

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ КОИНФЕКЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ

Н.В. Матиевская¹, к.м.н., доцент; Н.И. Прокопчик^{1,2}, к.м.н., доцент;
В.М. Цыркунов¹, д.м.н., профессор

1 - УО «Гродненский государственный медицинский университет»

2 - УЗ «Гродненское областное патологоанатомическое бюро»

Цель исследования: установить особенности поражения печени при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Проанализированы клинические данные, протоколы вскрытия, патоморфологический материал в 2 группах пациентов, страдавших различными формами туберкулеза. 1 группа – 43 пациента с коинфекцией ВИЧ/туберкулез (мужчин – 34, женщин – 9, средний возраст – 34,8±5,5 лет), 2 группа (контроль) – 55 ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезом (мужчин – 46, женщин – 9, средний возраст – 52,3±13,0 лет). У всех пациентов 1 группы была установлена 4 клиническая стадия ВИЧ-инфекции (клиническая классификация ВИЧ, ВОЗ, 2006). Аутопсийный материал из различных органов был подвергнут стандартной гистологической обработке.

Туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов часто протекает на фоне хронического поражения печени полиэтиологической природы (вирусной, токсической, алкогольной). Отмечена высокая частота туберкулезного поражения печени, достигающая при генерализованном гематогенном туберкулезе 85%. Особенности патоморфологии печени необходимо учитывать как при терапии туберкулеза, так и при верификации причин поражения печени

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, печень, патоморфология, коинфекция, диагностика.

Aim of the study: to evaluate pathomorphological features of liver injury in patients with HIV /tuberculosis coinfection.

Clinical and pathomorphological data of two groups of patients who died of different forms of tuberculosis have been analyzed and compared: the 1st group – 43 HIV-infected patients (34 males, 9 females, mean age – 34.8±5.5 yrs.), the 2nd group – 55 patients without HIV-infection (46 males, 9 females, mean age – 52.3±13.0). All patients of the 1st group had AIDS (clinical classification of HIV-infection, WHO, 2006). Autopsy material of different organs of patients was studied according to the standard procedure. Statistical analysis was performed using program “Statistica 6”.

Tuberculosis in HIV-infection has been commonly associated with chronic liver pathology of different etiology (viral, alcoholic, toxic). Tuberculosis liver injury has been detected in 85% patients with generalized forms of disease. Specificity of liver injury in these patients should be taken into account for treatment and verification of liver pathology.

Key words: HIV-infection, tuberculosis, liver, pathomorphology, coinfection, diagnosis.

Актуальность

Повсеместное внедрение антиретровирусной терапии (АРТ) при ВИЧ-инфекции привело к существенно снижению заболеваемости и летальности, связанной с развитием СПИДа [1, 2]. В то же время «современной» проблемой стала возрастающая частота «печеночных» причин летальности, которые составляют около 20% в структуре летальности ВИЧ-инфицированных пациентов [3, 4, 5]. С другой стороны, в настоящее время не вызывает сомнения, что туберкулез остается основной СПИД-ассоциированной причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов в Республике Беларусь [6, 7, 8]. В связи с этим установление характера поражения печени при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных пациентов является актуальным вопросом.

Цель исследования: установить особенности поражения печени при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материал и методы

Проанализированы клинические данные, протоколы вскрытия, патоморфологический материал в 2 группах пациентов, умерших от различных форм туберкулеза. В зависимости от наличия ВИЧ-инфекции все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – 43 пациента с коинфекцией туберкулез/ВИЧ, 2 группа – 55 пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

Средний возраст пациентов 1 группы (34,8±5,5 лет), был достоверно меньше пациентов 2 группы (52,3±13,0

года). В обеих группах преобладали мужчины: в 1 группе – 34 (79,1%), во 2 группе – 46 (83,6%).

У всех пациентов 1 группы была установлена 4 клиническая стадия ВИЧ-инфекции, соответствующая стадии СПИД (клиническая классификация ВИЧ, ВОЗ, 2006) [1]. АРТ получали 10 пациентов 1 группы.

Характеристика и частота основных морфологических форм туберкулеза у пациентов 1 и 2 групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Частота и характер морфологических форм туберкулеза у пациентов 1 и 2 групп, абс. (%)

Форма туберкулеза	1 группа, n=43	2 группа, n=55	P
Вторичный туберкулез (ВТ)	13 (30,2%)	47 (85,5%)	< 0,05
Гематогенный туберкулез (ГТ)	30 (69,8%)	8 (14,5%)	< 0,05
Всего:	43 (100%)	55 (100%)	

Примечание: P – критерий χ^2

Как видно из таблицы 1, в 1 группе среди умерших пациентов значительно чаще встречался ГТ, в отличие от 2 группы, в которой основной формой был ВТ.

Материалом для морфологических исследований были кусочки из различных органов, включая печень, которые подвергались стандартной процедуре гистологической обработки. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, а по мере необходимости и по Циль-Нильсену.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием критериев Манна-Уитни и критерия χ^2 ,

корреляционного анализа (Spearman Rank Order Correlations), статистический пакет «Статистика», v.6.

Результаты и обсуждение

ВИЧ-инфицированные пациенты в 1 группе были моложе пациентов 2 группы ($p < 0,05$). Различие в возрасте было связано с тем, что возраст большинства пациентов (66,1%), неинфицированных ВИЧ и умерших от туберкулеза Гродненской области в 2011 г., был старше 45 лет, а частота пациентов в возрасте от 25 до 34 лет составила менее 3% (3 пациента). С другой стороны, средний возраст ВИЧ-инфицированных пациентов, умерших в Гродненской области, был $34,6 \pm 6,1$ года [3].

При морфологическом исследовании печени установлено, что у 41 (95,3%) пациента в 1 группе туберкулез протекал на фоне хронических диффузных поражений печени, в то же время их частота во 2 группе составила только 23,6% (таблица 2).

Таблица 2 – Частота и характер хронического гепатита (ХГ) и цирроза печени (ЦП) у пациентов 1 и 2 групп, абс. (%)

Форма	1 группа, n=43	2 группа, n=55	P*
ЦП (всего), из них: декомпенсированный	8 (18,6%)	7 (12,7%)	>0,05
	4 (9,3%)	1 (1,8%)	>0,05
ХГ (всего), из них: минимальной активности	33 (76,7%)	6 (10,9%)	<0,001
умеренной активности	13 (30,2%)	1 (1,8%)	<0,001
выраженной активности	17 (39,5%)	5 (9,1%)	<0,05
	3 (6,9%)	-	>0,05
Всего:	41 (95,3%)	13 (23,6%)	<0,001

Примечание: * – критерий χ^2

Как видно из таблицы 2, частота ХГ была выше в 1 группе ($p < 0,001$). Частота ЦП в 1 группе пациентов, несмотря на молодой возраст, была сравнимой со 2 группой, где были включены пациенты более старшего возраста. В связи с этим проанализирована частота гепатотоксических факторов у наблюдаемых больных (таблица 3).

Таблица 3 – Частота гепатотоксических факторов у пациентов 1 и 2 групп, абс. (%)

Факторы	1 группа, n=43	2 группа, n=55	P**
НСV-инфекция «+»	26 (59,1%)	6 (10,9%)	<0,001
НВV-инфекция «+»	3 (6,8%)	2 (3,6%)	>0,05
ПИН*	26 (59,1%)	-	<0,001
Алкоголизм	25 (56,9%)	24 (43,6%)	>0,05
Получение противотуберкулезных препаратов	28 (65,1%)	54 (99,1%)	>0,05

Примечание: * – ПИН – потребители инъекционных наркотиков, ** – критерий χ^2

Как видно из представленной таблицы 3, в 1 группе пациентов отмечена более высокая частота выявления таких факторов, как ПИН, коинфекция вирусом гепатита С по сравнению со 2 группой пациентов. Частота пациентов, злоупотреблявших алкоголем, была сравнимой в обеих группах. Можно предположить, что реальная частота гепатотоксических факторов в группах пациентов могла быть выше, поскольку анализ проводился посмертно (по данным медицинской документации). Кроме того, известно, что прием противотуберкулезных препаратов является дополнительным гепатотоксичным фактором, особенно у пациентов с уже имеющейся хронической патологией печени [9, 10, 11].

Таким образом, фоновые патоморфологические изменения в печени у пациентов с коинфекцией туберкулез/ВИЧ-инфекция и туберкулезом (моноинфекция)

были обусловлены комплексом различных причин (полиэтиологичны). Однако наличие коинфекции ВИЧ, а также высокая частота таких факторов, как коинфекция НCV, наркопотребление и других, влияющих на скорость прогрессирования фиброза печени и трансформацию в цирроз, объясняют отсутствие достоверных различий в частоте цирроза печени в группах, несмотря на молодой возраст пациентов 1 группы [1, 2, 4].

Характер и частота основных фоновых морфологических изменений в печени у пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Характер морфологических изменений в печени пациентов 1 и 2 групп, абс. (%)

Факторы	1 группа, n=43	2 группа, n=55	P**
Внутридольковые некрозы	12 (27,9%)	6 (10,1%)	>0,05
Ступенчатые некрозы	15 (34,9%)	5 (12,7%)	<0,02
Белковая (гиалиново-капельная, гидропическая) дистрофия гепатоцитов	25 (58,1%)	31 (56,4%)	>0,05
Жировая дистрофия гепатоцитов	19 (44,2%)	23 (41,8%)	>0,05
ВИПТ*	41 (95,3%)	13 (23,6%)	<0,001

Примечание: * ВИПТ – воспалительная инфильтрация портальных трактов; ** – критерий χ^2

Как видно из таблицы 4, частота ступенчатых некрозов и ВИПТ была выше у пациентов 1 группы, имела полиморфноклеточный характер в обеих группах и была представлена лимфоцитами, гистиоцитами, нейтрофилами. Воспалительный инфильтрат часто проникал за пределы пограничной пластинки, в перипортальное пространство, а также обнаруживался внутри печеночных долек. У 3 пациентов 1 группы в печени обнаружены многоядерные клетки в виде симпластов (рис. 1).

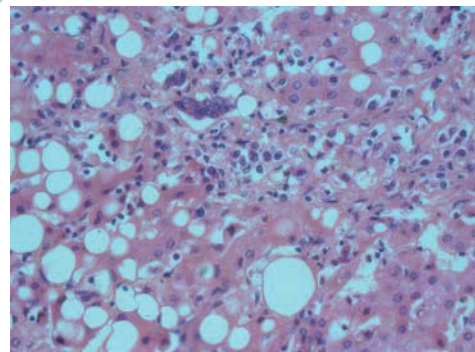


Рисунок 1 – Пациентка Ж, 55 лет. Коинфекция ВИЧ, НCV, туберкулез, алкоголизм, наркомания. Жировая дистрофия гепатоцитов, воспалительная инфильтрация, многоядерные симпласты. Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 200$

Склеротические изменения в печени у пациентов 1 группы были отмечены в 38 случаях, однако степень их выраженности (по Knodell, 1981) была различной. Так, фиброз 1 степени отмечен у 22 (51,2%), фиброз 3 степени с наличием порто-портальных септ – у 8 (18,6%), фиброз 4 степени, свидетельствующий о нарушении архитектоники печени и ее структурной перестройке (ЦП) имел место у 8 (18,6%) пациентов (рис. 2).

Туберкулезное поражение печени (ТПП) отмечалось достоверно чаще у ВИЧ-инфицированных по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции (25 (58,1%) и 3 (5,5%) случаев, соответственно ($p < 0,05$). Частота туберкулезного гепатита при различных формах туберкулеза в каждой группе пациентов представлена в таблице 5.

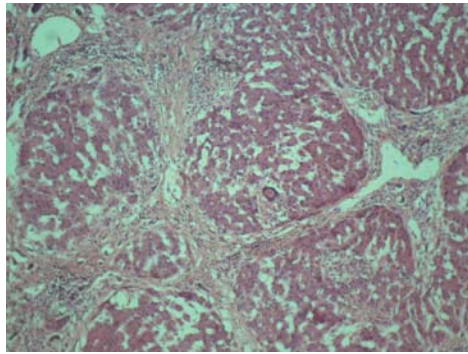


Рисунок 2 – Пациент М., 29 лет, коинфекция ВИЧ, HCV, туберкулез, ПИИ, алкоголизм. Цирроз печени, туберкулезная гранулема.
Окр.: гематоксилином и эозином. □200

Таблица 5 – Частота туберкулезного поражения печени (ТПП) при различных формах туберкулеза, абс. (%)

Форма туберкулеза	1 группа, n=43		2 группа, n=55		p*
	N	ТПП	n	ТПП	
ВТ легких , из них:	13	6 (46,1%)	47	2 (4,3%)	<0,05
- КП в т.ч., с распадом и исходом в ОКТ	11	5 (45,5%)	27	2 (7,4%)	<0,05
- ФКТ легких	4	4 (36,4%)	12	2 (7,4%)	<0,05
- ЦТ легких	2	1	18	0	<0,05
- ЦТ легких	-	-	2	0	>0,05
ГТ , из них:	30	19	8	1	<0,05
- генерализованный ГТ	20	(63,3%)	1	1	>0,05
- ГТ с преимущественным поражением легких	4	17 (85%)	6	0	>0,05
- ГТ с внелегочным поражением	6	1	1	0	>0,05

Примечание: ВТ – вторичный туберкулез; ГТ – гематогенный туберкулез; ТПП – туберкулезное поражение печени; * достоверное различие (p<0,05) в ТПП при конкретной форме туберкулеза; критерий χ^2 ; КП – казеозная пневмония, ОКТ – острый кавернозный туберкулез, ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез, ЦТ – цирротический туберкулез.

Как видно из таблицы 5, в первой группе пациентов преобладал генерализованный ГТ, в то время как во 2 группе пациентов – ВТ. Одной из причин выявленных различий было позднее обращение пациентов с ВИЧ-инфекцией за медицинской помощью – на стадии выраженной иммуносупрессии (СПИД), когда туберкулез имеет особенно тяжелое течение с частой генерализацией процесса в связи с несостоятельностью барьерных функций системы иммунитета [1, 2, 7]. Подтверждением наличия выраженного иммунодефицита являлось обнаружение генерализованной лимфаденопатии, ретикулярной гиперплазии и склероза селезенки и лимфатических узлов у всех пациентов с ВИЧ-инфекцией. Во 2 группе туберкулезный гепатит был выявлен только в 3 (5,5%) секционных наблюдениях, в т.ч. в 1 случае как проявление генерализованного ГТ, в 2 – как следствие терминальной милиаризации казеозной пневмонии. В то же время у пациентов 1 группы туберкулезный гепатит был выявлен у 19 пациентов с ГТ, у 6 – с ВТ. Специфический гепатит при ВТ формировался как проявление терминальной милиаризации туберкулезного процесса. При ГТ ТПП развивалось в результате гематогенной диссеминации процесса, приводящего к поражению различных органов, в том числе и печени.

Установлены прямые коррелятивные связи (Spearman Rank Order Correlations) между наличием ТПП и туберкулезным поражением внутренних органов: почек – R=0,78 (p<0,001); кишечника – R=0,45 (p<0,001); селезенки – R=0,61 (p<0,001); сальника – R=0,34 (p<0,004); нали-

чием генерализованного казеозного лимфаденита – R=0,61 (p<0,001); и менингита – R=0,55 (p<0,001). Полученные результаты подтверждают данные о развитии специфического поражения печени как проявления генерализации туберкулезного поражения. Кроме того, при проведении корреляционного анализа установлены достоверные прямые коррелятивные связи между наличием ТПП и коинфекцией ВИЧ – R=0,77 (p<0,001); коинфекцией вирусным гепатитом С – R=0,75 (p<0,001); наличием цирроза печени – R=0,25 (p<0,03); хроническим гепатитом – R=0,53 (p<0,001), что подтверждает роль данных факторов как способствующих возникновению ТПП.

В результате патоморфологического исследования было установлено, что характер ТПП имел особенности в каждой группе пациентов. Так, во 2 группе туберкулез печени во всех случаях носил милиарный характер и был обнаружен только при патогистологическом исследовании секционного материала. В то время как в 1 группе туберкулез печени носил милиарный характер в 15 (60,0%) наблюдениях, в 10 (40,0%) – крупноочаговый и определялся уже в момент аутопсии (рис. 3).

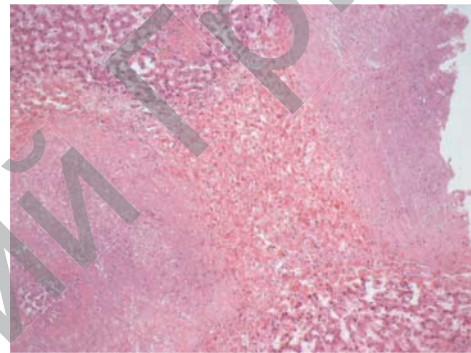


Рисунок 3 – Пациент М., 28 лет, коинфекция ВИЧ, HCV, туберкулез, ПИИ. Туберкулезный гепатит как проявление острейшего туберкулезного сепсиса.
Окр.: гематоксилином и эозином. □200

При ВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов ТПП протекало как милиарный туберкулез печени. При патогистологическом исследовании определялись множественные мелкие туберкулезные гранулемы, расположенные как внутри долек, так и в портальных трактах, в ряде случаев – и в ложных дольках печени (т.е., в цирротически измененной печени, рис. 2).

ТПП при ГТ в 9 (47,4%) случаях носило характер милиарного туберкулеза, а в 10 (52,6%) случаях – крупноочагового. Крупноочаговый туберкулез печени выявлялся только у больных с гематогенным генерализованным туберкулезом. При этом в печени повсеместно определялись множественные гранулемы, склонные к слиянию, что часто сопровождалось деструкцией желчных протоков печени.

Туберкулезные гранулемы в печени имели различное строение у ВИЧ-инфицированных пациентов. В случаях гематогенного генерализованного туберкулеза, как правило, преобладали альтеративно-экссудативные изменения в гранулемах, пролиферативные реакции были выражены слабо или вовсе отсутствовали (рис. 3). При ВТ в гранулемах печени имелись не только альтеративно-экссудативные, но и продуктивные изменения.

Обращало на себя внимание, что ТПП выявлялось при различной степени выраженности фоновой патологии печени. Так, в 1 группе пациентов ТПП имело место как у больных с фоновым гепатитом минимальной ак-

тивности (рис. 4), так и при выраженном гепатите и циррозе (рис.2).

Характерно, что у пациентов, успевших получить продолжительные курсы противотуберкулезной терапии при жизни, отмечалось формирование продуктивных реакций в гранулемах.

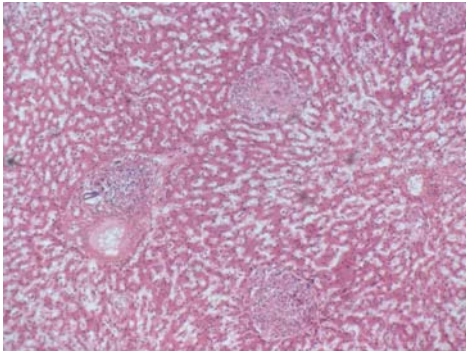


Рисунок 4 – Пациент В., 28 л., Коинфекция ВИЧ, туберкулез, НСУ, гепатит низкой степени активности. Окр.: гематоксилином и эозином. □200

ТПП способствовало декомпенсации функции печени. Так, например, в одном из наших наблюдений пациентка погибла в результате повторного кровотечения из варикозных вен пищевода при наличии терминальной стадии поражения печени. Диагноз гематогенного внелегочного туберкулеза с поражением печени, лимфатических узлов брюшной полости, брюшины, почек, селезенки и сальника был установлен на аутопсии [12].

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у больных ВИЧ-инфекцией туберкулез протекает чрезвычайно агрессивно и ускоряет наступление летального исхода.

В настоящее время туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов часто протекает на фоне хронического поражения печени полиэтиологической природы (вирусной, токсической, алкогольной). Туберкулезное поражение печени у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается значительно чаще по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции, что связано с преобладанием гематогенных форм туберкулеза в условиях выраженной иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции. Специфическое поражение печени встречалось у 85% пациентов при гематогенном генерализованном туберкулезе, характеризовалось преобладанием экссудативно-альтеративных изменений

в гранулемах, скудными пролиферативными реакциями, в 52,6% носило крупноочаговый характер. При ВТ при ВИЧ-инфекции формирование туберкулезного гепатита было связано с терминальной милиаризацией, протекало по типу милиарного гепатита во всех наблюдаемых случаях. Своевременное назначение АРТ, профилактика и лечение туберкулеза являются основными направлениями профилактики туберкулеза и специфического поражения печени при ВИЧ-инфекции. Особенности патоморфологии печени при коинфекции туберкулез/ВИЧ необходимо учитывать как при терапии туберкулеза, так и при верификации причин поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Литература

1. Барлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Барлетт, Д. Галант, П. Фам – М.: Р. Валент, 2010. – 490 с.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2009. – Vol. 58, N. RR-4. – 206 p. //www.cdc.gov/mmwr
3. Печеночная летальность ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская [и др.] // Медицинская панорама. – 2011. – №1. – С. 3-6.
4. Koziel, M. Viral Hepatitis in HIV Infection / M. Koziel, M. Peters // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol.356, N. 10. – P. 1445-1454.
5. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. / R. Weber [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – N. 166. – P. 1632-1641.
6. Инструкция на метод, заключающийся в оптимизации подходов к обследованию и лечению пациентов с ВИЧ-ассоцированным туберкулезом: инструкция по применению МЗ РБ № 068-0608 / Е.М. Скрягина [и др.]. – Минск, 2008. – С. 107-120.
7. Патоморфологические особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская [и др.] //Здоровоохранение. – 2010. – №9 – С. 4-8.
8. Харрис, Э. Д. ТВ/ВИЧ. Клиническое руководство / Э.Д. Харрис, Д. Маххер, С. Грэхем. – 2-е изд. – ВОЗ, 2006. – 223 с.
9. Nunez, M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management / M.Nunez // J. Hepatol. – 2006. – N.44. – P. 132-139.
10. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol / D. Salmon-Ceron [et al.] // J. Hepatol. – 2005. – N. 42. – P. 799-805.
11. Вольф, С.Б. Методы предупреждения и коррекции органо-тропных воздействий полихимиотерапии туберкулеза /С.Б. Вольф, И.С. Гельберг, М.И. Бушма. – Минск: Беларусь, 2003. – 214 с.
12. Туберкулезное поражение печени у больной ко-инфекцией (ВИЧ/НСУ) / Н.В. Матиевская [и др.] // Журнал ГрГМУ. – 2009. – №1. – С. 129-131.

Поступила 31.01.2012