

ПАТОМОРФОЗ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЁЗА НА ПРИМЕРЕ ТУБЕРКУЛОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Быхалов Л.С.¹, Туманов В.П.², Соснин Д.С.¹, Ибраимова Д.И.¹, Зелимханов Ш.Р.¹,
Баймурзаева Г.К.¹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, e-mail: lsbyhalov@volgmed.ru;

²ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: rsmu@rsmu.ru

В представленном случае демонстрируется патоморфоз туберкулёза при ВИЧ-инфекции под воздействием различных факторов: биологических и медико-социальных, в результате нерегулярного приёма препаратов и аддиктивного поведения больного. В медико-социальном наблюдении отмечено, что пациентка отказывалась от приема АРВТ, в результате чего иммунологическими и вирусологическими клинико-лабораторными данными подтверждено прогрессирование ВИЧ-инфекции со снижением CD4 лимфоцитов и ростом вирусной нагрузки. Кроме того, дезадаптивное поведение больной в виде употребления алкоголя не позволило провести комплаенс-контроль приема противотуберкулёзных препаратов в амбулаторных условиях. В патоморфологическом наблюдении констатировано прогрессирование туберкулёза на фоне ВИЧ-инфекции. В легких отмечена двухсторонняя локализация патологических образований. Макроскопически определялись отграниченные очаги с полостями деструкции, а также милиарные узелки. Микроскопически обнаруживался казеозный некроз без признаков продуктивного воспаления. Туберкулома правой гемисферы мозжечка привела к выраженному отеку и набуханию головного мозга с дислокацией ствола, что и явилось непосредственной причиной смерти пациента. Гематогенная диссеминация и прогрессирование туберкулёза с поражением головного мозга при ко-инфекции ВИЧ/ТБ на фоне начала приёма АРВТ может рассматриваться как воспалительный синдром восстановления иммунной системы с «парадоксальным» туберкулёзом.

Ключевые слова: патоморфология, ВИЧ-инфекция, туберкулёз, воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС).

VARIABILITY OF HIV-ASSOCIATED TB IN THE EXAMPLE OF TUBERCULOMA BRAIN

Bykhalov L.S.¹, Tumanov V.P.², Sosnin D.S.¹, Ibraimova D.I.¹, Zelimkhanov S.R.¹,
Baymurzayeva G.K.¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: lsbyhalov@volgmed.ru;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, e-mail: rsmu@rsmu.ru

In the presented case, the pathomorphosis of tuberculosis in HIV infection is demonstrated under the influence of various factors: biological, medical and social as a result of irregular administration of drugs and addictive behavior of the patient. In medical and social observation, it was noted that the patient refused to take art, as a result of which immunological and virological clinical and laboratory data confirmed the progression of HIV infection with a decrease in CD4 lymphocytes and an increase in viral load. Furthermore the non-adaptive behavior of the patient in the form of alcohol consumption is not allowed to conduct compliance monitoring of the intake of anti-TB drugs in the outpatient setting. In pathomorphological observation, the progression of tuberculosis against the background of HIV infection was noted. In the lungs bilateral localization of pathological formations was noted. Was determined macroscopically demarcated lesions with cavities of destruction and miliary nodules. Microscopically were found cases no signs of productive inflammation. Tuberculosis of the right hemisphere of the cerebellum led to the expressed edema and swelling of the brain with a dislocation of the trunk, which was the direct cause of death of the patient. Hematogenous dissemination and progression of tuberculosis with brain damage in co-infection with HIV/TB against the background of the start of art can be considered as an inflammatory syndrome of restoration of the immune system with "paradoxical" tuberculosis.

Keywords: pathomorphology, HIV-infection, tuberculosis, IRIS.

Современное течение туберкулёза (ТБ) характеризуется широкой панорамой

клинических и патоморфологических форм [1; 2], что отражает патоморфоз ТБ в XXI веке [3; 4]. В наши дни патоморфозу ТБ способствуют множество факторов: биологические, экологические, эпидемиологические, медико-социальные, экономические и т.д. Особое значение придают биологическому фактору патоморфоза ТБ – ВИЧ-инфекции (ВИЧ) [5; 6]. Ко-инфекция ВИЧ и туберкулёз (ВИЧ/ТБ) поражает различные социальные слои населения, большую часть составляют социально дезадаптированные лица: без определенного места жительства, безработные, из мест лишения свободы, мигранты, страдающие алкогольной и наркотической зависимостью, в то же время они являются отягощенной группой по развитию сочетанной ко-инфекции ВИЧ/ТБ [7]. Достижение положительных результатов в лечении у дезадаптированных лиц затруднено из-за плохой приверженности как к противотуберкулезной терапии (ПТТ), так и к антиретровирусной (АРВТ). Неудачи в лечении у данной категории лиц приводят к психологическим проблемам, замыкая порочный круг, окончательно разрушая комплаентность в назначениях врача [8]. Кроме того, препараты при ПТТ и АРВТ являются очень токсичными для организма и вызывают массу побочных эффектов [9]. Одной из многих нерешенных задач в проблеме ВИЧ-ассоциированного туберкулёза является прогрессирование ТБ-процесса на фоне начала успешной антиретровирусной терапии – воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС) (*immune reconstitution inflammatory syndrome - IRIS*). Наиболее часто ВСВИС проявляется возникновением рецидивов или обострением туберкулеза на фоне АРВТ в первые 3-6 месяцев, несмотря на «положительную» возрастающую динамику восстановления CD4+ клеток и снижение вирусной нагрузки (ВН) в плазме, РНК ВИЧ, более чем на 1 log₁₀ копий/мл [10]. Если ВСВИС возник на фоне проводимой терапии ПТТ, то его называют «парадоксальным», если же ТБ возник впервые, то он является «выявляющимся или разоблачающим» синдромом восстановления иммунной системы, связанным с туберкулёзом. Частота встречаемости ВСВИС на фоне ВИЧ/ТБ ко-инфекции, по различным данным, составляет от 5 до 50% с возрастанием процента случаев при количестве CD4+ клеток < 200 кл/мкл в сочетании с высокой ВН до начала АРВТ. Кроме того, к факторам, предрасполагающим к развитию ВСВИС, относят врожденную предрасположенность и употребление психически активных веществ (ПАВ) [11].

Поражения центральной нервной системы (ЦНС) при ко-инфекции ВИЧ/ТБ остаются одними из наиболее трудно диагностируемых состояний, что объясняется чрезвычайным многообразием клинических и морфологических проявлений [12]. Клинические варианты течения сочетанных нозологий при поражении ЦНС разнообразны: от головной боли, когнитивных нарушений до развития неврологической симптоматики, что определяется морфологическими проявлениями на различных уровнях повреждения при ко-инфекции

ВИЧ/ТБ [13].

Туберкулома головного мозга является редкой патологией при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, клиническая и морфологическая картина зависит от стадии развития, может локализоваться в любом отделе ЦНС, а дифференциальный диагноз очень сложен в отношении опухолей, которые часто сопутствуют ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Работа выполнялась в два этапа, с проведением медико-социального патоморфологического наблюдения. Для реализации медико-социального наблюдения произведена выборка медицинской документации больной Ч. в ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер», ГКУЗ «Волгоградский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», в ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Волгоградской области». Патоморфологическое наблюдение осуществлялось в условиях ГБУЗ «Волгоградское областное патологоанатомическое бюро». Вскрытие проводили в ранние сроки после смерти больной (до 6 часов). Использовали макроскопическое описание и фотопротоколирование наблюдения. Образцы органов извлекали из трупа по общепринятым в патологической анатомии методикам, фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24-48 часов при комнатной температуре, обрабатывали по стандартной методике с дальнейшим обезвоживанием в батарее спиртов с изготовлением парафиновых блоков. Из парафиновых блоков были изготовлены гистологические срезы толщиной 3-5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, по Цилю-Нильсену. Гистологические препараты изучали на световом микроскопе CarlZeiss (Германия) с встроенной цифровой камерой.

Медико-социальное наблюдение

Пациентка Ч. 38 лет, по профессии кондитер, до болезни работала барменом, проживала в 3-комнатной квартире вместе с несовершеннолетней дочерью, сестрой и отцом пенсионером. Почувствовала себя плохо в декабре 2013 года: потеряла в массе более 10 кг, появился кашель и одышка. Лечилась самостоятельно, к врачам не обращалась. Резкое ухудшение состояния наступило в апреле 2014 года, нарастали симптомы интоксикации, появилась резкая слабость, недомогание, лихорадка до 40 °С, усилилась одышка и кашель. Каретой скорой медицинской помощи больная была доставлена в стационар, где при рентгенологическом исследовании был заподозрен туберкулёз легких. После консультации фтизиатра больную перевели в стационар противотуберкулёзного диспансера (ПТД) с диагнозом: диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе распада и обсеменения. При исследовании мокроты на микобактерии туберкулёза (МБТ) микроскопическим и методом посева 3-кратно обнаружены МБТ (+). В ОАК отмечались анемия, лимфопения легкой

степени, высокое СОЭ. Назначен I режим ПТТ. Больной был выполнен скрининг-тест для определения антител к ВИЧ, который впоследствии дал положительный результат. Больная была консультирована врачом-инфекционистом областного Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (ЦСПИД), установлен диагноз: ВИЧ-инфекция стадия IVБ, без приема АРВТ. При клинико-лабораторном исследовании выявлен лабораторный иммунодефицит со снижением количества CD4+ лимфоцитов до 224 кл/мкл и высокая вирусная нагрузка (ВН), больной был назначен курс АРВТ, от приема препаратов пациентка отказалась. ПТТ получала стационарно по апрель 2015 года, отмечалась положительная динамика в виде прекращения микобактериовыделения, с рассасыванием и уплотнением очагов в легких по данным рентген-исследований, затем продолжила амбулаторный курс ПТТ. В феврале 2015 года пациентка освидетельствована в специализированном по туберкулёзу бюро медико-социальной экспертизы, была установлена 2 группа инвалидности. С учётом низкого реабилитационного потенциала и сомнительного реабилитационного прогноза, больной была разработана индивидуальная программа реабилитации и абилитации инвалида (ИПРА) с рекомендациями начать прием АРВТ под контролем инфекциониста и продолжить лечение ТБ у фтизиатра, в сочетании с социальным сопровождением с учетом комплаенс-контроля. В декабре 2015 года с ухудшением общего состояния вновь госпитализирована в ПТД в тяжёлом состоянии, было начато лечение по III режиму ПТТ. В январе 2016 выявлена широкая лекарственная устойчивость МБТ с сохранением чувствительности к Ras, Cs, переведена на IV режим химиотерапии в интенсивной фазе. По настоянию врачебной комиссии ПТД, с учётом результатов клинико-лабораторных, иммунологических, вирусологических исследований, больная была консультирована инфекционистом ЦСПИД. У больной отмечено прогрессирование ВИЧ-инфекции: число CD4+ лимфоцитов снизилось до 58 кл/мкл с уменьшением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 до 0,09, выросла вирусная нагрузка до 454878 копий вируса. Больная начала прием АРВТ по схеме 3TC+ddI+EFV. Состояние больной улучшилось, но за постоянное нарушение больничного режима (самостоятельные уходы из стационара, прием алкоголя) в апреле 2016 года была выписана для амбулаторного долечивания. В июле 2016 года состояние больной ухудшилось, появились давящие головные боли, выраженная одышка, кашель, лихорадка до 38 °С. Больная госпитализирована в стационар ПТД, диагноз прежний, продолжала лечение по IV режиму ПТТ. В сентябре 2016 года при контроле лабораторных показателей иммунного статуса отмечено восстановление числа CD4+ до 204 кл/мкл со снижением ВН до <200 коп/мл. При консультации с инфекционистом была изменена схема приёма АРВТ на ZDV/3TC+, LPV/r. У больной выявлена неврологическая симптоматика в виде шаткости походки, нарастала

интенсивность головной боли, по поводу чего выполнено нативное МРТ-исследование и с контрастным усилением. Выявлено объёмное образование округлой формы, размером 27x24x24 мм (фронтальный, сагиттальный, вертикальный), гетерогенной структуры, изоинтенсивное в T1, гипоинтенсивное в T2 и Flair сигналах, с выраженным перифокальным отёком, локализующимся кпереди и медиально, с компрессией IV желудочка с четкими – нечеткими, неровными контурами. Из заключения: МР-картина соответствует объёмному образованию правой гемисферы мозжечка. Больная была проконсультирована нейрохирургом городской клинической больницы скорой медицинской помощи - показано хирургическое лечение. Пациентка от операции по поводу объёмного образования правой гемисферы мозжечка отказалась, продолжала лечение в стационаре ПТД. В декабре 2016 года переводилась для лечения в инфекционную больницу с диагнозом: ветряная оспа (varicella zoster). В январе 2017 года вновь поступила в стационар ПТД, состояние ухудшалось, прогрессировала мозговая симптоматика. В феврале 2017 года больная нуждалась в постоянном постороннем уходе и была признана инвалидом 1 группы. В марте 2017 года больная впала в кому, после чего наступила смерть.

Патоморфологическое наблюдение

При вскрытии черепной коробки отмечалось выраженное набухание и отёк головного мозга с дислокацией ствола в большое затылочное отверстие. Отмечалось уплощение извилин, растяжение заднего рога прозрачной жидкостью. В правой миндалине мозжечка обнаружено образование – туберкулома размером 4×3,5×3 см, серо-желтого цвета с участком деструкции (рис. 1). Микроскопически в оболочках мозга наблюдался отек, умеренное полнокровие. В веществе мозга обнаруживался перичеллюлярный отек, дистрофия нервных клеток, рассеянная инфильтрация мелкими лимфоцитами, массивные участки казеозного некроза с МБТ.

Лёгкие имели серо-синюшный цвет в результате венозного полнокровия, с белесоватыми тяжами, отмечались участки компенсаторной эмфиземы. В обоих легких обнаруживались патологические образования в виде очагов серо-желтого цвета в d от 0,5 до 2 см, четко отграниченные, с полостями деструкции до 1,5 см в d, в нижних долях выявлялась милиарная диссеминация узелками серого цвета (рис. 2). Микроскопически обнаруживались участки казеозного некроза без признаков продуктивного воспаления, что связано со сниженным Т-клеточным иммунитетом при прогрессировании ВИЧ-инфекции [14], со слабой лимфоплазмочитарной инфильтрацией, одни альвеолы были уменьшены, деформированы, другие увеличены с истонченными перегородками с наличием отечной жидкости.

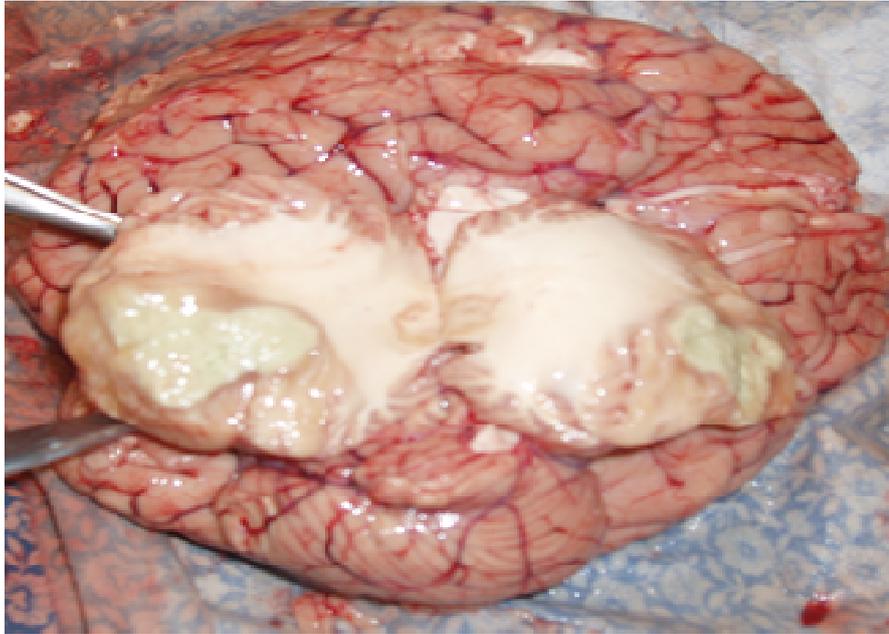
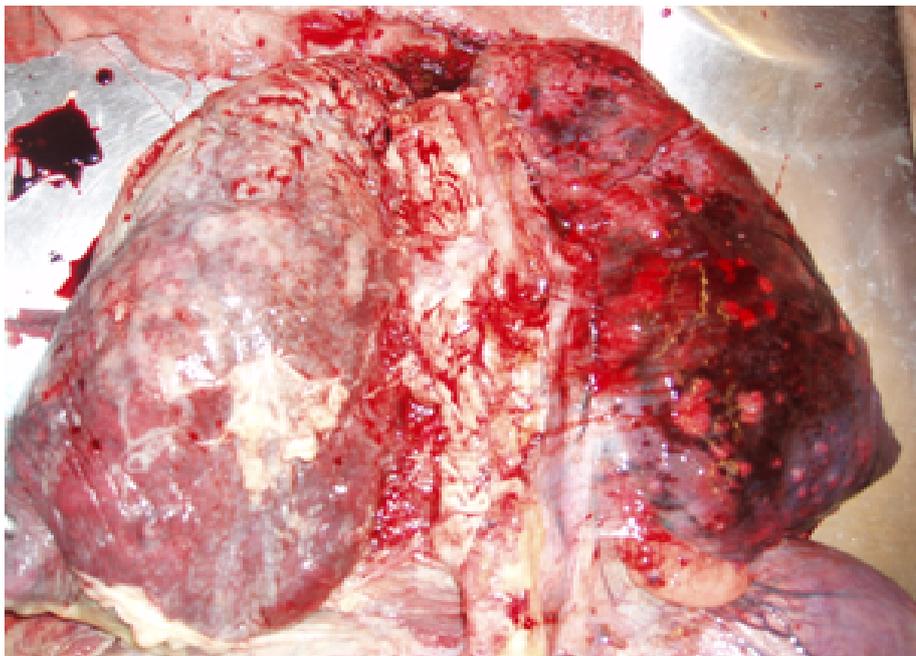


Рис. 1. Генерализованный туберкулёз, туберкулома правого полушария мозжечка, участки казеозного некроза с деструкцией. ВИЧ-инфекция стадия 4Б. Умершая Ч., 38 лет



*Рис. 2. Генерализованный туберкулёз, диссеминация в легких, плевральные спайки.
ВИЧ-инфекция стадия 4Б. Умершая Ч., 38 лет*

Изменения в лимфатической системе носили диффузный характер с поражением внутригрудных, паратрахеальных, парааортальных лимфатических узлов. При разрезе дыхательных путей на уровне бифуркации обнаруживались увеличенные до 1,5 см бифуркационные лимфатические узлы синюшного цвета влажные, на разрезе с клиновидными серовато-желтого цвета вкраплениями. Периферические лимфатические узлы были увеличены размером 0,5-2,5 см, влажные подвижные с казеозным некрозом.

Микроскопически изменения были в виде лимфоидного истощения, инволюции фолликулов, нередко обнаруживались фокусы казеозного некроза с небольшим количеством макрофагов, гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса, которые располагались эксцентрично, в центральных областях отмечалось разрастание ретикулярной фиброзной ткани (рис. 3).

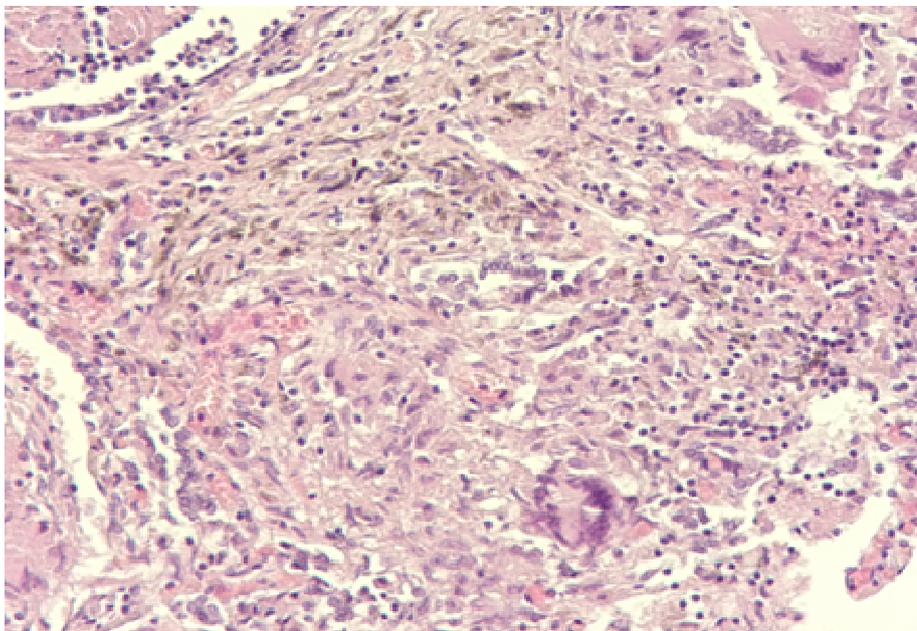


Рис. 3. Генерализованный туберкулёз, поражение периферических лимфатических узлов, участки детрита и гигантские клетки Пирогова-Лангханса. ВИЧ-инфекция стадия 4Б. Умершая Ч., 38 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X 400

Обсуждение полученных результатов

Выявленное в представленном клинико-морфологическом случае прогрессирование туберкулёза с генерализацией процесса на фоне ВИЧ-инфекции, с лимфогематогенной диссеминацией, с поражением легких и головного мозга, характеризует часто встречающийся исход ко-инфекции ВИЧ/ТБ, что сопоставимо с результатами вышеуказанных исследователей, занимающихся проблемой двойной инфекции. Кроме того, в нашем исследовании выявлены факторы (выраженный иммунодефицит $CD4=58$ кл/мкл, $CD4/CD8 = 0,09$, высокая вирусная нагрузка 454878 копий РНК ВИЧ до начала АРВТ; девиантное поведение с приемом алкоголя), которые, по мнению большинства исследователей, повышают вероятность развития IRIS у пациентов с выраженной иммуносупрессией на момент начала АРВТ и при приеме ПАВ, в том числе алкоголя [15].

Заключение

Таким образом, туберкулома правой гемисферы мозжечка привела к выраженному отеку и набуханию головного мозга с дислокацией ствола, что и явилось непосредственной

причиной смерти пациента. Лимфогематогенная диссеминация и прогрессирование туберкулёза лёгких с поражением головного мозга при ко-инфекции ВИЧ/ТБ на фоне начала приёма АРВТ может рассматриваться как воспалительный синдромом восстановления иммунной системы с «парадоксальным» туберкулёзом. Представленный случай демонстрирует патоморфоз туберкулёза при ВИЧ-инфекции под воздействием различных факторов: биологических и медико-социальных в результате нерегулярного приёма препаратов и аддиктивного поведения больной в виде приема алкоголя.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Администрации Волгоградской области, проект «Прогностическая модель медико-социальной реабилитации больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом (на примере Волгоградской области) № 17-16-34026.

Список литературы

1. Зюзя Ю.Р., Бархина Т.Г., Пархоменко Ю.Г., Черников В.П. Гистологические и ультраструктурные изменения в легких при ВИЧ-инфекции в сочетании с туберкулезом // Архив патологии. – 2015. – № 1. – С. 23-29.
2. Павлова М.В., Белокуров М.А., Чернохаева И.В. и др. Трудности дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 3. – С. 57-61.
3. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Флигиль Д.М. Дифференциальная диагностика деструктивных поражений легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // Архив патологии. – 2011. – № 5. – С. 9-12.
4. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р. Основные принципы формулировки патологоанатомического диагноза при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // Архив патологии. – 2013. – № 6. – С. 44-47.
5. Pean P., Nerrienet E., Madec Y. et al. Natural killer cell degranulation capacity predicts early onset of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected patients with tuberculosis // Blood. – 2012. – № 119. – P. 3315-20.
6. Быхалов Л.С. Особенности экспрессии иммуногистохимического маркера CD34 в микроциркуляторном русле легких при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-7. – С. 1284-1287.
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., 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 (дата обращения: 25.05.2018).
9. Быхалов Л.С. Патоморфология изменений в печени умерших от ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. - URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=15582> (дата обращения: 31.05.2018).
10. Кравченко А.В., Зимина В.Н., Викторова И.Б., Ситдыкова Ю.Р. Проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы на фоне антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 1. – С. 58–64.
11. Tan H.Y., Yong Y.K., Andrade B.B. et al. Plasma interleukin-18 levels are a biomarker of innate immune responses that predict and characterize tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // AIDS. – 2015. – № 29. – P. 421-431.
12. Цинзерлинг В.А. ВИЧ-инфекция и туберкулёз. Проблемы клинико-морфологических сопоставлений // Медицинский академический журнал. - 2013. - Т. 13. - № 4. - С. 87-91.
13. Цинзерлинг В.А., Агапов М.М. Современные подходы к морфологической диагностике туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 2. – С. 7-12.
14. Самсонова М.В., Черняев А.Л. Гранулематозные заболевания легких // Пульмонология. – 2017. – № 2. – С. 250-261.
15. Матиевская Н.В. Воспалительный синдром восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов: факторы риска, клинические проявления, исходы, профилактика // Вестник Балтийского федерального университета. – 2012. – № 7. – С. 44-51.