

УДК: 616-002.5-097+612.017.1-058]-036.1

Е.В. Корж

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ***Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

Резюме. Цель исследования. Выявить клинико-морфологические особенности туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных лиц с учетом состояния иммунитета. **Материалы и методы.** Анализировали 113 медицинских карт стационарных больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ: 43 (38,1 %) с уровнем CD4 более 200 кл/мкл (медиана — 495,5), и 70 (61,9 %) — менее 200 кл/мкл (медиана — 59,5), $p < 0,001$. Оценивали результаты клинико-лабораторного, микробиологического и рентгенологического обследования. Изучены данные патологоанатомического исследования 66 ВИЧ-инфицированных больных, умерших от туберкулеза: 36 человек с количеством CD4+ клеток менее 200 кл/мкл, (медиана 42,5 кл/мкл) и 30 — более 200 кл/мкл (медиана 235,5 кл/мкл). Установили, что 62,0 % больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ поступали в специализированные противотуберкулезные отделения на стадии глубокой иммуносупрессии с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, когда возрастала частота развития генерализованных форм туберкулеза, туберкулезного плеврита, поражения внутригрудных и периферических лимфатических узлов. Не было обнаружено достоверных различий по частоте выявления бактериовыделения, химиорезистентности и деструкций легких в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов. Морфологическая картина туберкулеза легких на фоне ВИЧ-инфекции была представлена туберкулезными гранулемами в сочетании с очагами казеозного некроза. При уровне CD4 менее 200 кл/мкл в ткани легких достоверно чаще находили обширные зоны казеозного некроза с отсутствием периферического клеточного вала

Ключевые слова: ко-инфекция туберкулез/ВИЧ, клиника, морфология.

Течение туберкулеза на фоне прогрессирующего иммунодефицита, вызванного ВИЧ-инфекций, отличается склонностью к генерализации туберкулезной инфекции с множественным поражением внутренних органов [1–3, 5, 8]. Проблема ко-инфекции туберкулез/ВИЧ широко обсуждается в научных кругах, сообщается что при относительно сохранном иммунитете с количеством CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл клинико-рентгенологическая и лабораторная картина заболевания такая же, как у ВИЧ-негативных пациентов, однако при снижении уровня CD4 до 200 кл/мкл заболевание напоминает первичный туберкулез с поражением лимфоидной системы и частым развитием гематогенного диссеминированного (милиарного) туберкулеза [2, 3, 11]. Сообщается как о редком выявлении бактериовыделения и деструкций легких на фоне ВИЧ-инфицирования, так и об отсутствии существенной разницы между ВИЧ-инфицированными и ВИЧ-негативными пациентами [3, 6, 10, 11]. При значительном уменьшении количества CD4+ клеток в ткани легкого не формируются туберкулезные гранулемы, а в обнаруживаемых отсутству-

ют эпителиоидные клетки и гигантские клетки Пирогова-Лангханса [7,9]. При этом течение туберкулеза теряет свойственную ему волнообразность и полиморфность, в пораженных органах не обнаруживают туберкулезных изменений различной степени зрелости, а специфические поражения представлены преимущественно альтеративными реакциями с образованием обширных полей казеозного некроза, гнойно-некротических очагов, участков инфильтрации легочной ткани полиморфно-клеточными элементами. В лимфатических узлах пациентов с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ происходит тотальное или субтотальное казеозное перерождение ткани с отсутствием специфических туберкулезных гранулем и потерей структуры органа [1,5,7,9].

Цель исследования. Выявить клинико-морфологические особенности туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных лиц с учетом состояния иммунитета.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 113 больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, находившихся на лечении в областной клинической туберкулезной больнице г. Донецка в период с 2010 по 2011 гг. ВИЧ-инфицирование подтверждали методами иммуноферментного анализа и иммуноблоттинга в Донецком центре СПИДа, там же определяли количество CD4-лимфоцитов в крови. Исследование проводили с учетом степени иммуносупрессии, для чего больных разделяли на группы: 43 человека (38,1 %) с содержанием CD4 более 200 кл/мкл (медиана — 495,5), и 70 человек (61,9 %) — с глубокой иммуносупрессией и уровнем CD4 менее 200 кл/мкл (медиана — 59,5). Различия между группами имели статистическую значимость с высокой степенью достоверности, $p < 0,001$. Оценивали результаты клинико-лабораторного и лучевого обследования. Для выявления бактериовыделения проводили микроскопию мазков мокроты на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ), посев на жидкую среду на аппарате ВАСТЕС и твердую среду Левенштейна-Йенсена. Выполняли тестирование туберкулезных МБТ на чувствительность к противотуберкулезным препаратам.

Также были проанализированы результаты патологоанатомического исследования 66 ВИЧ-инфицированных больных, умерших от туберкулеза в стационарных отделениях Областной клинической туберкулезной больницы г. Донецка: 36 человек с количеством CD4+ клеток менее 200 кл/мкл, (медиана 42,5 кл/мкл) и 30 человек — более 200 кл/мкл

Таблица 1 – характеристика туберкулезного процесса в обследованных группах пациентов, случаи — %

Показатели	1-я n = 43	2-я n = 70
Туберкулез легких, в том числе:	42-97,7	69,0-98,6
очаговый	2-4,6	2-2,9
инфильтративный	26-60,5	23-33,3
диссеминированный	15-34,9	42-60,9
казеозная пневмония	0	2-2,9
Туберкулез плевры	9-20,9	17-24,3
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	9-20,9	27-38,6
Туберкулезный менингит	4-9,3	5-7,1
Туберкулез периферических лимфатических узлов	0	8-11,4
Другие внелегочные локализации	1-2,3	5-7,1
Генерализация процесса с вовлечением более 2 органов	3-7,0	15-21,4*
Бактериовыделение (всеми методами), из них положительный мазок	20-46,5 13-30,2	33-47,1 19-57,7
Деструкции в легких	21-48,8	26-37,1
Мультирезистентность	4-9,3	8-11,4

Примечание: * — различия достоверны, $p < 0,05$.

(медиана 235,5 кл/мкл). Ткань фиксировали в 12 % растворе формалина, срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

Статистический анализ проводили с использованием пакета MedStat (лицензионный № MS 000029) [4]. Рассчитывали показатель частоты встречаемости признака (%), достоверность различий определяли методом Фишера.

Результаты и обсуждения. Не было выявлено существенных различий между группами больных по показателям возраста, удельного веса мужчин и женщин и социального статуса. Возраст пациентов колебался от 34 до 37 лет, мужчины составляли 53–67 %, не имели постоянного трудоустройства 59–79 % больных.

Значительная часть больных поступала в специализированные противотуберкулезные отделения, имея тяжелое угнетение иммунной системы с количеством CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл (рис. 1).

Со степенью иммуносупрессии ассоциировались такие показатели, как клиническая форма

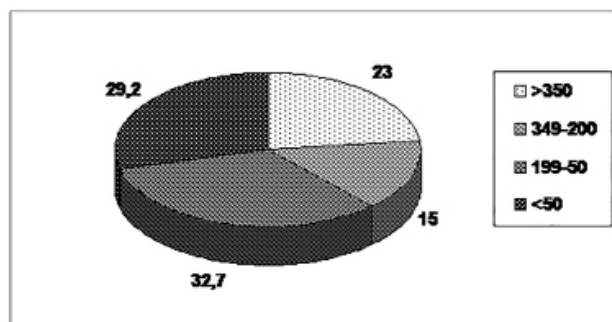


Рис. 1. Распределение стационарного контингента больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ в зависимости от ступени иммуносупрессии, % лиц.

туберкулеза и тяжесть заболевания (табл. 1). Отличительными чертами туберкулеза у пациентов с глубокой иммуносупрессией было частое развитие диссеминированных и генерализованных форм, поражения внутригрудных и периферических лимфатических узлов, других внелегочных форм туберкулеза, $p > 0,05$. В 3 раза увеличивалось количество больных с клинико-рентгенологическими признаками генерализации туберкулезной инфекции.

Не было установлено достоверных различий между группами по частоте выявления бактериовыделения, деструкций в легких и химиорезистентности. При этом среди больных с тяжелым угнетением иммунитета процент лиц с положительным мазком достигал 57,7 %, что было несколько выше, чем в группе с более сохранным иммунитетом. Следовательно, мы не можем согласиться с выводами [3], о нецелесообразности использования микроскопии мазка мокроты в качестве скринингового метода для выявления туберкулеза у больных СПИДом.

При морфологическом изучении препаратов ткани легких у 25 (69,4 %) больных с уровнем CD4 менее 200 кл/мкл и у 16 (53,3 %) — более 200 кл/мкл обнаруживали туберкулезные гранулемы, содержащие казеозный некроз в центре и имеющие хорошо развитый слой эпителиоидных и лимфоидных клеток, $p > 0,05$ (рис.2).

Гранулемы сочетались с наличием мелких, занимающих менее 1/2 поля зрения микроскопа, очагов казеозного некроза со слабо выраженной периферической клеточной реакцией или даже ее отсутствием: 34 (94,4 %) случаев при глубокой иммуносупрессии и 20 (66,7 %) случаев ($p > 0,05$) при более сохранном иммунитете, а также с обширными зонами казеозного некроза без периферической клеточной реакции: со-

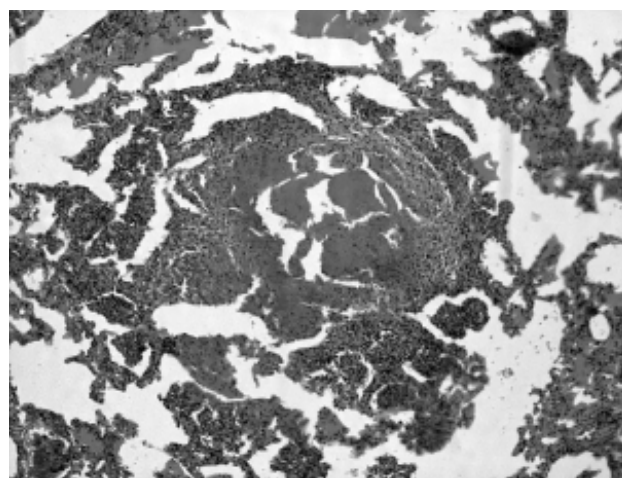


Рис. 2. Ткань легкого. Ко-инфекция туберкулез/ВИЧ, уровень CD4 менее 100 кл/мкл. Туберкулезная гранулема с казеозным некрозом в центре. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. × 400

ответственно 26 (72,2 %) и 14 (46,7 %) случаев ($p < 0,05$). Вокруг очагов специфического воспаления у 17 (47,2 %) больных с глубокой иммуносупрессией и у 9 (30,0 %) больных с лучшим состоянием иммунитета обнаруживали участки фибринозно-гнойной пневмонии, $p > 0,05$. Таким образом, морфологические проявления туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции и глубокого угнетения иммунитета характеризовались преобладанием альтеративно-экссудативного компонента воспаления, однако способность организма к продуктивным реакциям была сохранена.

Выводы. Более половины (62,0 %) больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ поступали в специализированные противотуберкулезные отделения на стадии глубокой иммуносупрессии с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, когда возростала частота развития генерализованных форм туберкулеза, туберкулезного плеврита, поражения внутригрудных и периферических лимфатических узлов.

Не было обнаружено достоверных различий между группами ВИЧ-инфицированных пациентов с различным количеством CD4-лимфоцитов по частоте выявления бактериовыделения, хириорезистентности и деструкций в легких.

Морфологическая картина туберкулеза легких на фоне ВИЧ-инфекции была представлена туберкулезными гранулемами в сочетании с очагами казеозного некроза. При уровне CD4 менее 200 кл/мкл в ткани легких достоверно чаще находили обширные зоны казеозного некроза с отсутствием периферического клеточного вала.

E. Korzsh

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED PERSONS

Summary. Research purpose. To reveal clinical and morphological features of pulmonary tuberculosis in HIV-infected persons taking into account the immunity condition.

Materials and methods. 113 medical cards of tuberculosis/HIV co-infected in-patients were analyzed: 43 (38,1 %) with the CD4 counts more 200 cells/mm³ (median — 495,5), and 70 (61,9 %) — less 200 cells/mm³ (median — 59,5), $p < 0,001$. Data of autopsy of 66 HIV-infected patients died from tuberculosis were also inspected: 36 persons with the CD4 counts less 200 cells/mm³, (median 42,5 cells/mm³) and 30 — more 200 cells/mm³ (median 235,5 cells/mm³).

Results. 62,0 % tuberculosis/HIV co-infected patients were admitted to the antituberculous departments having advanced immunosuppression with CD4 level less 200 cells/mm³. Increased frequency of tubercular pleurisy, tuberculosis of intrathoracic and peripheral lymphatic nodes were registered among such patients. More frequent development of disseminated pulmonary tuberculosis and extrapulmonary tuberculosis was the distinguishing feature in patients with advanced immunosuppression; quan-

tity of persons with generalized (miliary) tuberculosis was 3 times higher than in persons with more saved immunity. No reliable distinctions were found between tuberculosis/HIV co-infected patients with different CD4 level in respect of bacteria secretion, chemioresistant tuberculosis end pulmonary destructions. The morphological picture was presented by tuberculous granulomas in combination with the foci of caseous necrosis. The areas of caseous necrosis without peripheral cellular layer were found more frequently in patients with CD4 counts less 100 cells/mm³.

Keywords: co-infection tuberculosis/HIV, clinic, morphology.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинико-морфологические особенности течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции] / З. Х. Корнилова, Ю. Р. Зюзя, Л. П. Алексеева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 10. – С. 13-20.
2. Марченко Н. А. Особливості перебігу вперше діагностованого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих залежно від стану імунної системи / Н. А. Марченко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2 (13). – С. 59-65.
3. Москаленко В. Ф. Туберкульоз, ВІЛ-інфекція/СНІД : навчальний посібник / В. Ф. Москаленко, Р. Г. Процюк. – К.: Медицина, 2009. – 424 с.
4. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / [Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко]. – Донецк: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
5. Пантелеев А. М. К вопросу о генерализации туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / А. М. Пантелеев // Альманах «Инфекционные болезни – 2007». – Санкт-Петербург, 2008. – С. 165-169.
6. Роша Л. Г. Патоморфологія легень при ВІЛ-інфекції/СНІД : автореф. Дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед.наук : / спец. 14.03.02 «Патологічна анатомія» / Л. Г. Роша. – Донецьк, 2010. – 19 с.
7. Солодун Ю. В. Особенности морфологических проявлений туберкулезной инфекции у больных наркоманией в сочетании с ВИЧ-инфекцией / Ю. В. Солодун, М. В. Воронцова // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 63-66.
8. Chauhan Jayant B. A Comparative Study on Symptoms and Microbiological Status of Tuberculosis in HIV Positive Persons / Jayant B. Chauhan, Ghanshyam B. Borisagar // Natl. J. Med. Res. – 2014. – Vol 4, N 1. – P. 23-26.
9. Bychkov A. V. Postmortem Investigations Following Human Immunodeficiency Virus Infection / Andrey V. Bychkov, Alexander E. Dorosevich, Jimson W. D'souza // Int. J. Collab. Research on Int. Med. & Public Health. – 2009. – Vol. 1, N 2. – P. 28-46.
10. Mortality among HIV-Infected Patients in Resource Limited Settings: A Case Controlled Analysis of Inpatients at a Community Care Center / Nirmala Rajagopalan, Suchitra Joyce B., Shet Anita [et al.] // Am. J. Inf. Dis. – 2012. – Vol. 5, issue 3. – P. 226-231.
11. Swaminathan S. HIV-Associated Tuberculosis: Clinical Update / S. Swaminathan, C. Padmapriyadarsini, G. Narendran // Clinical Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 50. – P. 1377-1386