

ФОРМЫ ЛЕГОЧНОГО И ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО МИКОБАКТЕРИОЗА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В МОРФОЛОГИЧЕСКОМ ОСВЕЩЕНИИ

М.Ю. Майская¹, Т.Ф. Оттен², Б.М. Ариэль^{1,2}

PULMONARY AND GENERALIZED FORMS OF MYCOBACTERIOSIS IN HIV INFECTION IN THE MORPHOLOGICAL ASPECT

M.Yu. Maiskaya, T.F. Otten, B.M. Ariel

Изучена этиологическая роль *M. avium-intracellulare* на материале 13 умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИД с учетом результатов прижизненного бактериологического исследования. Отмечены тяжелые творожисто-некротические изменения в лимфатических узлах, легких и других органах, где имелось большое количество микобактерий *M. avium-intracellulare*, обнаруженных при бактериологическом и бактериоскопическом, в том числе иммуногистохимическом, исследовании. Своеобразие патологоанатомической картины дало основание рассматривать микобактериоз, развивающийся при ВИЧ-инфекции в стадии СПИД, в том же патогенетическом аспекте, что и первичный туберкулез. Общее сходство морфологических проявлений микобактериоза на нашем материале с первичным туберкулезом обусловлено, очевидно, не только генетическим родством возбудителей этих заболеваний, их аналогичными патогенными свойствами, но и состоянием иммунитета больных, играющего важнейшую роль в морфогенезе и в определении формы заболевания.

Ключевые слова: микобактериоз, ВИЧ-инфекция, патологическая анатомия, бактериология, туберкулез легких

Etiological role of M. avium-intracellulare was studied on the material of 13 cases of deaths from HIV infection at AIDS stage, basing on the life-time bacteriological examination results. Grave caseous necrotic changes were found in the lymph nodes, lungs and other organs with large number of mycobacteria M. avium-intracellulare, detected in bacteriological and bacterioscopic, including immunohistochemical examinations. Singularity of anatomicopathological presentation allowed to consider mycobacteriosis, developing in HIV infection at AIDS stage, in the same pathogenetic aspect, as primary tuberculosis. General similarity of morphological manifestations of mycobacteriosis in our study with primary tuberculosis took place due to, obviously, not only the genetic relatedness of these diseases pathogens, their similar pathogenic properties, but also the state of the patients immunity, playing a cardinal role in morphogenesis and determining the form of the disease.

Keywords: mycobacteriosis, HIV infection, pathological anatomy, bacteriology, pulmonary tuberculosis

¹ ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро», г. Санкт-Петербург

² ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ физиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) широко распространены в окружающей среде и рассматриваются в настоящее время как сапрофиты и потенциально патогенные микроорганизмы [5]. На Северо-Западе России наибольшее клиническое значение имеют *M. avium-intracellulare* (подвиды *M. avium avium*, *M. avium hominissuis*, *M. avium silvaticum* и *M. avium paratuberculosis*) – MAC, а также *M. kansasii* и *M. fortuitum-chelonae complex*.

Их этиологическая роль в нозологии человека и животных нуждается в специальной оценке, впервые успешно осуществленной А. Тимре и Е.Н. Рунуон [11]. Большое значение имеет при этом эпидемиология НТМБ, которая явно связана со временем проведения исследований. На текущий момент она определяется, наряду с широким распространением хронических неспецифических заболеваний легких, абсолютным ростом числа больных, страдающих ВИЧ-инфекцией (resp. СПИД), у которых микобактериоз встречается с частотой 10-53% [9].

В 2006-2007 гг. поступление культур *M. avium* от ВИЧ-инфицированных больных из клиник г. Санкт-Петербурга носило спорадический характер. В 2008 г. от больных СПИДом было выделено 10 культур, идентифицированных как *M. avium*. [6]. Наибольшее количество таких культур от больных СПИДом (всего 58 штаммов) было выделено в 2009 г., причем шесть из них – при посеве крови. Это свидетельствует о наличии тяжелого диссеминированного процесса у таких больных, четыре из которых умерли [1].

Учитывая убиквитарность НТМБ, при определении их этиологической роли обращают внимание на тот диагностический материал, из которого они получены. Коль скоро это жидкости, обычно стерильные, например, такие как ликвор, кровь и костный мозг, или биоптаты паренхиматозных органов, полученные прижизненно, однократное выделение НТМБ дает право ставить диагноз микобактериоза. Если же речь идет о мокроте, промывных водах бронхов, желудка или о моче, однократное выделение культуры НТМБ недостаточно для доказательства их этиологической роли. Такое выделение может быть обусловлено контаминацией материала.

В оценке этиологической роли НТМБ ключевую роль играет морфологическое исследование биопсий, операционного и секционного материала, как бактериоскопическое, так и гистологическое [7]. В сопоставлении с клинико-рентгенологическими данными это позволяет не только констатировать наличие (resp. отсутствие) возбудителя, но и судить о форме заболевания и о его стадии. Такая постановка вопроса, методологически обоснованная В.Д. Цинзерлингом в учении о пневмонии, в настоящее время незаслуженно забыта. Между тем именно при анализе специфических особенностей заболеваний, вызванных НТМБ, она является особенно оправданной и востребованной. Так, если говорить о MAC-инфекции,

морфологическое исследование позволяет патогенетически осмыслить ее клинические формы, а именно заболевания легких, лимфадениты у детей и диссеминированные процессы у лиц с дефектами иммунной системы [10].

В соответствии с этими предпосылками для изучения этиологической роли *M. avium-intracellulare* в развитии микобактериоза были сопоставлены результаты микробиологических и патологоанатомических исследований легких, лимфатических узлов и других органов у больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД, выделявших при жизни эти микобактерии. Исследование проводили по специально разработанной программе, предусматривавшей анализ протоколов патологоанатомических вскрытий и гистологических препаратов в сопоставлении с результатами бактериологического исследования, что позволило максимально увеличить информативность аутопсийного материала в соответствии с поставленной задачей [3].

Материал и методы исследования

Изучены материалы 13 умерших в специализированных инфекционных учреждениях г. Санкт-Петербурга; среди них было 10 мужчин и три женщины, их средний возраст составил 33,2 года.

Во всех случаях была диагностирована ВИЧ-инфекция в стадии СПИД.

Для идентификации микобактерий секционный материал исследовали поэтапно в следующей последовательности.

1. Посев на стандартные плотные питательные среды (Левенштейна-Йенсена и Финн-2), на жидкие питательные среды в автоматизированную систему BACTEC MGIT 960 и в автоматизированную систему BD BACTECTM 9050/ FX BACTEC 9050 (для гемокультивирования).

2. Люминесцентная микроскопия мазков из осадка.

3. Видовая идентификация культур НТМБ общепринятыми бактериологическими и биохимическими методами, а также методом молекулярно-генетической гибридизации с ДНК-зондами (фирма Hain Lifescience).

Тканевые кусочки фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, по Цилю-Нельсену.

Проводили иммуногистохимическое исследование путем выявления антигенов микобактерий с помощью моноклональных антител к антигену PAB (Protein Antigen B) *M. tuberculosis* фирмы Vector Laboratories (клон 1.1/3/1) [4].

С учетом распространенности и локализации процесса по секционным данным были рассмотрены три группы наблюдений:

I группа (три случая): при макроскопическом исследовании изменения были обнаружены только в легких, где имелись небольшие инфильтраты типа бронхопневмонии или многочисленные ацинозные и ацинозно-нодозные очаги.

II группа (пять случаев): процесс носил генерализованный характер. Помимо распространенных изменений лимфатических узлов и легких в виде обширных инфильтратов, казеозной пневмонии с распадом, крупных казеозно-некротических фокусов с четкими контурами, имелись поражения селезенки (в четырех случаях), печени (в трех случаях), головного мозга (в двух случаях) и почек (в двух случаях).

III группа (пять случаев): наблюдался генерализованный процесс с обширными изменениями лимфоузлов, но без вовлечения легких. На вскрытии обнаруживали поражение внутрибрюшных, забрюшинных и внутригрудных лимфатических узлов, как изолированное (в одном случае), так и в сочетании с поражением других органов, а именно (по одному случаю) – селезенки; селезенки и мозговых оболочек; селезенки и периферических лимфатических узлов; селезенки, тонкой кишки; печени и головного мозга.

Результаты исследования

При бактериологическом исследовании, проведенном прижизненно, в 12 случаях была выделена культура *M. avium* из крови, а у одного больного отмечалось многократное выделение этого возбудителя из бронхо-альвеолярной лаважной жидкости. У двух больных в посевах отмечался рост микобактерий двух видов: *M. tuberculosis* и *M. avium-intracellulare*.

В I группе наблюдений при рентгенологическом исследовании изменения обнаруживали исключительно в легких. Общая оценка их распространенности и особенностей совпадала с макроскопической картиной, наблюдавшейся на вскрытии. В двух случаях рентгенологически и на аутопсии был диагностирован диссеминированный процесс в виде ацинозных и нодозных очагов в обоих легких. Ацинозные очаги сосредоточивались большей частью в прикорневых и верхних отделах и состояли из творожистых масс, окруженных зоной экссудативного воспаления. Нодозные очаги распространялись по легким более равномерно. В центральных отделах наиболее крупных нодозных очагов имелись творожистые массы с распадом. В одном случае изменения носили характер гнойной пневмонии.

Микроскопическое исследование показало, что независимо от величины очагов поражения в них преобладали некротические и экссудативные изменения, тогда как клеточная гранулематозная реакция была выражена крайне слабо и характерные эпителиоидноклеточные бугорки с гигантскими многоядерными клетками Лангханса не определялись.

При бактериологическом и бактериоскопическом исследовании секционного материала микобактерии не были обнаружены; отрицательными были и результаты иммуногистохимического исследования.

Во II группе наблюдений поражения легких носили характер инфильтратов и казеозной пневмонии с распадом; в нижних и

верхних долях имелись полости средних размеров – до 2 см в диаметре, вокруг которых располагались единичные крупные очаги лимфогематогенной диссеминации. Помимо легких, отмечалось также поражение лимфатических узлов, прежде всего, внутригрудных. Крупные очаги лимфогематогенной диссеминации имелись в селезенке, в печени, в почках и в головном мозге.

При бактериологическом и бактериоскопическом исследовании секционного материала во всех измененных органах были выявлены микобактерии. Они располагались, как правило, в цитоплазме макрофагов или же внеклеточно, в очагах творожистого некроза.

При иммуногистохимическом исследовании была отчетливо выявлена экспрессия антигена PAB. Его локализация соответствовала локализации микобактерий, обнаруженных при окраске по Цилю-Нельсену. В цитоплазме макрофагов и гигантских многоядерных клеток Лангханса, а также в некротических массах имелись коричневатые палочки, коккобациллы и зернистые формы (одиночно лежавшие и небольшие группы).

В III группе наблюдений (с обширными изменениями лимфатических узлов) микроскопическая картина была неоднотипной. В одних случаях преобладали субтотальные и даже тотальные творожисто-некротические лимфадениты, в других же отмечали ярко выраженную пролиферативную реакцию в виде скопления гистиоцитов и макрофагов по типу синусного гистиоцитоза, а некротические изменения были едва заметны. По периферии обширных некротических очагов определяли более или менее широкий вал из светлых крупных клеток с пенистой или комковатой цитоплазмой и небольшим ядром.

При бактериологическом, бактериоскопическом и иммуногистохимическом исследовании во всех лимфатических узлах и внутренних органах этой группы наблюдений, как и во II группе, были выявлены микобактерии. Они располагались как в цитоплазме макрофагов и гигантских многоядерных клеток Лангханса, так и внеклеточно, в творожистых массах.

Обилие макрофагов, целиком заполненных микробами и легко выявляемых даже при небольшом увеличении микроскопа, патогномично для MAC-инфекции. Это – одна из наиболее ярких особенностей ее общей морфологической картины и может служить одним из важнейших диагностических критериев при гистологическом исследовании.

Обсуждение

Вышеописанные наблюдения показали, что *M. avium-intracellulare* у больных с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД могут вызвать тяжелое поражение легких или генерализованную инфекцию, являющуюся причиной их смерти; летальный исход наблюдается при активном инфекционном процессе, продолжающемся вплоть до смерти. Об этиологической

роли этих возбудителей свидетельствуют как бактериологические данные (закономерное прижизненное и посмертное выделение микобактерий), так и своеобразие общей патологоанатомической картины поражения легких и других органов, описанное и другими авторами [2]. Легко видеть, что морфологические особенности микобактериоза на нашем материале имеют большое сходство с туберкулезом, точнее говоря, с первичным туберкулезом, ограничивающимся поражением только легких (в относительно редких случаях) или же склонным к общей лимфо-гематогенной генерализации (как правило).

В таком аспекте I группу наблюдений следует рассматривать как активный первичный микобактериоз легких, а II – как первичный микобактериоз легких в фазе лимфо-гематогенного прогрессирования.

Наблюдения III группы заслуживают особого внимания. Скорее всего, речь идет о первичном микобактериозе кишечника или какого-либо иного органа брюшной полости, хотя первичный аффект как таковой в этих случаях и не был обнаружен на вскрытии. В пользу такой трактовки свидетельствует вовлечение лимфоузлов брюшной полости и забрюшинных лимфоузлов при отсутствии изменений в легких и лимфоузлах средостения.

Общее число наблюдений сравнительно невелико, но и в таком случае отношение 3:10 числа умерших I группы к общему числу умерших II и III групп приближается к аналогичному соотношению локализованных и генерализованных форм прогрессирующего первичного туберкулеза.

Далеко идущее сходство описанных морфологических проявлений микобактериоза с первичным туберкулезом обусловлено, очевидно, не только генетическим родством возбудителей этих заболеваний, их аналогичными патогенными свойствами, но и состоянием иммунитета больных, играющего важнейшую роль в морфогенезе и в определении формы заболевания. Хорошо известные нарушения иммунитета при первичном туберкулезе склоняют к мысли, что аналогичные нарушения имеют место и при микобактериозе, развивающемся на фоне СПИД. С патологоанатомической точки зрения это проявляется в том, что в клинко-морфологической картине заболевания преобладают ярко выраженные поражения лимфоузлов различной тяжести – от простой пролиферации типа синусного гистиоцитоза до тотального творожистого некроза, что является проявлением «протрагированного лимфофеллезистого прогрессирования» – по терминологии К. Terplan [12].

Подобно подострому и хроническому первичному туберкулезу, микобактериоз может протекать подостро и хронически. При этом специфический процесс неуклонно прогрессирует, постоянно вовлекая все новые группы лимфоузлов, а первичный аффект подвергается обратному развитию, инкапсуляции

и обызвествлению. Неудивительно, что при большой общей продолжительности заболевания клинко-рентгенологическое исследование не выявляет первичный аффект; он не определяется и на вскрытии, иногда даже при самом тщательном исследовании. Такие формы ошибочно диагностируют как туберкулез лимфатических узлов или «изолированный лимфаденит». А.И. Струков [8] наблюдал эти формы у подростков, когда была ярко выражена реакция Пирке и развивался амилоидоз, от которого больные умирали. На вскрытии обнаруживали туберкулез забрюшинных или парааортальных лимфоузлов с нагноением.

Тотальный творожистый некроз развивается, как показано выше, не только в лимфоузлах средостения, что типично для первичного туберкулеза, но и во многих других, причем не всегда в «правильной» последовательности, переходя с одной группы на другую в соответствии с законом Корнета. Часть творожисто измененных лимфоузлов обнаруживается вдали от легочного комплекса. Таким образом, сохраняется общая особенность микобактериоза и первичного туберкулеза – малая склонность процесса к отграничению и недостаточность клеточного иммунитета, а также способность регионарных лимфоузлов отвечать содружественной реакцией на инфекцию в любом органе.

Это обстоятельство призвано сыграть ключевую роль и в диагностике микобактериоза, как в клинике, так и на секционном материале. Диагностические ошибки встречаются при микобактериозе еще чаще, чем при туберкулезе, и это связано с двумя обстоятельствами. Прежде всего, недостаточно изучены клинические проявления микобактериоза. Кроме того, не проводилась патогенетическая аналогия между этим заболеванием и первичным туберкулезом.

В заключение нельзя не отметить, что сходство с первичным туберкулезом легочного и генерализованного микобактериоза, вызванного *M. avium-intracellulare* при ВИЧ-инфекции, которое обнаруживается на описанном материале и при анализе исследований других авторов, затрагивает фундаментальные проблемы микробиологии, иммунологии и патологической анатомии с одной стороны и клинической диагностики и терапии микобактериоза – с другой. А потому ее изучение в свете диалектических представлений о первичном заражении микобактериями при тех или иных нарушениях иммунитета, одним из проявлений которых является СПИД, сулит много новых важнейших теоретических обобщений и практических рекомендаций.

Выводы

1. Как показывают аутопсийные наблюдения, микобактериоз, вызванный *M. avium-intracellulare* у больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД, отличается рядом морфологических особенностей и протекает либо как изолированное поражение легких, либо

как генерализованный процесс с вовлечением печени, селезенки и других органов.

2. В клинко-морфологической картине микобактериоза как генерализованной инфекции преобладают ярко выраженные поражения лимфоузлов вплоть до тотального творожистого некроза.

3. Имеется сходство обеих форм микобактериоза с первичным туберкулезом. Оно обусловлено не только аналогичными патогенными свойствами возбудителей этих заболеваний, но и своеобразием иммунитета больных, играющего важнейшую роль в морфогенезе заболевания.

Литература

1. Вирус иммунодефицита человека – медицина / Под ред. Белякова Н.А., Рахмановой А.Г. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 752 с.
2. Гунтупова Л. Д., Борисов С. Е., Соловьева И. П. и др. Клинико-морфологическая характеристика микобактериозов легких // *Арх. патол.* – 2011. – № 5. – С. 12-16.
3. Майская М.Ю., Ариэль Б.М. К вопросу о месте микобактериозов в нозологии // *Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: Мат. 1-го Конгресса «Нац. ассоциации фтизиатров», 18-20 окт. 2012 г., СПб.* – С. 109-110.
4. Майская М.Ю., Оттен Т.Ф., Ариэль Б.М. Морфология нетуберкулезного микобактериоза при ВИЧ-инфекции // *Материалы 4-го Всерос. съезда патологоанатомов. 4-7 июня 2013, г. Белгород, 2013.* – С. 80-82.
5. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. – СПб.: Медицинская пресса, 2005. – 218 с.
6. Оттен Т.Ф. Клинико-морфологические особенности течения микобактериоза легких // *Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: Мат. 1-го Конгресса «Нац. ассоциации фтизиатров», 18-20 окт. 2012 г., СПб.* – С. 222-223.
7. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Ф., Тишкевич О.А. Патология легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // *Арх. патол.* – 2008. – № 6. – С. 44-48.
8. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. – М.: Медицина, 1986. – 228 с.
9. Griffith D., Aksamit T., Brown-Elliott B. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculosis mycobacterial diseases // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – P. 367-416.
10. *Mycobacterium avium complex infection: progress, research, and treatment / Ed. by Korvick J.A., Benson C.A.* – NY: Dekker, 1996.
11. Timpe A., Runyon E.H. The relationship of «atypical» acid-fast bacteria to human disease // *J. Lab. Clin. Med.* – 1954. – № 44. – P. 202-209.
12. Terplan K. Цит. no [8].

Сведения об авторах

Майская Марина Юрьевна – заведующая ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро», г. Санкт-Петербург, кандидат медицинских наук

Адрес: 194354, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

e-mail: marmay@yandex.ru

Тел.: 8 (812) 555-96-88, 8 (812) 555-12-73, 8 (812) 513-60-98

Оттен Татьяна Фердинандовна – ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, доктор медицинских наук

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр. д. 2/4

e-mail: ottentf@mail.ru

Тел. 8 (812) 297-86-31

Ариэль Борис Михайлович – научный консультант отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр. д. 2/4;

194064, г. Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 9, корп. 7, кв. 88

Тел. 8 (812) 534-37-91

Факс 8 (812) 513-60-98

e-mail: arielboris@rambler.ru