

## ТУБЕРКУЛЕЗ В СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В. А. ЦИНЗЕРЛИНГ<sup>1,2,3</sup>, В. В. СВИСТУНОВ<sup>1,4,5</sup>

## TUBERCULOSIS CONCURRENT WITH HIV INFECTION: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS

V. A. ZINSERLING<sup>1,2,3</sup>, V. V. SVISTUNOV<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>СПбНИИ фтизиопульмонологии

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>3</sup>Городской центр инфекционной патологии на базе ПАО ГУКИБ им. С.П. Боткина, г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Иркутский государственный медицинский университет

<sup>5</sup>Муниципальная клиническая больница № 1 г. Иркутска

ВИЧ-инфекция в сочетании с туберкулезом продолжает оставаться значимой медицинской проблемой, приводящей к высокой летальности. В настоящей работе проведен анализ 63 аутопсийных наблюдений туберкулеза в сочетании с ВИЧ умерших в КИБ им. Боткина в 2012 г. и 63 наблюдений аналогичных поражений у умерших в соматических стационарах г. Иркутска за 2008-2012 гг. Показано, что туберкулез явился ведущей причиной смерти в 51,6% случаев при ВИЧ в г. Санкт-Петербурге. В отдельных наблюдениях клинический диагноз не был обоснован. В настоящее время отсутствуют абсолютно надежные методы выявления микобактерий в тканях. Клинико-морфологические проявления туберкулеза были весьма разнообразны и преимущественно представляли собой генерализованные формы и зачастую не укладывались в имеющиеся классификации. Большое значение имели поражения центральной нервной системы (в 22,4%) и кишечника (в 15,3%), которые практически не распознаются клинически. По данным, полученным в г. Иркутске, преобладали штаммы, относящиеся к генотипу Beijing (70%). Среди перспективных для изучения проблем отмечены важность оценки генотипа микобактерий и учет всего комплекса смешанных инфекций.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, туберкулез, генотипы микобактерий, патоморфологическая картина, поражения центральной нервной системы и кишечника.

HIV infection concurrent with tuberculosis continues to remain an important health problem leading to high fatality rates. This paper analyzes 63 autopsy cases of tuberculosis concurrent with HIV in those who died at the Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital in 2012 and 63 cases of the same lesions in those who died at Irkutsk somatic hospitals in 2008-2012. Tuberculosis is shown to be a leading cause of death in 51.6% of the HIV cases in Saint Petersburg. The clinical diagnosis was not verified in some cases. At present there are no absolutely valid methods for the detection of mycobacteria in tissues. The clinical and morphological manifestations of tuberculosis were highly diversified and were mainly generalized forms and did not often fit in the existing classifications. Of great importance were lesions to the central nervous system (22.4%) and intestine (15.3%), which are not virtually recognized clinically. According to the Irkutsk data, there was a preponderance of strains belonging to the Beijing genotype (70%). Assessing the mycobacterial genotype and accounting the whole complex of mixed infections are noted to be important among the promising problems to be studied.

**Key words:** HIV infection, tuberculosis, mycobacterial genotypes, pathomorphological pattern, lesions to the central nervous system and intestine.

В настоящее время известна высокая частота генерализованных форм туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа, характеризующаяся высокой летальностью [1, 5-8].

Определенные сложности в оценке заболеваемости и смертности от туберкулеза связаны с трудностями учета конкретных форм заболевания в условиях одновременного действия нескольких классификаций: патолого-анатомической (Абрикосова, Струкова), клинической (в соответствии с приказом № 109), ВОЗ – МКБ-10. Значительные сложности в формулировании как клинического, так и патолого-анатомического диагнозов (ПАД) связаны с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Вместе с тем Л. М. Гринбергом и др. [2] была предложена оптимальная схема ПАД при данном варианте сочетанной патологии.

Подходы к морфологической диагностике ВИЧ-инфекции в настоящее время сформиро-

вались [9-11], хотя и не всегда их используют на практике. Классические подходы к морфологической диагностике туберкулеза нуждаются в некоторых изменениях. В связи с малой специфичностью клинических и рентгенологических данных при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции все большее значение придается микробиологической и молекулярно-биологической диагностике. Вместе с тем во многих случаях, как при легочном, так и внелегочном туберкулезе, клинический диагноз в значительной степени базируется на результатах морфологических исследований.

Важной задачей патолого-анатомической службы является сопоставление клинического диагноза и ПАД. В подавляющем большинстве наблюдений, касающихся туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией, даже при формальном совпадении ПАД и клинического диагноза последний

практически всегда уточняется и дополняется, зачастую весьма существенно [10].

### Материалы и методы

Проанализированы 122 летальных исхода у больных (71 мужчина и 51 женщина) при ВИЧ-инфекции, произошедшие в КИБ им. С. П. Боткина в 2012 г. и подвергшихся патолого-анатомическому вскрытию. Возраст умерших колебался от 20 до 63 лет, но основная масса (101 человек – 82,8%) умерли в возрасте до 40 лет. В подавляющем большинстве наблюдений в медицинской документации имелись указания на наркоманию, алкоголизм, социальную дезадаптацию. Длительность заболевания колебалась от нескольких месяцев до 12 лет. В 21 случае ВИЧ была выявлена при последней госпитализации либо непосредственно перед ней. В подавляющем большинстве наблюдений антиретровирусную терапию (АРВТ) либо не проводили, либо ее прерывали пациенты. Прогрессирование заболевания на фоне АРВТ продолжительностью не менее месяца отмечено лишь у 9 умерших. Вскрытия проводили с детальным гистологическим, вирусологическим и бактериологическим исследованием. В г. Иркутске проанализировано 63 наблюдения сочетанного течения туберкулеза и ВИЧ-инфекции, относящихся к умершим в соматических стационарах города в 2008-2012 гг. Наряду с подробным морфологическим исследованием, выполняли молекулярно-биологические исследования в лаборатории эпидемически и социально значимых инфекций НИИЭИ НЦ ПЗСРЧ СО РАМН с использованием метода MIRU-VNTR-генотипирования по 12 локусам в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [World Health Organization, Annual Meeting of the European Network for TB Surveillance in Europe, Dubrovnik, Croatia 25-26 May; Tech. rep.: WHO, – 2009]. Идентификацию полученных MIRU-VNTR-профилей проводили по открытой базе данных MIRU-VNTRplus [http://www.miru-ntrplus.org/MIRU/index.faces]. Для подтверждения принадлежности исследованной микобактериальной ДНК к штаммам высоковирулентного пандемического генотипа «Пекин» проводили дополнительное исследование на наличие/отсутствие делеции в регионе RD207 в геноме *M. tuberculosis* по методу Reed. Полученные результаты сравнивали с базой данных MIRU-VNTR-профилей штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), циркулирующих в Иркутской области, собственной редакции и с глобальной базой данных SITVIT [12].

### Результаты и обсуждение

По патолого-анатомическим данным признаки различных клинико-морфологических вариантов туберкулеза были выявлены в г. Санкт-

Петербурге в 63 наблюдениях (у 51,6% умерших больных ВИЧ). Заболевание в большинстве наблюдений протекало в генерализованной форме с поражением легких и лимфатических узлов. Множественность и разнородность поражений во многих наблюдениях не позволили отнести их к определенной форме действующих классификаций. Поражения ограничивались легкими и плеврой в 5 наблюдениях. В 3 случаях старые туберкулезные очаги находились вне обострения. Среди диагностированных поражений центральной нервной системы (ЦНС) наиболее часто были отмечены туберкулезные (4 базальных менингита, 4 энцефалита и 8 менингоэнцефалитов). На нашем материале в г. Санкт-Петербурге туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции приводил к поражению ЦНС в 25,4% наблюдений. Туберкулез кишечника от общего числа проанализированных аутопсий составил 15,3% [3]. Наблюдавшиеся поражения были диагностированы в составе генерализованного туберкулеза, существенно варьировали по тяжести и распространенности, практически не распознавались клинически.

В г. Иркутске отмечена сходная ситуация. Изолированные поражения легких обнаружены только в 6 (10%) наблюдениях, во всех остальных наблюдениях диагностированы генерализованные формы с мультиорганными поражениями. Важно отметить, что среди непосредственных причин смерти лидировал перитонит – 23 (37%) наблюдения и поражения ЦНС – 21 (33%) случай.

Следует отметить целый ряд особенностей туберкулеза у подавляющего большинства больных этой категории: 1) крайне быстрое прогрессирование патологического процесса; 2) резкое преобладание альтеративного компонента воспаления над продуктивным; 3) слабая выраженность гигантоклеточной трансформации в эпителиоидно-клеточных гранулемах; 4) распространение туберкулезного процесса всеми известными путями, часто с сочетанием разных у одного больного.

Определенные трудности при морфологическом исследовании генерализованных форм туберкулеза с выраженными альтеративными изменениями, в том числе при ВИЧ-инфекции, представляют невозможность выявить типичные кислотоустойчивые палочки при окраске по методу Циля – Нельсона (по нашим данным, в 61% случаев). Окончательных объяснений этому феномену нет. Можно предполагать либо присутствие возбудителей в небольших количествах, либо изменение их тинкториальных свойств.

Туберкулез может как предшествовать, так и вновь развиваться уже на фоне ВИЧ-инфекции. Преобладает поражение лимфатических узлов разных групп – средостения, брюшной полости, шеи и других периферических. Они лежат в виде крупных пакетов, состоящих из многих узлов. При этом отмечаются и признаки миллиарной или крупноочаговой генерализации туберкулеза с вовлече-

нием почек, селезенки, печени и других органов. В отдельных наблюдениях определяется резкое обострение предсуществовавшего туберкулеза – фиброзно-кавернозного (в 4 случаях), фиброзно-очагового и туберкулезного лимфаденита с явлениями кальцификации (по одному наблюдению).

Особую сложность представляет дифференциальная диагностика природы поражений печени при вероятном сочетании изменений, обусловленных непосредственно ВИЧ, вирусами гепатита В и С, МБТ, а иногда и другими разнообразными возбудителями. Маркеры вирусных гепатитов В и С выявлены во всех наблюдениях. Предварительный анализ протоколов патолого-анатомических вскрытий позволяет говорить, что вирусы гепатита играют значительную роль в танатогенезе лишь в единичных наблюдениях.

Среди других инфекционных осложнений закономерно наблюдались кандидоз пищевода (во всех наблюдениях) и толстого кишечника, а также пневмоцистоз, герпетический и этиологически не уточненный менингоэнцефалит в единичных наблюдениях.

В небольшом числе случаев (3 наблюдения) имела место гиподиагностика туберкулеза. Причины этого явления связаны, как правило, с недостаточным сроком наблюдения и неполным обследованием. Определенную роль может играть и атипичная клиническая симптоматика.

Случаи клинической гипердиагностики туберкулеза, которые встречаются несколько чаще (15 наблюдений) в литературе практически не анализируются. В большинстве наблюдений ошибочной диагностики туберкулеза у больных имели место бактериальные и вирусно-бактериальные пневмонии, пневмоцистоз, по одному случаю – генерализованная лимфома и метастазы саркомы Капоши, септические отсевы при инфекционном эндокардите. Вне всяких сомнений, в части случаев прижизненная диагностика туберкулеза (особенно со знаком вопроса) на фоне ВИЧ не базируется на каких-либо объективных данных, и он предполагается лишь в связи с их частым сочетанием.

В единичных наблюдениях прошлых лет приходилось сталкиваться с такими комбинациями вторичных инфекций, которые симулировали как рентгенологическую, так и макроскопическую картину туберкулеза. Так, в одном из наших наблюдений со стремительным развитием ВИЧ-инфекции (в течение 2 мес.) похожие на инфильтративный туберкулез с формированием острых каверн изменения (рис. 1) оказались связанными с аспергиллами (в зоне дефекта) (рис. 2) и пневмоцистами (в окружающей уплотненной ткани) (рис. 3, 4), симулировавшими туберкулез клинически, рентгенологически и макроскопически.

Существенное клиническое и эпидемиологическое значение имеет и уточнение вида и генотипа микобактерии. В мировой практике уже несколько десятилетий проводится ПЦР-исследование, в

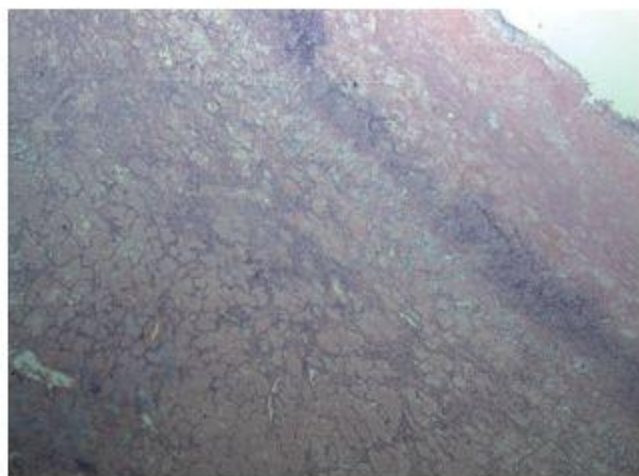


Рис. 1. Стенка полости, рентгенологически имитировавшей каверну при малом увеличении у умершего Д. Окраска гематоксилином-эозином,  $\times 25$

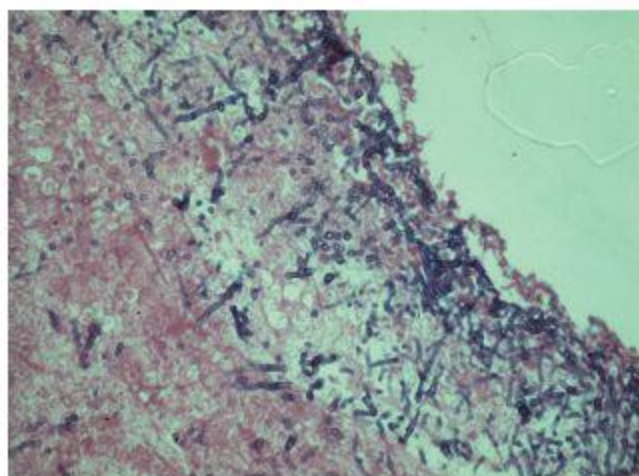


Рис. 2. Нити мицелия аспергилл в стенке полости у того же умершего. Окраска гематоксилином-эозином,  $\times 600$

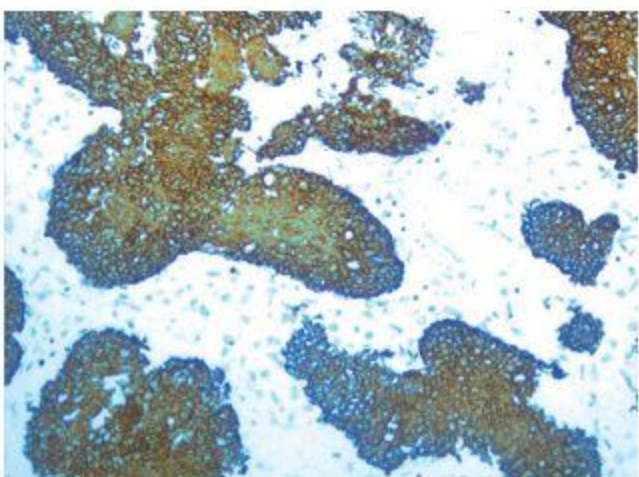


Рис. 3. Пневмоцисты и продукты их жизнедеятельности в просветах альвеол вокруг очага деструкции у того же больного. Иммуногистохимическая реакция,  $\times 600$

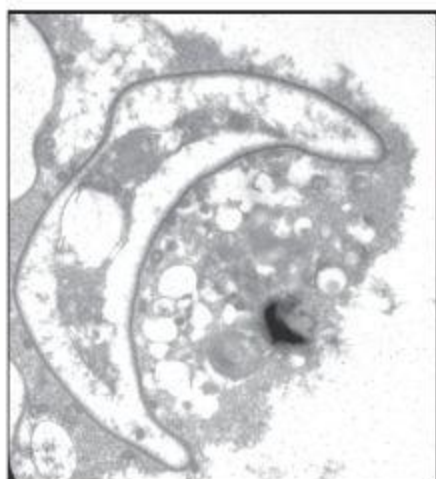


Рис. 4. Спящая циста пневмоцисты. Электронно-микроскопическое исследование,  $\times 20\ 000$

том числе фиксированных в формалине и залитых в парафин тканей, на предмет выявления «атипичных» микобактерий: *avium/intracellulare*, *kansasii*, *fortuitum* и др. В самое последнее время появились и единичные отечественные сообщения о роли нетуберкулезных микобактерий в этиологии жизнеугрожающих поражений при ВИЧ-инфекции. Клинико-морфологические проявления туберкулезных и нетуберкулезных микобактериозов при СПИДе очень близки. Существуют лишь указания, что для наиболее частого возбудителя нетуберкулезного микобактериоза (*avium/intracellulare*) более характерно внутриклеточное расположение большого числа возбудителей (рис. 5). По нашему опыту, этот признак важен, но не является абсолютным. Безусловно, эта проблема нуждается в дальнейшем комплексном клинико-микробиологическом и морфологическом анализе.

Единичные данные литературы о влиянии генотипа на течение туберкулеза позволяют гово-

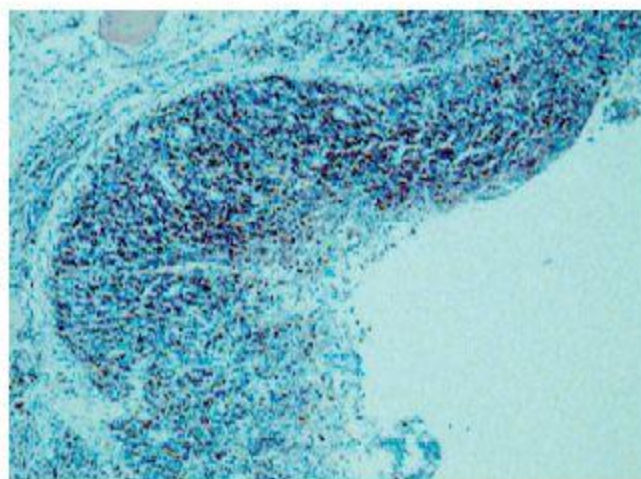


Рис. 5. Многочисленные внутриклеточные возбудители (*Mycobacterium avium*) в стенке кишечника. Окраска по Цилю – Нельсону,  $\times 200$

рить, что генотип Beijing обладает более выраженными вирулентными свойствами и вызывает более значительные альтеративные изменения по сравнению с другими генотипами – EAI (Восточно-Африканско-Индийское), GAS (Центрально-Азиатское), LAM (Латиноамериканское и Средиземноморское), T-группа, Haarlem («Гарлем») и X-семейство [12, 13].

По нашим данным (по г. Иркутску), генотип Beijing установлен в 44 наблюдениях (70%), LAM – в 8 (13%), Orphan в 5(8%) Harlem – в 3 (5%), Ural – в 3 (5%) четко прослеживается связь между генотипом возбудителя и характером клинико-морфологических проявлений заболевания.

Еще одной практически не обсуждаемой в литературе является проблема смешанных инфекций. Наш опыт изучения операционных, биопсийных и аутопсийных материалов во многих случаях позволяет с разной степенью убедительности говорить о наличии в тканях поражений, связанных как с ВИЧ-, МБТ-, ДН-К, так и РНК-содержащими вирусами, микоплазмами, хламидиями и грибами. На нашем материале имеется наблюдение с одновременным наличием 5 инфекций (ВИЧ, туберкулез, кандидоз, пневмоцистоз, цитомегалия). Была показана возможность выявления у умершего от ВИЧ-инфекции криптококков в зоне казеозного некроза, обусловленного МБТ [4]. Клиническая значимость коинфекций не всегда бесспорна, но, безусловно, нуждается в дальнейшем комплексном изучении.

#### Заключение

Анализ данных литературы и собственных данных подтверждает исключительную важность сочетанного течения туберкулеза и ВИЧ-инфекции. В литературе обращается внимание на преобладание в таких случаях крайне неблагоприятного течения туберкулеза с преимущественно альтеративными поражениями. На нашем материале эти данные находят свое подтверждение, причем наиболее часто встречаются трудно диагностируемые клинически поражения кишечника, брыжеечных лимфатических узлов и ЦНС.

Особые трудности как в клинической, так и патолого-анатомической диагностике возникают в соматических стационарах, где в качестве манифестирующих симптомов нередко выступают перитонит и менингоэнцефалит.

Большое значение имеют и другие вопросы: 1) влияние генотипа МБТ на характер клинико-морфологических проявлений заболевания; 2) оптимизация выявления МБТ в тканях; 3) истинная роль нетуберкулезных микобактериозов и их клинико-морфологическая характеристика; 4) взаимное влияние возбудителей при сочетании многих из них. Особенно сложной, но весьма значимой является как клиническая, так и морфологическая

дифференциация поражений разного генеза в головном мозге.

Нуждаются в уточнении и существующие морфологические классификации туберкулеза.

Очевидно, что многие как теоретические, так и практические аспекты сочетанного течения ВИЧ-инфекции и туберкулеза нуждаются в дальнейшем комплексном изучении с обязательным морфологическим анализом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вирус иммунодефицита человека – медицина / под ред. Н. А. Белякова и А. Г. Рахмановой. – СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 752 с.
2. Гришберг Л. М., Бердников Р. Б., Кондрашов Д. Л. Проблема диагноза при туберкулезе, ВИЧ-инфекции и инфекции ВИЧ/туберкулеза. Науч. ведомости БелГУ Серия Медицина, Фармация. – 2013. – № 4 (147). – С. 119-126.
3. Данциг И. И., Ивашкина Т. Г., Лодыгин А. В. и др. Тяжелое поражение кишечника при генерализованном туберкулезе у больного в стадии СПИДА // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2013. – № 3. – С. 59-62.
4. Константинова А. М. Морфологическая характеристика криптококковых поражений головного мозга у лиц с ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011.
5. Паптелев А. М. Туберкулез и ВИЧ-инфекция // Социально значимые инфекции. – 2011. – Т. 2. – С. 13-100.
6. Покровский В. В., Ермак Т. Н., Беляева В. В. и др. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение. – М., 2003. – С. 489.
7. Рахманова А. Г., Яковлев А. А., Комарова Д. В. и др. Характеристика летальных исходов от туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2012. – Т. 4. – № 2. – С. 120-123.
8. Фролова О. П., Шишарева И. Г., Новоселова О. А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу, сочетанному с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации // Матер. III Всерос. науч.-практич. конф. «Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных с ВИЧ-инфекцией». – 2010 г.
9. Цинзерлинг А. В., Цинзерлинг В. А. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. – СПб, Сочис, 2002. – 352 с.
10. Цинзерлинг В. А. Важнейшие проблемы морфологической диагностики при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2009. – № 2. – С. 31-37.
11. Цинзерлинг В. А., Комарова Д. В., Рахманова А. Г. и др. Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфоза ВИЧ-инфекции // Архив патологии. – 2010. – № 2. – С. 26-30.
12. Ogarcov O., Zhdanova S., Savilov E. et al. Lethal combination of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and human CD209 – 336 G allele in Russian population // Infection, Genetics and Evolution. – 2012. – № 4. – P. 732-736.
13. Svistunov V. V., Zinserling V. A. *Mycobacterium tuberculosis* genotype influence upon morphological changes // Int. J. Tub. Lung. Dis. – 2012. – Vol. 16. – № 12. – Suppl. 1. – P. 239.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Цинзерлинг Всеволод Александрович**  
Санкт-Петербургский НИИ фтизиатрии и пульмонологии,  
доктор медицинских наук, профессор,  
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2-4.

Поступила 03.02.2014