

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.24-002.5-06:616.98.578.828.6]-092:612.017.1.064]-091.8

Бабаева И.Ю.<sup>1</sup>, Авдеева М.Г.<sup>1</sup>, Гедымин Л.Е.<sup>2</sup>, Чумаченко Г.В.<sup>3</sup>, Адамчик Н.Ю.<sup>4</sup>, Кончакова А.А.<sup>1</sup>

### ОСОБЕННОСТИ ТКАНЕВЫХ РЕАКЦИЙ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ОРГАНОВ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350015, Краснодар; <sup>2</sup> ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, 107564, Москва; <sup>3</sup> ГУЗ «Тульский областной противотуберкулезный диспансер №1», 301105, пос. Петелино; <sup>4</sup> Армавирский ГБУЗ ПТД Министерства здравоохранения Краснодарского края, 352932, Армавир

**Цель исследования** - совершенствование диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на основе сравнительного изучения тканевых реакций иммунокомпетентных органов при диссеминированном туберкулезе и изменений иммунологического статуса на разных стадиях ВИЧ-инфекции.

**Материалы и методы.** Патоморфологические исследования выполнены на аутопсийном материале 11 наблюдений туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, и 6 аутопсийных наблюдений ВИЧ-инфекции. Исследование показателей иммунного статуса проведено у 60 больных диссеминированным туберкулезом легких (ДТЛ) в возрасте от 18 до 49 лет, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, – 30 человек (ДТЛ+ВИЧ) – 1-я группа; и ДТЛ без ВИЧ-инфекции – 30 человек – 2-я группа.

**Результаты исследования.** Прогрессирование туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции приводит к летальному исходу как на ранних, так и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Выявлены гистопатологические особенности реакции лимфоидной ткани на туберкулезный процесс в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции. Структура грануляционной ткани иммунокомпетентных органов, формирующаяся в макроорганизме даже в терминальную стадию течения ВИЧ-инфекции, свидетельствует о сохраняющихся иммунологических резервах.

Поражение иммунной системы при туберкулезе и ВИЧ-инфекции носит системный характер, проявляясь глубокой супрессией Т- и В-звеньев клеточного иммунитета. В ходе развития ВИЧ-инфекции у больных диссеминированным туберкулезом происходят закономерные изменения количественных и качественных показателей клеточного звена иммунной системы, гуморального иммунитета, факторов неспецифической защиты, функциональной активности нейтрофилов. Наряду со снижением числа CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов нарастает уровень сывороточных иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов. Иммунодефицит определяет более тяжелое течение туберкулезного процесса.

**Заключение.** Оценка иммунного статуса и патоморфологической реакции лимфоидной ткани у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией необходима для диагностики стадии процесса, выбора метода лечения, оценки его эффективности и прогнозирования исхода заболевания.

**Ключевые слова:** туберкулез легких; ВИЧ-инфекция; иммунологический профиль; патоморфология; лимфатические узлы; селезенка.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. 20 (2): 12–18.

Babaeva I.Yu.<sup>1</sup>, Avdeeva M.G.<sup>1</sup>, Gedymin L.E.<sup>2</sup>, Chumachenko G.V.<sup>3</sup>, Adamchik N.Yu.<sup>4</sup>, Konchakova A.A.<sup>1</sup>

FEATURES OF TISSUE REACTIONS OF IMMUNOCOMPETENT ORGANS IN DISSEMINATED TUBERCULOSIS AT DIFFERENT STAGES OF HIV INFECTION

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, 4, Ul. Sedina, Krasnodar, Russian Federation, 350015

<sup>2</sup> Central Tuberculosis Research Institute, 2, Yauzskaya alleya, Moscow, 107564

<sup>3</sup> Tula Regional Antitubercular Dispensary №1, town Petelino, the Tula region, Russian Federation, 301105

<sup>4</sup> Armavir Antitubercular Dispensary, 254, Efremova Str, Armavir, Russian Federation, 352932

*The purpose of the study. The improvement of the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients on the basis of a comparative study of tissue reactions of immunocompetent organs in disseminated tuberculosis and changes of the immunological status at different stages of HIV infection.*

*Materials and methods. Pathological studies were performed on autopsy material of 11 cases of tuberculosis with HIV infection, and 6 autopsy observations of HIV infection. Studies of indices of the immunological response was performed in 60 patients with disseminated pulmonary tuberculosis (DPT) aged from 18 to 49 years, associated with HIV infection - 30 people (DPT + HIV) - the first group; and DPT without HIV infection - 30 people - the second group.*

*The result of the study. Progression of tuberculosis in patients on the background of HIV infection leads to the death both at the early and late stages of HIV infection. Histopathological features of lymphoid tissue response to tubercular process, depending on the stage of HIV infection were revealed. The structure of the granulation tissue of immunocompetent organs forming even at the terminal stage of the course of HIV infection testifies to the presence of residual immunological reserves.*

*Damage to the immune system in tuberculosis and HIV infection has an systemic manifesting by a deep suppression of T- and B- cellular components of the immune system. In the course of HIV infection in patients with disseminated tuberculosis regular there are in process changes of quantitative and qualitative indices of the cellular component of immunity, humoral immunity, nonspecific protection factors, and the functional activity of neutrophils. Along with a decline in the number of CD4+*

*lymphocytes, the serum level of immunoglobulins and circulating immune complexes increases. Immunodeficiency determines a more severe course of tuberculosis.*

*Conclusion The evaluation of the immune status and pathologic response of lymphoid tissue in patients with tuberculosis and HIV infection is needed for the diagnosis of the stage of the process, the choice of the method of the treatment, the estimation of its effectiveness and outcome prediction for the disease*

**Key words:** *pulmonary tuberculosis; HIV infection; immunological profile; pathomorphology; lymph nodes; spleen; outcome prediction.*

**Citation:** *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(2): 12–18. (In Russ.)*

Россия стоит перед началом серьезнейшей проблемы – массового перехода больных ВИЧ-инфекцией в стадию СПИДа, требующую пожизненной дорогостоящей терапии. По данным Федерального центра по профилактике и борьбе со СПИДом, в настоящее время в России темпы распространения эпидемии ВИЧ-инфекции одни из самых высоких в мире. Туберкулез является одной из основных причин летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией, составляя около 60% причин смерти [1 - 3]. В 2006 г. в России насчитывалось 356 тыс. больных ВИЧ-инфекцией, из них туберкулез диагностирован у 13 тыс. человек [4, 5]. В последние годы отмечен прирост заболеваемости туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией. Так, в Краснодарском крае среди более чем 10 тыс. человек, находящихся на учете по поводу ВИЧ-инфекции, туберкулез диагностирован в 2/3 случаев.

Высокий уровень смертности больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом обусловлен, во-первых, наличием сопутствующих микстинфекций, а во-вторых, большим числом социально дезадаптированных больных. Так, хронический гепатит С регистрируется более чем у 25% всех больных туберкулезом [1, 6]. В отечественной литературе вопросам патоморфологического анализа летальных исходов от вторичных заболеваний больных ВИЧ-инфекцией не уделялось достаточного внимания [7].

Диагностика туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией вызывает серьезные трудности, что связано с особенностями течения туберкулеза на разных стадиях ВИЧ-инфекции. Иммунопатогенез ВИЧ-инфекции характеризуется развитием глубокой иммунодепрессии, что связано главным образом в выраженным уменьшением количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток. Течение синдрома иммунодефицита, в соответствии с классификацией В.В. Покровского (2006), складывается из пяти основных стадий, отражающих динамику взаимодействия вируса с организмом хозяина: стадии инкубации (1), первичных проявлений (2), латентной стадии (3), вторичных заболеваний (4) и терминальной стадии (5). В стадии первичных проявлений может развиваться острая инфекция с системным воспалительным ответом еще не поврежденной иммунной системы (без вторичных заболеваний) или кратковременным снижением иммунитета (с вторичными заболеваниями) [8, 9]. При этом наблюдаются высокая репликация вируса, виремия, распространенное поражение лимфоидной ткани. В этот период инфекция контролируется с помощью антивирусного иммун-

ного ответа. Латентная стадия представляет собой период сдерживания вируса, происходит его слабая репликация преимущественно в лимфоидной ткани. Эта фаза может продолжаться несколько лет. Стадии вторичных заболеваний и терминальная характеризуются постепенным нарастанием иммунодефицита, вплоть до полного истощения иммунной системы, и безудержной репликацией вируса. Появляются оппортунистические инфекции с прогрессирующим течением, в том числе туберкулез [2]. Патоморфологические реакции ткани на воспалительный процесс при туберкулезе, развившемся на фоне ВИЧ, могут утрачивать свою специфичность и во многом определяться общим состоянием иммунной системы, что существенно затрудняет диагностику. Мы сочли необходимым обобщить наш опыт, полученный при патоморфологических и иммунологических исследованиях, проследив течение диссеминированного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на морфологическом уровне.

Целью настоящего исследования явилось совершенствование диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на основе сравнительного изучения тканевых реакций иммунокомпетентных органов при диссеминированном туберкулезе и изменений иммунологического статуса на разных стадиях ВИЧ-инфекции.

## Материалы и методы

Патоморфологические исследования были выполнены на аутопсийном материале 17 наблюдений летальных исходов при ВИЧ-инфекции. В 11 случаях имел место туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией (1993–2004). Изучены протоколы вскрытий умерших, патологоанатомические диагнозы и заключения. Из архивного аутопсийного материала после фиксации в 10% формалине и заключения в парафин изготовлены серийные гистологические препараты с последующей окраской гематоксилином и эозином и пикрофуксином и фукселином. Патогистологический анализ препаратов проведен с помощью светового микроскопа Zeiss (×100, ×200, ×400, ×600).

Исследования показателей иммунного статуса проведено у 60 больных ДТЛ - жителей Краснодарского края в возрасте от 18 до 49 лет. Больные были разделены на две группы: больные ДТЛ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, – 30 человек (ДТЛ+ВИЧ) – 1-я группа; больные ДТЛ без ВИЧ-инфекции – 30 человек (ДТЛ) – 2-я группа. Контрольную группу



составили здоровые лица – 30 человек. Иммунологические исследования проводились в лабораториях ГБУЗ «Клинический центр по профилактике и борьбе со СПИДом» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Оценка Т-клеточной системы иммунитета включала: определение общего количества лимфоцитов (в мазке венозной крови, окрашенном гематоксилином и эозином на гематологическом анализаторе МЕ-6318К); определение процентного и абсолютного числа зрелых Т-лимфоцитов - CD3<sup>+</sup> и двух основных субпопуляций – хелперов CD4<sup>+</sup> и киллеров/супрессоров CD8<sup>+</sup> (методом проточной цитофлюорометрии); исследование ответа Т-лимфоцитов на ФГА в реакции бластной трансформации. Количество НК-клеток (естественных киллеров) определяли методом проточной цитофлюорометрии. Оценка В-клеточной системы иммунитета включала: определение процента и абсолютного количества В-лимфоцитов – CD20<sup>+</sup> (методом проточной цитофлюорометрии); определение уровней специфических иммуноглобулинов классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови, а также С4-фракции системы комплемента с помощью антисыворотки и лазерного нефелометра; определение циркулирующих в крови иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации в полиэтиленгликоле. Оценка системы фагоцитов включала: оценку абсолютного числа нейтрофилов (в мазке венозной крови, окрашенном гематоксилином и эозином на гематологическом анализаторе МЕ-6318К); бактерицидность нейтрофилов по НСТ-тесту (тест восстановления нитросинего тетразолия; Стефании Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996).

Полученные данные обработаны статистически по стандартной программе Statistica 6.0.

## Результаты и обсуждение

В исследованном материале выделены две группы наблюдений больных туберкулезом, на разных стадиях ВИЧ-инфекции и группа сравнения ВИЧ-инфекции без туберкулеза:

1-я группа – туберкулез при ранней (острая инфекция с вторичными заболеваниями 2В-стадии ВИЧ-инфекции - 2 наблюдения);

2-я группа – туберкулез при поздней (4В–5) стадии ВИЧ-инфекции (9 наблюдений);

3-я группа – ВИЧ-инфекция без туберкулеза (6 наблюдений).

Смерть 3 пациентов наступила от микро- и макроцирроза печени с диффузной жировой дистрофией гепатоцитов, гепатоспленомегалии на фоне поздней стадии ВИЧ-инфекции. Из них у 2 пациентов наблюдался генерализованный диссеминированный туберкулез.

Характер иммунологического профиля на ранних и поздних стадиях ВИЧ-инфекции представлен в табл. 1. Общее количество Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) было достоверно снижено в группе ДТЛ+ВИЧ на

4Б- и 4В-стадиях ВИЧ-инфекции при генерализации туберкулезного процесса - в 1,81 раза. Снижение происходило преимущественно за счет уменьшения количества CD4<sup>+</sup>, а на 4В-стадии и CD8<sup>+</sup> до  $265 \pm 175$  клеток/мкл и  $220 \pm 50$  клеток/мкл соответственно. Количество В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) имело тенденцию к снижению на ранних стадиях ВИЧ-инфекции и достоверно снижалось в 2,24 раза на 4Б-стадии и в 3,53 раза на 4В-стадии у больных в группе ДТЛ+ВИЧ. Снижение CD20<sup>+</sup> было максимально выражено в период генерализации туберкулезного процесса.

У больных ДТЛ в разный период течения ВИЧ-инфекции повышался уровень IgA: на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (2В и 3) в 4,4–2,32 раза, на поздних стадиях – в 1,89–3 раза (см. табл. 1). Уровень IgM на ранних стадиях увеличивался в 2,4–5,0 раза, в 4В стадию – в 2,67 раза. Уровень IgA в определенной мере отражает прогрессию ВИЧ-инфекции, его повышение у больных ДТЛ+ВИЧ, особенно при генерализации туберкулезного процесса, наблюдалось у пациентов с существенным снижением количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. IgG участвует в образовании иммунных комплексов, активации системы комплемента, способствует опсонизации и усилению фагоцитоза. Уровень IgG был достоверно повышен как при ДТЛ+ВИЧ в стадии 2В, так и при генерализации туберкулезного процесса на 4В-стадии. Однако у больных ВИЧ-инфекцией при наличии высоких титров антител класса IgG к *Mycobacterium tuberculosis* тем не менее наблюдали прогрессирование туберкулезного процесса. Функциональная активность нейтрофилов у больных в группе ДТЛ+ВИЧ была достоверно снижена: стимулированный НСТ-тест в 2,5–2,68 раза (на 4Б- и 4В-стадиях) ниже по сравнению с данными здоровых лиц (см. табл. 1).

У больных в группе ДТЛ при отсутствии ВИЧ (табл. 2) даже при генерализации туберкулезного процесса общее количество Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) достоверно не уменьшалось. Также было в норме или снижено количество CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов. Изменялся коэффициент CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> в сторону уменьшения в 1,56–1,87 раза. Количество В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) снижалось незначительно или оставалось в пределах нормы. Содержание IgA у больных в группе ДТЛ было снижено в 1,1–1,2 раза, тогда как уровень IgG и IgM – повышен от 1,26 до 1,39 раза по сравнению с данными здоровых лиц, особенно при генерализации туберкулезного процесса. Изменения этих показателей свидетельствовали о сохраненной функциональной активности В-лимфоцитов и, следовательно, гуморального иммунитета. Функциональная активность нейтрофилов у больных в группе ДТЛ была повышена, на что указывало достоверное увеличение (в 1,15–1,42 раза) показателей НСТ-теста, как спонтанного, так и стимулированного, по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, результаты исследования показали, что туберкулезный процесс у больных ВИЧ-

Таблица 1

Результаты фенотипирования лимфоцитов и функциональная активность Т-клеток у больных туберкулезом на разных стадиях ВИЧ-инфекции (абс.,  $M \pm m$ )

Показатель иммунной системы, единицы измерения	Здоровые лица (контрольная группа)	Стадия ВИЧ-инфекции			
		первичных проявлений 2В	латентная 3	вторичных заболеваний 4Б	вторичных заболеваний 4В
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$6,4 \pm 2,4$	$8,0 \pm 3,0$	$7,2 \pm 1,2$	$4,6 \pm 0,7$	$3,4 \pm 0,4^*$
Лимфоциты, %	$28 \pm 9$	$13 \pm 1,4^*$	$28 \pm 8$	$37 \pm 12$	$25 \pm 10$
CD3 <sup>+</sup> , клеток/мкл	$1008 \pm 208$	$1459,5 \pm 259,5$	$1382 \pm 168$	$670 \pm 180^*$	$556 \pm 138^*$
CD4 <sup>+</sup> , клеток/мкл	$700 \pm 200$	$606,5 \pm 106,5$	$520 \pm 110$	$382 \pm 88^*$	$265 \pm 175^*$
CD8 <sup>+</sup> , клеток/мкл	$528 \pm 112$	$736,5 \pm 56,5$	$535 \pm 85$	$355 \pm 100$	$220 \pm 50^*$
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	$2,25 \pm 0,25$	$0,92 \pm 0,18$	$1,53 \pm 0,27$	$0,84 \pm 0,26$	$1,0 \pm 0,2$
CD20 <sup>+</sup> , клеток/мкл	$300 \pm 100$	$250 \pm 70$	$212 \pm 50$	$134 \pm 35^*$	$85 \pm 25^*$
CD16 <sup>+</sup> (NK), клеток/мкл	$285 \pm 115$	$160 \pm 16$	$172 \pm 68$	$232 \pm 48$	$85 \pm 36^*$
ИЛ-2, ед/мл	$10 \pm 2,5$	$20 \pm 5^*$	$12,5 \pm 1,5$	$16 \pm 6$	$10 \pm 3$
IgA, г/л	$2,8 \pm 1,4$	$12,4 \pm 2,1^*$	$6,5 \pm 1,8^*$	$5,3 \pm 0,5^*$	$8,4 \pm 2,3^*$
IgM, г/л	$1,2 \pm 0,7$	$6,0 \pm 2,2^*$	$2,9 \pm 0,4^*$	$1,35 \pm 0,75$	$3,2 \pm 0,5^*$
IgG, г/л	$12,0 \pm 0,4$	$32,0 \pm 20,4^*$	$14,43 \pm 6,77$	$13,95 \pm 5,45$	$20,1 \pm 2,0^*$
ЦИК, ОП	$2,8 \pm 1,4$	$6,8 \pm 1,4^*$	$4,1 \pm 1,3$	$3,4 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,3^*$
НСТ-тест спон., ед.	$10,0 \pm 5,0$	$28,98 \pm 2,52^*$	$10,2 \pm 1,3$	$9,01 \pm 1,39$	$7,1 \pm 2,4$
НСТ-тест стим., ед.	$60,0 \pm 2,0$	$35,8 \pm 5,4^*$	$27,16 \pm 2,36^*$	$24,0 \pm 2,0^*$	$21,0 \pm 3,0^*$

Примечание. \* – различия достоверны по отношению к здоровым лицам ( $p < 0,05$ ).

инфекцией при наличии иммунодефицита протекает тяжелее и злокачественнее, поскольку сочетанная инфекция удваивает нагрузку на иммунную систему.

Результаты патологоанатомического и гистологического исследований препаратов позволили уточнить характеристику стадий ВИЧ-инфекции при сочетании с туберкулезом.

При аутопсии на ранней 2В-стадии ВИЧ-инфекции отмечена гепато- и спленомегалия. Селезенка имела гладкую цианотично-красную поверхность с желтоватым оттенком, на разрезе темно-вишневую однородную, пульпа дает умеренный соскоб. Архитектоника селезенки стерта, сохраняется лимфоидно-плазмоцитарная реакция в стенках синусов и в фолликулах, имеющих размытые контуры. В глубине мальпигиевых телец формируются крупные эпителиоидно-клеточные бугорки с гигантскими клетками Пирогова - Лангханса и очаги с некробиозом. Вокруг бугорков отмечается лимфоидно-плазмоцитарная реакция (рис. 1 см. на вклейке).

Селезенка при поздней 4В-стадии ВИЧ-инфекции. Структура селезенки стерта, мальпигиевые тельца не определяются, балки истончены, отечны. На этом фоне выявляются сливные казеозно-некротические очаги, между которыми отмечено резкое снижение элементов лимфоидного ряда (рис. 2 см. на вклейке) со слабой диффузной и очаговой экссудацией лимфоцитов, лимфобластов, моноцитоподобных макрофагов на фоне полнокровия, стаза и выпадения фибрина (ДВС-синдром). На границе с казеозно-некротическими массами эпителиоидные клетки не определяются (ареактивное состояние), имеется диффузная инфильтрация моноцитоподобных

макрофагов и плазматических клеток (см. рис. 2).

Гистопатологический анализ лимфатических узлов 1-й группы наблюдений (туберкулез при 2В-стадии ВИЧ-инфекции) установил следующие изменения: структура стерта, центры размножения в фолликулах отсутствуют, фолликулы резко уменьшены в объеме. В стенках и просветах расширенных синусов сохраняется гиперплазия элементов лимфоидного ряда. Следует отметить склероз и гиалиноз капсулы лимфатических узлов (рис. 3, а см. на вклейке). В стенках синусов преобладают лимфоциты. Плазматические и гистиоцитарные элементы располагаются вблизи эндотелия синусов, которые расширены и заполнены сидерофагами и макрофагами, содержащими мицелиальные структуры и микрофлору (рис. 3, б см. на вклейке).

В лимфатических узлах 2-й группы наблюдений (туберкулез при 4В–5-стадии ВИЧ-инфекции) выявлен ряд особенностей туберкулезного воспаления. Лимфатические узлы увеличены в объеме, расплавлены и сливаются с окружающими тканями, бесструктурны, полнокровны, замещены сливными казеозно-некротическими очагами. Среди казеозно-некротических фокусов отсутствуют грануляционная ткань и элементы лимфоидного ряда. В периферических зонах очагов среди масс некробиоза присутствуют плазматические, гистиоцитарные элементы, вакуолизированные макрофаги и атипичные гигантские клетки, содержащие МБТ, детрит, цисты, микотические и бактериальные включения (рис. 4, а см. на вклейке). Вокруг очагов на фоне выраженного отека и вакуолизации в некоторых зонах выявляется грануляционная ткань, состоящая из гистиоцитов, еди-

Таблица 2

Сравнительные данные результатов фенотипирования лимфоцитов и функциональная активность Т-клеток у пациентов с ДТЛ без ВИЧ-инфекции (абс.,  $M \pm m$ )

Показатель иммунной системы, единицы измерения	Группы наблюдения		
	здоровые лица (контрольная группа)	ДТЛ	
		легочный	генерализованный
CD3 <sup>+</sup> , клеток/мкл	1008 ± 208	918 ± 190	905 ± 187
CD4 <sup>+</sup> , клеток/мкл	700 ± 200	650 ± 185	614 ± 175
CD8 <sup>+</sup> , клеток/мкл	528 ± 112	518 ± 110	510 ± 108
CD4/CD8	2,25 ± 0,25	1,44 ± 0,05	1,25 ± 0,09
CD16 <sup>+</sup> (NK), клеток/мкл	285 ± 115	169 ± 15	179 ± 18
CD20 <sup>+</sup> , клеток/мкл	300 ± 100	293 ± 97	293 ± 98
IgA, г/л	2,8 ± 1,4	2,3 ± 0,15	2,55 ± 0,24
IgM, г/л	1,2 ± 0,7	1,52 ± 0,04*	1,50 ± 0,1*
IgG, г/л	12,0 ± 0,4	15,1 ± 0,7*	15,9 ± 0,6*
НСТ-тест спонт., ед.	10,0 ± 5,0	11,5 ± 0,26	14,18 ± 0,30
НСТ-тест стим., ед.	60,0 ± 2,0	69,0 ± 0,51*	85,2 ± 0,82*

Примечание. \* – различия достоверны по отношению к здоровым лицам ( $p < 0,05$ ).

нических фибробластов и плазматических клеток. Элементы лимфоидного ряда отсутствуют, коллагеновые структуры в состоянии фибриноидного набухания и некроза. В отдаленных зонах лимфатических узлов, интактных с казеозно-некротическими фокусами, имеют место обильная экссудация фибрина, ареактивный некроз, истощение элементов лимфоидного ряда.

Лимфатические узлы брыжейки, в которых макроскопически не определяются казеозно-некротические очаги, уменьшены в размерах до 0,5 см в диаметре. При микроскопическом исследовании капсула их отечна, разрыхлена с очаговой и диффузной инфильтрацией элементами лимфоидного ряда, которые присутствуют и в субкапсулярных участках лимфатических узлов. На этом фоне в тимусзависимых зонах выявляются сливные казеозно-некротические бугорки. В наружных зонах альтернативных фокусов обнаруживается своеобразная двухслойная грануляционная ткань – внутренний слой, прилежащий к некробиозу, рыхлый, отечный, вакуолизированный с обильным выпадением фибрина, лишенный элементов лимфоидного ряда, состоящий из гистиоцитов, единичных эпителиоидных и плазматических клеток и распадающихся полинуклеарных лейкоцитов (рис. 4, б, в см. на вклейке). Среди них выявляются атипичные единичные гигантские элементы и моноцитоподобные макрофаги, содержащие МБТ, детрит, цисты, микотические и бактериальные включения (рис. 4, г см. на вклейке). Наружный слой, прилежащий к капсуле, сохраняет очаговые скопления лимфобластов, лимфоцитов и плазматических клеток (см. рис. 4, б, в, г).

Гистопатологические особенности иммуноком-

петентных органов при ВИЧ-инфекции с поражением легких нетуберкулезной природы исследованы как группа сравнения.

Основной патологоанатомический диагноз в первом наблюдении: ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4В-5). Потеря массы тела более 10%. Двусторонняя нижнедолевая пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*. Гнойно-некротические очаги в легких, почках. Фоновое заболевание: хроническая наркомания. Микронодулярный цирроз печени с признаками портальной гипертензии. Осложнения: циркуляторно-метаболические повреждения внутренних органов. Холестатический гепатоз. Гепатоспленомегалия. Очаги повреждения миокарда. Двусторонний очаговый некронефроз. Отек легких.

Основной патологоанатомический диагноз в следующих двух наблюдениях: ВИЧ-инфекция. Стадии вторичных заболеваний (4В-5). Кахексия (дефицит массы тела более 20%). Генерализованная лимфоаденопатия с регрессом фолликулов и убылью лимфоцитов. Бактериальная, микотическая и пневмоцистная септикопиемия с генерализованными гнойно-некротическими и абсцедирующими очагами во всех органах и тканях. Осложнения: дистрофия и некроз паренхиматозных органов. Полиорганная дисфункция. Отек легких.

В использованных контрольных наблюдениях ВИЧ-инфекция выявлена только на поздних стадиях вторичных заболеваний (4В-5) и протекала либо как полиэтиологическая пневмония с развитием ограниченной септикопиемии в отдельные органы и ткани либо как полиэтиологическая септикопиемия с генерализацией во все органы и ткани.

Гистопатологический анализ иммунокомпетентных органов при поздней стадии ВИЧ-инфекции (4В-5). Лимфатические узлы уменьшены в размерах до 0,3–0,5–0,8 см в диаметре, структура их стерта. На фоне очагового и диффузного склероза выражена редукция фолликулов. Сохраняются скопления элементов лимфоидного ряда под фиброзной капсулой. В стенках и просветах синусов наблюдается пролиферация гистиоцитов и фибробластов, а также слабая диффузная инфильтрация плазматических и лимфоидных клеток. Обнаруживаются микроабсцессы, окруженные рыхлой и отечной грануляционной тканью, состоящей из гистиоцитов, фибробластов, моноцитоподобных макрофагов, со скудной лимфоидно-плазматической реакцией в наружных отделах (рис. 5).

Сопоставим особенности течения и проявления тканевых реакций ДТЛ у больных с ВИЧ-инфекцией с характером иммунологического статуса на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и переходе заболевания из ранних стадий в поздние у больных с сочетанной патологией (ВИЧ+ДТЛ) отмечается поэтапное снижение показателей клеточного иммунитета: лейкоцитов в 1,88 раза, CD3<sup>+</sup> в 1,81 раза, CD4<sup>+</sup> в 2,64 раза, CD8<sup>+</sup> в 2,4 раза, CD20<sup>+</sup> в 3,53 раза, CD16<sup>+</sup> в 3,35 раза (см.



табл. 1). Одновременно происходит увеличение показателей гуморального иммунитета: IgA в 3 раза, IgM в 2,67, IgG в 1,68, ЦИК в 1,47 раза у подавляющего (81,82%) числа больных ( $p < 0,05$ , по сравнению с контрольной группой). При оценке функциональной активности нейтрофилов выявлено ее повышение в 2,9 раза у больных на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, тогда как у больных на поздних стадиях заболевания показатели НСТ-теста снижались в 1,41 раза от значений здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

Считается, что все ВИЧ-инфицированные лица с количеством  $CD4^+$ -лимфоцитов 200 клеток/мкл и менее нуждаются в противовирусной терапии. Хотя у 1/3 ВИЧ-инфицированных с количеством  $CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 клеток/мкл отсутствуют клинические проявления, без специфического лечения активизация оппортунистических инфекций и прогрессирование туберкулеза у них развиваются в ближайшие 2 мес. Наличие у подавляющего числа пациентов на поздних стадиях (4Б, 4В) заболевания снижения количества  $CD4^+$  менее 200 клеток/мкл отражает угнетение иммунной системы и предполагает возникновение качественно нового патоморфологического уровня клеточных реакций, проявляющегося при прогрессировании вторичных заболеваний. Сопоставление иммунного статуса и патоморфологической реакции лимфоидной ткани у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией поможет в выборе метода лечения, оценке его эффективности и прогнозировании исхода заболевания.

## Заключение

Прогрессирование туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции может привести к летальному исходу при разных стадиях ВИЧ-инфекции: стадии первичных проявлений (2В), стадии вторичных заболеваний (4В) и терминальной стадии (5). Выявлены гистопатологические особенности реакции лимфоидной ткани на туберкулезный процесс в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.

ВИЧ-инфекция характеризуется генерализованной лимфаденопатией, проходящей в своем развитии ряд последовательных стадий: гиперплазии, инволюции, истощения и склероза. В лимфатических узлах в раннюю (2В) стадию ВИЧ-инфекции сохраняются морфологические реакции иммунитета. По мере прогрессирования заболевания в иммунокомпетентных органах становятся выражены гипо- и аплазия элементов лимфоидного ряда с пролиферацией гистиоцитарных и фибробластических элементов. Гнойно-некротические и абсцедирующие очаги имеют два вида морфологических реакций: ареактивные, без формирования грануляционной ткани; с развитием грануляционной ткани, представленной немногочисленными моноцитами, макрофагами, гистиоцитами и фибробластами в стадии кариолиза и распада; ткань отекая, с низким содержанием клеточных элементов, по периферии – зона, состоящая из плазмочитов. Подобная структура грануляцион-

ной ткани, формирующаяся в макроорганизме даже в терминальную стадию течения ВИЧ-инфекции, свидетельствует о сохраняющихся иммунологических резервах. В связи с этим особенно значимо своевременное назначение этиотропной, замещающей и иммуномодулирующей терапии для эффективного лечения больных данной категории.

Учитывая выявленные нами патологоанатомические особенности при ВИЧ-инфекции, рекомендуется использовать результаты биопсии периферических лимфатических узлов для улучшения диагностики стадии ВИЧ-инфекции.

Поражение иммунной системы при туберкулезе и ВИЧ-инфекции носит системный характер, проявляясь глубокой супрессией Т- и В-звеньев клеточного иммунитета. В ходе развития ВИЧ-инфекции у больных ДТЛ происходят закономерные изменения количественных и качественных показателей клеточного звена иммунной системы, гуморального иммунитета, факторов неспецифической защиты, функциональной активности нейтрофилов. Наряду со снижением числа  $CD4^+$ -лимфоцитов нарастает уровень сывороточных иммуноглобулинов, ЦИК.

Проведенные исследования течения туберкулезного процесса показали поэтапное снижение показателей клеточного иммунитета от ранних стадий ВИЧ-инфекции к поздним стадиям при одновременном увеличении показателей гуморального иммунитета у подавляющего (81,82%) числа больных. Функциональная активность нейтрофилов при первичном повышении на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (в 2,9 раза), на поздних стадиях снижалась в 1,41 раза. Явления иммунодефицита у больных с сочетанной инфекцией (ДТЛ+ВИЧ) определяют более тяжелое течение туберкулезного процесса.

Оценка иммунного статуса и патоморфологической реакции лимфоидной ткани у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией необходимы для диагностики стадии процесса и прогнозирования исхода заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г., Шевченко Н.П., Кулагин В.В., Чумаченко Г.В., Адамчик Н.Ю. Случай смерти от цирроза печени больной с ВИЧ-инфекцией и инфильтративным туберкулезом легких. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013; 1: 49–54.
2. Бабаева И.Ю., Демикова О.В., Кравченко А.В. *Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией*. Первое изд. М.: НЬЮТЕРРА; 2010.
3. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. *ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение*. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2007.
4. *Система мер профилактики и лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией: Документ Группы высокого уровня по туберкулезу Российской Федерации и тематической рабочей группы «Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией»*. М., 2007.
5. Шилова М.В. *Туберкулез в России в 2010 году*. М.: ООО «РПЦ Прима»; 2010.
6. Авдеева М.Г., Городин В.Н., Редько Е.Н., Стриханов С.Н., Моренец Т.М. *Вирусные гепатиты: стратегия и тактика терапии, организация медицинской помощи: Пособие для врачей*. Краснодар; 2009.

7. Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И. Анализ аутопсий при ВИЧ-инфекции. *Архив патологий*. 2003; 3: 24–9.
8. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. Молекулярные механизмы развития инфекционного процесса. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007; 4: 15–22.
9. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. *Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ* / Под ред. М. Т. Абидова. Нальчик; 2010.

Поступила 24.02.15

## REFERENCES

1. Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G., Shevchenko N.P., Kulagin V.V., Chumachenko G.V., Adamczyk N.Yu. Deaths from cirrhosis of the liver patients with HIV infection and infiltrative pulmonary tuberculosis. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2013;1: 49–54. (in Russian)
2. Babayeva I.Yu., Demikhova O.V., Kravchenko A.V. *Disseminated Tuberculosis in Patients with HIV Infection. First ed. [Disseminirovanniy tuberkulez u bol'nykh VICH-infektsiy]*. M.: N'YUTERRA; 2010. (In Russian)
3. Pokrovskiy V.V., Yermak T.N., Belyayeva V.V., Yurin O.G. Pod obshch. Red. Pokrovskogo V.V. *HIV Infection: Clinical Features, Diagnosis and Treatment [VICH-infektsiya: klinika, diagnostika i lechenie]*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-MED; 2003. (in Russian)
4. *The System of Prevention and Treatment of TB Associated with HIV Infection [Dokument Gruppy vysokogo urovnya po tuberkulezu Rossiyskoy Federatsii i tematicheskoy rabochey gruppy «Tuberkulez u bol'nykh VICH-infektsiy»]*. Moscow; 2007. (in Russian)
5. Shilova M.V. *Tuberculosis in Russia in 2010 [Tuberkulez v Rossii v 2010 gody]*. M.: ООО «RPTS Prima»; 2010; 152. (in Russian)
6. Avdeyeva M.G., Gorodin V.N., Red'ko E.N., Strikhanov S.N., Morenets T.M. *Viral hepatitis : a Strategy and Tactics of Therapy, the Organization of Medical Care: A Guide for Physicians [Virusnye gepatity: strategiya i taktika terapii, organizatsiya meditsinskoy pomoshchi: Posobie dlya vrachev]*. Krasnodar: ООО «Kachestvo»; 2009; 262. (in Russian)

7. Parkhomenko Yu.G., Tishkevich O.A., Shakhgil'dyan V.I. An analysis of autopsies in HIV infection. *Arkhiv patologii*. 2003; 3: 24–529. (in Russian)
8. Avdeeva M.G., Lebedev V.V., Shubich M.G. Molecular mechanisms of infection. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2007; 4: 15–22. (in Russian)
9. Avdeeva M.G., Lebedev V.V., Shubich M.G. Infection and a systemic inflammatory response. *[Infektsionnyi protsess i sistemnyi vospalitel'nyi otvet]*. Ed. M. T. Abidov. Nal'chik; 2010. (in Russian)

Received 24.02.15

## Сведения об авторах:

**Бабаева Ирина Юрьевна** – профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204, доктор мед. наук, e-mail: irenb74@mail.ru.

**Авдеева Марина Геннадьевна** – заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204, e-mail: avdeevam@mail.ru.

**Гедымин Людмила Евгеньевна** – старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГУН Центральный НИИ туберкулеза РАМН, доктор медицинских наук, профессор, 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.

**Чумаченко Галина Владимировна** – заместитель главного врача ГБУЗ «Тульский областной противотуберкулезный диспансер №1», г. Тула.

**Адамчик Наталья Юрьевна** – заведующая легочно-терапевтического отделения Армавирского ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер» департамента здравоохранения Краснодарского края, г. Армавир.

**Кончакова Анна Александровна** – доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, кандидат медицинских наук, 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204.



Рис. 1. Туберкулезное воспаление в селезенке при ранней (2В) стадии ВИЧ-инфекции (наблюдение 457).

Вокруг эпителиоидно- и гигантоклеточного очага с некробиозом сохраняется лимфоидно-плазмочитарная зона.  
Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ .

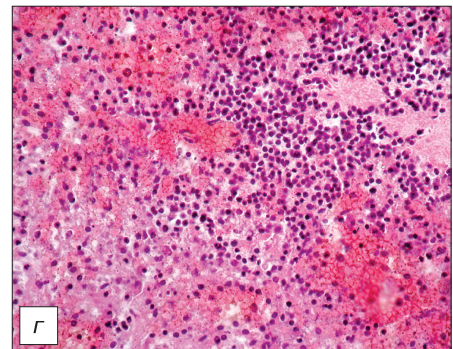
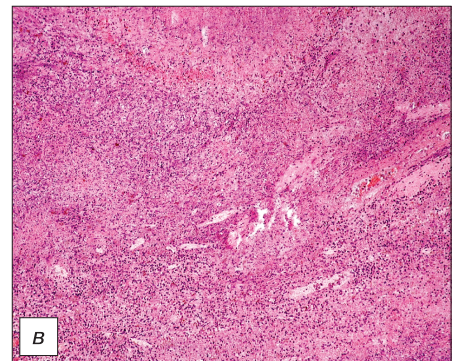
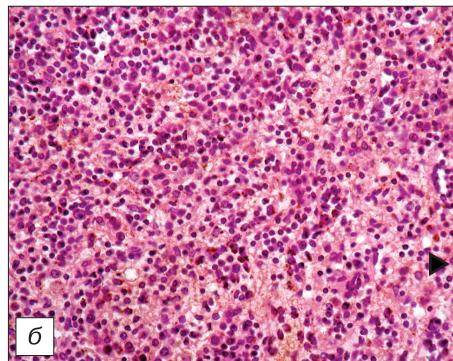
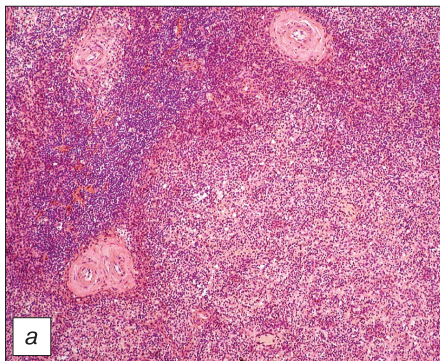
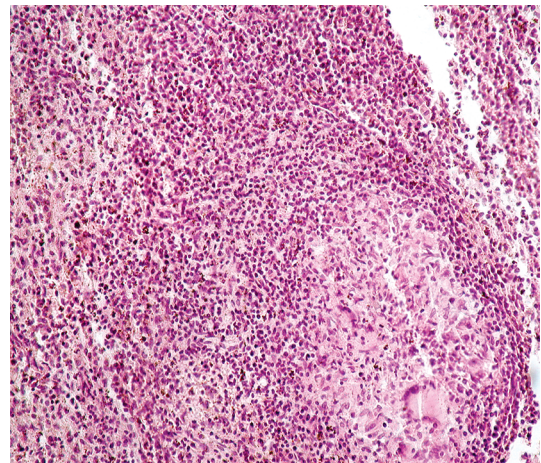


Рис. 2. Туберкулезное воспаление в селезенке при поздней (4В–5) стадии ВИЧ-инфекции (наблюдение 214).

Окраска гематоксилином и эозином.

*а* – структура секрета, гипоплазия мальпигиевых телец, диффузный склероз, полнокровие.  $\times 100$ ;  
*б* – диффузная инфильтрация плазматических клеток, пролиферация одно- и многоядерных сим-  
пластов и эндотелия сосудов; экссудация фибрина, отек.  $\times 400$ ; *в* – между казеозно-некротическими  
очагами отсутствуют элементы лимфоидного ряда.  $\times 100$ ; *г* – диффузная инфильтрация моноцито-  
идными макрофагами и плазматическими клетками на границе с кистозно-некротическими масса-  
ми (туберкулезное воспаление отсутствует).  $\times 400$ .

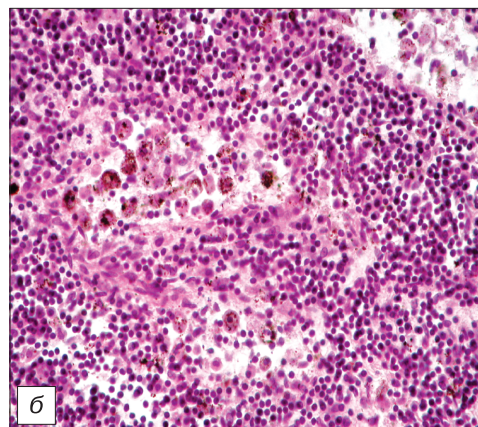
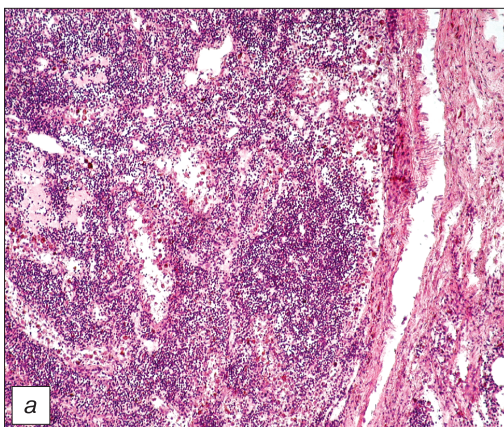


Рис. 3. Лимфатические узлы при туберкулезе на ранней (2В) стадии ВИЧ-инфекции (наблюдение 24).

Окраска гематоксилином и эозином.

*а* – гипоплазия фолликулов, отсутствие центров размножения, склероз капсулы.  $\times 100$ ; *б* – лимфоидно-  
плазмочитарная реакция в стенках синусов. Микобактериальные макрофаги и сидерофаги в просвете синусов.  
 $\times 400$ .



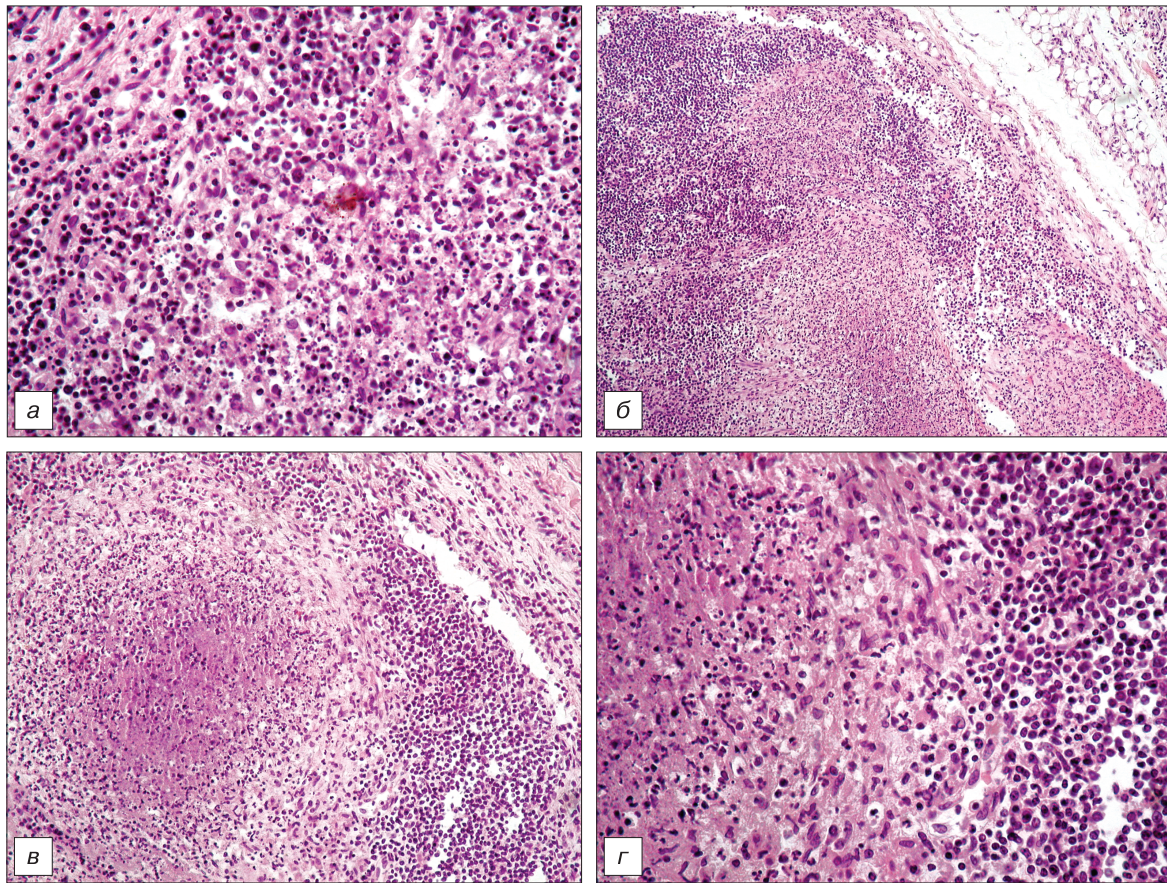


Рис. 4. Лимфатические узлы брыжейки при туберкулезе на поздней (4В) стадии ВИЧ-инфекции (наблюдение 201).

*а* – в казеозно-некротических очагах: клеточный детрит, плазматические клетки и гистиоцитарные элементы, атипичные гигантские клетки и макрофаги, содержащие цисты, микотические и бактериальные включения.  $\times 400$ ; *б* – сливные казеозно-некротические бугорки в тимусзависимых зонах, капсула отечная, со слабой очаговой и диффузной инфильтрацией элементами лимфоидного ряда.  $\times 100$ ; *в* – двухслойная грануляционная ткань, наружный слой представлен элементами лимфоидного ряда, внутренний слой рыхлый, отечный, вакуолизированный, лишенный элементов лимфоидного ряда.  $\times 200$ ; *г* – внутренний слой: гистиоциты, единичные эпителиоидные, плазматические клетки, распадающиеся полинуклеарные лейкоциты, атипичные единичные гигантские элементы, моноцитоидные макрофаги; наружный слой: лимфобласты, лимфоциты и плазматические клетки.  $\times 400$ .

Окраска гематоксилином и эозином.

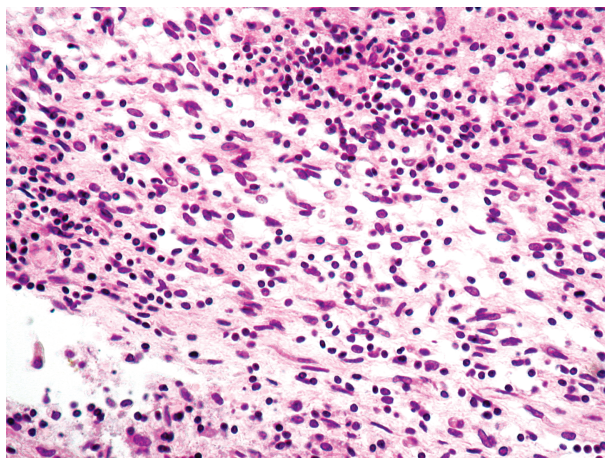


Рис. 5.