УДК 616.98.-097-022:616-002.5-091

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ У УМЕРШИХ ЛИЦ ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЁЗ НА ФОНЕ ИНЪЕКЦИОННОЙ НАРКОМАНИИ

Быхалов Л.С.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, e-mail: leonby-vgd@yandex.ru

Изучены патоморфологические изменения в легких умерших больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулёз на фоне инъекционной наркомании. Охарактеризованы клинико-морфологические формы туберкулёза, встречающиеся при сочетанной патологии ВИЧ/туберкулёз, а также иммунный статус умерших пациентов с инъекционной наркоманией. Выявленные клинико-морфологические формы туберкулёза легких чаще были представлены генерализованным туберкулёзом с множественными локализациями, которые возникли на IV–V стадиях ВИЧ-инфекции. Обнаружены патоморфологические и структурные изменения в легких, сопровождавшиеся массивными казеозными некрозами, милиарной двусторонней диссеминацией микобактериями туберкулёза (МБТ) с формированием острых «очковых» полостей распада, с развитием синдрома острого повреждения легких, который наблюдается чаще у лиц с ВИЧ-ассоциированной липодистрофией. В группе умерших лиц, у которых прием парентерального наркотика задокументирован за несколько дней до смерти, наблюдались более выраженные изменения иммунологических показателей с резко выраженным снижением клонов CD4+ и CD8+ клеток и значительной инверсией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8.

Ключевые слова: ВИЧ, туберкулез, патоморфология легких, наркомания

CHARACTERISTICS PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LUNGS OF DECEASED PERSONS WHEN TO INFECTION HIV/TB BACKGROUND INJECTING DRUG USERS

Bykhalov L.S.

Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: leonby-vgd@yandex.ru

Studied pathological changes in the lungs of patients who died with a co-infection of HIV/TB Studied pathological changes in the lungs of the dead patients with co-infection HIV/TB injecting drug use. Characterized clinical-morphological forms of tuberculosis occur with combined pathology of HIV/TB, and immune status of deceased patients with injecting drug use. Identified clinical-morphological forms of lung tuberculosis were often presents generalized tuberculosis with multiple locations that have emerged at the IV–V stages of HIV infection. Found pathomorphological and structural changes in the lungs, accompanied by massive caseous necrosis, miliary bilateral dissemination Mycobacterium tuberculosis (MBT) with the formation of acute «spectacle» of cavernous, with the development of the syndrome of acute lung injury, which occurs more often in people with HIV-associated lipodystrophy. In the group of deceased persons, who receive parenteral drug documented for several days before his death was observed more expressed changes of immunological indices with a pronounced decrease clone CD4+ and CD8+ cells and a significant inverse immunoregulatory index of CD4/CD8.

Keywords: HIV, tuberculosis, lung patomorphology, junky

Одним из самых известных и распространенных путей передачи ВИЧ-инфекции является инъекционное употребление психотропных веществ [1]. ВИЧ поражает дезадаптивные группы лиц и по мере прогрессии приводит к вторичному иммунодефициту [1, 2]. Развитию иммунодефицита способствует и сам факт воздействия наркотических средств на макроорганизм: иммунные нарушения с инверсией иммунорегуляторного индекса CD 4+/CD 8+ наблюдаются в 98% случаев наркоманий без ВИЧ-инфекции [5].

В свою очередь почти 100% инфицированность микобактериями туберкулеза, которые находятся в дремлющем, персистирующем состоянии в макроорганизме у взрослого населения, на фоне иммунодефицита при ВИЧ-инфекции, является фактором, способствующим возникновению активных форм туберкулёза в данной когорте [3, 7]. Клинические варианты течения туберкулёза при ВИЧ-инфекции широко освещены в современной мировой научной литературе, а патоморфологические особенности имеют множество вариантов и представляют очевидный интерес как для морфологов, так и для клиницистов [10, 12].

Патоморфологические варианты туберкулеза при ВИЧ-инфекции у лиц с различными медико-социальными параметрами, особенности течения коинфекционного процесса остаются малоизученными, что является серьезной проблемой при патологоанатомической диагностике, а также в судебно-медицинской практике.

Цель исследования – охарактеризовать патоморфологические изменения в лёгких и медико-социальные параметры при туберкулёзе на фоне ВИЧ-инфекции на аутопсийном материале умерших лиц с инъекционной наркоманией.

Материалы и методы исследования

Проведено стандартное гистологическое исследование аутопсийного материала легких на уровне световой микроскопии, полученного от больных, проживавших на территории Волгограда и Волгоградской области, с подтвержденными лабораторно диагнозами ВИЧ-инфекции и туберкулёза. Были изучены медицинские документы умерших лиц, наблюдавшихся в ГУЗ «Волгоградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» за период с 2004 по 2013 гг.. и сопоставлены с данными аутопсий. Критерием включения в группу исследования была запись в медицинской документации умершего больного с ВИЧ/туберкулёз ко-инфекцией «инъекционная наркотическая зависимость». Учитывали данные иммунологических характеристик (CD 4+, CD8+ с соотношением клеточного индекса CD4/CD8), полученных прижизненно методом проточной цитометрии, для дальнейшего анализа и характеристик.

В изучаемом материале ($n = 262$) информацию о наличии при жизни инъекционной наркомании имели 18 % умерших ($n = 47$) от коинфекции ВИЧ/туберкулез, которые составили основную группу исследования (группа № 1), из них у 16 % умерших ($n = 7$) выявлен прием парентерального наркотика за несколько дней до смерти (по данным записей медицинской документации и наличия характерных следов в проекции периферических сосудов, обнаруженных нами во время секции), что явилось включением их в группу сравнения (группа № 2).

Результаты исследования и их обсуждение

Группа № 1 стадия ВИЧ-инфекции по данным амбулаторных карт IVB–V характеризовалась сниженным количеством CD4+ лимфоцитов, медиана составила 68,8 клеток/мкл, медиана количества CD8+ лимфоцитов – 581,6 клеток/мкл, медиана иммунорегуляторного индекса – 0,12. Клинико-морфологические формы были представлены генерализованными формами туберкулёза с множественными локализациями в 66 % ($n = 31$), диссеминированным туберкулёзом легких – в 13 % ($n = 6$), фиброзно-кавернозным – в 13 % ($n = 6$), казеозной пневмонией – в 4 % ($n = 2$), инфильтративным туберкулёзом – в 4 % ($n = 2$). Т-лимфоциты CD4+, CD8+ выполняют главную роль в иммунопатогенезе туберкулёза, т.к. распознают внутриклеточный антиген, контролируют процессы миграции макрофагов, нейтрофилов, Т и В лимфоцитов. Под влиянием секреции субпопуляций Т-лимфоцитов CD4+ CD27+, CD4+ CD27 – цитокинов, таких как γ-интерферон, участвуют в патологических реакциях, вызывающих деструкцию легочной ткани. Переход от субпопуляции CD4+ CD27+ к CD4+ CD27 происходит в легких. Макрофаги, в свою очередь, трансформируются в гигантские клетки Пирогова – Лангханса, локализуя процесс с формированием гранулёмы. Кроме того, CD4+, CD8+ лимфоциты посредством секреции ФНО-α оказывают цитотоксическое действие на МБТ, находящихся внутри макрофагов [4, 11].

Макроскопическая картина легких чаще всего характеризовалась их полнокровием и отеком, двусторонней субмилиарной и миллиарной диссеминацией. При инфильтративных и фиброзно-кавернозных процессах морфологические изменения носили смешанный характер, выявлялись очаги различной семиотики с формированием тотальных очагов казеозного некроза на фоне полостей распада различной давности. Обнаруживались «очковые» субплевральные остро прогрессирующие каверны, которые располагались в различных отделах легких. Кроме того, в нескольких случаях обнаруживались уплотнения, чаще в нижних долях паренхимы легких по типу очагов интерстициальной неспецифической пневмонии. Выявленные изменения плевры носили характер различного рода спаечных поражений, как признаки перенесенных плевритов. При прогрессирующих деструктивных формах туберкулёза обнаруживали контактное разрушение плевры с вовлечением её в патологический процесс и развитием эмпиемы. В бронхах отмечались явления неспецифического бронхита, который проявлялся выделениями с содержимым нередко гнойного характера. При дренировании мелкими бронхами очагов казеозного некроза обнаруживалась их деформация и обтурация детритными массами с формированием мелких полостей распада по типу пчелиных сот.

Микроскопическая картина была представлена диффузными фокусами казеозного некроза с резким обеднением лимфоидных элементов, которые могли бы охарактеризовать специфическое воспаление, чаще всего наблюдалось отсутствие гранулематозной и фибропластической реакций, на фоне выраженного экссудативного перифокального компонента. Клеточные элементы были представлены единичными мононуклеарными макрофагами со светлой цитоплазмой и неправильной формы ядрами с единичными нейтрофильными лейкоцитами. Отмечалось наличие смешанного серозно-гнойного экссудата в альвеолах, набухание и отек межальвеолярных перегородок. Картину дополняли выявляемые участки ателектазов, сменяющиеся очаговой эмфиземой, и в некоторых случаях обнаруживались неправильной формы единичные гигантоклеточные макрофагальные элементы по типу кониофагов, содержащие включения

по типу инородных тел, окруженные единичными фибробластами. Подобные морфологические изменения рассматриваются как «пневмопатия наркоманов» вследствие внутривенного применения наркотических средств и в своем составе имеют водонерастворимые, различные по содержанию вещества [8, 9, 13]. По ходу кровеносных сосудов и перибронхиально отмечалась незначительная инфильтрация малыми лимфоцитами. В бронхах среднего и мелкого калибра наблюдались явления неспецифического бронхита и бронхиолита, сопровождающиеся лимфоидной инфильтрацией всех слоев дистальных отделов воздухоносных путей. В микроциркуляторном русле наблюдались выраженные явления васкулита с микротромбообразованием.

Выше представленные макро- и микроскопические изменения характеризуют смешанный характер диссеминации микобактерий туберкулёза с преобладанием гематогенного типа, что обуславливает двусторонний характер поражения при вторичных прогрессирующих туберкулёзных процессах, что сопровождается микст-инфекцией в легких при ВИЧ-инфекции у данной категории больных [6]. Кроме того, выявленная неспецифическая парагранулематозная реакция с наличием кониофагов с инородными включениями может свидетельствовать о прижизненном инъекционном употреблении наркотиков [8].

В группе сравнения (группа № 2) ВИЧ/туберкулез с инъекционной наркоманией стадия ВИЧ-инфекции по данным медицинской документации IVB–V характеризовалась резким снижением иммунологических показателей количества CD4+ лимфоцитов, медиана составила 18,2 клеток/мкл, медиана количества CD8+ лимфоцитов – 264,4 клеток/мкл, медиана иммунорегуляторного индекса – 0,062. Группа сравнения была представлена клинико-морфологическими генерализованными формами туберкулёза с множественными локализациями. В паренхиме легких обнаруживались множественные участки казеозных некрозов, а также неспецифические некрозы по типу инфарктов легкого на фоне признаков отека легких. В микроскопической картине преобладали казеоз с резким обеднением клеток лимфоидного вала без формирования грануляционной ткани в сочетании с диффузным альвеолярным повреждением. В просветах альвеол преобладал смешанный серозно-геморрагический экссудат, в котором обнаруживались нейтрофильные лейкоциты, нити фибрина и значительное количество альвеолярных макрофагов и слущенных эпителиоцитов. В альвеолцитах отмечалось отсутствие ядер, межальвеолярные перегородки были увеличены за счет отека и диапедезных кровоизлияний. В мелких бронхах и бронхиолах выявлялись параспецифические изменения в виде бронхиолита и панбронхита. Кроме того, обнаруживались выраженные сосудистые поражения в виде васкулитов с формированием периваскулярных неспецифических фибриноидных некрозов и тромбозов. Изменения в легких в данной группе наблюдения, по-видимому, связаны с развитием синдрома острого повреждения легких (СОПЛ), или респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДВС, ARDS), патогенез которого, возможно, обусловлен дисбалансом цитокинов при ВИЧ-инфекции в сочетании с туберкулезом при иммунодефиците [11], которые повышают проницаемость микрососудов, в том числе аэрогематического барьера, что приводит к геморрагическому альвеолярному отеку, васкулитам с некрозами, повреждению эндотелиальной выстилки. Кроме того, поврежденный эндотелий выделяет вазоактивные медиаторы, в том числе соединения азота и кислорода, что способствует усилению повреждающих эффектов. При СОПЛ рассматривается роль активации комплемента, а именно его фракции C5a, которая вызывает системную активацию нейтрофильных лейкоцитов совместно с тромбоцитами, что приводит к секвестрации в микроциркуляторном русле легких с их повреждением [14]. Наряду с вышеперечисленными механизмами, важная роль в развитии респираторного дистресс-синдрома взрослых отводится альвеолоцитам II типа, которые являются, во-первых, камбиальными клетками для альвеолоцитов I типа и участвуют в их восстановлении, во-вторых, участвуют в активном удалении экссудата из альвеол и, в-третьих, участвуют в синтезе сурфактанта, повреждение которого приводит к усилению альвеолярного отека, что способствует усилению блока воздух-кровь с развитием артериальной гипоксемии. Кроме того, протеины сурфактанта не только участвуют в биомеханике дыхания, но и, по мнению некоторых исследователей, фракции SP-A; SP-D, повышают функциональную активность макрофагов, увеличивая способность экспрессии антигена и его захвата, тем самым обеспечивая неспецифическую защиту против МБТ [4]. Стоит отметить, что по данным медицинской документации в нашем исследовании у 58% ($n = 27$) пациентов с инъекционной наркозависимостью наблюдалась ВИЧ-ассоциированная липодистрофия, а в группе сравнения – в 86% случаев ($n = 6$) с клиническими проявле-

ниями в виде общей гипотрофии и/или накопления и потери жира в различных участках тела. ВИЧ-ассоциированная липодистрофия может сопровождаться поражением легких, её патогенез гипотетически связан с различными факторами: побочным действием АРВТ, а именно с приемом ингибиторов протеаз и других комбинированных препаратов, а также в результате эндотоксикоза, вызванного психотропными веществами [15], что в нашем исследовании морфологически проявлялось диффузным альвеолярным повреждением на фоне туберкулёзных изменений.

Вышеописанный многокомпонентный механизм развития СОПЛ, наблюдаемый в группе сравнения у лиц с инъекционной наркоманией (группа № 2), по-видимому, приводил к местному иммунодефициту со снижением функционального состояния альвеолярно-макрофагального звена воспаления, а системная иммунная депрессия, вызванная ВИЧ в сочетании с наркоманией, привела к резкому снижению количественного и качественного состояния иммунокомпетентных клеток CD 4 + , CD 8 + с инверсией иммунорегуляторного индекса, что явилось благоприятным фактором для размножения МБТ и прогрессии туберкулёза.

Заключение

Таким образом, при исследовании лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом на фоне инъекционной наркомании в лабораторных данных в группе № 1 обнаружено значительное снижение CD4+ лимфоцитов с сохранением количества CD8+ клеток и значительной инверсией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, что сопровождается двусторонней милиарной диссеминацией в легких (определяя гематогенный тип диссеминации МБТ), формированием массивных очагов казеозного некроза и острых «очковых» полостей распада без формирования полноценных туберкулёзных гранулем, что характеризует прогрессирование туберкулёзного процесса на фоне иммунной анергии. В группе № 2 наблюдаются более выраженные изменения иммунологических показателей с резко выраженным снижением клонов CD4+ CD8+ клеток и значительной инверсией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. Наличие в просвете альвеол смешанного серозно-геморрагического экссудата, содержащего фибрин в сочетании с отеком межальвеолярных перегородок, появлением значительного количества альвеолярных макрофагов и слущенных эпителиоцитов свидетельствует о развитии синдрома острого повреждения легких, который наблюдается чаще у лиц с ВИЧ-ассоциированной липодистрофией.

Список литературы

1. Причины смерти и патоморфологическая характеристика органов при туберкулёзе, ассоциированном с ВИЧ-инфекцией / Л.С. Быхалов, Н.Н. Седова, В.В. Деларю [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3. – С. 64–68.

2. Быхалов Л.С. Медико-социальная характеристика умерших от туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 8. – С. 94–97.

3. Медико-социальные факторы, эпидемиологические и клинико-морфологические особенности ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз на примере Волгоградской области / Л.С. Быхалов, А.В. Смирнов, О.А. Козырев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий – 2014. – № 1. [Электронный журнал]. Режим доступа: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4738.pdf (дата обращения 27.06.2014)

4. Ерохин В.В. Молекулярные, субклеточные и клеточные механизмы патогенеза туберкулёзного воспаления легких // Саратовский научно-медицинский журнал – 2009. – Т. 5. – № 2. – С. 267–269.

5. Зайратьянс О.В., Гасанов А.Б. Морфология иммунной системы при опиатной, канабиоидной и полинаркомании // Архив патологии 2009. – № 5. – С. 35–40.

6. Сочетанные ВИЧ-ассоциированные инфекции легких – особенности морфологической верификации и дифференциальной диагностики / Ю.Р. Зюзя, Ю.Г. Пархоменко, В.Н.Зимина [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология – 2012. – Т. 1. – № 1. – С. 21–25.

7. Корнилова З.Х., Луконина И.В., Алексеева Л.П. Туберкулёз в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни легких – 2010. – С. 3–9.

8. Латарцева Л.Н., Кривенко А.Н. Тальк-индуцированные гранулёмы у наркоманов // Архив патологии. – 2013. – № 4. – С. 24–27.

9. Неволин А.Н., Гринберг Л.М., Кондрашов Д.Л. Патоморфология тальк-ассоциированных изменений внутренних органов при интравенозной наркомании // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 39–43.

10. Пантелеев А.М. Туберкулёз органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т2. – № 1. – С. 16–22.

11. Сотниченко С.А., Маркелова Е.В., Сафронов А.Е. Особенности цитокиновой регуляции при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе // Российский иммунологический журнал. – 2008. – № 4 – Т. 2. – С. 185.

12. Цинзерлинг В.А. ВИЧ-инфекция и туберкулёз. Проблеммы клинико-морфологических сопоставлений. Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13. – № 4. – С. 87–91.

13. Dettmeyer R.V. Histopathology and drug abuse. In: Dettmeyer R.V. Forensic histopathology. Berlin; Heidelenberg. – Springer-Verlag; 2011. – P. 67–94.

14. Matthay M.A., Ware L.B., Zimmerman G.A. The acute respiratory distress syndrome // J Clin Invest. 2012 Aug 1;122(8):2731–40.

15. Press, N. Respiratory failure associated with the lipodystrophy syndrome in an HIV-positive patient with compromised lung function / N. Press, V. Montessori, T.R. Bai, J. Montaner // Can. Respir. J. – 2001. – Vol. 8(4). – P. 279–282.

References

1. Prichiny smerti i patomorfologicheskaja harakteristika organov pri tuberkuljoze, associirovannom s VICh-infekciej / L.S. Byhalov, N.N. Sedova, V.V. Delarju [i dr.] // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2013. no. 3. pp. 64–68.

2. Bykhalov L.S. Mediko-sotsial'naya kharakteristika umershikh ot tuberkuleza v sochetanii s VICh-infektsiey // Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2013. no. 8. pp. 94–97.

3. Mediko-sotsial'nye faktory, epidemiologicheskie i kliniko-morfologicheskie osobennosti ko-infektsii VICh/tuberkulez na primere Volgogradskoy oblasti / L.S. Bykhalov, A.V. Smirnov, O.A. Kozyrev [i dr.] // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy 2014. no.1. [Elektronnyy zhurnal]. Rezhim dostupa: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4738.pdf (data obrashcheniya 27.06.2014).

4. Erokhin V.V. Molekulyarnye, subkletochnye i kletochnye mekhanizmy patogeneza tuberkuleznogo vospaleniya legkikh // Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal 2009. T. 5. no.2. pp. 267–269.

5. Zayrat'yans O.V., Gasanov A.B. Morfologiya immunnoy sistemy pri opiatnoy, kanabioidnoy i polinarkomanii. // Arkhiv patologii 2009. no. 5. pp. 35–40.

6. Sochetannye VICh-assotsiirovannye infektsii legkikh – osobennosti morfologicheskoy verifikatsii i differentsial'noy diagnostiki / Yu.R. Zyuzya, Yu.G. Parkhomenko, V.N.Zimina [i dr.] // Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya 2012. T. 1. no 1. pp. 21–25.

7. Kornilova Z.Kh., Lukonina I.V., Alekseeva L.P. Tuberkulez v sochetanii s VICh-infektsiey // Tuberkulez i bolezni legkikh 2010. pp. 3–9.

8. Latartseva L.N., Krivenko A.N. Tal'k-indutsirovannye granulemy u narkomanov // Arkhiv patologii 2013. no.4 pp. 24–27.

9. Nevolin A.N., Grinberg L.M., Kondrashov D.L. Patomorfologiya tal'k-assotsiirovannykh izmeneniy vnutrennikh organov pri intravenoznoy narkomanii // Ural'skiy meditsinskiy zhurnal 2011. no.1 pp. 39–43.

10. Panteleev A.M. Tuberkulez organov dykhaniya u bol'nykh s VICh-infektsiey // VICh-infektsiya i immunosupressii 2010. T.2 no.1 pp. 16–22.

11. Sotnichenko S.A., Markelova E.V., Safronov A.E. Osobennosti tsitokinovoy regulyatsii pri VICh-assotsiirovannom tuberkuleze // Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. 2008. no. 4 T. 2. pp. 185.

12. Tsinzerling V.A. VICh-infektsiya i tuberkulez. Problemmy kliniko-morfologicheskikh sopostavleniy. Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal. 2013. T. 13. no 4. pp. 87–91.

13. Dettmeyer R.V. Histopathology and drug abuse. In: Dettmeyer R.V. Forensic histopathology. Berlin; Heidelenberg: Springer-Verlag; 2011: 67–94.

14. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome // J Clin Invest. 2012 Aug 1;122 (8): 2731–40.

15. Press, N. Respiratory failure associated with the lipodystrophy syndrome in an HIV-positive patient with compromised lung function / N. Press, V. Montessori, T.R. Bai, J. Montaner // Can. Respir. J. 2001. Vol. 8(4). pp. 279–282.

Рецензенты:

Снигур Г.Л., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологии, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград;

Поройский С.В., д.м.н., заведующий лабораторией моделирования патологии, Волгоградский медицинский научный центр, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.