

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ УМЕРШИХ ОТ КО-ИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЁЗ

Быхалов Л.С.

*ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет министерства здравоохранения России», (400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1), leonby-vgd@yandex.ru*

В работе была дана патоморфологическая характеристика специфических и неспецифических преобразований в печени больных с туберкулезом при ВИЧ инфекции. Морфологически выявлены специфические туберкулёзные изменения в 30% случаев, что характеризовалось милиарной диссеминацией в капсуле и/или в паренхиме в виде просовидных диффузных бугорков, обнаруживались множественные эпителиоидно-клеточные формирующиеся гранулемы без казеозного некроза с макрофагальным компонентом, с участием гигантских клеток Пирогова-Лангханса. Различные виды дистрофических изменений гепатоцитов выявлялись в 100% случаев, не редко имели смешанный характер, сочетались с очаговыми некротическими изменениями, с различным по выраженности фиброзом портальных трактов в 38%, а также отмечалось развитие продуктивных васкулитов с образованием микроабсцессов в печени в 16% случаев.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулёз, патоморфология печени.

## THE PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER OF PATIENTS WHO DEAD FROM HIV/TB CO-INFECTION

Bykhalov L.S.

*Volgograd state medical University, Volgograd, leonby-vgd@yandex.ru*

The pathological characterization of specific and nonspecific changes in the liver of patients with tuberculosis in HIV infection was given. Morphologically identified specific tuberculous changes in 30% of cases, which was characterized by miliary dissimulation in the capsule and / or in the parenchyma as millet diffuse tubercles, detect multiple epithelioid cell granulomas formed without caseous necrosis with macrophage component, involving giant cells Pirogov-Langhans. Various types of degenerative changes of hepatocytes was detected in 100% of cases, not rarely had a mixed character, combined with focal necrotic changes with different severity of fibrosis of the portal tracts in 38%, and there has been the development of productive vasculitis, microabscesses in the liver in 16% of cases.

Keywords: HIV infection, tuberculosis, pathomorphology of liver.

Актуальность работы обусловлена существенной распространенностью инфекции ВИЧ, которая до настоящего времени не излечима и является причиной летального исхода уже более 2,5 млн. человек. Танатогенез обусловлен поражением иммунной системы с её угнетением, что в свою очередь приводит к СПИД - ассоциированным заболеваниям, до 70% из них это туберкулёз [1,4]. Ко-инфекция ВИЧ/туберкулёз (ВИЧ/ТБ) большей своей частью принадлежит социально дезадаптивным слоям населения РФ и в т.ч. Волгоградской области [2,3,8]. В работах различных ученых описаны причины, приводящие к прогрессированию иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных, факторы риска развития и генерализации туберкулёза, которые связаны с девиантными видами поведения, характеризующимися злоупотреблением алкоголя, введением наркотических средств, нарушением режимов химиотерапии и профилактики, с не регулярным приемом химиопрепаратов [2,3,6]. Воздействия вышеуказанных факторов в значительной мере влияют на

патоморфологические изменения в различных органах. Важную роль принято отводить печени, так как она выполняет множество функций обмена, ответственна за метаболизм эндогенных веществ и поступающих извне ксенобиотиков, включая алкоголь, наркотики, лекарственные вещества [10,11,12]. Несмотря на большое количество работ посвященных патологии печени, патоморфологические вопросы при ко-инфекции ВИЧ/ТБ остаются малоизученными.

**Цель исследования** на аутопсийном материале умерших лиц охарактеризовать патоморфологические изменения в печени при ко-инфекции ВИЧ/ТБ.

**Методика исследования.** Проведено стандартное гистологическое исследование архивного и самостоятельно изъятого при вскрытиях аутопсийного материала на базе патологоанатомических отделений ГУЗ ВОПАБ, полученного от больных, проживавших на территории Волгограда и Волгоградской области, с подтвержденными лабораторно диагнозами ВИЧ-инфекции и туберкулёза с 2004 по 2014 гг (n=312). С данными аутопсий были сопоставлены и изучены медицинские документы умерших лиц наблюдавшихся в ГУЗ «Волгоградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Волгоград за период с 2004 по 2014 гг. В 58 % (n=180) у умерших больных было выявлено прижизненное носительство HBV и HCV, что послужило исключением данной группы аутопсийного материала из исследования. Критерием включения в группу исследования были случаи сочетанной «чистой» ко-инфекции ВИЧ/ТБ (n=132). Использовали клинико-иммунологические характеристики умерших больных (CD 4+, CD 8+ с соотношением клеточного индекса CD 4/ CD 8) и вирусологического показателя (вирусная нагрузка (ВН) количество копий РНК ВИЧ в миллилитре) полученных методом проточной цитометрии при последнем анализе прижизненно, а также данные о приверженности к терапии антиретровирусной (АРВТ, ВААРТ) и противотуберкулёзной (ПТП).

**Результаты исследования и их обсуждение.** В изучаемом материале (n=132) патоморфологические изменения в печени наблюдались в 100% случаев. Печень в большинстве случаев была резко увеличена, полнокровна, средняя масса составила (медиана) 4083 гр. Между диафрагмой и поверхностью печени нередко обнаруживались спайки. Печень часто имела глинистую консистенцию, желто-коричневый цвет, нижний край, как правило, был закруглен, в некоторых случаях наблюдали мелкую бугристость капсулы. Поражение печени в ряде случаев носило специфический туберкулёзный характер в 30 % случаях (n=39). Наблюдалась милиарная диссеминация капсулы и/или паренхимы в виде просовидных диффузных высыпаний серо-желтого цвета, которые находились под капсулой, что сочеталось с участками мускатного вида, которые располагались в виде

мозаики. В паренхиме обнаруживались очаги диссеминации со сглаженностью рисунка органа на разрезе. Микроскопически обнаруживались множественные эпителиоидноклеточные формирующиеся гранулемы часто без казеозного некроза с макрофагальным компонентом, с участием гигантских клеток Пирогова-Лангханса, со слабо выраженной перифокальной лимфоидной инфильтрацией и умеренной экссудативной реакцией (Рис.1). Количество макрофагов и клеток Пирогова-Лангханса зависело от выраженности иммунной депрессии, с исчезновением последних в воспалительном инфильтрате. Такие специфические воспалительные изменения чаще выявлялись у лиц, которые отказывались или нарушали режимы приема АРВТ и ПТП, умерших от милиарных форм туберкулёза с множественными локализациями и/или диссеминированными процессами в легких с одной уточнённой локализацией в печени на фоне иммунной анергии с резким снижением CD 4+ лимфоцитов медиана составила 51,8 клеток/мкл, медиана количества CD 8+ лимфоцитов – 598,1 клеток/мкл, медиана иммунорегуляторного индекса – 0,09, и высокой вирусной нагрузкой, уровень ВН по медиане составил 308545 РНК HIV кл/мл. Хотелось бы отметить, что параметры, характеризующие иммунный статус были выше у умерших лиц со специфическим поражением печени, которые принимали АРВТ в сочетании с ПТП: CD 4+ медиана составила 96,4 клеток/мкл, медиана количества CD 8+ лимфоцитов – 492,4 клеток/мкл, медиана иммунорегуляторного индекса – 0,20, а также наблюдалась более низкая вирусная нагрузка от 68000 до неопределяемой. Явления микроциркуляторных расстройств в виде венозного полнокровия с расширением центральных вен и синусоидных капилляров обнаруживались в 71% случаев (n=93). Также на структурном уровне можно отметить расширение перисинусоидальных пространств Диссе вследствие отека и диапедеза эритроцитов, там же обнаруживались гипертрофированные клетки Купфера, количество которых было снижено, что возможно связано с иммунодефицитом. Кроме того, наблюдались явления внутripеченочного холестаза с признаками обструкции жёлчных ходов и формирования «жёлчных озёр» с фиброзом. Дистрофические изменения гепатоцитов выявлялись в 100% случаев (Рис. 2.). Картина жировой дистрофии гепатоцитов выявлялась в 78% случаев (n=103), что на светооптическом уровне при окраске гематоксилином и эозином проявлялось в виде множества пустот различных размеров в гепатоцитах со смещением ядра/ядер на периферию в некоторых случаях с необратимыми процессами в виде некрозов гепатоцитов, нередко такие изменения сочетались с фиброзом портальных трактов различной выраженности в 38% случаев (n=50), с их инфильтрацией мононуклеарами и перестройкой с нарушением дольковой архитектоники. Инфильтративные изменения были наиболее выражены по ходу септ, но также имел место их выход за пределы соединительной ткани. В нескольких случаях в гепатоцитах обнаруживали гиалиново-

капельную дистрофию, включения в виде телец Маллори, с наличием пограничных некрозов и большого количества плазматических клеток. Гидропическая дистрофия гепатоцитов обнаруживалась в 49% случаев (n=65), участки пораженного органа располагались мозаикой в виде очагов, клетки печени были гипертрофированы, отечны, в их цитоплазме выявлялись вакуоли, ядро/ядра, как правило, смещались на периферию, не редко наблюдали изменения в виде кариопикноза и кариолизиса с образованием «пустой» цитоплазмы, как признак тотального колликвационного некроза. Кроме того, в наблюдения попали 16% случаев (n=21) с формирующимися микроабсцессами, которые характеризовались участками фибриноидного набухания стенок артериол, пролиферацией эндотелия, нейтрофильной инфильтрацией и фибриноидными некрозами, которые в 100% случаев обнаружены у инъекционных наркостребителей, выявлялись очаги резко выраженной гиперплазии и атипии эпителия междольковых желчных протоков и холангиол с признаками внутридолькового холестаза в 1% случаев (n=1).

Неспецифические изменения характеризовались также наличием мононуклеарных агрегатов в части портальных трактов, разрушением перипортальной пластинки, выявлением отдельных некрвоспалительных фокусов в дольках в виде умеренно выраженных ступенчатых некрозов, захватывающих менее чем 50% периметра большинства портальных трактов.

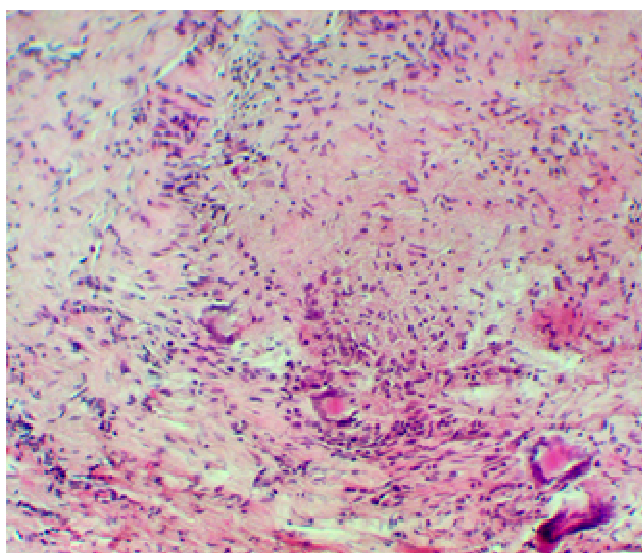


Рис.1. Эпителиодно-клеточная гранулема с казеозным некрозом и клетками Пирогова-Лангханса. Небольшое количество малых лимфоцитов. Дистрофия гепатоцитов. Больной Л., 27 лет, ВИЧ/ТБ  
Окр. Гематоксилин-эозин. Ув. x 100.

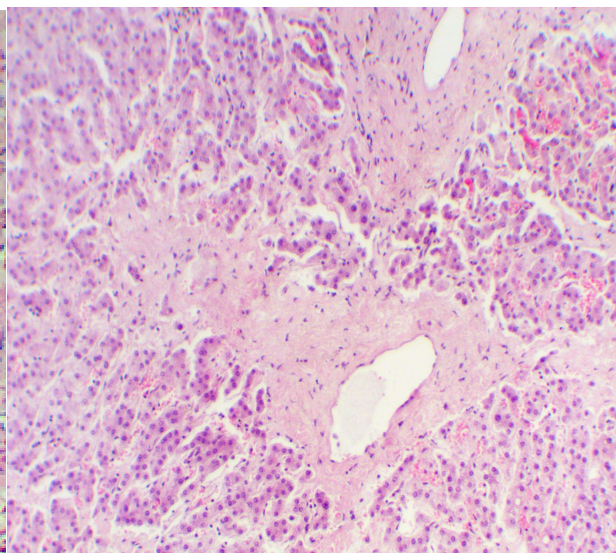


Рис. 2. Выраженный фиброз портальных трактов с лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией. Дистрофия гепатоцитов. Больной Ц., 23 года (героиновая) зависимость.  
Окр. Гематоксилин-эозин. Ув. x 100.

Таким образом, морфологическая картина повреждений печени при ко-инфекции ВИЧ/ТБ характеризовалась специфическими туберкулёзными гранулематозными реакциями в 30% с макрофагальным компонентом с единичными или без клеток Пирогова – Лангханса, редко с формированием казеозного некроза. Причина таких изменений гематогенная диссеминация микобактерий туберкулёза при отсутствии адекватной Т-клеточной иммунной защиты в результате цитотоксического действия ВИЧ на CD 4+ Т-лимфоциты (медиана ВН составила 308545 РНК HIV<sub>кл/мл</sub>), а также в результате дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, влияющих на макрофагальную активность через Th-1 и Th-2 лимфоциты с активацией апоптоза [5]. ВИЧ, блокирует экспрессию ИЛ-2 рецепторов на Т-лимфоцитах, что обуславливает угнетение клеточного иммунного ответа на МБТ, кроме того, необходимо учитывать роль макрофагов, которые не подвержены цитопатическим эффектам ВИЧ, но являются резервуаром, как вируса, так и микобактерий туберкулёза, обеспечивая доступ возбудителей через кровяные и тканевые барьеры, что, возможно, провоцирует генерализацию туберкулёза экстрапульмонарно гематогенным путем [5,9].

Различные виды дистрофических изменений гепатоцитов выявлялись в 100% случаев, не редко имели смешанный характер, сочетались с очаговыми некротическими изменениями, с различным по выраженности фиброзом портальных трактов в 38% вплоть до цирроза. Отмечалось развитие продуктивных васкулитов на фоне нарушений кровообращения и дистрофических изменений в эндотелии сосудов в виде фибриноидного набухания стенок артериол, которое заканчивалось фибриноидным некрозом и образованием микроабсцессов в печени в 16% случаев. По-видимому, выше указанные неспецифические изменения могут быть связаны с различными токсическими воздействиями на клетки печени и сосуды, с нарушениями обмена веществ, которые клинически сопровождалась повышением в крови уровней триглицеридов, холестерина и глюкозы с развитием липодистрофии у ВИЧ-инфицированных на поздних стадиях при наркотической зависимости [7,11,12,13].

Факторами риска повреждения печени считается хронический приём психоактивных веществ, в том числе алкоголя [11,12]. В нашем исследовании четко прослеживается роль алкоголя в повреждении печени, включая в себя стадийный процесс: стеатоз, гепатит, цирроз, что морфологически подтверждается наличием баллонной и жировой дистрофией с центролобулярными некрозами, нарушениями микроциркуляции, воспалительной реакцией с нейтрофильной инфильтрацией, фиброзом портальных трактов различной выраженности и отложениями алкогольного гиалина – телец Маллори [10]. Кроме того, токсическое действие на печень характерно для большинства ВААРТ и ПТП [13]. Гепатоксическое действие обусловлено прямыми токсическими эффектами препаратов, иммуноаллергическими и

дисметаболическими реакциями. Кроме того, выделяют идиосинкразические гепатопатии, которые развиваются только у «восприимчивых» пациентов, а также в результате воздействия факторов окружающей среды. Механизмы таких воздействий связаны с метаболизмом ферментов детоксикации ксенобиотиков [12]. Суперсемейства цитохрома - P450, могут трансформироваться в токсические формы, например, N-ацетил-p-бензохинонеимин под воздействием алкоголя, а также ферменты N-ацетил трансферазы - NAT2 с их генным полиморфизмом в результате мутаций у разных больных могут приводить к повреждению клеточных структур гепатоцитов в результате снижения скорости ацетилирования в организме с задержкой элиминации лекарственных веществ [12]. ПТП проявляют выраженную гепатотоксичность. Изониазид, препарат I ряда и назначается при ВИЧ/ТБ ко-инфекции, даже в случаях с широкой лекарственной устойчивостью, в первые месяцы лечения острый гепатоцеллюлярный некроз обнаруживается у 20% больных туберкулёзом, а длительное применение ПТП без гепатопротективной поддержки может привести к циррозу печени [11]. В диссертационной работе Меркулова С. А. «Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулёзом легких: оптимизация лечения и профилактики» установлено, что при развитии лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии наблюдается стойкий дисбаланс Т-клеточного иммунитета с гипосупрессией CD3, CD4, CD16, с повышением уровня цитотоксических Т-лимфоцитов CD8 и значимым снижением иммунорегуляторного индекса, выраженными нарушениями цитокиновой регуляции с достоверной гиперпродукцией ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и ИЛ-6, коррелирующей со степенью выраженности повреждения печени. Похожие, но более выраженные изменения, Т-клеточного звена иммунитета с инверсией клеточного соотношения, обнаружены нами у умерших больных прижизненно, что сопровождалось выше представленными морфологическими изменениями в печени, продемонстрированными на аутопсийном материале при ко-инфекции ВИЧ/ТБ.

### **Заключение**

Таким образом, при исследовании печени лиц, умерших от ВИЧ/ТБ ко-инфекции, морфологически выявлены специфические туберкулёзные изменения в 30% случаев, что характеризовалось милиарной диссеминацией в капсуле и/или в паренхиме в виде просовидных диффузных бугорков. На светооптическом обнаруживались множественные эпителиоидно-клеточные формирующиеся гранулемы без казеозного некроза с макрофагальным компонентом, реже с участием гигантских клеток Пирогова-Лангханса, со слабо выраженной перифокальной лимфоидной инфильтрацией и умеренной экссудативной реакцией. Количество макрофагов и клеток Пирогова-Лангханса в воспалительном фокусе, зависело от выраженности иммунной депрессии, что по лабораторным данным

характеризовалось значительным снижением CD 4+ лимфоцитов и CD 8+ клеток с резкой инверсией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и высокой вирусной нагрузкой. Различные виды дистрофических изменений гепатоцитов выявлялись в 100% случаев, не редко имели смешанный характер, сочетались с очаговыми некротическими изменениями, с различным по выраженности фиброзом портальных трактов в 38%, а также отмечалось развитие продуктивных васкулитов на фоне нарушений кровообращения с фибриноидным некрозом стенок артериол и образованием микроабсцессов в печени в 16% случаев, что обусловлено прижизненными полиэтиологическими факторами: экзогенного характера - хронический прием алкоголя, наркотиков, химиопрепаратов; эндогенного характера нарушение иммунорегуляции с цитокиновой дискордантностью.

### Список литературы

1. Быхалов Л.С., Седова Н.Н., Деларю В.В., Богомолова Н.В. и др. Причины смерти и патоморфологическая характеристика органов при туберкулёзе, ассоциированном с ВИЧ-инфекцией // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3. – С. 64-68.
2. Быхалов Л.С., Смирнов А.В., Козырев О.А., Морозова Н.А., Джура П.И. Медико-социальные факторы, эпидемиологические и клинико-морфологические особенности ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз на примере Волгоградской области // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – № 1 [электронный журнал].
3. Быхалов Л.С., Деларю В.В., Быхалова Ю.А., Ибраимова Д.И. Эпидемиологические, медико-социальные и психологические аспекты ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз в Волгоградской области по материалам социологического исследования // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5; URL: [www.science-education.ru/119-14956](http://www.science-education.ru/119-14956) (дата обращения: 03.11.2014).
4. Быхалов Л.С., Смирнов А.В. Клинико-морфологическая характеристика, медико-социальные параметры лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 28-30.
5. Быхалов Л.С., Смирнов А.В. Патоморфологические изменения в легких при туберкулёзе на разных стадиях ВИЧ-инфекции // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 2. – С. 27-30.
6. Быхалов Л.С., Смирнов А.В. Морфологическая характеристика легких у лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом на фоне алкогольной зависимости // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. - № 5. - С. 68-70.

7. Быхалов Л.С. Характеристика патоморфологических изменений в легких у умерших лиц при ко-инфекции ВИЧ/Туберкулёз на фоне инъекционной наркомании // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 7–5. – С. 916-920.
8. Быхалов Л.С. Медико-социальная характеристика умерших от туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией // *Сибирский медицинский журнал*. - 2013 - №8. – С.94-97.
9. Быхалов Л.С. Индуцированный патоморфоз туберкулёза при ВИЧ-инфекции // *Морфология*. – 2014 – С. 39.
10. Ерохин Ю.А. Патологическая анатомия алкогольной болезни: Автореф. дис. док. мед. наук. - Москва – 2009 – С. 28
11. Меркулов С. А. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулёзом легких: оптимизация лечения и профилактики: дис. канд. мед. наук. – Волгоград – 2014 – С. 158-159.
12. Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Кетлинская О.С., Петров А.Ю., Комиссаров С.Н., Кремень Н.В., Александрова Л.Н., Суханов Д.С., Ледванов М.Ю., Стукова Н.Ю., Козько В.М., Бондарь А.Е Вирусные гепатиты. Современные аспекты терапии и фармакоэкономики. Пособие для врачей // Издательство "Академия Естествознания" - 2008.
13. Awodele O, Agbaje EO, Adesina EA, Akintonwa A. Hepatoprotective role of neutrosecR on hepatic damage induced by combination of zidovudine and combined anti-tuberculous agents in rats // *The Tokai journal of experimental and clinical medicine*. - 2011 Jul 20;36(2):31-6

**Рецензенты:**

Ермилов В.В., д.м.н., профессор кафедры судебной медицины Волгоградского Государственного медицинского университета, г. Волгоград;

Смирнов А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Волгоградского Государственного медицинского университета, г. Волгоград.