*ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России,
аспирант кафедры фтизиопульмонологии,
153012, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8
E-mail: semenova_dok@mail.ru*

Поступила 03.02.2014