

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕЦИФИЧЕСКОГО ПРОДУКТИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ЛЕГКИХ У ЛИЦ, УМЕРШИХ ОТ КО-ИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ, С УЧЕТОМ ПРИЖИЗНЕННЫХ ДЕВИАЦИЙ

Л. С. Быхалов, А. В. Смирнов, П. А. Хлопонин, В. С. Замараев, Д. Ю. Гуров, Г. Л. Снигур

Волгоградский государственный медицинский университет,
Волгоградский научный медицинский центр

В проведенном исследовании обнаружены особенности протекания продуктивного воспаления, вызванного *m. tuberculosis*, у ВИЧ-инфицированных, характеризующегося снижением количества лимфоцитов, гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса в эпителиоидных гранулемах. При сочетании вышеуказанной ко-инфекции с наркотической и алкогольной зависимостью было выявлено расширение площади фокусов казеозного некроза в фокусах специфического продуктивного воспаления при уменьшении ширины зоны клеточного инфильтрата. Клеточный состав инфильтрата также претерпел выраженные изменения и характеризовался более выраженным снижением количества лимфоцитов на фоне сохранения или менее значимого уменьшения количества эпителиоидных клеток и макрофагов.

Ключевые слова: патоморфология легких, ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронический алкоголизм, героиновая наркомания.

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF SPECIFIC PRODUCTIVE LUNG INFLAMMATION IN DEAD HIV-TB CO-INFECTED INDIVIDUALS WITH LIFETIME CLINICAL PRESENTATIONS

L. S. Bykhalov, A. V. Smirnov, P. A. Khloponin, V. S. Zamaraev, D. Yu. Gurov, G. L. Snigur

The specific features of productive inflammation caused by *M. tuberculosis* in HIV-infected individuals were identified. It was stated that inflammation is characterized by a reduction in the number of lymphocytes and Pirogov-Langhans giant polynuclear cells in epithelioid granulomas. It was reported that HIV-TB co-infection accompanied by drug and alcohol addiction resulted in multiple foci of caseous necrosis in the loci of productive inflammation. However, the size of the inflammatory cell infiltrate was reduced. The composition of the cell infiltrate underwent significant changes and was characterized by a more pronounced decrease in the number of lymphocytes accompanied by an insignificant decrease in the number epithelial cells and macrophages.

Key words: pathomorphology of lungs, HIV-infection, tuberculosis, chronic alcoholism, heroin addiction.

В последние годы отмечено существенное увеличение заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных лиц, что связано с многочисленными факторами, объединяющими две инфекции [1—7]. Общность среды с социальными контактами ВИЧ-инфицированных лиц и больных туберкулезом (ТБ), психотравмирующие факторы с формированием личностных проблем к восприятию заболеваний, влияющих на приверженность к терапии, а также факторы девиантного характера в виде приема психоактивных веществ, таких как алкоголь, наркотические средства, способствуют усилению иммунодефицита, что отражается на клиническом течении и патоморфологии туберкулезного процесса у ВИЧ-инфицированных [3, 4, 6, 13, 14]. Особенностью продуктивного воспаления при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных является снижение реакций гиперчувствительности замедленного типа на стадии СПИДа [7], однако внутри изучаемой когорты находятся представители различных социальных групп, подверженные влиянию дополнительных медико-социальных факторов, способствующих индуцированному патоморфозу заболевания. Использование количественных морфологических методов позволяет сопоставить выраженность изменений в очагах воспаления, а также оценить тканевые и клеточные компоненты при ко-

инфекции ВИЧ/ТБ с позиций объективной доказательной базы [9, 10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Охарактеризовать морфометрические параметры и клеточный состав в очагах туберкулезного воспаления в легких при ВИЧ-инфекции на аутопсийном материале с учетом прижизненных девиаций: психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя (хроническая алкогольная зависимость), психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов (героиновая инъекционная наркомания).

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. На срезах легких с помощью системы анализа изображений, программы «Видеотест-Морфо-4» (Россия) определяли морфометрические показатели: площадь фокуса казеозного некроза на срезе, ширину фокуса специфического воспаления. Проводили оценку клеточного со-

става в очагах воспаления в процентном соотношении в 10 полях зрения. Сопоставляли амбулаторные карты умерших лиц, наблюдавшихся в Волгоградском областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и Волгоградском областном клиническом противотуберкулезном диспансере за период с 2004 по 2014 гг., с данными аутопсий. Критерием включения в группы исследования был диагноз психиатра-нарколога, указанный в медицинской документации умершего больного с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ: 1-я группа ($n = 31$) — психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя (хроническая алкогольная зависимость, хронический алкоголизм), и 2-я группа ($n = 47$) — психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов (инъекционная героиновая наркотическая зависимость, героиновая инъекционная наркомания). Учитывали данные иммунологических характеристик (количество CD4+, CD8+ лимфоцитов крови с соотношением клеточного индекса CD4/CD8), полученных прижизненно методом проточной цитометрии. В группу сравнения ($n = 24$) (3-я группа) вошли лица, больные туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией, которые не имели в анамнезе хронической алкогольной и наркотической зависимости, умершие от осложнений туберкулеза. Статистическую обработку проводили с использованием стандартного пакета программы Microsoft Office Excel 2007, полученные не параметрические данные обрабатывали в программе STATISTICA 7.0 с вычислением критерия U Манна—Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе сравнения ($n = 24$) ВИЧ/ТБ (3-я группа) иммунологический статус пациентов характеризовался снижением количества CD4+ лимфоцитов (медиана составляла 190 клеток/мкл) и CD8+ (медиана 726 клеток/мкл) с инверсией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (медиана 0,31). Клинико-морфологические формы туберкулеза были представлены различными процессами в легких: инфильтративным туберкулезом (70 %, из них с распадом в 14 % случаев), диссеминированным туберкулезом (8 %), фиброзно-кавернозным (8 %). В паренхиме отмечались инфильтративные изменения, нередко сливающиеся между собой, формирующие фокусы казеозной пневмонии, затрагивающие несколько сегментов доли легкого нередко с формированием субплевральных пневмониогенных очагов распада размерами от 0,5 до 1 см и бронхогенных каверн. Микроскопическая картина характеризовалась полиморфизмом изменений, встречались участки гранулематозного воспаления, казеозного некроза с формированием грануляционной ткани и отграничением фокусов воспаления, а также свежие очаги без коллагенообразования. Клеточный состав гранулем также был разнообразен. Вокруг очагов казеозного некроза отмечалось продуктивное воспаление с различной выраженностью

лимфоидной инфильтрации, вплоть до минимальной. При морфометрическом исследовании срезов легких медиана площади фокуса казеозного некроза составила 25588,665 мкм². Медиана ширины фокуса специфического воспаления составила 185 мкм. Клеточный состав гранулем был представлен: лимфоцитами (64,45 %), макрофагами (30 %), гигантскими многоядерными (2 %), нейтрофилами (1 %), фибробластами (2 %).

В 1-й группе (ВИЧ/ТБ на фоне хронического алкоголизма) ($n = 31$) иммунологические показатели характеризовались умеренным снижением количества CD4+ лимфоцитов (медиана 358,6 клеток/мкл) и CD8+ (медиана 844,8 клеток/мкл) с инверсией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (медиана 0,42). Исследуемая группа была представлена в основном клинико-морфологическими формами туберкулеза с деструктивными процессами в легких в 97 % случаев: фиброзно-кавернозный (74 %), инфильтративный с распадом (14 %), казеозная пневмония (9 %), инфильтративный без распада (3 %). В паренхиме обнаруживались множественные полости деструкции с плотными стенками и творожистым содержимым, замаскообразные участки казеозного некроза, а также очаги бронхогенной диссеминации с формированием бронхогенных каверн, а также острых пневмониогенных каверн при фиброзно-кавернозном туберкулезе. Морфология каверн сильно различалась, так как на фоне вновь сформированных полостей деструкции выявлялись застарелые четырех-, трехслойные каверны и каверны с преобладанием казеозно-некротических масс с обеднением наружного волокнистого слоя, состоящие из двух стенок, прогрессирующие полости распада. Обнаруживались признаки продуктивного воспаления, выявлялись малые лимфоциты в умеренном количестве, пенные макрофаги, эпителиоидные клетки и в единичных случаях гигантские клетки Пирогова—Лангханса. При морфометрическом исследовании срезов легких в 1-й группе обнаружено незначимое снижение площадей фокусов казеозного некроза (медиана 25446,9 мкм²), сопровождающееся выраженным достоверным снижением ширины фокусов специфического воспаления ($p < 0,05$; медиана 95 мкм), при сопоставлении данных с группой сравнения. Клеточный состав был представлен: лимфоцитами (55 %), макрофагами (35 %), гигантскими многоядерными (1 %), нейтрофилами (8 %), фибробластами (1 %). По-видимому, вышеуказанные клинико-морфологические особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных связаны с медико-социальным статусом пациентов, страдавших на протяжении ряда лет психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением алкоголя, что способствовало их социальной дезадаптации. В пользу данной гипотезы говорит и тот факт, что в исследуемой группе туберкулез был выявлен задолго до ВИЧ-инфекции в 86 % случаев.

Таким образом, в 1-й группе (ко-инфекция ВИЧ/ТБ на фоне хронической алкогольной зависимости) часто отмечались выраженные деструктивные изменения

в легких с наличием застарелых полостей деструкции в сочетании с вновь образованными. Микроскопически в очагах продуктивного воспаления обнаруживалась менее выраженная лимфоидная инфильтрация, наблюдалось уменьшение ширины фокусов специфического воспаления, что, по-видимому, связано со снижением гиперсенсебилизации в туберкулезных очагах, однако отсутствие при этом значимых изменений площадей фокусов казеозного некроза, вероятно, связано с присутствием значительного количества микобактерий туберкулеза в казеозных очагах и полостях распада [11], а также более высокими, по сравнению с 3-й группой, иммунологическими показателями, отражающими состояние клеточного иммунитета.

2-я группа (ВИЧ/ТБ на фоне инъекционной героиновой наркомании) иммунологически характеризовалась резко выраженным снижением количеством CD4+ лимфоцитов, медиана 68,8 клеток/мкл, медиана количества CD8+ лимфоцитов 581,6 клеток/мкл, медиана иммунорегуляторного индекса 0,12. Клинико-морфологические формы были представлены генерализованными формами туберкулеза с множественными локализациями (66%), диссеминированным туберкулезом лепких (13%), фиброзно-кавернозным (13%), казеозной пневмонией (4%), инфильтративным туберкулезом (4%). Картина легких чаще всего характеризовалась их полнокровием и отеком, двусторонней субмилиарной и милиарной диссеминацией. При инфильтративных и фиброзно-кавернозных процессах морфологические изменения носили смешанный характер, выявлялись очаги различной семиотики с формированием тотальных очагов казеозного некроза. 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-гнояного экссудата в альвеолах, набухание и отек межальвеолярных перегородок. Картину дополняли выявляемые участки ателектазов, сменяющиеся очаговой эмфиземой. Морфометрический анализ площади зон казеозного некроза выявил резко выраженное увеличение данного параметра, медиана составила 138544,24 мкм² ($p < 0,05$), что сопровождалось выраженным достоверным снижением ширины фокусов специфического воспаления ($p < 0,05$), медиана 60 мкм, при сопоставлении данных с группой сравнения (группа 3). Клеточный состав был представлен макрофагами (90 ± 5,2)%, в 5% лимфоцитами и в 5% нейтрофилами.

Таким образом во 2-й группе (ВИЧ/ТБ на фоне инъекционной героиновой наркомании) морфометрически в фокусах специфического воспаления наблюдалось

значимое увеличение площади казеозного некроза и уменьшение продуктивной воспалительной реакции по сравнению с 3-й группой. В клеточной формуле отмечено снижение лимфоцитов, увеличение процентного состава макрофагов с практически полным исчезновением гигантских многоядерных клеток и фибробластов, что можно объяснить развитием системного и местного иммунодефицита, снижением гиперчувствительности замедленного типа и продуктивной воспалительной реакции, направленной, в том числе, и на ограничение инфекционного процесса [8, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При патоморфологическом исследовании обнаруживаются особенности протекания продуктивного воспаления, вызванного *m. tuberculosis*, у ВИЧ-инфицированных лиц, характеризующегося снижением количества лимфоцитов, гигантских многоядерных клеток Пирогова—Ланганса в эпителиоидных гранулемах. При сочетании вышеуказанной ко-инфекции с наркотической или алкогольной зависимостью было выявлено уменьшение ширины зоны клеточного инфильтрата в участках специфического продуктивного воспаления, сочетавшегося с расширением площади фокусов казеозного некроза у лиц с наркотической зависимостью. Клеточный состав инфильтрата также претерпевал выраженные изменения и характеризовался более выраженным снижением количества лимфоцитов на фоне сохранения или менее значимого уменьшения количества эпителиоидных клеток и макрофагов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быхалов Л. С. и др. Медико-социальные факторы, эпидемиологические и клинико-морфологические особенности ко-инфекции ВИЧ/туберкулез на примере Волгоградской области / Л. С. Быхалов, А. В. Смирнов, О. А. Козырев, Н. А. Морозова, П. И. Джуря // Вестник новых медицинских технологий. — 2014. — № 1.
2. Быхалов Л. С. и др. Причины смерти и патоморфологическая характеристика органов при туберкулезе, ассоциированном с ВИЧ-инфекцией / Л. С. Быхалов, Н. Н. Седова, В. В. Деларю, Н. В. Богомолова, Б. В. Голуб, Е. И. Губанова и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2013. — № 3 (47). — С. 64—68.
3. Быхалов Л. С. и др. Эпидемиологические, медико-социальные и психологические аспекты ко-инфекции ВИЧ/туберкулез в Волгоградской области по материалам социологического исследования / Л. С. Быхалов, В. В. Деларю, Ю. А. Быхалова, Д. И. Ибраимова // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 5. — URL: www.science-education.ru/119-14956 (Дата обращения: 26.11.2014).
4. Быхалов Л. С. Характеристика патоморфологических изменений в легких у умерших лиц при ко-инфекции ВИЧ/Туберкулез на фоне инъекционной наркомании // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 7—5. — С. 916—920.

5. Быхалов Л. С., Смирнов А. В. Клинико-морфологическая характеристика, медико-социальные параметры лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2014. — № 2. — С. 28—30.

6. Быхалов Л. С., Смирнов А. В. Морфологическая характеристика легких у лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом на фоне алкогольной зависимости // Медицинский вестник Башкортостана. — 2014. — № 5. — С. 68—70.

7. Быхалов Л. С., Смирнов А. В. Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе на разных стадиях ВИЧ-инфекции // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2014. — № 2. — С. 27—30.

8. Ерохин В. В., Лепеха Л. Н., Гедымин Л. Е., Дворковская Л. В. // Клеточная биология легких в норме и при патологии / под ред. В. В. Ерохина, Л. К. Романовой. — М., 2000.

9. Зайратьянс О. В., Гасанов А. Б. Морфология иммунной системы при опийной, канабиодной и полинаркомании. // Архив патологии 2009. — № 5. — С. 35—40.

10. Пальцев М. А., Кактурский Л. В., Зайратьянс О. В. Патологическая анатомия: национальное руководство. — М. — 2013.

11. Смирнов А. В., Писарев В. Б., Мищенко В. А., Быхалов Л. С., Великородная Ю. И. Структурные особенности легких неполовозрелых крыс в условиях длительной

этаноловой интоксикации // Морфологические ведомости. — 2006, № 1—2, прил. № 1. — С. 264—266.

12. Чурина Е. Г., Новицкий В. В., Уразова О. И. и др. Особенности иммунорегуляции у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Медицинская иммунология. — 2011. — Т. 13, № 2—3. — С. 267—272.

13. Kader R., Seedat S., Govender R., et al Hazardous and Harmful use of Alcohol and/or Other Drugs and Health Status Among South African Patients Attending HIV Clinics // AIDS Behav. — 2014. — Vol. 18, № 3. — P. 525—534.

14. Molina P. E., Happel K. I., Zhang P., et al. Focus on: alcohol and the immune system // Alcohol Res Health. — 2010. — Vol. 33, № 1. — P. 97—108.

15. Ranjbar S., Jasenosky L. D., Chow N., Goldfeld A. E. Regulation of Mycobacterium tuberculosis-dependent HIV-1 transcription reveals a new role for NFAT5 in the toll-like receptor pathway // PLoS Pathogens. — 2012. — Vol. 8, № 4.

Контактная информация

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

УДК 611.127:611.018:576.311.347

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ НА ГЕТЕРОГЕНИТЕТ МИТОХОНДРИЙ И ПУТИ ЕГО РЕАЛИЗАЦИИ ПРИ АЛЬТЕРАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВОГО МИОКАРДА КРЫС

М. В. Иванченко, И. В. Твердохлеб

Днепропетровская медицинская академия, Украина

Проведенный анализ показал, что гетерогенитет органелл обуславливает специфический ответ митохондрий на гипоксию. Наиболее чувствительными к гипоксии являются высокоэнергетические митохондрии, наименее чувствительными — низкоэнергетические. Интенсивность альтерации и выраженность компенсаторных реакций митохондрий на гипоксию изменяются на этапах онтогенеза и неодинаковы в различных участках желудочков.

Ключевые слова: крысы, миокард, кардиогенез, ультраструктура митохондрий, внутриутробная гипоксия, гетерогенитет.

THE IMPACT OF INTRAUTERINE HYPOXIA ON MITOCHONDRIAL HETEROGENEITY WHICH IS CONTROLLED THROUGH ALTERATIONS IN RAT VENTRICULAR MYOCARDIUM

M. V. Ivanchenko, I. V. Tverdokhleba

The aim of the study is to measure the impact of fetal hypoxia on mitochondrial heterogeneity and to identify the ways of controlling heterogeneity in the process of ventricular cardiomyocyte mitochondrial formation. The analysis showed that heterogeneity of organelles causes a specific response to hypoxia. High-energy mitochondria seem to be the most sensitive to hypoxia, while low-energy mitochondria are likely to be less sensitive. The intensity of alterations and the severity of compensatory reactions of mitochondria to hypoxia vary through a series of stages of ontogenesis and are different in various parts of the ventricles.

Key words: rats, myocardium, cardiogenesis, mitochondrial ultrastructure, chronic hypoxia, heterogeneity.

Хроническая внутриутробная гипоксия — это наиболее распространенный повреждающий фактор в системе «мать—плод» [7]. Особенности этиопатогенеза и

клинические проявления внутриутробной гипоксии плода являются актуальными проблемами в перинатальной медицине и экспериментальной биологии во всех