

УДК 616.24 – 002.5:616-092:612.017.1

© М.А. Кальфа, Т.Г. Филоненко, 2013.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИССЕМНИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ УГНЕТЕНИЯ ИММУНИТЕТА

**М.А. Кальфа, Т.Г. Филоненко**

*Кафедра патологической анатомии с секционным курсом (зав. кафедрой – доц. Н.Ю. Новиков), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И.Георгиевского».*

### MORPHOLOGICAL FEATURES OF DISSEMINATED PULMONARY TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTION DEPENDING ON THE LEVEL OF IMMUNOSUPPRESSION

M. A. Kalfa, T. G. Filonenko

#### SUMMARY

The analysis covered the case histories, autopsy data, and histological examination of the lung tissue from 90 patients with DTL. We revealed that there was a co-infection of DTL / HIV in 64.5% of cases. The research results suggest that the morphological picture of tuberculous inflammation largely depends on the level of immunosuppression in patients with co-infection of DTL/HIV. Disseminated tuberculosis prevailed, with extensive exudative-necrotic lesions and a lack of demarcated epithelioid cell response in 29 cases (50%), when CD4 measured in the blood was < 200 cells / ml, in 18 (31 %) cases, when the amount of CD4 + lymphocytes in the blood was in a range of 200-499 cells/mm. In 11 (19%) cases, when the number of CD4 + lymphocytes exceeded the level of 500 cells/ml, the histological picture was similar to that of mono-infection.

In addition, the estimated morphological manifestations of structural and functional disorders caused by a diffuse alveolar damage have the clinical form of the acute respiratory distress syndrome of adults. DAD is detected more often in patients with combined pathology of tuberculosis and HIV infection, where vascular changes are most pronounced as compared to progressive disseminated pulmonary tuberculosis.

### МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДИСЕМІНОВАНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ПРИГНІЧЕННОСТІ ІМУНІТЕТА

**М.О. Кальфа, Т.Г. Філоненко**

#### РЕЗЮМЕ

Проведен аналіз історій хвороб, протоколів розтину та гістологічних препаратів тканини легень 90 хворих ДТЛ. Було встановлено, що у 64,5 % випадках мала місце ко-інфекція ДТЛ/ВІЛ. Результати дослідження дозволяють стверджувати, що морфологічна картина туберкульозного запалення у хворих ко-інфекцією ДТЛ/ВІЛ в значній мірі залежить від рівня імуносупресії. В 29 випадках (50%), коли в крові визначали CD4 <200 клітин / мкл і в 18 (31%) випадках за наявності CD4+ лімфоцитів в крові у діапазоні 200-499 клітин / мкл переважав дисемінований туберкульоз з обширним ексудативно-некротичним ураженням і відсутністю відмежованої епітеліоїдноклітинної реакції. Крім того, оцінені морфологічні прояви структурно - функціональних порушень, субстратом яких є дифузне альвеолярне пошкодження, що клінічно проявляється гострим респіраторним дистрес- синдромом дорослих. Встановлено, що ДАД виявляється набагато частіше у пацієнтів з поєднаною патологією туберкульозу та ВІЛ-інфекції, де судинні зміни найбільш виражені, порівняно з прогресуючим перебігом дисемінованого туберкульозу легень.

**Ключевые слова:** лёгкие, туберкулёз, ВИЧ-инфекция, иммунитет.

В последнее десятилетие ухудшении эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в Украине продолжается в связи с высоким риском его развития у лиц с иммунодефицитом, прежде всего у больных ВИЧ / СПИДом [1,8, 11]. Анализ случаев туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, позволил установить четкую взаимосвязь роста заболеваемости туберкулёзом с ростом уровня ВИЧ-инфицированности [11, 13], что отражено в докладе объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС/ВОЗ, 2009), а их сочетание определено как ко-инфекция. По данным Всемирной организации здоровья (WHO, 2005) 11,4 миллионов чело-

век во всем мире заражены туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией.

Патогенез как туберкулёза (ТБ), так и ВИЧ-инфекции ассоциирован с иммунопатологическими процессами, которые связаны с лимфоцитами и клетками макрофагально-моноцитарного ряда [2,10,12]. Большинство научных исследований подтверждают, что иммунная система у ВИЧ-инфицированных утрачивает способность задерживать рост и распространение микобактерий, что ведет к активации и генерализации туберкулёзного воспаления, проявляющегося атипичной клинической и морфологической картиной [4,15]. В свою очередь, атипичная картина

и отсутствие четких диагностических критериев выявления туберкулёза у ВИЧ-инфицированных приводит к несвоевременному установлению диагноза и запоздалому назначению эффективной противотуберкулёзной терапии [9, 10, 15]. Е. В. Корж и соавторы, анализируя причины смерти у лиц, имевших активный туберкулёз на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, показала, что туберкулёз является ведущей причиной смерти в 94,8% случаев, за счет диссеминации туберкулёза с лёгочными и внелёгочными локализациями и существенно отличается от показателей ВИЧ-негативных пациентов, у которых генерализация процесса наблюдается только в 17,8%. [7]. Также отмечено, что гистоморфологические проявления туберкулёза обнаруживают корреляционную связь с количеством CD4+ клеток в крови: по мере падения их уровня прослеживается потеря специфических черт воспаления. При этом чаще выявляются диссеминированные формы туберкулёза с отсутствием типичной гранулематозной реакции [2, 3, 14].

Несмотря на огромный банк научных исследований, касающихся коинфекции ТБ\ВИЧ, многочисленных программ диагностики и лечения, имеется крайне мало информации об особенностях морфологических реакций ТБ в зависимости от уровня иммунодефицита при диссеминированных формах туберкулёза, что является важной практической проблемой в постановке диагноза. Проведённые исследования в основном характеризуют особенности клинического течения, а также дают оценку иммунологическому статусу этих пациентов в динамике [2, 4, 6, 7, 11].

Таким образом, уточнение характера патоморфологических изменений в легких при диссеминированном туберкулезе легких (ДТЛ) на фоне ВИЧ-инфекции в зависимости от уровня иммуносупрессии остается недостаточно изученным и приобретает все большую актуальность в связи с увеличением количества таких пациентов и высокой смертностью. Необходимость установления морфологических критериев в данной ситуации является важным в корректной постановке диагноза.

Цель исследования: изучить морфологические особенности диссеминированного туберкулёза лёгких на фоне ВИЧ-инфекции в зависимости от степени угнетения иммунитета.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал для морфологического исследования – фрагменты лёгочной ткани, взятые у умерших больных при аутопсии с диагнозом ко-инфекции ДТЛ/ВИЧ (n=58). Исследование проводили на базе патоморфологических отделений ГКБ №6 СМП и КРУ «КТМО Университетская клиника» за период с 2008-2013 г.г.

Для верификации морфологического диагноза участки лёгких 1x1x0,5 см фиксировали в 10% ра-

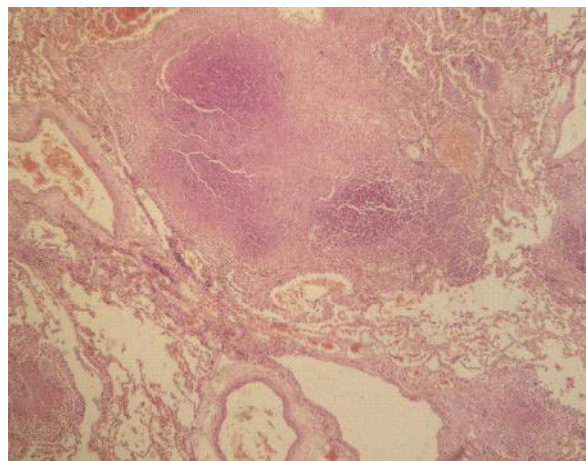
створе нейтрального формалина и изготовили парафиновые блоки. Из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 4-5 мкм. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Просмотр и цифровые фотографии микропрепаратов осуществляли с помощью светового микроскопа «Olympus CX-41» [12].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ 560 протоколов вскрытия и секционного материала ткани легких позволил выделить больных с ДТЛ, что составило 90 случаев (16,1%). Из них 58 случаев (64,5%) с ко-инфекцией ДТЛ/ВИЧ.

Морфологическая картина в ткани легких, взятых у 58 (64,5%) умерших больных с ко-инфекцией ДТЛ/ВИЧ представлена полиморфными гистологическими признаками, отличающимися от моноинфекции, и зависела от степени иммуносупрессии.

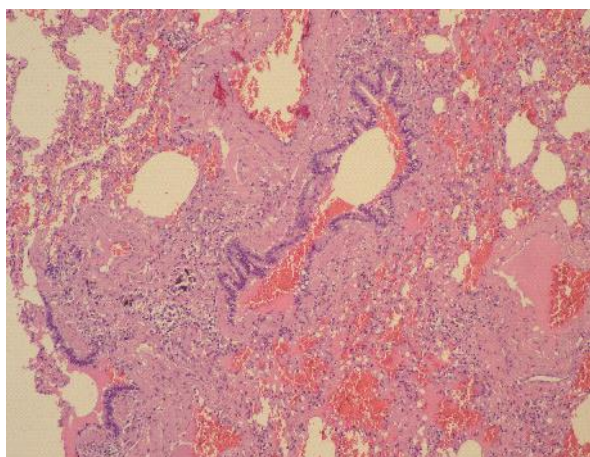
Из них в 29 случаях (50%), когда в крови определяли CD4 <200 клеток/мкл, в препаратах обнаруживались выраженные альтеративно-экссудативные реакции. Отличительной особенностью являлось резкое снижение количества классических туберкулёзных гранул. В большинстве полей зрения препаратов определялись обширные участки казеозного некроза, лейкоцитарно-некротические очаги с отсутствием эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток Лангханса и слабой лимфоцитарной инфильтрацией вокруг некроза, что свидетельствует об угнетении клеточного иммунного ответа (рис. 1).



**Рис.1. Ко-инфекция ДТЛ/ВИЧ (CD4 <200 клеток/мкл). Участки казеозного некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 4<sup>х</sup>.**

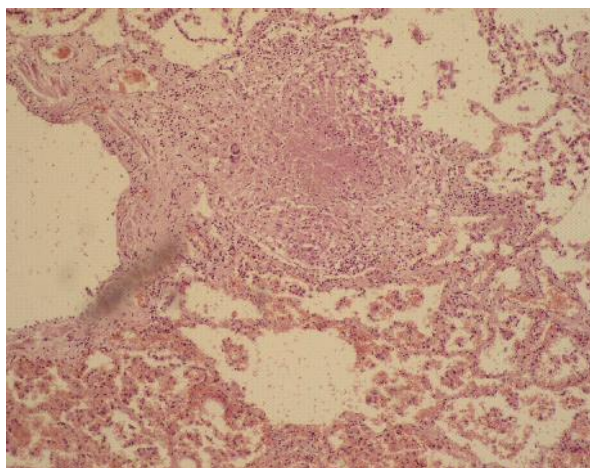
Кроме того, обнаруживались признаки диффузного альвеолярного повреждения (ДАП), проявляющиеся внутриальвеолярным отёком, множественными кровоизлияниями на фоне дистелектаза, эмфиземы и редким выявлением гиалиновых мембран (рис. 2). Это объясняет быстрое развитие дыхательной недостаточности, которая и являлась причиной

смерти у этой группы больных.



**Рис.2. Ко-инфекция ДТЛ/ВИЧ (CD4 <200 клеток/мкл). Диффузное альвеолярное повреждение: кровоизлияния, внутриальвеолярный отек, дистелектазы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 4<sup>х</sup>.**

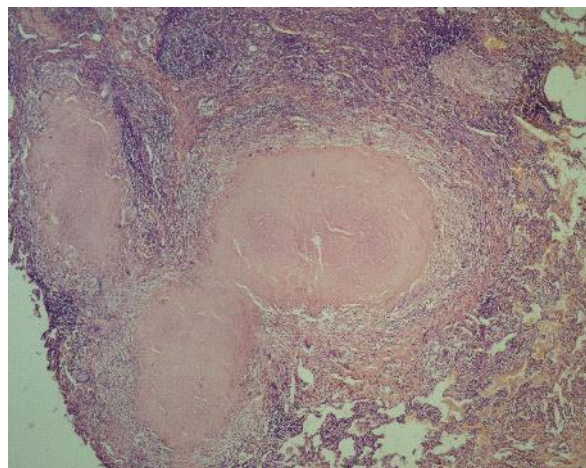
В 18 (31%) случаях при наличии CD4+ лимфоцитов в крови в диапазоне 200-499 клеток/мкл морфологическая картина характеризовалась выраженными признаками ДАП более поздней стадии, проявляющихся внутриальвеолярным отеком, очагами интерстициального и перибронхиального фиброза, обширными полями ателектазов и дистелектазов, эмфиземы. В альвеолах среди эозинофильной отечной жидкости определялись сидерофаги, эритроциты, десквамированные альвеолоциты. Кроме того, во всех полях зрения наблюдались обширные участки казеозного некроза, окруженные по периферии широкой лимфоцитарной зоной, небольшим количеством эпителиоидных клеток и единичными клетками Лангханса, что также свидетельствует об



**Рис.3. Ко-инфекция ДТЛ/ВИЧ (200-499 клеток/мкл). Активная гранулема с небольшим количеством эпителиоидных клеток и единичных гигантских многоядерных клеток Лангханса. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 4<sup>х</sup>.**

угнетении макрофагального звена клеточного иммунитета (рис.3). Причиной смерти также являлась дыхательная недостаточность.

В 11 (19%) случаях количество CD4+ лимфоцитов превышало уровень 500 клеток/мкл. В препаратах наблюдался преимущественно продуктивный тип реакции с преобладанием активных гранулем и расширенными очагами казеозного некроза, лимфоцитами по периферии, эпителиоидными и многоядерными клетками Лангханса. При этом гистологическая картина схожа на подобную при моноинфекции (рис.4).



**Рис.4. Ко-инфекция ДТЛ/ВИЧ (<500 клеток/мкл). Формирование активных классических гранулем с расширенными очагами казеозного некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 4<sup>х</sup>.**

Обобщая результаты нашего исследования, мы подтверждаем многочисленные данные украинских и зарубежных авторов, занимающихся проблемой туберкулёза и ВИЧ инфекции: морфология туберкулёзного воспаления тесно связана с состоянием иммунной системы больного и в значительной степени зависит от него [2,5,7,9]. В случаях с сочетанной патологией ко-инфекция ДТЛ/ВИЧ характерно наличие структурно-функциональных изменений респираторного отдела легких, осложняющих течение туберкулёза и влияющие на его исход. Состояние выраженного иммунодефицита (при количестве CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл), характеризуется в большинстве случаев некротическими изменениями с выраженным экссудативным компонентом воспаления, резко выраженным нарушением кровообращения и внутриальвеолярным отеком, с формированием редких гиалиновых мембран или скопления разрозненных глыбок эозинофильной субстанции внутри альвеол. Аналогичные результаты подтверждают и российские авторы [6,9]. Однако, при этом не выделяются уровни иммуноопрессии при ДТЛ, а описываются обобщённые формы туберкулёза, не выделяются морфологические признаки ДАП в зависимости от стадий, что является



основным проявлением смертельного осложнения и непосредственной причиной смерти [9, 10, 14, 15].

В случаях, где количество CD4+лимфоцитов составило 200-499 клеток/мкл определяется несовершенная стертая гранулематозная реакция. Это свидетельствует о смене реакции гиперчувствительности замедленного типа, типичной для туберкулеза, реакцией гиперчувствительности немедленного типа, наблюдающейся при тяжелой иммуносупрессии и прогрессировании туберкулезного процесса. При этом чаще встречаются признаки ДАП как ранней, так и поздней стадии с наличием ателектазов, диффузной эмфиземы и очаговым внутриальвеолярным отёком.

Полученные данные в случаях, где количество CD4+лимфоцитов более 500 клеток/мкл морфологическая картина туберкулезного воспаления позволяет судить о завершённой гранулематозной реакции, однако созревающих неактивных гранулем мы не наблюдали. Гранулемы располагаются группами, очаги казеозного некроза в центре гранулем более обширные, чем в случаях с моноинфекцией, что может являться отличительным гистологическим признаком верификации диагноза между ДТЛ и ко-инфекцией ДТЛ/ВИЧ.

#### ВЫВОДЫ

1. При низкой иммуносупрессии (CD4 < 200 клеток/мкл и в диапазоне 200-499 клеток/мкл) у пациентов с ко-инфекцией диссеминированный туберкулез легких/ВИЧ в ткани легких имеют место преобладание альтеративно-экссудативных реакций при отсутствии или незавершённой гранулематозной реакции, выраженные признаки острого диффузного альвеолярного повреждения.

2. У пациентов с ко-инфекцией диссеминированный туберкулез лёгких/ВИЧ при CD4+ лимфоцитов более 500 клеток/мкл морфологическая картина ткани легких характеризовалась преобладанием незавершённой гранулематозной реакции и признаками хронического диффузного альвеолярного повреждения.

3. Морфологическая картина туберкулезного воспаления у больных ко-инфекцией: диссеминированный туберкулез лёгких/ВИЧ в значительной степени зависит от уровня иммуносупрессии.

#### Перспективы дальнейшего исследования

Учитывая, что морфологическая картина туберкулезного воспаления у больных ко-инфекцией диссеминированный туберкулез лёгких/ВИЧ в значительной степени зависит от уровня иммуносупрессии целесообразно провести иммуногистохимическое исследование с маркерами лимфоцитов CD4 и CD8, макрофагов CD68 с целью количественного определения уровня иммуносупрессии в ткани патологического очага.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы диагностики и патоморфоз ВИЧ-инфекции / В.А. Цинзерлинг, Д.В. Комарова, А.Г. Рахманова [и др.] // Арх. пат.-2010. - Вып.2 – С.26-30.

2. Ерохин В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза / В.В. Ерохин // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 11. – С. 3–9.

3. Патоморфологические особенности туберкулеза легких на разных стадиях ВИЧ-инфекции (по данным аутопсии). /З. С. Земскова, Л.Е. Гедымин, О.В. Демихова [и др.] // Пробл. туберкулеза и бол. Легких. - 2007. - № 12. -С.38-42.

4. Клинико-морфологические особенности течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции /З. Х. Корнилова, Ю. Р. Зюзя, Ю. Г. Пархоменко [и др.] // Пробл. туб. -2008. -№ 10. -С. 13-21.

5. Михайловский А.М. Патоморфология туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (по данным аутопсий) / А.М. Михайловский // Мат-лы III Всерос. науч.-практ. конф. С междунар. Участием «Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией» (Москва, 12-13 мая 2009 г.). – М., 2009. – С. 68-69.

6. Михайловский А.М. Частота выявления и признаки диффузного альвеолярного повреждения при остро прогрессирующем туберкулезе лёгких и его сочетании с ВИЧ-инфекцией / А.М. Михайловский, Л.Н. Лепеха, В.Л. Сазыкина // Туберкулез и болезни легких. - 2013. - № 2. - С.56-60.

7. Особенности морфологических проявлений туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции (по данным секционных исследований) / Корж Е.В., Садовников Е.Е., Джеджева Т.В. [и др.] // Журн. НАМН Украины. – 2011. – Т.17, №3. – С.254-263.

8. Пархоменко Ю. Г. Патология легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях / Ю. Г. Пархоменко, Ю. Р. Зюзя, О. А. Тишкевич // Арх. пат. - 2008. -Вып. 6. -С. 44-48.

9. Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе у умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа. / Ю.Г. Пархоменко, В.В. Ерохин, Ю.Р. Зюзя [и др.] // Арх. пат.- 2007. – Вып.2. – С. 26-28.

10. Руководство по гистологической, гистохимической и иммуногистохимической технике: учеб. пособие для бакалавров / В. Д. Марковский, И. В. Сорокина, Н. В. Гольева [и др.] // Харьков: АдВА™, 2010. – 152 с.

11. Фролова О. П. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в России / О. П. Фролова, В. Якубовяк, А. А. Коробицин // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. - 2005. - N10. - С. 16-20.

12. Postmortem Findings in HIV/AIDS Patients in a Tertiary Care Hospital in Rural South Africa. / M. Garcia-Jardon, V. Bhat, E. Blanco-Blanco [et al.] // Tropical Doctor. – 2010. - Vol. 40, No. 2. – P. 81-84.

13. Post-mortem Histological Pulmonary Analysis in Patients with HIV/AIDS. / A. Soeiro, A. Hovnanian, E. Parra [et al.] // Clinics. – 2008. - Vol. 63, No. 4. - P. 497-502

14. Pulmonary Complications of HIV Infection: Autopsy Findings. / B. Afessa, W. Green, J. Chiao [et al.]

//Chest. – 1998. - Vol. 113, No. 5. -P. 1225-1229. 15. Influence of treatment and immunological recovery on tuberculosis relapses in HIV-infected patients. / LF Lopez-Cortes, A. Marin-Niebla, LE Lopez-Cortez [et al.]// Int J Tuberc Lung Dis. - 2005. – Vol. 9. – P. 1385–1390.