

## **ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ: ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ У ПАЦИЕНТОВ, НЕ ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ. ПРИЧИНЫ СМЕРТИ**

**Привалихина А.В., Спицын П.С., Архипов Д.О., Рутковский В.С., Винжега Д.Ю.,  
Лепилов А.В., Гервальд В.Я., Пашков А.Ю.**

*ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, e-mail: vitalgerdt14@yandex.ru*

Проблема ВИЧ-инфекции более 25 лет остается актуальной для мирового сообщества, масштабы распространения иммунодефицита человека приобрели глобальный характер и стали реальной угрозой для социально-экономического развития большинства стран мира. В настоящее время эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции остается напряженной – продолжается распространение данной инфекции среди населения России. Основной причиной смерти ВИЧ-инфицированных лиц остается туберкулез, диагностика которого до сих пор остается затрудненной. В Алтайском крае на начало января 2016 года зарегистрировано 22 349 случаев ВИЧ-инфекции. Проживает на территории края – 17 480 человек, пораженность на 100 тыс. населения составила – 728,7 человек, что на 17% ниже, чем в Сибирском федеральном округе (828,4 на 100 тыс. населения). По уровню пораженности ВИЧ-инфекцией из 12 территорий Сибирского федерального округа Алтайский край занимает 4-е рейтинговое место. При сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции стали преобладать генерализованные формы заболевания с нетипичной микроскопической картиной с выраженными некротическими изменениями, обилием возбудителя в данных очагах, отсутствием эпителиоидных и гигантских клеток. Отмечено укрупнение очагов казеозного некроза (площадь его составила –  $350 \pm 36,7$  и  $210,4 \pm 12,2$  мкм<sup>2</sup>,  $p=0,000$ ; вал клеток воспалительного инфильтрата был меньше, чем в группе без ВИЧ-инфекции, и составил –  $41,5 \pm 5,3$  мкм против  $67,1 \pm 11,2$  мкм).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, туберкулез, патоморфология.

## **HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS: FEATURES MORPHOLOGICAL PATTERN IN PATIENTS WHO DID NOT RECEIVE ANTIVIRAL THERAPY. CAUSE OF DEATH**

**Privalihina A.V., Spitsyn P.S., Arhipov D.O., Rutkovskiy V.S., Vinzhega D.Ju.,  
Lepilov A.V., Gervald V.Ja., Pashkov A.Ju.**

*Altai State Medical University, Barnaul, e-mail: vitalgerdt14@yandex.ru*

The problem of HIV-infection over 25 years remains relevant for the world community, the prevalence of human immunodeficiency acquired a global character and become a real threat to social and economic development in most countries of the world. At present, the epidemic situation of HIV-infection remains tense – continued spread of the infection among the Russian population. The main cause of death among HIV-infected individuals remains tuberculosis diagnosis which is still hindered. In the Altai region at the beginning of January 2016 recorded 22,349 cases of HIV-infection. Resident in the Territory – 17480 persons, prevalence per 100 thousand population was – 728.7 people, which is 17% lower than in the Siberian Federal District (828.4 per 100 thousand people). The level of HIV-infection from 12 areas of the Siberian Federal District, Altai region takes the 4th place rating. Marked enlargement of foci of caseous necrosis (area it was -  $350 \pm 36.7$  mm<sup>2</sup> and  $210,4 \pm 12,2$  mm<sup>2</sup>,  $p = 0.000$ ; cell shaft inflammatory infiltrate was less than in the group without HIV-infection, and amounted to -  $41, 5 \pm 5,3$  mm against  $67,1 \pm 11,2$  microns). With the combination of TB and HIV-infection began to dominate the generalized form of the disease with atypical microscopic picture with severe necrotic changes, the abundance of the pathogen in these foci, the absence of epithelioid and giant cells.

Keywords: HIV-infection, AIDS, tuberculosis, morbid anatomy.

Проблема ВИЧ-инфекции более 25 лет остается актуальной для мирового сообщества, масштабы распространения иммунодефицита человека приобрели глобальный характер и стали реальной угрозой для социально-экономического развития большинства стран мира. Всемирная организация здравоохранения указывает, что в мире более 34 млн человек

страдают этой инфекцией и уже более 2,5 млн умерло от ВИЧ-ассоциированных заболеваний [7]. В России в настоящее время эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции остается напряженной – продолжается распространение данной инфекции среди населения России: 463 случая на 100 тыс. населения; получается, что один из 216 жителей является носителем вируса иммунодефицита [5]. На начало января 2016 г. в Алтайском крае зарегистрировано 22 349 случаев ВИЧ-инфекции. Проживает на территории края – 17 480 чел., пораженность на 100 тыс. населения – 728,7, что на 17% ниже, чем в Сибирском федеральном округе (828,4 на 100 тыс. населения). По уровню пораженности ВИЧ-инфекцией, из 12 территорий СФО, Алтайский край занимает 4-е рейтинговое место [1].

При этом растет и количество смертей от ВИЧ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваний [9]. ВИЧ-инфекция на стадии вторичных заболеваний 4 (А, Б, В) резко увеличивает риск развития туберкулезного процесса. Активный туберкулез может развиваться на любой из стадий ВИЧ-инфекции и имеет множество клинико-рентгенологических, морфологических особенностей, которые зависят от выраженности иммунодефицита. Значительная распространенность ВИЧ-инфекции в сочетании с туберкулезом, частота развития и тяжесть осложнений при двойной инфекции определили ее как социально значимое заболевание, приводящее к инвалидизации, снижению качества жизни и высокой смертности, что требует мультифакторного анализа и подхода в контексте этой проблемы. Остаются мало изученными причины смерти и особенности морфологических изменений в органах при туберкулезе на фоне ВИЧ-инфекции с учетом медико-социальных параметров [7].

Одной из основной причиной смерти ВИЧ-инфицированных лиц остается туберкулез, осложняющий течение ВИЧ-инфекции [7; 9], диагностика которого при таком сочетании до сих пор остается затрудненной [2; 6]. ВИЧ-инфекция на стадии вторичных заболеваний в IV стадию (А, Б, В) значительно увеличивает количество форм активного туберкулеза у таких пациентов. По данным российских и зарубежных авторов, доля больных туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных достигает 75% [7; 10].

Следует отметить, что наряду с количественными изменениями в структуре аутопсий умерших от туберкулеза произошли и качественные изменения. Стали преобладать генерализованные формы заболевания с нетипичной микроскопической картиной и преимущественно альтеративным характером воспаления в туберкулезных очагах, отсутствием эпителиоидных и гигантских клеток, сомнительными, а зачастую отрицательными результатами окрашивания по Циль-Нильсену при выявлении кислотоустойчивых бактерий на срезах. Появление и доминирование данных атипичных форм туберкулеза связывают с увеличением числа больных с иммунодефицитными

состояниями на фоне наркомании и ВИЧ-инфекции, которые сопровождаются резким снижением уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, играющих важную роль в механизме противотуберкулезной защиты [8].

Все это позволяет нам вынести туберкулез, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, в группу довольно значимых социальных заболеваний, которые, несмотря на довольно обширное освещение в научных трудах как в отечественной, так и в зарубежной литературе, требуют более комплексного анализа и подхода для правильного понимания истинных причин смертности в данной группе пациентов.

**Цель исследования** – изучить особенности морфологической картины ВИЧ-ассоциированного туберкулеза у пациентов, не получающих противовирусную терапию, с определением основных причин смерти у данной категории лиц.

**Материалы и методы исследования.** Было изучено 20 случаев протоколов вскрытия ВИЧ-инфицированных с клиникой туберкулеза, по той или иной причине не получающих противовирусную терапию (в большинстве случаев отказ самих больных), и 20 больных с туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Критериями включения в исследование были: ВИЧ-инфекция с положительным иммуноблотом и подтвержденный туберкулез методами морфологического и гистологического исследования. В I группу вошли больные ВИЧ-ассоциированные с туберкулезом, среди которых мужчины составили 12 (60%) человек, а женщины 8 (40%) человек. Средний возраст среди мужчин – 32±5 лет, среди женщин 36±4 года. Все умершие были жители города. Среди них 15 (0,75%) умерших последние несколько месяцев не употребляли наркотики, оставшиеся утверждали, что не принимали наркотики в течение 1-2 лет. В группу II вошли больные с туберкулезом без ВИЧ-инфекции (ограниченные формы). Средний возраст в этой группе составил 51±6 лет, мужчин было 11 (55%) человек, женщин – 9 (45%).

При анализе клинико-морфологических особенностей в исследовании учитывали возраст, пол умерших и количество клеток CD4<sup>+</sup>/мкл. При этом все умершие имели IV Б – IV В и V стадию ВИЧ-инфекции, согласно классификации, утвержденной Приказом МЗ СР РФ № 166 от 17 марта 2006 года, с количеством клеток CD4<sup>+</sup> 100-200/мкл и менее 100 клеток/мкл. У всех умерших в анамнезе имелся факт употребления инъекционных наркотических средств.

При изучении микроскопической картины стеклопрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином и методом по Циль-Нильсену, для морфометрического анализа применяли программу UTHSCSA Image Tool 3.0 (разработанную в University of the Texas Health Science Center of San Antonio, Texas, USA, 2007 и свободно доступную в Интернете). С

каждого случая делали по 10 снимков. Определяли площадь казеозного некроза в туберкулезных очагах, а также толщину лимфоцитарно-макрофагального вала клеток.

Статистические расчеты проводили автоматизировано в статистическом пакете прикладных программ Stat Soft STATISTICA, 6.0. Предварительно определяли характер распределения данных: соответствие или несоответствие полученных данных нормальному распределению. Для проверки на нормальность распределения применяли следующий статистический критерий: W-тест Шапиро-Уилкса для малых выборок (если  $p \leq 0,05$ , то гипотеза о нормальности распределения отклоняется) и тест Колмогорова-Смирнова для больших выборок. Вычисляли значение средних величин ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Если данные соответствовали нормальному распределению данных, применяли параметрический критерий для сравнения двух выборок – t-критерий Стьюдента для независимых выборок. При отсутствии нормального распределения данных применяли непараметрические критерии для сравнения двух независимых выборок – U-критерий Манна-Уитни. Значимость между средними величинами и независимыми переменными считали статистически достоверной, если значение «р» было менее или равно 0,05 – 95%-ный уровень безошибочного суждения. Определяли коэффициент корреляции Пирсона.

#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

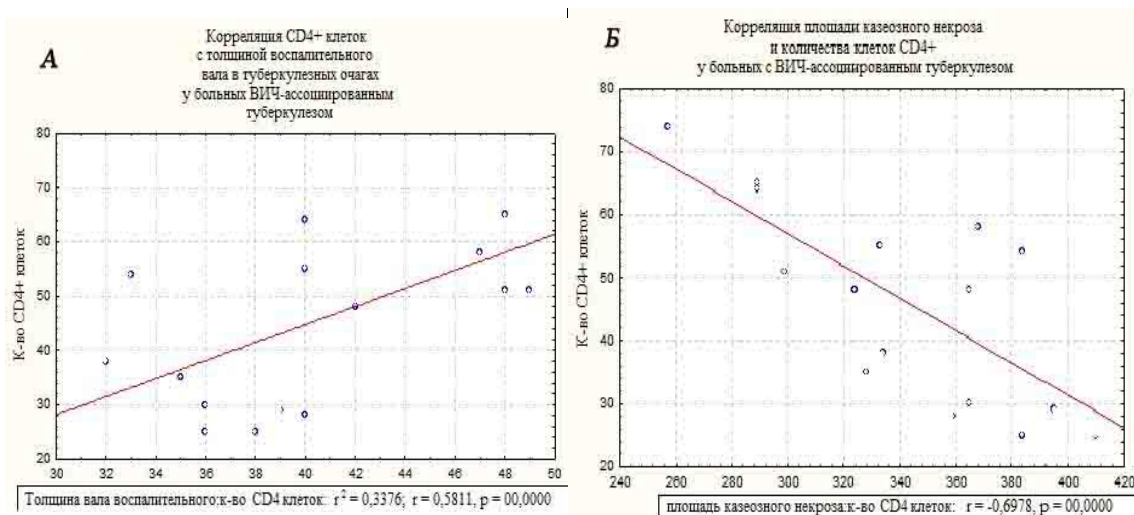
У всех умерших в I группе было отмечено снижение массы тела: у 17 (85%) резко выраженная кахексия с соответствующими морфологическими проявлениями в виде «бурой атрофии миокарда, печени, скелетных мышц». Индекс массы тела (ИМТ) составил ниже  $14 \text{ кг/м}^2$  ( $13 \pm 0,2 \text{ кг/м}^2$ ), в группе II ИМТ варьировал в средних пределах от 16 до  $22 \text{ кг/м}^2$ , среднее значение  $18,3 \pm 0,3 \text{ кг/м}^2$ . Количество  $\text{CD4}^+$  у исследуемых было ниже 100 /мкл, среднее значение составило  $50,6 \pm 14,3$ /мкл.

В I группе встречался генерализованный туберкулез с поражением головного мозга, лимфатических узлов, легких, почек, селезенки, печени, а также диссеминированные и милиарные формы туберкулеза, казеозная пневмония 1 (5%). В патологический процесс при туберкулезе были вовлечены следующие органы: двусторонние поражения легких – 20 (100%), печень – 9 (45%), селезенка – 12 (60%), мозг – 7 (35%), позвоночник – 2 (10%), миокард – 7 (35%). Генерализованные формы туберкулеза сопровождалась выраженной интоксикацией, что нашло отражение в увеличении печени и селезенки. Масса печени была зафиксирована в пределах средних цифр –  $3200 \pm 140$  г, желтого цвета с поверхности с субкапсулярными бугорками серо-белого цвета по 2 мм. На разрезе гладкая, имеет сальный блеск, при микроскопировании отмечена диффузная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Масса селезенки достигала 720 г, среднее значение составило –  $520 \pm 50$  г, дрябловатой консистенции, капсула слабой напряженности. Субкапсулярно и на разрезе

определяются мелкие очаги (бугорки) белесого цвета по 1-2 мм, в 5 (10%) случаях отмечено их слияние до 1 см. При гистологическом исследовании отмечена атрофия лимфоидных фолликулов, гемосидероз, утолщение и склероз синусов.

Во II группе у 11 (55%) человек были выявлены милиарные и диссеминированные формы туберкулеза, у 9 (45%) человек процесс был локализован только в легких с одной стороны, не затрагивая другие органы. Селезенка в процесс не вовлекалась, а печень в 12 (60%) случаях была увеличена –  $2500 \pm 85$  г. Морфологическая картина туберкулеза во II группе была классической, с типичными формами течения туберкулезной инфекции. В туберкулезных очагах выявлены типичное продуктивное воспаление и типичные клеточные реакции. Площадь казеозного некроза в определяемых туберкулезных очагах составила  $210,4 \pm 12,2$  мкм<sup>2</sup>, толщина вала клеточной популяции на периферии казеозного некроза составила  $67,1 \pm 11,2$  мкм, среди клеток определялись в большом количестве эпителиоидные клетки и классические клетки Пирогова-Лангханса.

В морфологической картине I группы преобладали распространенные формы туберкулеза легких, милиарные и диссеминированные формы, с поражением других внутренних органов. Отмечены обширные очаги казеозного некроза, не отграниченные коллагеном, размером до 1 см, со снижением количества эпителиоидных клеток и клеток Пирогова-Лангханса, экссудативным компонентом, диссеминацией процесса и генерализованными формами. Площадь казеозного некроза широко варьировала от 257 до 410 мкм<sup>2</sup>, средняя площадь составила –  $350 \pm 36,7$  мкм<sup>2</sup>, вал клеток был меньше и составил 32-49 мкм в среднем –  $41,5 \pm 5,3$  мкм. Во многих очагах (легкие, печень, селезенка) преобладали экссудативные реакции с лейкоцитарной инфильтрацией в центре казеозного некроза, что свойственно ВИЧ-ассоциированному туберкулезу при многих других исследованиях [8]. Гигантские клетки были единичные, мелких размеров и с наименьшим количеством ядер в клетке, их малым диаметром. Эпителиоидные клетки были также единичными, в очагах выявлено большое количество микобактерий туберкулеза, что совпадает с данными ряда других исследователей [9]. Корреляционный анализ выявил взаимосвязь между клетками CD4<sup>+</sup> и толщиной клеточного вала в туберкулезных очагах в группе I –  $r=0,58$ ,  $p=0,0000$ . Корреляция CD4<sup>+</sup> клеток с площадью некроза казеозного –  $r=-0,7$ ,  $p=0,0000$  (рисунок). На течение заболевания неблагоприятное влияние оказывает нерегулярное лечение, а порой и полный отказ от противовирусной терапии, а при сочетании с туберкулезом прием до 5 препаратов приводит к более тяжелому токсическому повреждению печени, что неблагоприятно сказывается на течении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза [3].



*Корреляционные взаимосвязи CD4<sup>+</sup>-клеток и толщины воспалительного вала в очагах казеозного некроза (А), и с площадью казеозного некроза (Б) у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом*

В терминальной стадии также отмечены диссеминированные и генерализованные формы туберкулеза. Встречаются очаги различных размеров, от милиарных до 1 см. Поражения легких носят двусторонний характер, плевра тусклая, иногда с фибрином, спайки между листками междолевой плевры, висцеральной и костальной плевры. Микроскопически отмечена многочисленность фокусов казеозного некроза с поражением мелких бронхов и бронхиол.

По мере прогрессирования иммунодефицита на стадиях IVБ-В преобладают альтеративно-экссудативные изменения над продуктивными. В терминальной стадии - только альтерация с экссудацией, нередко с экссудацией по типу гнойного воспаления в центре некротических очагов.

Теоретическое обоснование содержания лимфоцитов и их участия в дифференцировке клеток в туберкулезных очагах и выраженность продуктивных реакций, возможно, связано с тотальной иммунной анергией и дисбалансом между Th1 и Th2 лимфоцитами, которые не способны активировать клетки моноцитарного ряда в очаге воспаления и обеспечить нужную продуктивную тканевую реакцию с формированием гранулем и фиброза. Все эти клеточные реакции рассматриваются как проявление гиперчувствительности немедленного типа с потерей биологического смысла реакции гиперчувствительности замедленного типа, что связано с иммуносупрессией и лимфогенной диссеминацией микобактерий туберкулеза по типу туберкулезного сепсиса Ландузи [4].

В большинстве наших наблюдений диагностика ВИЧ-инфекции была только посмертной со скудным анамнезом болезни и жизни, что не позволяло в полной и должной мере оценить и выявить основные и непосредственные причины смерти с большой долей

вероятности. Эти трудности свойственны многим другим специалистам, занимающимся проблемой ВИЧ-инфекции, ассоциированной с туберкулезом. Причины смерти в I группе – это, как правило, туберкулез генерализованный или диссеминированный с его интоксикационными проявлениями в виде глубоких дистрофических изменений во внутренних органах, отеком легких. В некоторых случаях доминировали признаки сердечной и легочно-сердечной недостаточности, отека мозга (при менингоэнцефалите). Непосредственная причина смерти у ВИЧ-инфицированных с туберкулезом в стадии IV Б-В и V – это генерализованные и диссеминированные формы туберкулеза, основная причина смерти – ВИЧ-инфекция, подвергающаяся кодированию по МКБ-10. При определении основной и непосредственной причины смерти при стадии менее IVA – это, как правило, туберкулез, кодируемый по МКБ-10. У всех умерших этой группы было диагностировано второе конкурирующее заболевание – гепатит С, а у 9 (45%) была диагностирована двусторонняя бактериальная полисегментарная пневмония.

**Заключение.** ВИЧ-ассоциированный туберкулез характеризуется атипичной морфологической картиной с преобладанием альтеративно-экссудативных тканевых реакций над продуктивными, склонностью к генерализации и диссеминации туберкулезного процесса с преобладанием его среди мужчин трудоспособного возраста. На данный процесс оказывают влияние отсутствие, отказ или нерегулярный прием противовирусных препаратов, а также наличие конкурирующего заболевания в виде гепатита С. Снижение содержания количества CD4+ клеток находит свое отражение в полном отсутствии и снижении степени выраженности продуктивных тканевых реакций.

### Список литературы

1. Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДОМ и инфекционными заболеваниями [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.alt aids.alt.ru/statistica/star.php> (дата обращения: 07.11.2016).
2. Бабаева И.Ю. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в новых эпидемиологических условиях : автореф. дис. ... док. мед. наук. – М., 2007. – 45 с.
3. Быхалов Л.С. Медико-социальная характеристика умерших от туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 8. - С. 94-97.
4. Быхалов Л.С. Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе на разных стадиях ВИЧ-инфекции / Л.С. Быхалов, А.В. Смирнов // Вестник ВолгГМУ. – 2014. – № 2 (50). – С. 27-31.

5. Быхалов Л.С. Эпидемиологические, медико-социальные и психологические аспекты ко-инфекции ВИЧ/туберкулез в Волгоградской области по материалам социологического исследования / Л.С. Быхалов, В.В. Деларю, Ю.А. Быхалова, Д.И. Ибрагимова // Медицина и здравоохранение. – 2014. – № 5. – С. 1-8.
6. Зимина В.Н. Совершенствование диагностики и эффективности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии : автореф. дис. ... док. мед. наук. – М., 2012. – 46 с.
7. Причины смерти и патоморфологическая характеристика органов при туберкулезе, ассоциированном с ВИЧ-инфекцией / Л.С. Быхалов, Н.Н. Седова, В.В. Деларно, Н.В. Богомолова и др. // Вестник ВолгГМУ. – 2013. – № 3 (47). – С. 64-68.
8. Свистунов В.В. Туберкулез: этиология и характеристика форм структурных изменений, вызванных различными генотипами бактерий // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 7. – С. 114-117.
9. Цинзерлинг В.А. Важнейшие проблемы морфологической диагностики при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2009. – Т. 1. - № 2. – С. 31-37.
10. The rise and fall of tuberculosis in Malawi: associations with HIV infection and antiretroviral therapy / Henry Kanyerere, Anthony D. Harries, Katie Tayler-Smith et al. // ТМН. – 2016. – Vol. 21 (1). – P. 101–107.