

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА ПРИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Ю.Р. Зюзя

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»

THE PATHOLOGY OF INTESTINAL INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH HIV/TB CO-INFECTION

Yu.R. Zuzya

Изучен операционный и биопсийный материал от 59 больных с ВИЧ-ассоциированным поражением кишечника. Установлено обширное поражение желудочно-кишечного тракта, острое прогрессирование туберкулеза с развитием некротических и экссудативных тканевых реакций, формированием гнойно-некротических очагов с полной стертойостью признаков гранулематозного воспаления, без тенденции к отграничению, что может вызывать определенные трудности при морфологической оценке патологического процесса. Обширные циркуляторные расстройства кишечной стенки усугубляют возможность развития деструктивных изменений. Сочетанные оппортунистические инфекции характеризуются стертойостью морфологической картины и полиморфизмом тканевых реакций. Для правильной морфологической верификации изменений в кишечнике необходимо комплексное морфологическое исследование материала. Клинически необходимо учитывать особенности течения туберкулеза в условиях глубокой иммуносупрессии и корректировать тактику ведения данной категории больных.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, кишечник, сочетанные инфекции.

Введение

Проблема ВИЧ-ассоциированного туберкулеза с конца XX века не утрачивает своей актуальности. Туберкулез является ведущим заболеванием в танатогенезе при ВИЧ-инфекции и составляет до 86,7%, причем, по данным аутопсийных исследований, генерализованный туберкулез констатирован в 93,4% случаев. Клинически, по данным различных авторов, генерализованный туберкулез на поздних стадиях ВИЧ-инфекции устанавливается лишь у 36,0–63,2% пациентов. Сведения о прижизненной диагностике туберкулеза органов брюшной полости также варьируют от 25,1 до 55,7% [1, 4, 9]. Туберкулез органов брюшной полости в 57,6% случаев сопровождается осложнениями, требующи-

The surgical and biopsy specimens from 59 patients with HIV-associated intestinal lesions were considered. In all cases were observed the extended involvement of the gastrointestinal tract, acute progressive tuberculosis with necrotization and exudative tissue alteration, purulent necrosis with completely lost signs of granulomatous inflammation, without tendency of delimitation, what can cause the certain difficulties in pathological interpretation. The extensive disorders of the intestinal wall circulation reinforce the chance of destruction. The concomitant opportunistic infections have the indistinct pathological pattern and polymorphic tissue damage. For the proper morphological verification of the intestinal process the comprehensive pathological examination of specimens is essential. By the clinical point of view, the peculiarities of tuberculosis in severe immunosuppressed patients must be considered and management of this category of patient must be corrected.

Keywords: HIV, tuberculosis, intestine, co-infection

ми экстренного оперативного вмешательства. При ВИЧ-инфекции с туберкулезным поражением кишечника такое осложнение, как перфорация туберкулезных язв, встречается в 62,8%, а перитонит в качестве смертельного осложнения отмечен при одной трети вскрытий [7, 8]. Трудности прижизненной диагностики обусловлены нетипичной клинической картиной туберкулеза в условиях иммунного дефицита и вовлечением в процесс различных органов брюшной полости. Микроскопическая картина туберкулезного поражения у больных ВИЧ-инфекцией также имеет особенности [2, 3, 5, 6, 10, 11], и морфологическая верификация патологических изменений в кишечнике сопряжена с определенными трудностями.

Цель исследования

Выявление морфологических особенностей ВИЧ-ассоциированного туберкулезного поражения кишечника.

Материалы и методы исследования

Изучены биопсийный эндоскопический материал различных отделов кишечника и операционный материал, полученный при резекциях кишечника по поводу туберкулезного поражения у 69 больных. Случаи были разделены на две группы: I группа (59 чел.) – пациенты с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом кишечника, II группа (10 чел.) – контрольная (туберкулез кишечника у пациентов без ВИЧ-инфекции). В I группе исследования туберкулез носил генерализованный характер, что соответствовало 4В стадии ВИЧ-инфекции.

Материал изучали макроскопически, кусочки вырезали из различных отделов кишечника, в том числе из области язвенных и перфоративных дефектов, а также из сальника, брыжейки, мезентериальных лимфатических узлов. Полученные фрагменты обрабатывали по стандартной методике, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии, по Ван Гизону – для определения процессов организации, по Цилю-Нельсену – с целью обнаружения кислотоустойчивых микобактерий (КУМ), проводили ШИК-реакцию для выявления структур мицелия гриба. Изучали мазки-отпечатки язвенных дефектов кишечника и мезентериальных лимфатических узлов с окраской цитологических препаратов по Цилю-Нельсену. При иммуногистохимическом исследовании использовали моноклональные антитела *Mus. Tuberculosis mouse monoclonal antibody, Monoclonal Mouse Anti-Cytomegalovirus*.

Результаты исследования

При макроскопическом изучении операционного материала от больных ВИЧ-инфекцией наблюдали обширное туберкулезное поражение кишечника с вовлечением подвздошной, слепой, ободочной, сигмовидной кишок на различном протяжении. Стенки кишки утолщены, отечные, набухшие, плотноватые. Серозная оболочка резко гиперемирована, тускловатая, с желтоватыми округлыми милиарными очажками диаметром 1–3 мм. Большой сальник и брыжейка отечные, сосуды гиперемированы, с обилием вышеописанных очажков. Лимфатические мезентериальные узлы спаяны в конгломераты, на разрезе субтотально или тотально замещены белесоватыми казеозными или желтоватыми гноевидными массами. При прорыве казеозно-гнояных масс в брюшную полость развивался казеозный перитонит или межкишечный туберкулезный абсцесс. На разрезе слизистая кишечника гиперемирована, со множественными разновеликими язвенными дефектами различной глубины, обширными циркулярными язвами протяженностью до нескольких сантиметров. Встре-

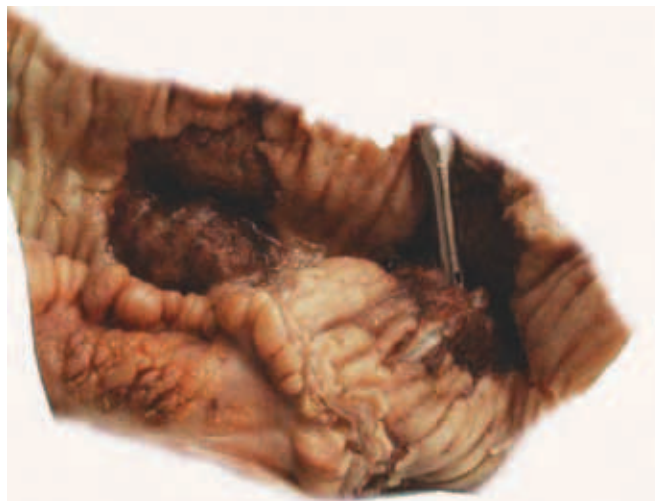


Рис. 1. Инфильтративно-язвенный туберкулез кишки с перфорацией одной из язв (в дефект введена бранша пинцета); фиксированный макропрепарат

чались предперфоративные и перфоративные язвы, причем перфорировавших язв могло быть несколько в одном макропрепарате. В этих случаях на серозной оболочке находили наложения фибрина как проявление перитонита (рис. 1).

В контрольной группе II процесс локализовался обычно в терминальных отделах подвздошной кишки, был менее распространенным, с единичными язвенными дефектами. Мезентериальные лимфатические узлы были увеличены, но казеозный мезаденит имел место не во всех случаях.

Гистологическое исследование выявило в I группе множественные субмилиарные, милиарные и сливные гнойно-некротические очажки во всех слоях кишечной стенки (рис. 2).

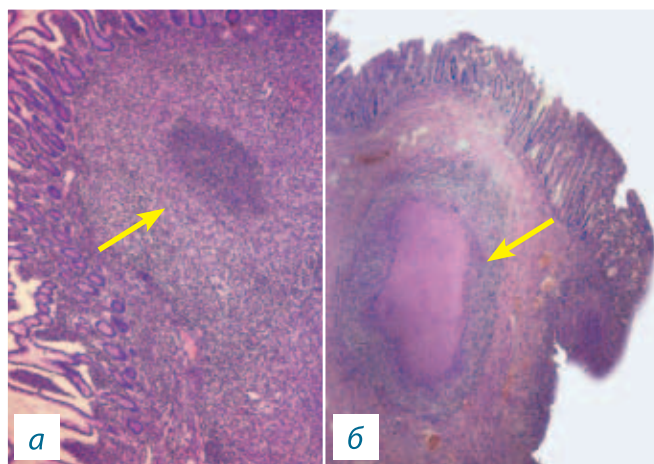


Рис. 2.

а) гнойно-некротический туберкулезный очажок в стенке кишки без признаков гранулематозного воспаления при ВИЧ-инфекции;
б) очаг казеозного некроза с эпителиоидно-гигантоклеточной реакцией по периферии при сохранном иммунном статусе (без ВИЧ-инфекции).
Очаги указаны стрелками, окраска гематоксилином и эозином (× 100)

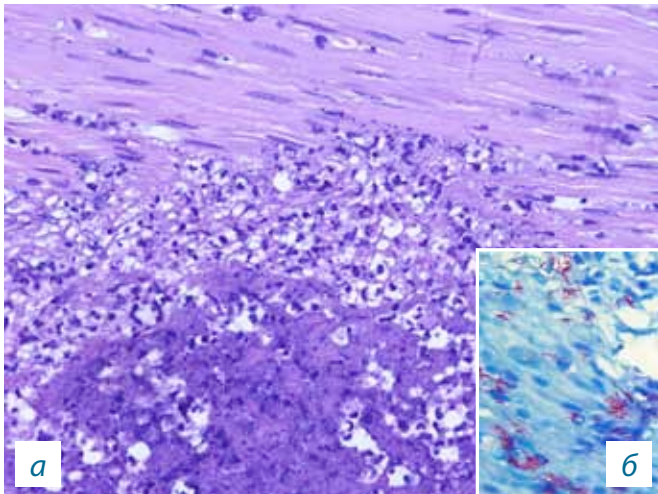


Рис. 3.

*а) гнойно-некротический очаг воспаления в мышечном слое кишки у пациента с ВИЧ-инфекцией; окраска гематоксилином и эозином (× 200);
б) кислотоустойчивые бактерии в очаге воспаления; окраска по Цилю-Нельсену (× 1000)*

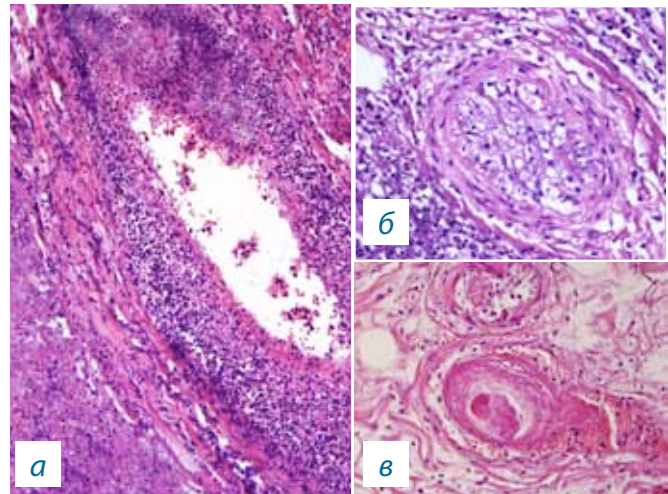


Рис. 4.

*а) гнойный васкулит кишечника при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе (× 200);
б) тромбоваскулит (× 100);
в) фибриново-эритроцитарный тромб в сосуде кишечника при ДВС-синдроме (× 100).
Окраска гематоксилином и эозином*

Дно язв представлено гнойно-некротическими массами с обрывками кишечных желез, участками грануляционной ткани с обилием вышеописанных очажков. Явлений организации и отграничения воспалительного процесса не обнаружено (рис. 5а). Микроскопическая картина воспаления соответствовала неспецифическому гнойному процессу, признаков специфического воспаления (гранул, эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток типа Пирогова-Лангханса) не находили (рис. 3а). Однако гистобактериоскопическое и цитологическое исследование с окраской по Цилю-Нельсену (рис. 3б) и иммуногистохимическая реакция с моноклональными туберкулезными антителами выявили возбудителя в цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов и в некротических массах и позволили расценить воспалительный процесс как специфический.

Обращали на себя внимание тяжелые циркуляторные расстройства в стенке кишки и брыжейке с развитием тяжелых гнойных васкулитов и тромбоваскулитов (рис. 4а, б). Обнаруженные в стенке сосудов и периваскулярно при окраске по Цилю-Нельсену КУМ подтвердили туберкулезный характер изменений в сосудах кишечника. Кроме того, встречались сосуды с наличием фибриново-эритроцитарных тромбов, что относится к проявлениям ДВС-синдрома

(рис. 4в), а также развивались местные дисциркуляторные изменения, обусловленные оперативным вмешательством.

Мезентериальные лимфатические узлы были увеличены в размерах, фолликулярная структура стертая, лимфоидное истощение. Ткань лимфоузлов практически полностью

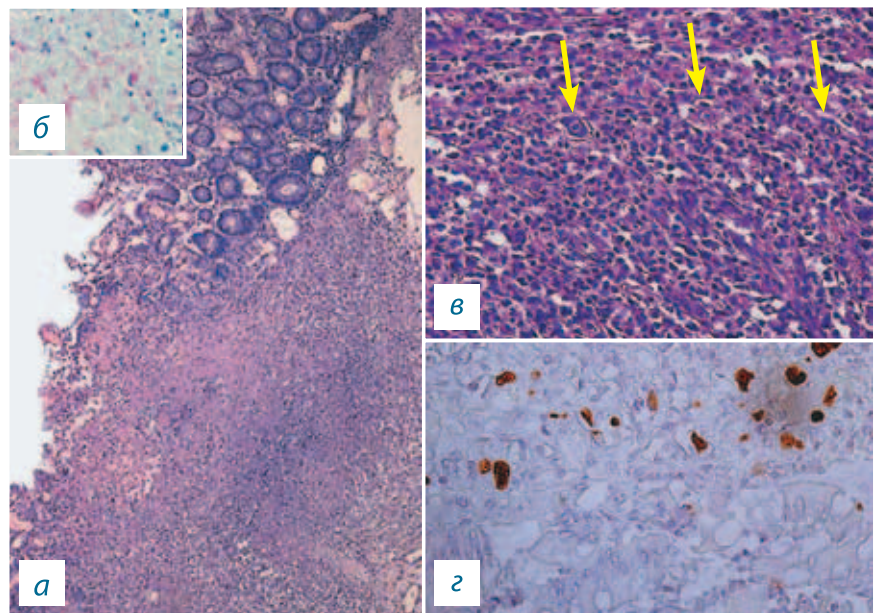


Рис. 5.

*а) туберкулезная язва кишки при ВИЧ-инфекции без признаков гранулематозного воспаления; окраска гематоксилином и эозином (× 100);
б) кислотоустойчивые бактерии в некротических массах в дне язвы; окраска по Цилю-Нельсену (× 1000);
в) цитомегалическая трансформация клеток в дне язвы с наличием клеток «совиного глаза» (указаны стрелками); окраска гематоксилином и эозином (× 200);
г) положительная иммуногистохимическая реакция с антителами Monoclonal Mouse Anti-Cytomegalovirus (× 200)*

замещена гнойно-некротическими фокусами без признаков продуктивной клеточной реакции.

При перфорациях туберкулезных язв отмечена микроскопическая картина фибринозно-гнойного перитонита в виде обильных наложений фибрина с лейкоцитарной инфильтрацией на серозной оболочке кишечника. Отсутствие гранулем могло свидетельствовать о неспецифическом характере поражения брюшины как следствия проникновения в брюшную полость кишечного содержимого с кишечной микробной флорой, что обычно подтверждается бактериологическими методами исследования. Однако последующая окраска гистологических срезов по Цилю-Нельсену показала присутствие в воспалительном инфильтрате КУМ. Таким образом, можно говорить о смешанном характере поражения брюшины с сочетанием кишечной флоры и микобактерий туберкулеза.

При микроскопическом исследовании материала от больных II группы в стенке кишки во всех слоях и в дне язвенных дефектов выявляли типичные сливающиеся эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы с лимфоидным валом по периферии, участком казеозного некроза в центре (рис. 2б). Обнаруживали признаки волнообразного течения с фиброзированием вокруг отдельных очагов туберкулезного воспаления. В некоторых сосудах найдена картина умеренно выраженного васкулита продуктивного характера. Мезентериальные лимфатические узлы несколько увеличены, фолликулярная структура сохранена, множественные эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы, в том числе с казеозным некрозом в центре. Также выявлены лимфоузлы с признаками казеозного мезаденита и наличием гранулематозной реакции вокруг очагов казеозного некроза.

Особое внимание привлекали случаи сочетанного ВИЧ-ассоциированного поражения кишечника. Диагностика нескольких одновременно протекающих оппортунистических инфекций клинически обычно очень сложна и требует привлечения специалистов различных профилей. Патологоанатомическая верификация сочетанной ВИЧ-ассоциированной патологии также имеет определенные трудности, что связано со стертой нетипичной микроскопической картиной, обусловленной течением заболеваний в условиях тяжелого иммунного дефицита, различной активностью оппортунистических инфекций, полиморфизмом тканевых реакций ввиду одновременного действия различных инфекционных агентов. Эти факторы обуславливают необходимость комплексного мор-

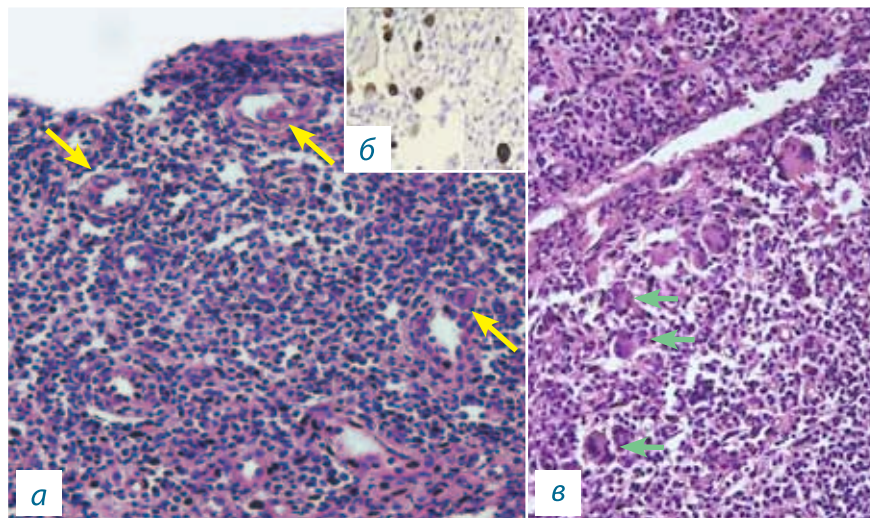


Рис. 6.

а) цитомегалическая трансформация клеток эндотелия сосудов в дне язвы кишки (клетки «свиного глаза» указаны желтыми стрелками); окраска гематоксилином и эозином (× 200);

б) положительная иммуногистохимическая реакция с антителами Monoclonal Mouse Anti-Cytomegalovirus (× 200);

в) гигантские многоядерные клетки в слизистой оболочке кишки (указаны зелеными стрелками); окраска гематоксилином и эозином (× 200)

фологического исследования материала с применением современных методик, которые позволяют идентифицировать возбудителей. Спектр выявляемых инфекционных агентов при сочетанных ВИЧ-ассоциированных заболеваниях очень широк: от нескольких бактериальных инфекций до бактериально-вирусных, бактериально-микотических и вирусно-микотических ассоциаций.

Нами выявлено шесть (10,1%) случаев сочетанного поражения кишечника у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Наиболее часто встречалось сочетание туберкулезного и цитомегаловирусного (ЦМВ) поражения кишечника (три секционных исследования). При этом в операционном материале у двух пациентов наряду с наличием язвенных дефектов с казеозно-гнойными изменениями в дне язв и наличием КУМ (рис. 5а, б) обнаруживали характерные клетки с цитомегаловирусной трансформацией (так называемые клетки «свиного глаза», рис. 5в, г). Процесс фиброирования в стенке кишечника, наблюдающийся при туберкулезе, в случае присоединения ЦМВ инфекции более выражен, поскольку течение последней также сопровождается склеротическими изменениями.

Примером может послужить следующее клиническое наблюдение. Был исследован биоптат слизистой оболочки толстой кишки от больной с ВИЧ-инфекцией и эндоскопической картиной язвенного колита. Обзорная микроскопия показала наличие цитомегалических клеток в эпителии желез и в эндотелии сосудов (рис. 6а). Наличие ЦМВИ подтверждено иммуногистохимическим исследованием (рис. 6). В одном из полей зрения этого же микрокусочка слизистой оболочки обнаружены скопления гигантских многоядерных клеток, не

формирующих четкую гранулему (рис. 6в). Гигантоклеточная реакция в слизистой оболочке кишечника может встречаться при различных патологических процессах: при туберкулезе, микотических поражениях, повреждении эпителия плотным фрагментом пищевых масс. Проведение ШИК-реакции не выявило структур мицелия грибов. Поскольку пациентка страдала ВИЧ-инфекцией, выполнена окраска препарата по Цилю-Нельсену, но КУМ не обнаружены. Микрофрагмент слизистой оболочки извлечен из парафинового блока и направлен на ПЦР-исследование, которое обнаружило ДНК микобактерии туберкулеза.

Комплексный подход к морфологической верификации патологического процесса (с использованием гистобактериоскопии, иммунологических исследований и методов молекулярной диагностики) позволил установить наличие

признаков двух ВИЧ-ассоциированных заболеваний кишечника с выявлением инфектов в биоптате слизистой оболочки, полученном при эндоскопическом исследовании. Впоследствии при полном клиническом обследовании больной диагностированы и генерализованный туберкулез, и генерализованная ЦМВИ.

В другом исследовании эндоскопического материала слизистой оболочки толстой кишки также выявлены признаки ЦМВИ и стертая мелкая макрофагальная гранулема. Гистобактериоскопия по Цилю-Нельсену показала наличие в цитоплазме макрофагов кислотоустойчивых бактерий в очень большом количестве, не поддающемся подсчету. Такая морфологическая картина более соответствовала нетуберкулезному микобактериозу, вызванному *M. avium*, что подтверждено при ПЦР-исследовании материала из парафинового блока (рис. 7).

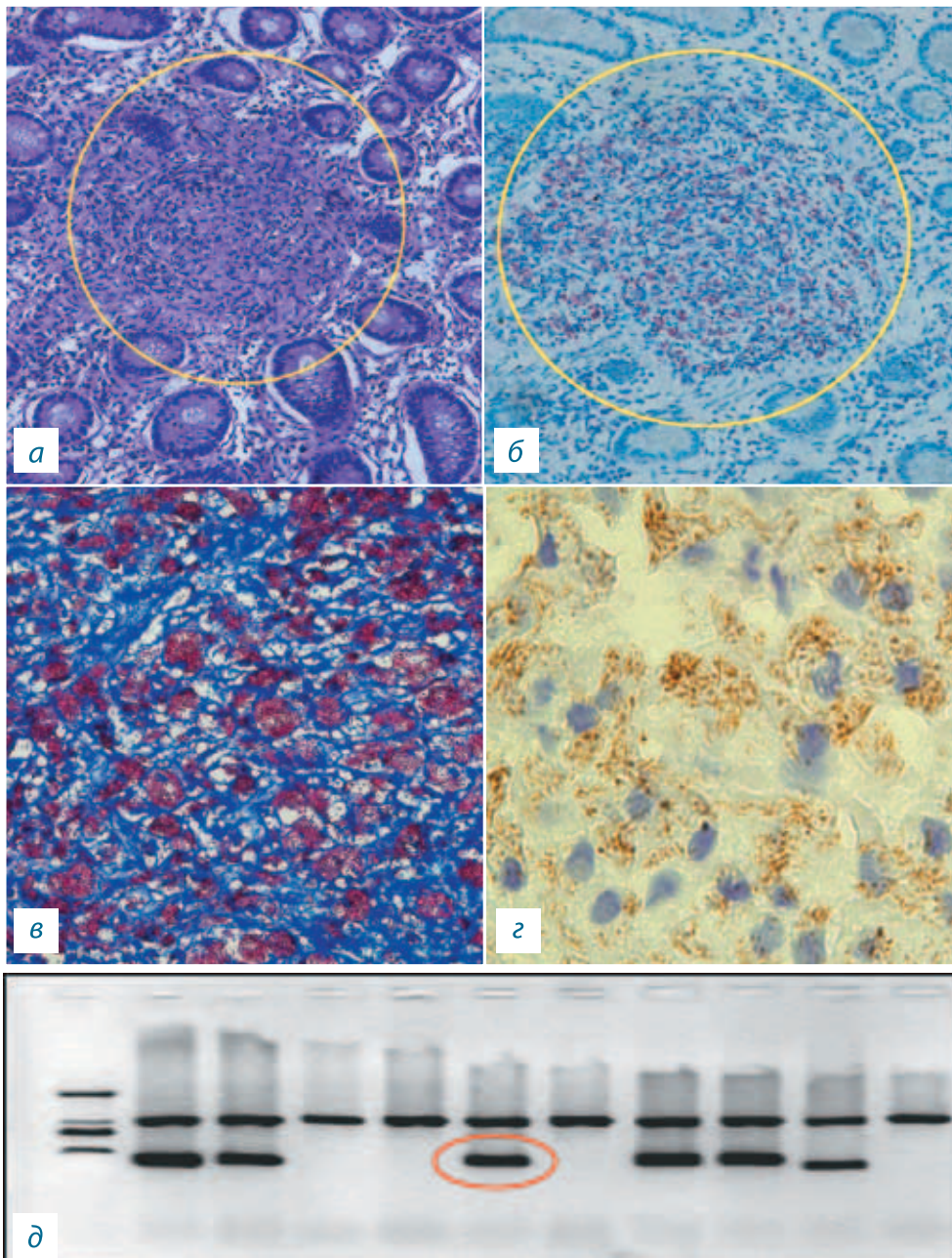


Рис. 7.

- а) стертая макрофагальная гранулема в биоптате слизистой оболочки толстой кишки; окраска гематоксилином и эозином (× 200);
- б) кислотоустойчивые бактерии в макрофагах гранулемы; окраска по Цилю-Нельсену (× 200);
- в) обилие кислотоустойчивых бактерий в цитоплазме макрофагов гранулемы (фрагмент предыдущего рисунка, × 1000);
- з) положительная иммуногистохимическая реакция с антителами *Myc. Tuberculosis mouse monoclonal antibody*, обилие микобактерий в цитоплазме макрофагов гранулемы (× 1000);
- д) результат ПЦР-исследования материала из парафинового блока с видовой идентификацией возбудителя как *M. avium* (любезно предоставлен М.В. Альварес)

Кроме описанного бактериально-вирусного сочетанного поражения микобактериями и цитомегаловирусом у больных ВИЧ-инфекцией нередко встречается коинфекция – туберкулез и кандидоз кишечника. Оба этих заболевания, относящиеся к гранулематозным болезням, в условиях глубокого иммунного дефицита имеют очень стертую морфологическую картину и часто протекают без формирования гранул, что создает определенные трудности микроскопической диагностики. В двух случаях сочетания туберкулеза и кандидоза кишечника помощь в правильной оценке изменений в стенке кишки оказала гистобактериоскопия с применением специальных окрасок и одновременным выявлением как КУМ, так и структур псевдомицелия (рис. 8а). Необходимо отметить, что описываемые инфекции – туберкулез и кандидоз – могут сопровождаться формированием язвенных дефектов в кишечнике, при перфорации которых развиваются тяжелые микст-перитониты, обусловленные обильным проникновением в брюшную полость не только кишечной флоры, но и микобактерий туберкулеза, грибов рода *Candida* (рис. 8б).

Заключение

Таким образом, микроскопическое исследование материала от больных без ВИЧ-инфекции показало преимущественно продуктивный характер специфического воспаления с формированием гранул, признаками волнообразного течения и тенденцией к отграничению воспаления.

При туберкулезе органов брюшной полости на поздних стадиях ВИЧ-инфекции установлено обширное поражение желудочно-кишечного тракта, острое прогрессирование ту-

беркулеза с констатацией альтеративных (некротических) и экссудативных тканевых реакций и развитием гнойно-некротических очагов без таких морфологических признаков, как гранулематозное воспаление, волнообразность течения процесса, без тенденции к отграничению. Гистобактериоскопическое, цитологическое и иммуногистохимическое исследование позволили подтвердить специфический характер изменений.

Важным фактором является выявление обширных циркуляторных расстройств кишечной стенки, обусловленных тяжелыми васкулитами специфического и неспецифического характера, что усугубляет возможность развития деструктивных изменений органа, причем не только новых перфораций, но и несостоятельности наложенных анастомозов.

Вовлечение в патологический процесс сосудистого русла кишечника с развитием васкулитов при присоединении сосудистых нарушений, обусловленных синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и местных циркуляторных расстройств вследствие оперативного вмешательства, усиливает тяжелые экссудативные тканевые реакции и является неблагоприятным фактором.

Стертость признаков туберкулезного воспаления при ВИЧ-инфекции может приводить к некорректной трактовке морфологических изменений: язвенный энтерит, язвенный колит, болезнь Крона, гнойный лимфаденит внутрибрюшных лимфоузлов, фибринозно-гнойный перитонит. Неверное, патологоанатомическое заключение может повлечь за собой недостаточный контроль за пациентом со стороны фтизиатра или полное его отсутствие. При этом данная группа

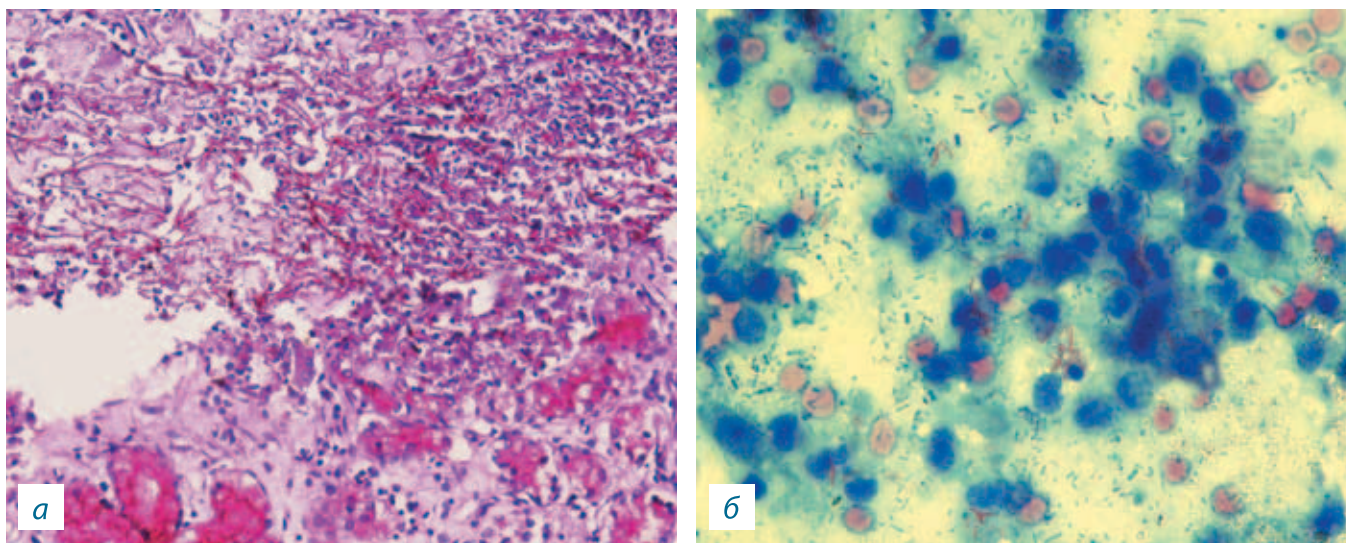


Рис. 8.

а) обилие структур псевдомицелия гриба (нитевидные структуры, окрашенные в малиново-красный цвет) в язве слизистой оболочки кишки при ВИЧ-инфекции; ШИК-реакция ($\times 200$);
 б) полиморфная микробно-грибковая флора – обилие кокково-бациллярной микрофлоры (окрашена в синий цвет), кислотоустойчивые бактерии (красные), структура псевдомицелия гриба (указана стрелкой); мазок-отпечаток серозной оболочки кишки при перфорации язвы с развитием перитонита; окраска по Цилю-Нельсену ($\times 1000$)

больных, являющихся потенциальными выделителями МБТ с калом, крайне опасна в эпидемиологическом плане.

Вышеописанная морфологическая характеристика ВИЧ-ассоциированного туберкулезного поражения кишечника требует учета особенностей течения процесса в условиях

глубокой иммуносупрессии и наличия нескольких оппортунистических заболеваний, что влечет за собой необходимость выбора соответствующей хирургической тактики и послеоперационного ведения данной категории больных.

Литература

1. Зими́на В.Н. Совершенство диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 299 с.
2. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зими́на В.Н. и др. Сочетанные ВИЧ-ассоциированные инфекции легких – особенности морфологической верификации и дифференциальной диагностики // Клинич. и эксп. морфология. – 2012. – № 1. – С. 21-26.
3. Корнилова З.Х., Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Ерохин В.В. Клинико-морфологические особенности течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 10. – С. 13-21.
4. Пантелеев А.М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2012. – 45 с.
5. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Тишкевич О.А. Патология легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // Арх. патологии. – 2008. – № 6. – С. 44-48.
6. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Флигиль Д.М. Дифференциальная диагностика деструктивных поражений легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // Арх. патологии. – 2011. – № 5. – С. 912.
7. Скопин М.С. Осложнения туберкулеза органов брюшной полости и их хирургическое лечение: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 149 с.
8. Скопин М.С., Корнилова З.Х., Зюзя Ю.Р. и др. Клинико-морфологические особенности абдоминального туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2012. – № 10. – С. 51-58.
9. Фролова О.П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические и эпидемиологические аспекты // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2002. – № 6. – С. 30-33.
10. Цинзерлинг В.А. Важнейшие проблемы морфологической диагностики при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2009. – № 2. – С. 31-37.
11. Цинзерлинг В.А., Комарова Д.В., Рахманова А.Г. и др. Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфоз ВИЧ-инфекции // Арх. патологии. – 2010. – № 2. – С. 26-30.

Сведения об авторе

Зюзя Юлия Рашидовна – заведующая централизованным патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, ул. Барболина, д. 3

Тел. + 7 (499) 268-66-26

e-mail: zuzaju@mail.ru