

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Л. С. Быхалов, А. В. Смирнов

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра патологической анатомии,
Волгоградский научный центр*

Выявлены патоморфологические изменения в легких умерших больных с туберкулезными изменениями на фоне ВИЧ-инфекции с учетом иммунологической стадии процесса. Структурные изменения носили разнонаправленный характер и при количестве CD 4+ > 200 клеток/мкл (медиана составила 356,2 клеток/мкл) чаще были схожими с патоморфологией туберкулеза легких без ВИЧ-инфекции с ограничением фокусов воспаления. По мере прогрессирования вторичного иммунодефицита количество CD 4+ составляло от 200 до 100 клеток/мкл (медиана составила 148,4 клеток/мкл), преобладали клинико-морфологические формы туберкулеза легких с деструктивным компонентом и характеризовались признаками волнообразного течения со склонностью к генерализации процесса и изменением морфологии воспаления с преобладанием экссудативного компонента. В терминальной стадии CD 4+ лимфоцитов <100 кл/мкл (медиана составила 49,4 клеток/мкл) преобладали генерализованные формы туберкулеза с 2-сторонними милиарно-диссеминированными поражениями легких с преобладанием альтеративных реакций в паренхиме и массивными васкулитами в микроциркуляторном русле.

Ключевые слова: патоморфология легких, ВИЧ-инфекция, туберкулез, ко-инфекция.

PATHOLOGICAL CHANGES IN THE LUNGS DURING TUBERCULOSIS AT DIFFERENT STAGES OF HIV INFECTION

L. S. Byhalov, A. V. Smirnov

We revealed pathological changes in the lungs of patients who died from tuberculosis and HIV infection considering the immunological stage of the process. The structural changes were multidirectional and with CD 4+ > 200 cells/mcl (mediana is 356,2 cells/mcl) they were more similar to the pathomorphology of pulmonary tuberculosis without HIV-infection with limited foci of inflammation. As the secondary immunodeficiency progressed the number of CD 4+ ranged from 200 to 100 cells/mcl (mediana is 148,4 cells/mcl), clinical and morphological forms of pulmonary tuberculosis with destructive component prevailed and there was a tendency to generalization and inflammatory changes with exudative component. At the terminal stage CD 4+ lymphocyte count was less than 100 cells/mcl (mediana is 49,4 cells/mcl), generalized forms of 2-sides miliary tuberculosis as well as alterative reactions in lung parenchyma and massive vasculitis in the microvasculature prevailed.

Key words: pathomorphology of lungs, HIV-infection, tuberculosis, TB/HIV co-infection.

Современное течение туберкулезного процесса зависит от сочетания медико-социальных факторов, которые характеризуют условия жизни и лечения, способствуют изменению клинической картины заболевания, патогенетических и патоморфологических особенностей [1, 2, 7, 8]. В последние годы часто отмечается поражение схожих социальных групп туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, что ведет к развитию эпидемии ко-инфекции ВИЧ/туберкулез [2]. ВИЧ-инфекция выступает как биологический фактор и обуславливает атипичное течение туберкулеза, так как по мере прогрессии нарастает иммунодефицитное состояние с уменьшением CD 4+ клеток которые играют ключевую роль в реакции гиперчувствительности IV замедленного типа (ГЗТ) и сдерживании роста микобактерий с формированием туберкулезной гранулемы.

По мнению различных ученых, имеется взаимное влияние инфекций, приводящее к прогрессии и ВИЧ-инфекции, и туберкулеза, что обусловлено повреждением микобактериями туберкулеза альвеолярных макрофагов с увеличением экспрессии их белков, необходимых для инфицирования ВИЧ и повышенной репликации вируса. С другой стороны, ВИЧ разрушает CD 4+

клетки, блокирует экспрессию ИЛ-2 и ИЛ α-рецепторов на Т-лимфоцитах, что обуславливает угнетение клеточного иммунного ответа на МБТ и провоцирует генерализацию туберкулеза [9, 10].

ВИЧ-ассоциированный туберкулез имеет нетипичную клиническую, рентгенологическую и морфологическую картину, а попытки корреляции со степенью иммуносупрессии часто противоречат друг другу, что предопределяет проведение морфологических исследований с разделением больных на клинические группы с различными уровнями CD 4+ лимфоцитов крови [11].

Изучение патоморфогенеза туберкулеза при ВИЧ-инфекции с учетом иммунологических стадий позволит выявить новые закономерности в течении ко-инфекционного процесса, а также позволит использовать полученные данные в диагностике и тактике лечения двойной патологии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Охарактеризовать патоморфологические изменения в легких при туберкулезе, выявленном на фоне ВИЧ-инфекции с учетом ее иммунологической стадии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено патоморфологическое исследование аутопсийного материала легких, полученного от умерших больных, проживавших на территории Волгограда и Волгоградской области, с подтвержденными лабораторно диагнозами ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Произведено сопоставление результатов аутопсий и клиническими данными амбулаторных карт больных, наблюдавшихся в ГУЗ «Волгоградский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» за период с 2004 по 2013 г. Все умершие были распределены на группы по стадиям ВИЧ-инфекции (III-IVАБВ-V) в зависимости от уровня CD 4+ клеток в мкл, определяемых методом проточной цитометрии прижизненно (более 200 клеток/мкл, от 200 до 100 клеток/мкл, менее 100 клеток/мкл). Группой сравнения служил аутопсийный материал умерших больных с ограниченными формами туберкулеза без ВИЧ-инфекции. Морфологическое исследование основывалось на макроскопической и микроскопической оценке изменений в легких с определением наиболее выраженных изменений и локализаций, органометрией и фотосъемкой материала фотокамерой «Olympus» (Japan) для последующего анализа результатов. Образцы внутренних органов извлекались из трупов по общепринятым в патологической анатомии методикам, фиксировались в 10%-м растворе забуференного формалина в течение суток при комнатной температуре, промывались и подвергались стандартной гистологической проводке. Из парафиновых блоков были изготовлены гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином. Исследование гистологических препаратов проводилось на микроскопе «Micros» (Austria) с целью архивации материала и дальнейшей обработки производили микрофотосъемку цифровой фотокамерой «Olympus» (Japan).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе № 1 ($n = 28$, клиническая стадия ВИЧ-инфекции по данным амбулаторных карт III-IVА с туберкулезом) количество CD 4+ было > 200 клеток/мкл, медиана составила 356,2 клеток/мкл. Патологический процесс часто был локализован в S1-2 правого легкого, представлен следующими клинико-морфологическими формами: очаговым ($n = 2$), инфильтративным ($n = 24$) и диссеминированным ($n = 2$) туберкулезом. Плевра нередко участвовала в процессе с формированием ограниченного серозного неспецифического плеврита, что морфологически проявлялось в виде серовато-белесоватых выступов. В паренхиме легких обнаруживались очаги и инфильтраты от 0,5 до 2 см с участками серовато-желтоватого просветления. Микроскопически чаще всего выявлялись зрелые сформированные туберкулезные гранулемы с казеозным некрозом в центре, окруженным валом лимфоидных клеток, макрофагов, эпителиоидных клеток и гигантских многоядерных клеток

Пирогова-Лангханса с выраженным отграничением фокусов воспаления грануляционной тканью. В просвете альвеол выявлялось небольшое количество серозного экссудата, в котором обнаруживались лейкоциты, мононуклеары, макрофаги и нити фибрина. В межальвеолярных перегородках наблюдалась лейкоцитарная инфильтрация. В части прилежащих к гранулемам бронхах и бронхиолах обнаруживались изменения в виде продуктивного перибронхита и неспецифического эндобронхита с лимфоидной инфильтрацией слоев стенки бронхов. Периваскулярно отмечалась лимфоидная инфильтрация с явлениями сладж-феномена и эритростазов (рис. 1, 2).

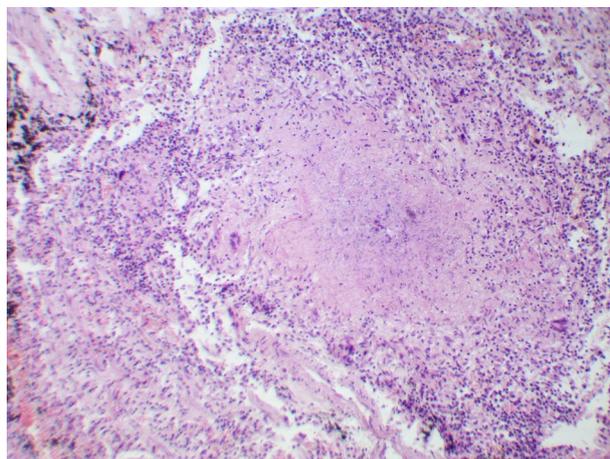


Рис. 1. Структурные изменения в легком у пациента при туберкулезе легких (группа сравнения, без ВИЧ-инфекции). В центре гранулемы казеозный некроз, окруженный эпителиоидными клетками, гигантскими многоядерными клетками Пирогова-Лангханса и множеством малых лимфоцитов с наличием фиброза. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

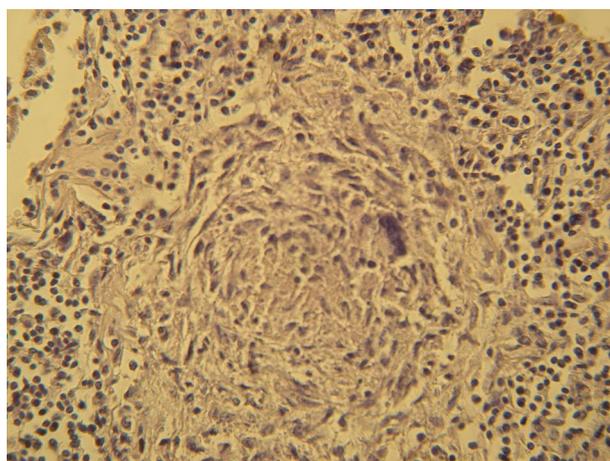


Рис. 2. Структурные изменения в легком у пациента с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом легких (группа 1). Туберкулезная гранулема с казеозным некрозом, окруженным эпителиоидными клетками, единичными гигантскими многоядерными клетками Пирогова-Лангханса и малыми лимфоцитами. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Таким образом, в первой исследовательской группе микроскопически в легких обнаруживались гранулемы, которые были сформированы по классическому типу — участок казеозного некроза, окруженный макрофагами, эпителиальными клетками и клетками Пирогова-Лангханса с преобладанием продуктивного характера воспалительной реакции. Подобные изменения нами наблюдались и в группе сравнения — лица с очаговым и инфильтративным туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции ($n = 44$). По мнению ряда исследователей, морфология туберкулезных изменений в легких на стадиях IIБ-IVА, по классификации Покровского В. И., отражает состояние вне острой фазы ретровирусного синдрома [12], наблюдалось отсутствие существенных отличий структурных изменений от морфологической картины туберкулеза без ВИЧ-инфекции [7].

В группе № 2 ($n = 28$, стадия ВИЧ-инфекции по данным амбулаторных карт IVБ-IVВ с туберкулезом) количество CD 4+ составляло от 200 до 100 клеток/мкл, медиана — 148,4 клеток/мкл. Клинико-морфологические формы туберкулеза чаще всего были представлены инфильтративным туберкулезом с распадом ($n = 18$) и казеозной пневмонией ($n = 10$). Пораженные участки чаще выявлялись в верхней доле правого легкого и S6 сегменте с распространением на соседние участки легких. Плевра чаще была изменена, обнаруживался ее отек и белесоватый налет с наслоениями фибрина, нередко выявлялись сращения париетального и висцерального листков. В паренхиме отмечались обширные инфильтраты, нередко сливающиеся между собой, формирующие фокусы казеозной пневмонии, затрагивающие сегмент, доли легкого или целый орган, нередко с формированием субплевральных «очковых» полостей распада размерами от 0,5 до 1 сантиметра. Микроскопическая картина характеризовалась полиморфизмом изменений, встречались участки казеозного некроза с формированием грануляционной ткани и ограничением фокусов воспаления, а также свежие очаги без коллагенообразования. Клеточный состав гранулем также был разнообразен. Обнаруживались обширные очаги казеозного некроза, как с выраженным лимфоидным компонентом, так и с менее развитым. Обращало на себя внимание, что количество макрофагов было уменьшено по сравнению с первой группой, а в большинстве участков воспаления отсутствовали эпителиоидные клетки и клетки Пирогова-Лангханса, а также наблюдалось встраивание нейтрофильных лейкоцитов в неполноценную гранулему. В местах, пограничных с участками деструкции, обнаруживался выраженный экссудативный компонент воспаления. В прилегающих бронхах и бронхиолах выявлялись параспецифические изменения в виде эндо- и панбронхита. Периваскулярно отмечались явления васкулитов с микротромбозами (рис. 3, 4).

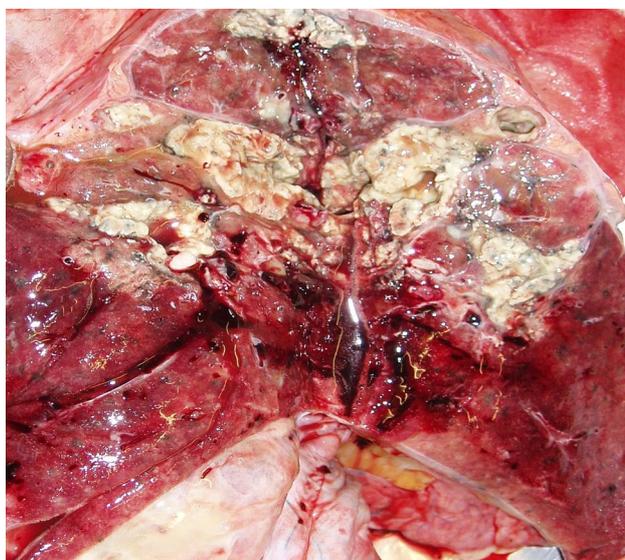


Рис. 3. Макропрепарат правого легкого пациента с ВИЧ-инфекцией. Диссеминированный туберкулез, сформированная субплевральная каверна, множественные очаги казеозного некроза с явлениями отека и полнокровия

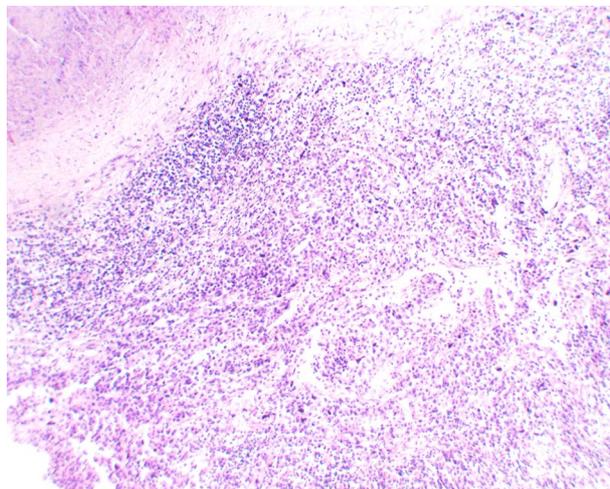


Рис. 4. Структурные изменения в легком у пациента с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом легких (группа 2). Фокус казеозного некроза, перифокально количество малых лимфоцитов снижено, ателектазы. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Такие изменения в легких, по-видимому, свидетельствуют о волнообразном течении туберкулезной инфекции, различной давности процесса, а также об изменившейся клеточно-тканевой реакции с преобладанием экссудативно-продуктивного типа в результате дисфункции иммунного ответа. По мнению различных ученых, количество CD 4+ лимфоцитов на уровне 200 клеток/мкл является «пограничной величиной» для изменения клеточной воспалительной реакции, так как возникает дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, влияющих на макрофагальную активность через Th-1 и Th-2 лимфоциты с активацией апоптоза [6].

В группе № 3 количество CD 4+ лимфоцитов было <100 клеток/мкл, медиана составила 49,4 клеток/мкл ($n = 125$, стадия ВИЧ-инфекции по данным амбулаторных карт IVB-V с туберкулезом). Клинико-морфологические формы были представлены диссеминированным туберкулезом легких ($n = 27$) и генерализованными формами туберкулеза с множественными локализациями ($n = 98$). Макроскопическая картина легких характеризовалась как субмилиарной диссеминацией, так и очагами до 1 см с формированием пневмониогенных субплевральных каверн, которые располагались как в апикальных, так и в средних и нижних отделах легких. Такое расположение туберкулезного процесса в верхних и средних долях легких обусловлено поражением 4, 5, 7 групп лимфатических узлов, а при нижнедолевых процессах, которые выявлялись наиболее часто в этой группе исследования, характерно поражению 8, 9 групп, что определяет характер лимфогематогенной диссеминации [3]. Важно отметить, что во всех случаях поражения легких были 2-сторонними. Плевра над легкими была резко отечна, покрыта синюшным налетом, в некоторых случаях в апикальных отделах обнаруживалась ее деструкция и вовлечение в туберкулезный процесс с развитием эмпиемы плевры и пневмоторакса. Легкие на разрезе имели пестрый вид, пенились за счет выраженного отека, при надавливании из бронхов выделялось содержимое серого цвета желевидной консистенции. Микроскопически отмечались многочисленные фокусы казеозного некроза, располагающиеся по ходу кровеносных и лимфатических сосудов легких и перибронхиально с резким обеднением специфической грануляционной ткани. Окружающий казеозный некроз, клеточные элементы были представлены единичными незрелыми мононуклеарными макрофагами со светлой цитоплазмой и неправильной формой ядра, а также единичными нейтрофильными лейкоцитами. Альвеолы были заполнены серозной жидкостью с резко выраженным отеком межальвеолярных перегородок, обнаруживались участки ателектазов, сменяющиеся очаговой эмфиземой. В бронхах среднего и мелкого калибра наблюдались явления неспецифического бронхита и бронхоолита. В микроциркуляторном русле наблюдались выраженные явления васкулита с микротромбозами. Таким образом, в 3 исследуемой группе в легких отсутствовала зональность поражения, чаще наблюдалось отсутствие гранулематозной реакции, казеозный некроз был резко выражен без фибропластической реакции (рис. 5).

Преобладание альтеративно-некротического типа воспалительной реакции рассматривается как проявление ГНТ с потерей биологического смысла ГЗТ [5], что, по мнению большинства исследователей данной проблемы, связано с резко выраженной иммуносупрессией с лимфогематогенной диссеминацией микобактерий туберкулеза по типу туберкулезного сепсиса Ландузи и морфологией первичного прогрессирующего туберкулеза [4].

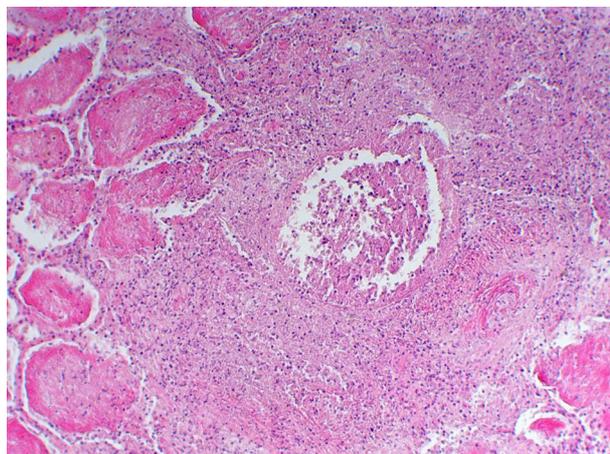


Рис. 5. Структурные изменения в легком у пациента с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом легких (группа 3). Казеозный некроз без признаков отграничения, количество малых лимфоцитов резко снижено, отсутствие фиброза, выраженная перифокальная экссудация. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе в сочетании с ВИЧ-инфекцией при содержании в крови CD 4+ лимфоцитов на уровне >200 кл/мкл (стадия III-IVA) носили специфический характер, что генетически детерминировано и определяется в биологическом смысле реакциями гиперчувствительности замедленного типа с формированием туберкулезной гранулемы и отграничением фокуса воспаления клетками моноцитарного происхождения.

По мере прогрессирования вторичного иммунодефицита на стадии IVB-IVB, при которой количество CD 4+ лимфоцитов составляло от 200 до 100 клеток/мкл, выявлялись как специфические, так и неспецифические признаки продуктивного воспаления с изменением клеточно-воспалительной реакции с преобладанием экссудативного компонента, что, возможно, связано с чередованием иммунных реакций (гиперэргия-иммунитет-гиперэргия) и обусловлено волнообразным течением туберкулеза в этом периоде ВИЧ-инфекции.

В терминальной стадии ВИЧ-инфекции при содержании CD 4+ лимфоцитов <100 клеток/мкл наблюдалось практически полное отсутствие продуктивной реакции с преобладанием массивного казеозного некроза в легочной ткани без признаков организации, что, по-видимому, связано с тотальной иммунной анергией и дисбалансом между Th1 и Th2-лимфоцитами, которые не способны активировать клетки моноцитарного ряда в очаге воспаления и обеспечить адекватную продуктивную тканевую реакцию с формированием гранулемы и фиброза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быхалов Л. С., Седова Н. Н., Деларю В. В. и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2013. — № 3 (47). — С. 64—68.

2. Быхалов Л. С. // Сибирский медицинский журнал. — 2013 — № 8. — С. 94—97.

3. Гиллер Д. Б., Папков А. В., Гедымин Л. Е. и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 10. — С. 21—25.

4. Гринберг Л. М. // Фтизиатрия и пульмонология. — Екатеринбург, 2011. — № 1.

5. Ерохин В. В., Лелеха Л. Н., Гедымин Л. Е., Двораковская Л. В. Клеточная биология легких в норме и при патологии / Под ред. В. В. Ерохина, Л. К. Романовой. — М., 2000.

6. Макашева Е. В., Конанчук О. Н., Морозова Е. В. // Журнал инфектологии. — 2009. — № 2/3, Т. 1.

7. Пантелеев А. М. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — № 1, Т. 2. — С. 16—22.

8. Юдин С. А. // Сибирский медицинский журнал. — 2013, № 8. — С. 101—103.

9. Falvo J. V., Ranjbar S., Jasenosky L. D., et al. // Am J Respir Cell Mol Biol. — 2011. — Vol. 45 (6). — P. 1116—1124.

10. Koo M. S., Subbian S., Kaplan G. // Cell Commun Signal. — 2012. — Vol. Jan 26; 10 (1):2.

11. Kouassi B., N'Gom A., Horo K., et al. // Rev Mal Respir. — 2013. — Vol. 30 (7). — P. 549—554.

12. Sued O., Quiroga M. F., Socias M. E., et al. // Viral Immunol. — 2011. — Vol. 24 (4). — P. 347—349.

Контактная информация

Быхалов Леонид Сергеевич — к. м. н., докторант кафедры патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: leonby-vgd@yandex.ru

УДК 616.151.5:618.2+616.151.5:618.39

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ТОЛЛ-РЕЦЕПТОРОВ И СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОТЕРИ ПЛОДА В АНАМНЕЗЕ

Л. Н. Питиримова, Б. Ю. Гумилевский, Е. А. Загороднева

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической лабораторной диагностики*

Исследование основано на выявлении сывороточных уровней провоспалительных цитокинов и определении распределения полиморфизмов генов толл-рецепторов среди женщин с физиологическим течением беременности и с синдромом потери плода в анамнезе; проведен сравнительный анализ с данными, полученными в контрольной группе соматически здоровых женщин.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, синдром потери плода, полиморфизм генов толл-рецепторов.

POLYMORPHISM OF GENES OF TOLL-LIKE RECEPTORS AND SERUM LEVELS OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PREGNANT WOMEN WITH FETAL LOSS SYNDROME IN THE PAST MEDICAL HISTORY

L. N. Pitirimova, B. Y. Gumilevskiy, E. A. Zagorodneva

The study aimed to identify the serum levels of pro-inflammatory cytokines and determine the distribution of polymorphism of genes of toll-like receptors in women with physiological gestation course and with fetal loss syndrome in the past medical history. We performed a comparative analysis of these findings with the data obtained in the control group of healthy women.

Key words: pro-inflammatory cytokines, fetal loss syndrome, polymorphism of genes of toll-like receptors.

Проблема невынашивания беременности является одной из наиболее актуальных в современном акушерстве. Высокая частота ее возникновения обуславливает необходимость поиска путей предотвращения осложнений беременности, приводящих к потере плода [2, 5, 6]. В последние десятилетия внимание исследователей привлекает роль иммунных механизмов в формировании фетоплацентарной единицы и их влияние на течение гестационного процесса. В этом аспекте имеет важное значение изучение роли механизмов врожденного иммунитета, в частности, толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors (TLRs)) [3, 4, 7, 8, 9, 10]. Несмотря на то, что толл-рецепторы были

открыты относительно недавно, изучена и доказана их роль в развитии ряда патологических процессов, в том числе воспаления [9, 10]. TLRs клеток моноцитарно-макрофагального ряда посредством передачи сигнала внутрь клетки приводят к увеличению продукции целого ряда провоспалительных цитокинов и костимуляционных молекул, которые способствуют активации Т-лимфоцитов и стимулируют развитие адаптивного иммунного ответа [7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительный анализ особенностей распределения полиморфных локусов генов толл-рецепторов (TLR2,