ФГБОУ ВО «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ГУ «ВОЛГОГРАДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»

На правах рукописи

Быхалов Леонид Сергеевич

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПРИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЁЗ КО-ИНФЕКЦИИ

14.03.02 – патологическая анатомия

Диссертация
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Смирнов А.В.

Волгоград, 2016

Оглавление

Оглавление……...…2
Перечень используемых сокращений……...….4
Введение……...…6
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……..….20
1.1 Эпидемиологические и медико-социальные аспекты ВИЧ-инфекции и туберкулёза в РФ и в Волгоградской области……..…..20
1.2 Клинико-морфологические и патогенетические аспекты ВИЧ-инфекции и туберкулёза с учётом патоморфоза ……..……..……..…..…….26
Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……...……...56
Глава III. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТИРИСТИКА КО-ИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЁЗ В ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ……...…….62
3.1 Заболеваемость, охват лечением, при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз в Волгоградской области в динамике ……..……..……62
3.2 Клинико-функциональные данные больных, ограничения категорий жизнедеятельности, показатели реабилитации при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз в Волгоградской области……..……...65
3.3 Характеристика аутопсийных случаев при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз в Волгоградской области ……...…….…....76
3.4 Анализ рубрификации патологоанатомических диагнозов с учётом танатогенеза при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз……..…..……79
3.5 Патологоанатомическая характеристика умерших от генерализованных форм туберкулёза при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз ……..……...86
Глава IV ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЁГКИХ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ УМЕРШИХ ОТ КО-ИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЁЗ……..…100
4.1 Патоморфологические изменения в легких при туберкулёзе на разных стадиях ВИЧ-инфекции……...…...100
4.2 Патоморфология повреждений легких при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз на фоне алкогольной зависимости ……..……..….108

4.3 Патоморфология повреждений легких при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз на фоне инъекционной наркотической зависимости……..……...112
4.4 Морфометрическая характеристика специфического продуктивного воспаления в легких у лиц, умерших от ко-инфекции ВИЧ/туберкулез, с учетом медико-социальных параметров ……..……...117
5 Результаты иммуногистохимического исследования легких и лимфатических узлов при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз……..…...……123
5.1 Особенности экспрессии иммуногистохимического маркера CD34 в микроциркуляторном русле легких при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз…...123
5.2 Морфологическая характеристика воспаления при ВИЧ-ассоциированном туберкулёзе легких с учетом экспрессии миелопероксидазы……....134
5.3 Характеристика экспрессии регуляторных белков апоптоза Bcl-2 и Bax в легких при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз……..…….……146
5.4 Экспрессия каспазы-3 в тканях легких при специфическом воспалении у лиц, умерших от ко-инфекции ВИЧ/туберкулез……..……166
5.5 Характеристика межклеточных взаимоотношений при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз с учетом экспрессии биомаркеров $CD3^+$, $CD\ 7^+$, $CD\ 10^+$ в легких……..……..176
5.6 Результаты программного морфометрического анализа экспрессии биологических маркеров BOB.1, PAX-5 в паратрахеальных лимфатических узлах при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз……..……..…….202
6 Ультраструктурные изменения в легких при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз…….....210
7 Корреляционный анализ компонентов продуктивного воспаления с учётом иммунодефицита и факторов влияющих на иммунитет при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз……..…….218
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ….……229
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……...257
ВЫВОДЫ……..……..…….261
Практические рекомендации……..…….…….266
Список литературы……..……267

Перечень используемых сокращений

АМ – альвеолярный макрофаг

АРВТ – антиретровирусная терапия

ДК – дендритные клетки

ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия

ВИДС – вторичное иммунодефицитное состояние

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека – HIV

ВИЧ/ТБ – ВИЧ-инфекция в сочетании с туберкулезом

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения – WHO

ИЛ – интерлейкин – IL

ИМТ – индекс массы тела

ИРМ – иммунореактивный материал

КСФ – колониестимулирующий фактор

КТ – компьютерная томограмма

МБТ – микобактерия туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

МКБ – международная классификация болезней

МКФ – международная классификация функционирования – ICF

МПО – миелопероксидаза

МЦР – микроциркуляторное русло

ПИН – потребители инъекционных наркотиков

ПТП – противотуберкулезные препараты

РДВС – респираторный дистресс синдром взрослых – ARDS

СОПЛ – синдром острого повреждения легких

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита – AIDS

ТБ – туберкулез – TB

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

ФНО – фактор некроза опухоли – TNF

ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты – CD 8^{+}

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

ЮНЭЙДС – объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу – UNAIDS

Bcl-2 – белок регулятор апоптоза (антиапоптотический)

Bax – белок регулятор апоптоза (проапоптотический)

Bob.1 – транскрипционный фактор коммутирования В-линии

CD – кластер дифференцировки

IFN – интерферон

MHC – главный комплекс гистосовместимости

PAX-5 – транскрипционный фактор развития В-лимфоцитов

Th – Т-хелперы

Введение

Актуальность темы исследования. В последнее десятилетие в Российской Федерации интенсивно реализуется Федеральная целевая программа, направленная на изучение проблем профилактики, диагностики и лечения социальнозначимых заболеваний [93, 247]. Туберкулёз является одним из социальнозначимых заболеваний и со времени его открытия в XIX веке и по сегодняшний день он несёт глобальную угрозу всему человечеству. Туберкулез - вторая по значимости причина смерти от какого-либо одного инфекционного агента, уступая лишь ВИЧ/СПИДу [384, 385]. Основными факторами, сдерживающими показатели туберкулёза на высоком уровне, являются значительная инфицированность населения планеты mycobacterium tuberculosis, увеличение случаев заболевания с МЛУ и ШЛУ, ВИЧ-инфекция, а также социальная недостаточность в группах риска по развитию ТБ [10, 165, 166, 167, 168, 214, 215, 385].

Эпидемия ВИЧ, начиная с 80-х годов XX века и по настоящее время, затрагивает различные социальные слои населения, приобрела характер пандемии [165, 166, 167]. По данным ЮНЭЙДС в настоящее время 37 млн. страдают ВИЧ-инфекцией и уже более 40 млн. человек умерло от ВИЧ-ассоциированных заболеваний [248].

ВААРТ существенно продлевает жизнь больных ВИЧ-инфекцией, улучшает качество жизни, но до настоящего времени не способна полностью элиминировать ВИЧ из ДНК организма [159], что неизбежно со временем приводит к развитию оппортунистических инфекций [53], в т.ч. к туберкулёзу. В 2013 году выявлено 1,1 миллиона новых случаев заболевания туберкулёзом среди ВИЧ-позитивных пациентов [384, 385]. В 2012 году в мире умерло 320 тыс. человек от ВИЧ/ТБ ко-инфекции, а в 2013 около 360 тыс. больных. По различным данным туберкулёзом заболевают до 75% ВИЧ-инфицированных и, в 90% ТБ является основной причиной смерти [115, 284]. Большинство авторов отмечают превалирование милиарных форм и стертую

патоморфологическую картину при ко-инфекции ВИЧ/ТБ [92, 148, 149, 150, 151].

Ко-инфекция ВИЧ/ТБ сопровождается чрезвычайной дезадаптацией больных [106, 115, 147, 164, 187]. Большинство пациентов ведут асоциальный образ жизни, не принимают препараты или прерывают прием, в результате чего профилактика и лечение сходят на нет, формируется лекарственная устойчивость как МБТ к ПТП, так и ВИЧ к АРВТ, в результате пациенты имеют низкий реабилитационный потенциал, у них чаще происходит прогрессирование ТБ с тяжёлой инвалидизацией [18,41, 51, 52, 63, 82].

Общность среды с социальными контактами ВИЧ-инфицированных лиц и больных туберкулёзом, психотравмирующие факторы с формированием личностных проблем к восприятию заболеваний, влияющих на приверженность к терапии, побочные эффекты лекарственных средств, а также факторы девиантного характера, в виде приема психоактивных веществ, таких как алкоголь, наркотические средства, способствуют усилению иммунодефицита, что отражается на клиническом течении и патоморфологии туберкулёзного процесса у ВИЧ-инфицированных [28, 29, 137, 152, 261].

Выше изложенное можно рассматривать с позиций учения об изменчивости болезней и охарактеризовать как патоморфоз туберкулёза опосредованный биологическим фактором ВИЧ-инфекция и медико-социальными детерминантами [114, 185], что с учетом биосоциального подхода позволяет использовать ко-инфекцию ВИЧ/ТБ в виде модели для изучения патоморфогенеза социально-зависимых заболеваний.

Степень разработанности темы исследования. Клинико-морфологическая верификация туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции до настоящего времени представляет определенные трудности. Патоморфогенез ВИЧ-ассоциированного туберкулеза требует дальнейшего всестороннего изучения.

В последние годы получены новые данные о клинико-иммунологических особенностях сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулёза, изучены иммунопатогенетические механизмы, выявлены признаки прогрессирования туберкулёза, но большинство исследований проводилось с определением иммунокомпетентных клеток, цитокинов в периферической крови без учёта клеточной морфологии непосредственно в очагах туберкулёзного воспалительного ответа при ВИЧ-инфекции.

Особый интерес представляют межклеточные взаимоотношения в очагах туберкулёзного воспаления на различных стадиях ВИЧ-инфекции. Нарушение гомеостаза системы иммунитета при ВИЧ/ТБ ко-инфекции приводит к иммунодефициту, что зависит от межклеточных взаимодействий, между лимфоцитами, макрофагами и другими клетками, участвующими в клеточной иммунной защите, а также от степени их дифференцировки и созревания.

Установлено, что основным патогенетическим механизмом при ВИЧ-инфекции и туберкулёзе является апоптоз клеток иммунной системы [162]. Показано, что при остро прогрессирующих формах туберкулёза происходит увеличение числа лимфоцитов, находящихся в состоянии апоптоза на фоне общего иммунодефицита $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$Т-лимфоцитов [201].

Еще одной особенностью течения туберкулёзного воспаления на фоне ВИЧ-инфекции является зависимость клинической картины, клеточно-тканевых реакций от медико-социальных факторов, что отражает патоморфоз современного туберкулёза [28, 29, 39, 101, 178, 212, 223, 224, 225, 244, 245].

Благодаря социологическим методам изучения наряду с клинико-морфологическими стало возможным проводить популяционные исследования с целью выявления групп риска по заболеванию туберкулёзом и прогрессии болезни среди ВИЧ-инфицированных, с характеристикой морфологических особенностей двойного заболевания, что позволяет искать пути реабилитации данной категории больных применяя биосоциальный подход [7,8, 10, 90, 117, 138, 213, 214, 215].

Биосоциальный подход к индивиду изложен в созданной ВОЗ, международной классификации функционирования (International Classification of Functioning, Disability and Health), в ней отражена комплексная оценка показателей здоровья и показателей, связанных со здоровьем. Особенностями реформирования системы здравоохранения РФ является переход на МКФ, в которой кроме номенклатурной составляющей болезни (МКБ-10) должно быть охарактеризовано влияние факторов окружающей среды и личностных особенностей индивида на его состояние здоровья. При реабилитации больного, должны учитываться адекватность проводимой терапии, степень компенсации поврежденных органов, динамика течения основного и сопутствующего заболевания, степень выраженности имеющихся функциональных нарушений со стороны основных органов и систем с учётом патоморфологических изменений в них, а также личностные и окружающие факторы, вовлекающие пациента в жизненную ситуацию [387].

Исходя из выше изложенных позиций, представляется возможным изучить патоморфологические аспекты туберкулёза при ВИЧ-инфекции с учетом биосоциального подхода с конвергенцией гуманитарных, клинических и морфологических наук, что позволит выявить новые закономерности ко-инфекционного процесса, а также использовать полученные данные в клинико-диагностическом процессе, в реабилитации больных.

Цель исследования. Установить клинико-морфологические закономерности патоморфоза туберкулёза у ВИЧ-инфицированных больных по результатам аутопсий в Волгоградской области.

Задачи исследования:

1. Проанализировать динамику заболевших, инвалидности, умерших при туберкулёзе в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Волгоградской области за период 2004-2014гг.

2. Дать комплексную клинико-морфологическую характеристику туберкулёза у ВИЧ-инфицированных с учётом медико-социальных параметров.

3. Оценить особенности продуктивного воспаления в лёгких при туберкулёзе у ВИЧ-инфицированных.

4. Выявить патоморфологические изменения в лёгких у умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции на фоне алкогольной и инъекционной героиновой наркотической зависимости с отсутствием приверженности к лечению, а также у лиц и на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии.

5. Охарактеризовать межклеточные взаимоотношения при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз с использованием программного компьютерного анализа и оценкой иммунофенотипа с определением экспрессии биомаркёров CD3, CD7, CD10, CD34, миелопероксидазы, Bax, Bcl-2, caspase-3, PAX-5, BOB-1 на аутопсийном материале лиц с различными медико-социальными параметрами.

6. Изучить ультраструктурные и морфофункциональные изменения в лёгких в очагах специфического воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ.

7. Охарактеризовать типы тканевых реакций при патоморфозе туберкулеза по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции с учётом влияния медико-социальных факторов.

Научная новизна исследования

Впервые на основании анализа числа заболевших, инвалидности, умерших проведена оценка эпидемической ситуации по туберкулёзу в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Волгоградской области в период с 2004 по 2014гг. Выявлено увеличение числа заболевших в 13 раз, инвалидов - в 15 раз, умерших - в 20 раз.

При анализе большого количества аутопсий (556 случаев) показано преобладание генерализованных форм туберкулёза (59,2 %) среди непосредственных причин смерти при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, отмечена тенденция их неуклонного роста в динамике за исследуемый период.

Впервые дана морфологическая характеристика патологических изменений в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ у лиц с хронической наркотической зависимостью, которые сопровождаются генерализацией туберкулезного процесса и преобладанием тканевых реакций альтеративно-некротического типа с учетом соотношения экспрессии про- и антиапоптозных биомаркеров, сохранением экссудативных явлений и возрастанием доли функционально незрелых клеток моноцитарного ряда, оцениваемых по возрастанию уровня экспрессии миелопероксидазы.

Уточнены особенности патоморфоза туберкулёза при ВИЧ- инфекции у умерших на фоне алкогольной зависимости, что характеризовалось умеренным снижением числа $CD4^+$ лимфоцитов, инверсией отношения CD4/CD8, формированием массивных очагов казеозного некроза и острых полостей распада, наличием в стенках фиброзных каверн значительного числа лимфоцитов, увеличением доли незрелых макрофагов, экспрессирующих миелопероксидазу, умеренным увеличением экспрессии каспазы-3.

Впервые установлено снижение числа $CD10^+$ и $CD3^+$лимфоцитов при ВИЧ/ТБ ко-инфекции, сопровождающееся возрастанием количества $CD7^+$лимфоцитов в очагах продуктивного воспаления в лёгких, что сопровождалось возрастанием экспрессии биомаркеров BOB.1 и PAX-5 в клетках лимфоидного ряда лимфатических узлов, отражающих нарушение характера межклеточных взаимодействий в повреждённых тканях различных органов.

Уточнены ультраструктурные изменения в лёгких в очагах специфического воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ у лиц с хронической наркотической зависимостью. Установлено, что наиболее выраженные ультраструктурные изменения обнаруживаются в легких при ко-инфекции ВИЧ/ТБ у лиц, не принимавших антиретровирусные препараты на фоне наркомании с выраженным снижением CD 4^+ лимфоцитов в периферической крови (CD 4^+ <100 кл/мкл) и характеризуются преобладанием незрелых

макрофагов, появлением промежуточных форм, со слаборазвитым лизосомальным аппаратом без выраженных признаков фагоцитоза, а также клеток с незавершенным фагоцитозом и с сохранными митохондриями.

На основании проведенного многоуровневого анализа с программной компьютерной морфометрией и определением иммунофенотипа клеток сформулирована теоретическая концепция о закономерной смене тканевых реакций гранулематозного, экссудативно-продуктивного и альтеративно-некротического типов при туберкулезе по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и преобладании тканевых реакций альтеративно-некротического типа с определенной вариабельностью у лиц с наркотической зависимостью, что способствует генерализации туберкулезного процесса.

Научно-практическая значимость исследования.

Комплексный анализ результатов исследования раскрывает эпидемическую ситуацию в Волгоградской области с демонстрацией факторов, ухудшающих медико-социальную составляющую, инвалидизацию и смертность с учетом патоморфологических признаков, характеризующих прогрессию ко-инфекции ВИЧ/ТБ.

Проведенное исследование позволило выявить более точные сведения о группах риска по развитию и прогрессированию туберкулёза у ВИЧ-инфицированных лиц, что имеет большое социальное значение, как в профилактической, так и в практической медицине.

Применённый комплексный подход в морфологическом исследовании с использованием высокотехнологичных методов изучения и анализа патоморфологических изменений на тканевом, клеточном и ультраструктурном уровнях с идентификацией межклеточных взаимоотношений и характеристикой механизмов регулирования апоптоза при ВИЧ/ТБ ко-инфекции существенно уточняет и дополняет данные об особенностях патогенеза двойной инфекции, что позволяет выработать алгоритм клинико-морфологической и функциональной диагностики направленной на прогнозирование исхода заболевания.

Совокупность полученных данных может служить основой для разработки организационных мероприятий по борьбе с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, направленных, на снижение резервуаров инфекционных заболеваний в Волгоградской области, с целью предупреждения инвалидизации и смертности от ко-инфекции ВИЧ/ТБ, а также выявить подходы к формированию программ реабилитации, как индивидуальных, так и комплексных с экспликацией научных детерминант во все субъекты РФ.

Результаты диссертационной работы позволяют углубить теоретические представления в области изучения патоморфологии и патогенеза социально-зависимых заболеваний в качестве доказательной базы.

Методология и методы исследования.

Работа выполнена с учетом системного подхода и рассматривает эпидемиологические, социологические и морфологические составляющие проблемы. Дана эпидемиологическая оценка состояния здоровья населения с изучением случаев заболевания, инвалидности и смертности от ко-инфекции ВИЧ/ТБ в Волгоградской области. В методологии настоящего исследования применён биосоциальный подход при изучении морфологии сочетанной социально-зависимой патологии. Выбранные при оценке медико-социальные детерминанты и факторы прогрессии туберкулёза на фоне ВИЧ-инфекции учтены при выборе групп для изучения морфологии. Морфологический блок исследования выполнен, с использованием комплекса качественных и количественных морфологических методов (макроскопического, гистологического, иммуногистохимического, программного морфометрического, статистического, электронной микроскопии), что позволило дать полноценную характеристику патологическому процессу при ко-инфекции ВИЧ/ТБ у умерших с различными медико-социальными параметрами.

Положения, выносимые на защиту:

1. В Волгоградской области происходит рост числа вновь выявленных случаев туберкулёза на фоне ВИЧ-инфекции, инвалидности, с выраженными нарушениями функций организма и неэффективностью этапов реабилитации, смертности с преобладанием генерализованных, диссеминированных форм на IVB-V стадиях, что обусловливает уменьшение темпов снижения общей заболеваемости туберкулёзом в регионе, что сопряжено с рядом медико-социальных факторов.

2. Характеристика патоморфоза туберкулёза проявляется изменениями клинико-морфологических форм с преобладанием остропрогрессирующих процессов с расширением зон казеозных некрозов, с постепенным снижением выраженности специфического воспаления и доминированием клеточно-тканевых реакций альтеративно-некротического типа, что связано со снижением уровня $CD4^+$-лимфоцитов в периферической крови и количества $CD3^+$-лимфоцитов в зонах продуктивного воспаления.

3. Комплексная патологоанатомическая и программная морфометрическая оценка результатов иммуногистохимического исследования аутопсийного материала в различных медико-социальных группах умерших лиц выявила новые патоморфологические закономерности, характеризующие межклеточные взаимоотношения в очагах туберкулёзного воспаления в виде возрастания доли функционально незрелых клеток моноцитарного ряда, Т- и В- лимфоцитов, что обусловлено появлением новых транскрипционных факторов, характерных для незрелых лимфоидных клеток, активацией апоптоза и увеличением количества клеток в финальной стадии, несмотря на возрастание количества $Bcl\text{-}2^+$ клеток вне и в зонах продуктивного воспаления.

4. Снижение количества $CD10^+$ лимфоцитов в фокусах продуктивного воспаления в легких свидетельствует о нарушении процессов дифференцировки В-лимфоцитов, а в лимфатических узлах характеризуется увеличением экспрессии биомаркеров BOB.1 и PAX-5, что отражает

нарушение межклеточных взаимодействий в лимфоидной ткани при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз.

5. Ультраструктурные изменения в легких характеризуются преобладанием незрелых макрофагов, появлением промежуточных форм, со слаборазвитым лизосомальным аппаратом без выраженных признаков фагоцитоза, а также клеток с незавершенным фагоцитозом и с сохранными митохондриями, что рассматривается как ключевой морфофункциональный субстрат реализации клеточного повреждения, воспаления, реакций гиперчувствительности замедленного типа на фоне вторичного иммудефицита при комплексном воздействии микобактерий и ВИЧ, а также опосредуемым влиянием медико-социальных факторов.

Степень достоверности и апробация результатов диссертации.

Объёмная база исследования, выбранные методы и подходы к изучению, широкая репрезентативная выборка групп, с хорошо иллюстрированными диаграммами, таблицами, рисунками определяют достоверность полученных результатов исследования.

Диссертация прошла апробацию на заседании проблемной комиссии ГБОУ ВПО ВолгГМУ «Морфология, патология и экспериментальная медицина» 28.06.2017.

Материалы диссертации и положения работы были доложены и обсуждены на различных конференциях, съездах, конгрессах, салонах: региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации при туберкулёзной инфекции» (Россия, Волгоград, 2013); Всероссийской конференции с международным участием «Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека» (Россия, Санкт-Петербург, 2013); II Международной научной конференции «Морфоклинические аспекты безопасности жизнедеятельности» (Россия, Воронеж, 2013); Международной юбилейной конференции «100 лет Оттовской морфологии: от рутинной гистологии к молекулярной

микроскопии» (Россия, Санкт-Петербург 2014); Объединенном XII конгрессе Международной ассоциации морфологов и VII съезде Всероссийского научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов (Россия, Тюмень, 2014); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию организации кафедр патологической анатомии и патофизиологии Башкирского государственного медицинского университета «Патологическая анатомия, патофизиология и клиника неотложных состояний» (Россия, УФА, 2014); XIX Региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области (Россия, Волгоград, 2014); Международной научной конференции: «Инновационные медицинские технологии» (Россия, Москва, 2014); Международной научной конференции «Современные проблемы науки и образования» (Россия, Москва,2015); Международной научной конференции «Гомеостаз и инфекционный процесс» (Израиль, Тель-Авив, 2015); Международной научной конференции «Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Таиланд, Паттайя, 2015); II Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицины» (Россия, Екатеринбург, 2015); Научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема» (Россия, Барнаул, 2015); Inter-University Scientific Conference for Students and Young Researchers with international participation in English «Topical issues of Medicine» (Russia, Stavropol, 2015); Межрегиональной научно-практической конференции «Итоги и перспективы развития патологоанатомической службы республики Саха (Якутия)» (Россия, Якутск, 2015); X съезде фтизиатров России с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации» (Россия, Воронеж, 2015); 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» посвященной 80-летию ВолгГМУ (Россия, Пятигорск 2015); Международной научной конференции

«Актуальные вопросы науки и образования» (Россия, Москва, 2015); Международной научной конференции «Инновационные медицинские технологии» (Россия, Москва, 2015); Международной научной конференции «Фундаментальные исследования» (Тунис, Хаммамет, 2015); Международной научной конференции «Современные наукоемкие технологии» (Тунис, Хаммамет, 2015); Международной научной конференции «Стратегия естественнонаучного образования» (Испания-Франция, 2015); Международной научной конференции «Диагностика, терапия, профилактика социально значимых заболеваний человека» (Турция, Анталия, 2015); Конференции профессорско-преподавательского состава ВолгГМУ, посвященной 80-летию вуза (Россия, Волгоград, 2015); 10-ой Международной научно-практическая конференции «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения» (Россия, Астрахань, 2015); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 120-летней годовщине со дня рождения профессора Б.М. Соколова», (Россия, Рязань, 2016); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Россия, Сочи, 2016); Научно-практической конференции «Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции» (Россия, Санкт-Петербург 2016).

Внедрение результатов исследования в практику.

Материалы диссертации включены в цикл лекций и практических занятий по патологической анатомии для студентов всех факультетов и для врачей-патологоанатомов, обучающихся на факультете усовершенствования врачей на кафедре патологической анатомии, а также в диагностическую работу патологоанатомического отделения Клиники №1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; в учебную работу на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава

России; на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; на кафедре морфологии Обнинского института атомной энергетики – филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»»; в научно-исследовательскую работу лаборатории морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр».

Результаты исследования внедрены в работу патологоанатомического отделения ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва; патологоанатомического отделения РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница»; патологоанатомического отделения ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя; патологоанатомических отделений ГБУЗ «ВОПАБ», г. Волгоград; патологоанатомического отделения НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО «РЖД»».

Личный вклад автора в проведенное исследование. Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна и концепции исследования, в отборе архивного материала, в заборе, фиксировании, окраски с применением иммуногистохимической реакции, электронной микроскопии аутопсийного материала, для морфологического и морфометрического исследования. Автор лично поэтапно оценивал, статистически обрабатывал, набирал текст и публиковал полученные результаты исследования, формулировал положения, выносимые на защиту и выводы. Участвовал в роли докладчика на различных конференциях с целью внедрения материалов исследования в учебные процессы и практику. Доля участия автора в организации сбора и накопления научного материала – 100%, обработка, анализ и обобщение полученных данных более 85%.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано: 45 работ, в том числе 20 публикаций в журналах перечня рецензируемых научных изданий Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве

образования и науки Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 312 страницах текста, состоит из введения, 4 глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 72 таблицами, 47 диаграммами и 55 рисунками. Список литературы содержит ссылки на 390 работ, в т.ч. 252 отечественных и 138 зарубежных источников.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЁЗА В РФ и В ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ.

Экономическая и политическая нестабильность в государстве 90-х, начала 2000-х годов привела к преобразованию в различных сферах жизнедеятельности, в том числе и в социальной сфере, с влиянием на различные группы лиц, вызвала психоэмоциональную неустойчивость и дезадаптацию населения, что сохранилось до настоящего времени в современной России. В условиях общественной нестабильности, коренных перемен, ограниченных ресурсов и огромного количества социальных проблем можно ожидать рост так называемых социальных заболеваний: наркомании, ВИЧ-инфекции и туберкулеза [13, 36].

За последние 10 лет в РФ наблюдается рост заболеваемости туберкулёзом среди ВИЧ-инфицированных лиц. Увеличение сочетанной патологии ВИЧ/ТБ обеспечено двумя инфекционными агентами, которые крепко закрепили свои ареалы на территории РФ, а также рядом медико-социальных факторов сопряженных с инфекциями. По данным ВОЗ в ряде стран с широким распространением ВИЧ-инфекции, до 50% ВИЧ-инфицированных заболевают туберкулезом, а среди больных туберкулезом до 70% пациентов имеют статус ВИЧ-инфицированных. ВИЧ-инфекция - самый мощный из известных факторов риска по развитию туберкулеза [364]. Высокая заболеваемость туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных повышает вероятность распространения инфекции среди населения в целом [134, 296, 316].

ВИЧ-инфекция на территории РФ и бывших советских республик выявляется с 1986 года. С 2001 года в РФ фиксируется самый быстрый темп распространения эпидемии ВИЧ-инфекции в мире [167]. Распространенность ВИЧ-инфекции в Российской Федерации составляет, 463 случая на 100 000 населения, получается, что один из более чем 200 жителей нашей страны

является носителем вируса иммунодефицита, что ещё более актуализирует проблему [124]. По данным персонифицированного учёта Федеральной службы государственной статистики в 2014 году выявлено 85252 новых случаев ВИЧ-инфекции, с кумулятивным числом зарегистрированных ВИЧ положительных пациентов 907607 за исключением 184148 умерших [207]. По мнению руководителя Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД В.В. Покровского количество ВИЧ-инфицированных жителей РФ составляет более 1 млн. человек, 212 тыс. умерли. Случаи ВИЧ-инфекции регистрируются во всех субъектах Российской Федерации. В Волгоградской области с учетом кумулятивного итога зарегистрировано более 10788 человек с ВИЧ-инфекцией. За 2014 год выявлено 1124 новых случаев ВИЧ - инфекции, что на 17,2 % больше аналогичного периода 2012 и на 3,3% 2013 года. Показатель пораженности составил 320 случаев на 100 000 населения Волгоградской области, что примерно в 1,5 раза меньше чем по РФ, но в 1,6 раза выше, чем по ЮФО, а на некоторых территориях области он ещё выше. К наиболее пораженным территориям Волгоградской области относятся: г. Волжский (742,1), Среднеахтубинский (451,9), Городищенский (323,7), Жирновский (329,7), Ленинский (281,1) районы и г. Волгоград (269,7).За весь период регистрации ВИЧ в Волгоградской области умерло 2130 человек (Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом данные на 31.12.2014). На диспансерном учете в центре СПИД и ИЗ Волгоградской области состоит 89% ВИЧ-инфицированных. В общей структуре ВИЧ-инфицированных в Волгоградской области преобладают мужчины 64%. С 2002 года отмечалось увеличение доли ВИЧ-инфицированных женщин до 27%, в 2006 году данный показатель составил 46%. В течение последних лет в области продолжает удерживаться практически равное соотношение между полами у ВИЧ-инфицированных лиц. За весь период регистрации наиболее активно вовлеченной в эпидемический процесс остается группа молодых людей в возрасте от 18 до 29 лет, на долю которых приходится более 70%,

однако в последнее время на территории области, как и по всей России, растет количество ВИЧ-инфицированных лиц среднего и старшего возрастов (30-39 лет), что свидетельствует о заболевании лиц активного, трудоспособного возраста [87].

Нередко ВИЧ-инфекция и сопутствующие ассоциативные заболевания приводят к ограничению категорий жизнедеятельности и инвалидности [63]. В РФ абсолютное число лиц, впервые признанных инвалидами вследствие ВИЧ-инфекции, в динамике с 2002 по 2010 гг. выросло в 12 раз. [41,63].

В России в основном ВИЧ-инфекция распространяется в регионах с высокой урбанизацией, наблюдаются случаи заболевания целыми семьями [167]. Ухудшение эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в РФ и Волгоградской области, обусловлено активизацией уязвимых групп [20, 87, 167].

Таким образом, как в целом по РФ, так и в Волгоградской области эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции продолжает ухудшаться.

Туберкулёз остаётся одним из распространённых инфекционных заболеваний в мире и в России в том числе. По данным ВОЗ 1/3 населения планеты инфицирована МБТ [384, 385, 386]. РФ входит в группу 22 стран с высоким бременем туберкулеза. Особенностью современной эпидемиологии туберкулеза является резко выросшая на 20-40 % за последние годы миграция населения, в связи с национальными конфликтами и войнами, в результате поиска работы, а также из-за лиц освободившихся из мест лишения свободы которые представляют большую эпидемиологической опасность [80, 152, 157, 241].

С 2010 года в РФ установилась чёткая тенденция к снижению показателей по туберкулёзу. В 2014 году удалось добиться снижения показателя заболеваемости до 63,3 на 100 тыс. населения, что ниже уровня 2013 года в котором показатель был 64,4 на 100 тыс. населения, а в 2004 этот же показатель был 83,1на 100 тыс. населения [80].

В Волгоградской области отмечается тенденция к снижению показателей по туберкулезу, но они все еще превышают данные по РФ и остаются на высоком уровне [9]. Показатель территориальной заболеваемости населения туберкулезом в 2014 году составил 75,2 на 100 тыс. населения [30].

Многообразие клинических форм туберкулеза, хроническое течение, функциональные нарушения и осложнения со стороны важнейших органов, снижение способности организма больных к репаративным процессам, нарушение современных принципов терапии, низкий социально-экономический статус пациентов, приводят к инвалидности, уровень которой по РФ составляет 2,8, а в Волгоградской области 5,6 на 10 тыс. трудоспособного населения [82].

Клинико-нозологическая структура всего контингента больных туберкулёзом в основном представлена туберкулезом органов дыхания 93%. Туберкулёз легких составляет - 91%, из них фиброзно-кавернозный туберкулёз 17%. Внелегочные формы туберкулёза составили - 7%, из числа которых туберкулёз мозговых оболочек и центральной нервной системы - 1%, туберкулёз костей и суставов - 67%, мочеполовой туберкулёз, в т.ч. женских половых органов - 25%, туберкулёз периферических лимфатических узлов - 5%, прочие формы (в т.ч. генерализованные) - 2%. Продолжается увеличение числа больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью, с множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ). Доля больных с МЛУ среди всех бациллярных больных выросла за 3 года на 12,8 % и в 2012 г. составила 36,4 % [30].

Таким образом, отмечается тенденция к снижению эпидемиологических показателей по туберкулёзу, как в РФ, так и в Волгоградской области, но они остаются на высоком уровне.

Основными сдерживающими факторами снижения показателей по туберкулёзу, как за рубежом, так и в РФ являются увеличение случаев

туберкулёза с сочетанной инфекцией ВИЧ, а также сопряженные с данной проблемой социальные и медицинские детерминанты [139, 140, 232, 347].

Ситуация в России в течение последнего десятилетия характеризуется быстрыми темпами роста ко-инфекции ВИЧ/туберкулез. Число зарегистрированных случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в России увеличилось в 2004-2014 гг. в несколько раз. В РФ наблюдается рост ко-инфекции ВИЧ/ТБ, несмотря на охват, лечением 91% больных, из которых 57% получают ВААРТ+ПТП. В настоящее время в РФ зарегистрировано более 55000 случаев ко-инфекции ВИЧ/ТБ из них более 37000 с активным туберкулёзом [24, 25, 166, 167].

Заболеваемость туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией в России в 2009 году составила 14,6 на 100 тыс. населения. При этом О.П. Фролова отмечает, что число случаев сочетанной инфекции в РФ за период с 1999 по 2012 гг возросло в 57 раз, что связано не только с иммунодефицитом и свойствами микобактерий туберкулеза, а также от социального статуса пациентов [10, 214, 215].

К социальным слоям больных ко-инфекцией ВИЧ/ТБ относят по большей части молодого возраста (20-35 лет) дезадаптивные группы лиц: инъекционных наркоманов (61%), алкоголиков (31%), лиц из мест лишения свободы (48%), с наличием контакта по туберкулёзу (70%) [11, 292], а на прогрессирование туберкулёза влияет ряд других медико-социальных ко-факторов, таких как отказ от обследования и лечения антиретровирусными и противотуберкулёзными препаратами [22, 115, 157, 168, 282, 298, 315].

Заболеваемость туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих наркотики, растёт ежегодно во всём мире, также отмечается высокий уровень распространенности МЛУ туберкулеза [289, 356]. В России эпидемия ВИЧ-инфекции, туберкулеза и употребление наркотиков тесно взаимосвязаны. До 20% потребителей инъекционных наркоманов в РФ инфицированы ВИЧ и туберкулезом [20].

По данным федеральной службы РФ по контролю за оборотом наркотиков в 2015 году в России было 7,3 млн человек. Однако по экспертным оценкам в действительности число потребителей наркотиков в несколько раз превышает официальные данные. В России смертность от наркотиков в 6-8 раз превышает показатель в Европе [206]. По данным Волгоградского областного наркологического диспансера, на 01.07.2010 г. зарегистрировано 7 322 потребителя инъекционных наркотиков и больных наркоманией, на учете УУР КМ ГУВД по Волгоградской области состоят на учете 17189 ПИН, по оценочным данным общее число наркопотребителей составляет до 60 тысяч человек.

В РФ отмечается увеличение количества дезадаптированных лиц с аддиктивным поведением трудоспособного возраста, 2% населения Российской Федерации в 2008-2010 годах состояли на наркологическом учете с хроническим алкоголизмом [100, 234]. Злоупотребление алкоголем приводит к повышенному риску заболеванием туберкулёзом, ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами, онкологическими заболеваниями [155, 193, 194, 317, 324].

Таким образом, ко-инфекция ВИЧ/ТБ сопряжена с социальной дезорганизацией больных в виде хронической наркотической зависимости, алкоголизма с отсутствием приверженности к терапии, что необходимо учитывать при клинико-морфологических исследованиях.

1.2 КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЁЗА С УЧЁТОМ ПАТОМОРФОЗА

По различным данным в течении 5-10 лет с момента ВИЧ-инфицирования, у пациентов развиваются вторичные болезни: простой и опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция, саркома Капоши, лимфомы, кандидоз, криптококкоз, пневмоцистоз, токсоплазмоз, туберкулёз и др. [55, 161, 167, 215, 375].

В причинах летальных исходов в последние годы лидирует туберкулёз, а именно его генерализованные формы при этом у 1/3 больных он обнаруживается на вскрытии [148, 149, 151]. Кроме туберкулёза в числе основных причин смерти выявляется пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз мозга, криптококковая инфекция, цитомегаловирусная инфекция, саркома Капоши, лимфомы и др. онкологические заболевания, хронические вирусные гепатиты в цирротической стадии [227, 228, 229, 230, 231, 381].

Туберкулез как вторичное заболевание в РФ выявляется у 30-80% ВИЧ-инфицированных, а госпитальная смертность доходит до 90% в первый год лечения [10, 96, 146, 213]. Патологоанатомические вскрытия являются золотым стандартом для установления причины смерти, но при сочетанных патологиях на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, наблюдается большое количество расхождений клинических и патологоанатомических диагнозов [186, 211, 270, 292, 322].

Клиническая картина туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией весьма вариабельна и зависит от стадии ВИЧ-инфекции и глубины иммунодефицита [26, 68, 96]. Более чем у 80% больных отмечаются неспецифические поражения внутренних органов из-за сопутствующих ко-морбидных состояний алкоголизма и наркомании [146, 173, 174]. Преобладание внелегочных локализаций туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, объясняется недостаточностью иммунологических реакций, не способных сдержать гематогенную диссеминацию микобактерий туберкулеза [352].

Высказывается мнение, что несмотря на клиническое излечение туберкулеза легких при наличие посттуберкулезных изменений, отмечается значительное ускорение течения ВИЧ-инфекции и уменьшение продолжительности жизни больных [217].

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции, при незначительном снижении иммунного статуса, клинико-морфологическая картина туберкулеза не отличается от таковой у не инфицированных ВИЧ за исключением ситуаций связанных с острым ретровирусным синдромом, который характеризуется быстрым падением CD 4^+ клеток с ростом вирусной нагрузки и может проявиться СПИД-индикаторным заболеванием [143, 370].

Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях (IVБ- IVB) характеризуется развитием тяжелых форм заболевания со склонностью к генерализации, с формированием некрозов и деструкций с уменьшением гранулематозной реакции. Лёгочная локализация туберкулеза самая частая у больных с ВИЧ-инфекцией и наблюдается в 80-100% случаев ко-инфекции. Туберкулёзный плеврит у ВИЧ-инфицированных больных развивается в 20-65% случаев с регистрацией МБТ в выпоте в 25% случаев, нередко экссудат имеет геморрагический характер [74, 126, 146].

При снижении CD 4^+ Т-клеток ниже 200 кл в мкл наблюдается изменение клинических форм туберкулёза с уменьшением частоты регистрации инфильтративного туберкулёза в 2 раза, фиброзно-кавернозного в 3 раза с ростом диссеминированных и миллиарных форм туберкулёза нередко с множественными локализациями и в 50% случаев с поражением лимфоузлов [146].

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции вследствие изменений тканевых реакций на микобактерии туберкулёза, изменяется рентгенологическая картина заболевания, становится атипичной, туберкулез приобретает все черты оппортунистического заболевания, преобладают генерализованные формы, что значительно затрудняет диагностику [150]. Большинство авторов отмечают уменьшение частоты регистрации каверн при рентгенологическом

исследовании, но, как правило, они выявляются при КТ и имеют небольшие размеры [68, 158, 300].

Есть мнение, что по мере развития иммунодефицита уменьшается частота микобактериовыделения, в связи, с чем бактериологические методы диагностики при выраженном иммунодефиците малоинформативные. Одной из основных причин уменьшения частоты бактериовыделения на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является снижение регистрации полостей деструкции в легочной ткани [86, 101, 102, 103, 250]. Кроме того туберкулиновые пробы оказываются малоэффективными из-за анергии к туберкулину у больных ВИЧ-инфекцией с низким уровнем $CD4^+$ клеток [303].

По мнению ряда, учёных туберкулез, выявленный перед ВИЧ-инфекцией или при одномоментном заражении протекает более легко с незначительным снижением показателей $CD4^+$Т-лимфоцитов. Присоединение туберкулезного процесса на фоне значительного иммунодефицита ухудшает течение и прогноз ВИЧ-инфекции, а также склонен к гематогенной диссеминации с генерализацией процесса, протекает более злокачественно и увеличивает риск летального исхода [127, 146, 278, 346].

Патогенетической предпосылкой для заболевания туберкулезом ВИЧ-инфицированных является прогрессирующее снижение иммунитета на фоне сочетания медико-социальных факторов с высокой инфицированностью микобактериями туберкулеза в среде больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией. Приобретённое в этих условиях иммунодефицитное состояние организма вызывает реактивацию инфекции или переход инфицированности микобактериями туберкулеза в болезнь, с прогрессирующим течением, которая в большинстве случаев заканчивается летальным исходом [56].

Главным звеном патогенеза ВИЧ-инфекции является избирательное цитопатическое воздействие вируса ВИЧ на Т-лимфоциты-хелперы индукторы, которые несут на себе рецептор $CD4^+$,с нарушением

противовирусного, противомикробного и противоопухолевого иммунитета [304]. Также $CD4^+$ является иммуноположительным для антиген представляющих клеток. Особенно важные из них «профессиональные» антигенпрезентирующие клетки: дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты, и некоторые эпителиальные клетки, активация которых обеспечивает стимуляцию Т-хелперов. Кроме того рецепторы $CD4^+$ находятся на поверхности клеток нервной системы (нейроглии), и других клеток поэтому они тоже подвержены воздействию ВИЧ. [263]. ВИЧ проникнув в организм человека, с помощью гликопротеида оболочки gp-120 фиксируется на мембране чувствительных клеток, имеющих рецептор - $CD4^+$ и хемокиновые ко-рецепторы CCR5 с тропностью к макрофагам, и CXCR4 с тропностью к Т-лимфоцитам. Поверхностные клеточные антигены Fc-рецепторы и рецепторы комплемента облегчают проникновение ВИЧ в лимфоциты CD4 Взаимодействие ВИЧ с антителами способствует заражению клеток, несущих Fc-рецепторы, а взаимодействие комплекса ВИЧ-антитело с комплементом - заражению клеток, несущих рецепторы комплемента. Вирусная оболочка сливается с клеточной мембраной благодаря гликопротеину внешней оболочки gp-41, который служит своеобразной ножкой между мембраной клетки и gp-120. Вирус проникает в клетку путём эндоцитоза с последующим слиянием вирусной оболочки со стенкой вакуоли с высвобождением нуклеокапсида с вирионной РНК ВИЧ в цитоплазму. Образование молекулярного комплекса gp-120 и $CD4^+$ активирует синтез ФНО-а, который в свою очередь способствует репликации вируса, находящегося в «дремлющем» состоянии. С помощью фермента ревертазы РНК (РНК зависимая ДНК-полимераза, обратная транскриптаза) происходит синтез ДНК комплементарной РНК, после чего матричная РНК подвергается энзиматическому разрушению, а на матрице основной нити ДНК синтезируется вторая нить-ДНК, которая встраивается в геном клетки с помощью фермента интегразы [159]. На следующем этапе происходит сборка вирусных частиц на внутренней поверхности клеточных мембран с

последующим отпочковыванием вирионов, в результате чего компоненты клеточной мембраны включаются в состав капсида и покрывают его. С одной стороны вирус «прячется» от иммунной защиты, а с другой проявляет селективное цитодеструктивное действие на $CD4^+$Т-хелперы-индукторы в результате того, что клетка разрушается после 500 -1000 циклов отпочковываний из-за необратимого повреждения мембраны. Это проявляется развитием лимфопении, снижением числа циркулирующих в крови $CD4^+$Т-клеток, с нарушением соотношения CD4/CD8 с угнетением пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, а также эти нарушения обусловлены утратой способности продуцировать ИЛ-2 с ослаблением экспрессии Т-клеточных рецепторов. Кроме того, уменьшение синтеза ИЛ-2 при ВИЧ-инфекции приводит к пониженной экспрессии bcl-2, что также увеличивает чувствительность клеток к апоптозу [304, 305]. Помимо этого, усиление апоптоза происходит за счет повреждения мембраны митохондрий и подавления транскрипции гена NF-kappa B, отвечающего за подавление апоптоза, вспомогательным вирусным белком Vpr [14]. В последствии на инфицированные вирусом клетки формируется специфический иммунный ответ, включающий $CD8^+$-цитотоксические Т-лимфоциты, естественные киллеры и антитела, участвующие в гибели $CD4^+$ Т-лимфоцитов как прямым, так и опосредованным (антителозависимая цитотоксичность) путем. $CD8^+$-цитотоксические Т-лимфоциты на ранних стадиях ВИЧ-инфекции вызывают лизис инфицированных клеток, а на поздних наблюдается снижение их активности в результате утраты Т-хелперной активности в связи с резким падением их количества из-за инфицирования, а также из-за переключения Th1 на Th2 ответ с сокращением выработки ИЛ-2 и IFN -у как факторов, поддерживающих дифференцировку и активность цитотоксических Т-лимфоцитов [195]. Кроме того ИФН-у является наиболее сильным активатором макрофагов и индуктором экспрессии молекул МНС класса II, который синтезируется Т-лимфоцитами и NK-клетками [266].

Естественные-киллеры NK-клетки могут узнавать заражённые ВИЧ клетки и уничтожить их с запуском механизма апоптоза с реализацией цитотоксического действия TNF-α [129, 291].

Дендритные клетки Лангерганса также являются клетками-мишенями для ВИЧ, но вирус в них выявляется только через 2-3 года после инфицирования [335]. Кроме того, ДК выделяют цитокины, которые определяют Т-хелперный ответ с активацией макрофагов. В присутствии ИЛ-12 и ИЛ-18 доминирует ответ Т₁хелперов, а в присутствии ИЛ-4 и ИЛ-13 - Т₂хелперов [310].

При прогрессировании иммунодефицита меняется функциональное состояние фагоцитарной системы [199]. Макрофагам отводится значительная роль в реализации защитных сил организма, отмечается изменение фенотипов макрофагов в патогенезе различных форм патологии, установлено что выработка М1-активированными (активация ex vivo интерфероном-γ при участии фактора транскрипции STAT1) макрофагами оксида азота способствует гибели Mycobacteria, а также многих других микроорганизмов. В то же время макрофаги М2-фенотипа (активация ex vivo при стимуляции интерлейкином 4 через STAT6) снижают эффективность бактерицидного эффекта в отношение Mycobacteria благодаря синтезу аргиназы-1. М1-активация предупреждает репликацию ВИЧ преимущественно на преинтегративных стадиях, а активация макрофагов М2-фенотипа — на постинтегративных [180, 323].

Предшественниками макрофагов являются моноциты крови, источниками последних служит полипотентная стволовая клетка костного мозга. Под воздействием макрофагального КСФ или медиаторов воспаления моноциты мигрируют в разные ткани путем диапедеза, где трансформируются в тканевые макрофаги. Моноциты выходят в межуточную ткань легких, где сохраняют способность к 1 - 2 делениям и могут некоторое время оставаться в неактивном состоянии (не активированные «молодые» макрофаги). Если клетки не будут простимулированы, то произойдет их

запрограммированная гибель (апоптоз). В зависимости от потребностей моноциты могут трансформироваться в зрелые макрофаги лёгких, которые выполняют фагоцитарную (фагоцитирующий АМ), секреторную или антигенпрезентирующую (секретирующий АМ предшественник эпителиоидной клетки и клетки Пирогова-Лангханса) функции [59].

Известно, что функционирование макрофагов, находится под контролем Т-лимфоцитов, макрофаги не могут обеспечить эффективный фагоцитоз, так как для этого им необходимо активирующее на них воздействие сенсибилизированных лимфоцитов посредством цитокинов, что особенно актуально при туберкулёзе в условиях иммунодефицита [288, 331, 339]. Среди лимфоцитарных цитокинов, активирующих функции макрофагов лёгких, важное значение имеют ИФН-у, КСФМ, ФНО-а, ИЛ-4, ИЛ-13, а среди ингибирующих ИЛ-10 [374]. Так же, авторами отмечается роль макрофагов, которые не подвержены цитопатическим эффектам ВИЧ, а напротив они являются резервуаром для репликации вируса и способны преодолевать гематоэнцефалический и другие тканевые барьеры, тем самым разнося вирус по организму [390].

ВИЧ обуславливает снижение представления антигенов антиген-презентирующими клетками через главный комплекс гистосовместимости-II, с нарушением ко-стимулирующего фактора служащего сигналом для пролиферации «наивных» Т-клеток и их дифференцировки в эффекторные клетки в результате уменьшения экспрессии рецептора иммуноглобулина на Т-лимфоцитах. Происходит утрачивание цитотоксических и антигенпрезентирующих свойств Т-лимфоцитов, при этом возрастает количество ареактивных «наивных» $CD8^+$ клеток ($CD45RA^+$ и $CD45RO^+$) в них же по мнению ученых происходит наиболее активная репликация вируса [14, 368].

ВИЧ-инфицированные лимфоциты могут погибать вследствие цитотоксического действия ФНО-α, который индуцирует лизис инфицированных внутриклеточными микроорганизмами клеток посредством

апоптоза [295]. Апоптоз - запрограммированная гибель клеток, редко наблюдается в инфицированных $CD4^+$ Т-клетках, продуцирующих ВИЧ, но этому процессу подвержены рядом расположенные нормальные иммунные клетки. Гибель лимфоцитов может происходить в результате образования синцития, состоящего из вирусных частиц и лимфоцитов формирующих конгломераты, которые могут тромбировать капилляры и гибнуть совместно с эндотелиоцитами. [173, 174]. Кроме того уменьшение количества $CD4^+$-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции может быть связано с поражением лимфоцитарного и других ростков кроветворения.

Особую значимость имеет специфичный для ВИЧ-инфекции патогенез анемии в результате инфицирования вирусом гемопоэтических полипотентных клеток ($CD34^+$) с последующим их лизисом [1, 321].

Гуморальное звено иммунитета страдает в результате неспецифической поликлональной активации В-лимфоцитов, невосприимчивых к действию Т-независимых В-клеточных активаторов, с возрастанием образования аутоантител и иммунных комплексов, что вызвано воздействием самого вируса, а так же другими микроорганизмами или факторами (микобактерии туберкулёза, утрата Т-хелперного контроля и др.) [263, 376]. ВИЧ влияет на функциональную активность В-лимфоцитов и при хроническом течении увеличивает выработку иммуноглобулинов, IgA, IgM, особенно IgG [301]. Кроме того отмечено повышение концентраций циркулирующих иммунных комплексов [308].

Таким образом, при ВИЧ-инфекции по мере прогрессии заболевания происходит снижение количества $CD4^+$ а позже и $CD8^+$ Т-лимфоцитов за счёт их гибели в результате непосредственного воздействия вируса и апоптоза, поликлональная активация В-лимфоцитов приводит к цитокиновой дизрегуляции, в результате возникает функциональная недостаточность иммунокомпетентных клеток с нарушением клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Морфологические изменения в головном мозге при ВИЧ-инфекции являются общепризнанными, однако данные о структуре таких повреждений противоречивы [226]. По мнению различных ученых повреждения нейроглии обусловлены непосредственной тропностью к ней ВИЧ и способностью макрофагов, в которых происходит репликация вируса, преодолевать гематоэнцефалический барьер [95, 360]. Клиническими проявлениями воздействия ВИЧ на ткани мозга являются ВИЧ-энцефалит и ВИЧ-энцефалопатия (СПИД – ассоциированная деменция). Морфологические изменения чаще затрагивают белое вещество субкортикальные структуры, мозговой слой и спинной мозг. По мнению Авцына А.П. с соавт. (1989) кора чаще всего остается относительно интактной. Макроскопическими признаками ВИЧ-энцефалита являются очаговые изменения в виде более тусклых пятен на фоне белого вещества головного мозга сочетающиеся с участками церебромаляции. Микроскопически выявляются очаговые изменения в виде скопления клеток макрофагального ряда с формированием многоядерных симпластов. Подобные изменения выявляются и в белом веществе спинного мозга с вакуолизацией вещества мозга, что говорит о энцефаломиелите [3]. По мнению Цинзерлинга В.А. изменения в головном мозге при ВИЧ-инфекции не имеют четкой стадийности и обнаруживаются уже на ранних этапах развития инфекции, что характеризуются дистрофией и атрофией вещества мозга и обусловлено различной природой этих повреждений, в тоже время автор говорит о противоречивости данных о возможности непосредственного повреждения глиальных и нервных клеток ВИЧ. А также в исследованиях Цинзерлинга В.А. с соавт. практически не наблюдаются ранее описанные трансформированные светлоклеточные гиганты макрофагального происхождения с измененными ядрами, которые, по мнению других ученых чаще выявляются периваскулярно в тканях головного мозга [230].

Большой интерес как к морфологическому субстрату при ВИЧ-инфекции относится тимус, т.к. в нем происходит дифференцировка Т-клеток

и их созревание. При аутопсийном исследовании взрослых ВИЧ-инфицированных лиц наблюдается инволюция тимуса, о морфологических изменениях можно судить лишь по его единичным фрагментам тимических телец и ретикулоэпителиальных клеток с резко уменьшенным количеством тимоцитов и нарушением структурной архитектоники. По данным различных авторов на стадии СПИДа отмечается отсутствие телец Гассаля и зональности в структуре тимуса, обнаруживается инфильтрация ткани органа плазматическими и тучными клетками со снижением пролиферативной активности лимфоцитов [233]. При исследовании вилочковой железы полученной от умерших ВИЧ-инфицированных детей с внутриутробным заражением иммуногистохимически выявлялось максимальное количество иммунопозитивного материала (антиген вируса Р24) [226]. Такие изменения в вилочковой железе приводят к нарушению её функций, что подтверждается клиническими прогнозами в пользу быстрого прогрессирования ВИЧ при врожденной инфекции и у лиц пожилого возраста [311, 342].

Лимфоаденопатии при ВИЧ-инфекции носят генерализованный характер чаще поражаются шейные поднижнечелюстные паховые и др. группы лимфоузлов. Проявление ВИЧ-инфекции в виде генерализованной лимфоаденопатии подразделяется на различные типы реакций лимфоузлов и характеризуется множеством морфологических проявлений. Авцын А.П. с соавторами в своей работе выделили четыре типа лимфоаденопатий при ВИЧ-инфекции, которые являются последовательными стадиями процесса начинающиеся с гиперплазии и заканчивающиеся истощением, атрофией и склерозом лимфоидной ткани. Отмечается гиперплазия в зоне глубокой коры и наряду с Т-лимфоцитами и иммунобластами авторы указывают на появление нейтрофильных лейкоцитов, что может говорить о присоединении вторичной инфекции. Явления гиперплазии сменяются гиалинозом и наличием увеличенного количества плазматических клеток, что свидетельствует об активации В-лимфоцитарного пула [3]. Пархоменко Ю.Г. с соавторами отмечают, что в динамике происходит истощение и атрофия

лимфоидной ткани лимфатических узлов, характеризующаяся опустошением лимфоидных узелков и герминативных центров, в которых происходят выраженные склеротические изменения с полным исчезновением лимфоцитов с появлением скоплений большого количества макрофагов в синусах и пульпе, которые в сочетании с нарушением расположения фолликулов формируют характерную картину «звездного неба» [148]. В своих работах А.В. Цинзерлинг с соавторами говорят о изменениях в дендритных клетках с их трансформацией, в которых иммуногистохимически выявлялся белок ВИЧ p24. Количество иммунореактивного материала было выше в начальных стадиях ВИЧ-инфекции и в незначительном количестве он обнаруживался при развившемся СПИДе [230].

Большинство авторов указывает на обеднение лимфоидной ткани в кишечнике. Также на терминальных стадиях отмечено прогрессирующее уменьшение лимфоцитов путем аппоптоза, что на клеточном уровне проявляется ультраструктурными изменениями со стороны ядер в виде их набухания, изменения формы, кариорексиса [260, 367].

Поражения кишечника при ВИЧ-инфекции проявляется диарей, и обусловлены оппортунистическими инфекциями и возникают чаще при снижении $CD4^+$ лимфоцитов менее 200 кл/мкл [294]. Туберкулез кишечника, чаще возникает в илеоцекальной зоне и может протекать без типичного гранулематоза с неспецифическими изъязвлениями [3].

Большинство авторов отмечают частое поражение селезенки при ВИЧ-инфекции в виде диффузных и очаговых изменений с мелкими и крупными очагами, зонами некроза, кальцинатами, кистами, гематомами, метастазами и инфарктами, в 64% выявляется туберкулёз, в 12% лимфомы, и у 9% очаговые изменения в селезенке были связанны с токсоплазмозом. Спленомегалия обнаруживается у 30% ВИЧ-инфицированных больных, и не редко сопровождается гепатомегалией [73,148].

Патология печени диагностируется практически во всех случаях аутопсий при ВИЧ-инфекции, что связанно множеством функций обмена, и метаболизмом эндогенных веществ и поступающих из вне ксенобиотиков, включая алкоголь, наркотики, лекарственные вещества [73]. Часто выявляются хронические вирусные гепатиты [3, 203, 306].

Поражение почек обнаруживаются у больных ВИЧ-инфекцией также довольно часто, что обусловлено множеством полиэтиологических факторов в т.ч. МБТ. Гистологически отмечается гидропическая дистрофия эпителия извитых канальцев, зернистые цилиндры, межуточный отек, очаги нефросклероза и некрозов. Наиболее частые морфологические находки - фокальный сегментарный гломерулосклероз с депозитами иммунных комплексов в клубочках, микрокистоз канальцев, с развитием тубулоинтерстициального нефрита [33].

Тканевые реакции в легких при ВИЧ-инфекции не редко сопровождаются гранулематозным поражением в результате как вышеперечисленных микроорганизмов, так в связи с развитием «пневмопатии наркоманов» вследствие внутривенного применения наркотических средств которые в своем составе имеют водонерастворимые, различные по содержанию вещества. Основная патогенетическая роль в формировании лёгочных гранулём отводится тальку. Частицы талька попадают в венозное русло и с током крови попадают в лёгкие, где вызывают обструкцию микроциркуляторного русла повреждая эндотелий, периваскулярную и интерстициальную ткань лёгких. В ответ на повреждение частицы талька или других водонерастворимых компонентов наркотиков захватываются альвеолярными макрофагамии формируются гранулёмы в состав которых входят многоядерные клетки инородных тел. [106, 131].

Поражение эндотелия является важным звеном патогенеза различных инфекционных заболеваний [361]. Эндотелий служит барьером между кровью и тканями, участвует в процессах воспаления, проявляет антиагрегантные свойства, регулирует тонус сосудов, участвует в

пролиферативных процессах гладкомышечных клеток [163]. С повреждением эндотелиальных клеток уменьшается их способность высвобождать NO, эндотелиальные релаксирующие факторы, тогда как образование вазоконстрикторных факторов, напротив, увеличивается, снижается барьерная функция эндотелия и повышается его проницаемость для провоспалительных цитокинов, снижается его противовирусная, противомикробная активность, в том числе против МБТ за счет ингибирования воздействия на МБТ радикалов O_2 и оксида азота. В микроциркуляторном русле легких происходит транскапилярный переход белков плазмы в паренхиму органа с развитием иммунопатологических процессов в нем за счет персистенции иммунных комплексов и дисбаланса цитокинов с макрофагальной дисфункцией и нарушением межклеточных взаимоотношений [58, 197].

В последние десять лет отмечен неуклонный рост такой вторичной инфекции как туберкулёз с превалированием генерализованных форм со стёртой клинико-морфологической картиной и сочетанными поражениями лёгких, что затрудняет дифференциальную диагностику заболеваний [68,74, 95, 149, 151, 253].

В трудах Сокольского Г.И. (1838) о легочной чахотке «Исследование патологических свойств воспаления легочной и соседних её тканей, с приложением к диагностике и терапевтике, Москва, 1838 г.», хорошо описана патологоанатомическая картина туберкулёза с выделением инфильтративной, диссеминированной и кавернозной форм заболевания. Не зная причины заболевания, автор останавливался на важности социально-бытовых моментов.

Возбудителем туберкулёза являются микобактерии: M.tuberculosis humanus, M.bovis, M.bovis, M. BCG, M. africanum, M. microti, M. pinnipedii и M. caprae и др. В 85-90% случаев туберкулёз вызывает M.tuberculosis humanus и различные его штаммы, семейства, кластеры. В России в некоторых регионах преобладают генотипы «W» - Beijing до 54% (штамм с

МЛУ и ШЛУ), «AI» семейства LAM - до 9%. [205], кроме того имеются латентные «дроматные» L-формы [48]. Для выявления МБТ производят окраску материала по по Цилю — Нильсену, ИГХ, ПЦР [230, 290]. В качестве стандартной среды для культивирования микобактерий туберкулёза является среда Левенштейна — Йенсена. По морфологии МБТ сильно различаются в зависимости от возраста и условий существования. В ультраструктуре МБТ различают: клеточную стенку, которая содержит специфичные воска миколовые кислоты, цитоплазматическую мембрану, которая включает липопротеиновые комплексы, ферментные системы, формирует внутрицитоплазматическую мембранную систему (мезосому), цитоплазму, нуклеотид. На поверхности клеточной стенки МБТ содержится корд-фактор, который препятствует разрушению микобактерий в макрофаге, что обуславливает её вирулентность [54,59].

Нарушение состояния защитных сил организма с изменением реактивности и резистентности, биологические особенности возбудителя, а также социальный статус больного имеют большое значение в патогенезе и клинике туберкулёза. Перечисленные факторы в значительной степени влияют на характер тканевых воспалительных реакций и определяют их полиморфизм [54, 58, 59, 222].

Известно, что МБТ и их продукты жизнедеятельности, стимулируя альвеолярные макрофаги, повышают экспрессию специфических рецепторов для ВИЧ на поверхности гистиоцитов, что приводит к увеличению репликации вируса, а ВИЧ, в свою очередь, блокирует экспрессию ИЛ-2 и ИЛα-рецепторов на Т-лимфоцитах, что обуславливает угнетение клеточного иммунного ответа на МБТ и провоцирует прогрессию туберкулёза [278, 344, 345, 346].

Основными клетками, осуществляющими иммунный ответ при туберкулёзе являются $CD4^+$ Th1-лимфоциты и макрофаги, а также ЦТЛ $CD\ 8^+$, NK-клетки, В-лимфоциты и др. [196, 201, 217, 271, 286, 376, 377].

При первичном инфицировании формирование иммунитета происходит одновременно с размножением МБТ в клетках и тканях организма. Если МБТ фагоцитируется не активированным макрофагом, то происходит её репликация, фаголизосома не формируется. Кроме того для МБТ характерен незавершённый фагоцитоз так как они могут блокировать формирование фагосом и фаголизосом. Таким образом, при взаимодействии альвелярных макрофагов и МБТ не образуется пероксид водорода и продукты азотного метаболизма, для успешного киллинга и переваривания микроорганизма. Для успешной борьбы с МБТ альвеолярные макрофаги должны призвать в очаг инфекции профессиональные фагоциты [54, 59]. Активированные макрофаги секретируют провоспалительные цитокины: ИЛ-1,ИЛ-2,ИЛ-6,ИЛ-12, ФНО-а и способны блокировать влияние МБТ на формирование фагосомы, тем самым происходит слияние фаголизосомы с закислением очага инфекции с лизисом микобактерий туберкулёза. В результате выработки макрофагами цитокинов происходит миграция нейтрофилов, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов в очаг воспаления с целью формирования гранулёмы [333]. В очаге инфекции лимфоциты $CD4^+$ продуцируют IFN-у, ФНО-а, которые активирует активность макрофагов как прямого действия против МБТ так и стимулируют выработку TNF-а ,IL-12 -индукторов самого IFN-у [268, 269]. Кроме того $CD8^+$ оказывают цитотоксическое действие против МБТ находящихся внутриклеточно и синтезируют гранулезин и перфорин обладающих прямым бактерицидным действием [278, 344].

В работах Лядовой И.В., Апт А.С. доказана ведущая роль Т-лимфоцитов $CD4^+$ в иммунопатогенезе туберкулеза. $CD4^+$ способны распознавать макрофаги, в которых находятся МБТ. В экспериментах на мышах установлена прямая зависимость между количеством в легких клеток $CD4^+$, $CD27^-$, продуцирующих интерферон-у, и тяжестью течения туберкулезного процесса. Переход фенотипа CD4, $CD27^+$ к $CD27^-$ происходит в лёгких [113].

Полагают, что в иммунном ответе принимают также участие Т-лимфоциты, несущие антиген распознающие рецепторы из гамма- и дельта-цепей. При туберкулёзе Т- клетки хелперного ряда, несущие маркер $CD4^+$, распознают комплекс молекулы МНС класса II с пептидами антигенов МБТ и дифференцируются либо в Th1, либо в Th2. Первичный иммунный ответ чаще всего приводит к появлению Th1. Основной функцией Th1 является организация и поддержание формирования гранулем вокруг зараженных макрофагов [118, 337].

В работе Сотниченко С.А. (2009) установлено, что дисбаланс соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов ведет к развитию иммуносупрессии на фоне функционального дефицита Th1-лимфоцитов, активации гуморального звена иммунитета, что усугубляет прогрессирующий характер воспаления и влияет на выраженность клинических и лабораторных параметров при ВИЧ-ассоциированном туберкулёзе [196].

Из гуморальных факторов иммунного ответа при туберкулезной инфекции отмечается изменение содержания секреторного Ig A уровень которого возвращается в исходные значения, после проведения лечебно-профилактических мероприятий. Уровни Ig M и Ig G не подвержены резким изменениям. [218]. Наибольшее клинико-диагностическое значение при заболевании туберкулезом отводится определению иммуноглобулинов класса G, в норме составляющих основную массу специфических противотуберкулезных антител при вторичном иммунном ответе на МБТ. Антитела, свободно находящиеся в крови, способны самостоятельно блокировать МБТ, образуя с ними комплекс «антиген-антитело» [88].

Роль В-лимфоцитов в патогенезе туберкулезной инфекции, рассматривается в виде цитокин продуцирующей активности этих клеток. Получены данные о способности активированных В-лимфоцитов вырабатывать такие медиаторы, как IL-1, IL-4, IL-6, IL-12, TNF-a. Протективное действие специфических антител классов M и G реализуется с

помощью таких эффекторных механизмов, как опсонизация бактерий и усиление их фагоцитоза через FcR- и CR1-рецепторы фагоцитов; нейтрализация бактериальных экзотоксинов; активация системы комплемента с последующим бактериолитическим действием ее мембран-атакующего комплекса [88, 201, 362].

Патогенез туберкулёза характеризуется тремя периодами доочаговым - параспецифическим, очаговым - с формированием гранулёмы и прогрессированием туберкулёзного процесса с формированием некроза и обширных фокусов туберкулёзного воспаления. В доочаговом периоде происходит первичное проникновение МБТ в организм чаще аэрогенным реже алиментарным и др. Через не повреждённую слизистую дыхательных путей МБТ не проникает и значимым компонентом защиты выступает мукоцилиарный клиренс с секретом способствующим опсонизации МБТ. Часть МБТ попадает в периферические отделы дыхательной системы богатые лимфоидной тканью, и разносятся с током лимфы в региональные лимфатические узлы, а другая часть по некоторым данным непосредственно попадает в альвеолы. В любом из этих случаев МБТ гематогенно или лимфогенно попадают в интерстициальное пространство межальвеолярных перегородок, где происходят параспецифические реакции с морфологическими проявлениями токсико-аллергических реакций. Кроме того начальные параспецифические морфологические изменения обнаруживаются в соединительных тканях печени, селезёнки, в лимфоузлах, выявляются также в ответ на вакцинацию BCG. Этому процессу может предшествовать длительная латентная персистенция МБТ в организме пока не будет потеряно равновесие между возбудителем и иммунитетом. Изменения в сосудах касаются их цитоскелета, происходит повышение сокращения и проницаемости эндотелиальных клеток, отёк интерстиция с выходом из кровяного русла мононуклеаров, лимфоцитов, нейтрофильных лейкоцитов. Изменения эндотелия носят мозаичный характер и это зависит от компенсаторных механизмов в организме. Повышение капиллярной и

клеточной проницаемости на первом этапе развития воспаления приводит к гидратации альвеолоцитов II типа, ответственных за синтез и секрецию сурфактанта, а также нарушению ультраструктурной организации внеклеточного сурфактантного комплекса, вымыванию его отечной жидкостью из гипофазы на альвеолярной поверхности и инактивации. Возникающая недостаточность сурфактантной системы приводит к развитию ателектазов, что способствует прогрессированию специфического процесса. Кроме того альвеолоциты II типа являются камбиальными клетками для альвеолоцитов I типа. Уже на доочаговом этапе происходит отёк и набухание альвеолоцитов I -го типа с нарушением проницаемости и газообмена за счёт разрушения цитоплазматических отростков. Межальвеолярные перегородки инфильтрируются мононуклеарами, набухают. Альвеолы заполняются отёчной жидкостью с разрушением сурфактанта и нарушением дыхательной функции. Вокруг кровеносных сосудов и бронхов определяются скопления лимфоплазмоцитарных, моноцитарных элементов с формированием бронхиоло-альвеолита. Усиление специфического воспаления приводит к формированию туберкулёзных гранулём [54, 58, 59]. Параллельно с формированием иммунитета, в ответ на внедрение Mycobacterium tuberculosis развивается аллергическая реакция замедленного типа. На очаговом этапе происходит формирование гранулёмы. Гранулёма – это компактное скопление клеточных элементов воспаления с преобладанием активированных макрофагов, незавершённого фагоцитоза, и с развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа. Функция гранулёмы обеспечить завершение фагоцитоза с формированием фиброзной зоны отграничения воспалительного очага с МБТ. Регуляция этих процессов осуществляется макрофагами с фагоцитарной и секретирующей функцией, которую выполняют эпителиоидные клетки. Конечным этапом дифференцировки макрофагов фагоцитарного звена является гигантская клетка по типу инородных тел с большой цитоплазмой и с включениями не перевариваемых субстанций, а секреторных эпителиоидных клетка

Пирогова-Лангханса. Количество клеток Пирогова-Лангханса и активированных макрофагов больше в тех случаях, когда клеточная кооперация регулируется Т-лимфоцитами с формированием полноценной гранулёмы. Активированные макрофаги секретируют провоспалительные цитокины: интерлейкины 1, 2, 6, 12, ФНО-а, а также хемокины [111, 240]. Отсутствие лизосомального аппарата в макрофагах говорит о их функциональной незрелости. Кроме того незрелые макрофагальные клетки моноциты имеют пероксидазную активность, однако по мере дифференцировки эта способность снижается, а миелопероксидаза перестаёт выявляться [54, 58, 59]. Альвеолярные макрофаги не имеют в своём арсенале для борьбы с микобактериями туберкулёза перекисные соединения, но они есть в макрофагах экссудата у нейтрофильных полинуклеоядерных лейкоцитов, которые также принимают участие в инактивации МБТ [111, 240]. Профессиональные фагоциты стремятся в центр гранулёмы и выделяют перекисные соединения. При хорошем иммунном ответе формируется продуктивная гранулёма без казеозного некроза в центре. При прогрессировании болезни туберкулёзное воспаление характеризуется казеозным некрозом, слиянием инфильтративно-пневмонических очагов и появлением полостей распада. Генерализация туберкулёзного воспаления сопровождается падением функциональной активности клеток, как в инфильтративном очаге, так и в интактной паренхиме лёгких. Прогрессирование туберкулеза характеризуется полиморфизмом воспалительных реакций, с утратой признаков специфичности. Дистрофические и деструктивные изменения со стороны составных компонентов аэрогематического барьера приобретают распространённо деструктивный характер с разрушением альвеолоцитов I-II типов с проявлениями РДВС [54, 58, 59].

Согласно классической классификации выделяют несколько типов воспаления, нередко они носят смешанный характер и являются

последовательными стадиями тканевых реакций при инфекционных заболеваниях [28, 29].

Продуктивный тип воспаления является классическим при туберкулёзе с адекватным иммунным ответом, характерным является формирование туберкулёзной гранулёмы с отграничением процесса, наблюдается при преобладании иммунного ответа по клеточному типу. Он характеризуется относительно высоким уровнем $CD4^+$, $CD8^+$ лимфоцитов, адекватной выработкой ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-12, ФНО-а, ИФН-γ [71, 142, 202, 242].

Альтеративный тип воспалительной реакции при туберкулёзе характеризуется преобладанием повреждения и формированием обширных казеозных очагов сливающихся между собой. Примером альтеративного воспаления являются остропрогрессирующие формы туберкулёза - казеозная пневмония, диссеминированный туберкулёз и др. Преобладание альтерации связанно с массивным размножением МБТ на фоне выраженного иммунодефицита, с несостоятельностью макрофагов и лимфоцитов, характеризуется массивной гибелью клеток в очаге поражения, слиянием зон с формированием обширных фокусов некроза [56, 57, 58, 68, 72, 95, 149, 151, 223, 224, 225].

Экссудативный тип воспаления при туберкулёзе характеризуется преобладанием экссудативного компонента в состав, которого входят лимфоциты и макрофаги. Такой тип тканевой реакции обнаруживается у пациентов при преобладании гуморального иммунного ответа и характеризуется уменьшением количества $CD4^+$, $CD8^+$, $CD25^+$, $CD71^+$, индекса CD4/CD8, снижение концентрации ИФН-γ и повышением уровня провоспалительных цитокинов, что приводит к нарушениям клеточных кооперации [71, 202, 242]. Экссудативное воспаление преобладает при первичных формах туберкулёза когда иммунитет формируется в процессе размножения МБТ, а также при снижении защитных сил иммунитета, примером такого типа может служить первичный туберкулёзный комплекс с

широким перифокальным фокусом или облаковидный инфильтрат при инфильтративном туберкулёзе [54, 58, 72, 74].

Появление фагоцитов в зоне воспаления сопровождается высвобождением ими в окружающую среду большого количества сильнодействующих гидролитических и протеолитических ферментов, обладающих разрушительным действием на тканевые структуры легкого, особенно выраженное при дефиците их ингибиторов [85].

Наиболее значительные метаболические нарушения наблюдаются у больных остропрогрессирующими формами туберкулеза легких, протекающих с преобладанием экссудативной и альтеративной тканевой реакции. При этом быстро наступает казеозный некроз с формированием острых полостей распада [67]. Течение прогрессирующих форм туберкулеза легких (казеозная пневмония, фиброзно-кавернозный и диссеминированный туберкулез), как правило, характеризуется выраженной Т-клеточной иммунодепрессией [222].

Механизмы развития иммунодефицита у больных прогрессирующими формами туберкулеза легких, сложные и продолжают изучаться. Подавление Т-клеточного иммунитета, сдвиг соотношения субпопуляций CD4/CD8 в сторону CD8 Т-супрессоров, выраженная лимфопения приводят к нарушению межклеточных взаимодействий, угнетению гранулематозной реакции. Дефицит активированных моноцитов и лимфоцитов, сочетающийся с их морфофункциональной неполноценностью, может быть следствием повышенного апоптоза [286, 377].

По мнению ряда авторов одним из ведущих механизмов патогенеза прогрессирующего туберкулеза является повышенный апоптоз иммунокомпетентных клеток, что так же характерно для ВИЧ-инфекции и при сочетании ВИЧ/ТБ [162, 169, 196, 217]. Возникающий в таких случаях дисбаланс цитокинов служит маркером дефекта иммунной системы. Результаты исследований иммунодефицита при остро прогрессирующих формах туберкулёза показывают, что в периферической крови, в очаге

поражения высок уровень клеток, вступающих в апоптоз. Для этого процесса выявлены характерные ультраструктурные морфологические признаки, такие как конденсация хроматина у ядерной мембраны, распад ядрышка, образование клеточных фрагментов (апоптозных тел), окруженных мембраной и их быстрое поглощение макрофагами [57,58].

Считается, что при моно-инфекции туберкулез микобактерии вмешиваются в процессы регуляции клеточной гибели, влияя на сохранность митохондрий макрофагов, и препятствуя инициализации апоптоза [287].

Патоморфологическая картина туберкулезного поражения органов у ВИЧ-инфицированных имеет ряд особенностей, что отражает отрицательную фазу патоморфоза туберкулезного процесса характеризующуюся ростом генерализованных и диссеминированных форм, туберкулезного менингоэнцефалита, казеозной пневмонии и др. [28, 29, 37, 38, 39, 148, 149, 223, 224, 225].

Под патоморфозом понимают стойкое изменение клинических и морфологических проявлений болезни под влиянием каких-либо факторов окружающей среды. Патоморфоз, может быть обусловлен биологическими агентами (различными микроорганизмами, изменения свойств возбудителя) и их ареалами распространения, изменением среды обитания, уровня экономической жизни, внутренних причин болезни (конституция, особенности реактивности организма), применением лекарственных средств (ПТП, ВААРТ, гормональных средств и т.д.). Широкое понятие термина «патоморфоз» часто используется для обозначения изменения не только болезни как нозологической единицы «нозоморфоза», но и для характеристики изменчивости ее отдельных элементов, чаше всего социально-эпидемиологических, клинических и морфологических проявлений заболевания. Изучению патоморфоза различных нозологий посвящено значительное количество публикаций. Туберкулёз в свою очередь из-за совокупности медико-социальных влияний является объектом для изучения патоморфоза. Так, как ВИЧ-инфекция и туберкулёз являются

социально зависимыми заболеваниями, а период сосуществования больного с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ захватывает достаточно «короткий» временной промежуток, то учёный-исследователь может изучить как эпидемиологические, медико-социальные, так и морфологические данные, у одного и того же больного. Применение биосоциального подхода в изучении морфологии ко-инфекционного процесса ВИЧ-туберкулёз представит уточнённые данные и дополнит уже имеющиеся сведения о заболеваниях. Кроме того, туберкулёз на фоне ВИЧ-инфекции имеет иную частоту встречаемости клинико-анатомических форм с локализациями в различных органах по сравнению с моно-инфекцией. Учитывая, что до 70% умерших лиц имеют прижизненные девианты в виде хронического употребления алкоголя и/или наркотических средств, возникает необходимость выявления новых морфологических особенностей повреждения, воспалительного ответа и клеточных реакций гиперчувствительности замедленного типа при ко-инфекции ВИЧ/ТБ. При исследовании ко-инфекции ВИЧ/ТБ наблюдаются различные клинико-анатомические формы туберкулёза с морфологией первичного, вторичного и гематогенного туберкулёза с полиморфизмом гранулём с изменением клеточного состава и зон казеозного некроза, что зависит от медико-социальных параметров больных, таких как уровень иммуносупресии, наличие антиретровирусной или противотуберкулёзной терапии в анамнезе [28, 29, 37, 38, 39, 148, 149, 223, 224, 225].

Большинство авторов отмечает, что типичное гранулематозное воспаление при количестве $CD4^+$клеток более 350 в мкл обнаруживается в 62,5% случаев и сходит на нет при количестве CD4+ клеток менее 200 в мкл, приобретает черты неспецифического воспаления в 18% с превалированием гнойно-некротических форм у 46%, альтеративного у 32%, экссудативного у 16% больных туберкулёзом на фоне ВИЧ-инфекции. Отмечаются изменения в легких с отсутствием типичных гранулем, увеличение фокусов некроза, преобладание лейкоцитов в составе воспалительного инфильтрата с резким снижением или полным исчезновением макрофагов, лимфоцитов и

гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса. Эти признаки свидетельствуют об изменении морфологических тканевых реакций, а также о клиническом течении туберкулезного процесса характеризующимся острым прогрессированием заболевания с утратой признаков волнообразности течения процесса при изменении иммунного статуса больных ВИЧ-инфекцией [74, 127, 146].

Взаимоотношения туберкулеза и ВИЧ-инфекции на клеточном уровне изучены недостаточно. Уменьшение числа $CD4^+$ лимфоцитов у инфицированных микобактериями туберкулеза существенно повышает вероятность развития туберкулезного процесса [78]. Тяжесть клинических проявлений туберкулеза бывает тем больше, чем меньшее количество Т-лимфоцитов циркулирует в периферической крови [84]. Снижение количества и повреждение $CD4^+$-клеток у больных с сочетанной инфекцией сопровождаются ослаблением активности альвеолярных макрофагов, что приводит к усилению размножения в легких микобактерий туберкулеза и способствует диссеминации процесса. При снижении числа CD-4-клеток в крови до 200 в 1 мкл наряду с легочными поражениями всё чаще начинают обнаруживаться другие локализации туберкулеза [279]. У большинства больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, кроме туберкулеза, имеются и другие вторичные заболевания) [338].

Аутопсийные исследования у больных туберкулезом, умерших на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, демонстрируют типичную морфологическую картину туберкулеза: выражена гранулематозная ткань, фиброз, наличие множественных трехслойных каверн, низкая наклонность к генерализации. По мере прогрессирования иммунодефицита морфологическая картина туберкулезного воспаления теряет черты специфичности [74, 127, 146]. У больных с уровнем $CD4^+$-лимфоцитов менее 200 кл/мкл преобладает некроз с минимальным образованием гранулем и массивным скоплением нейтрофилов. По данным Фроловой О.П. (2002) тканевая реакция на поздних стадиях ВИЧ-инфекции только в 26,6% случаев проявлялась характерными

туберкулезными гранулемами [213]. В условиях умеренной иммуносупрессии исчезают клетки Лангханса, снижается количество эпителиоидных клеток, $CD4^+$-лимфоцитов и активированных макрофагов, усиливаются явления некроза, нарастает число МБТ. На стадии СПИДа генерализация туберкулеза сопровождается анэргией, отсутствием гранулематозной тканевой реакции, доминирует не казеозный некроз и расплавление ткани [7, 8, 42, 101, 244, 245, 309].

Особенностью продуктивного воспаления при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных является снижение реакций гиперчувствительности замедленного типа на стадии СПИДа, однако внутри изучаемой когорты находятся представители различных социальных групп, подверженные влиянию дополнительных медико-социальных факторов, способствующих индуцированному патоморфозу заболевания.

Так как, туберкулёз и ВИЧ-инфекция сопряжены с дезорганизованными лицами, которые злоупотребляют алкоголем и принимают наркотики, это не может не отразиться на клинико-морфологической картине двойного заболевания. Иммунная система, как и другие системы организма, подвергается пагубному воздействию алкогольной и наркотической интоксикации.

В работе Ульяновой Л.И. (2013) установлено, что тяжесть нарушений клеточного и гуморального иммунитета возрастает по мере увеличения количества потребляемого алкоголя и длительности его потребления, выявлено его угнетающее влияние на CD4+ Т-лимфоциты, NK-клетки киллеры и функциональную активность фагоцитирующих клеток. Обнаружено, что этанол обладает тропностью к $CD8^+$ ЦТЛ, а именно: усиливает пролиферативную активность этих Т-лимфоцитов. Алкогольная интоксикация ведёт к изменению типа иммунного ответа, о чём свидетельствуют сдвиги в содержании цитокинов – IL-4, IL-2 и IFN-γ [204].

Поражение бронхо-легочной системы обусловлено непосредственным воздействием паров алкоголя и продуктов его распада на бронхиальные и

респираторные отделы легочной системы, а также на компоненты клеточной иммунной защиты обусловленные снижением функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, αTNF с нарушением хемотаксиса, что приводит лиц с алкогольной зависимостью к формированию предрасположенности к инфекциям органов дыхания, в том числе к туберкулёзу [193, 194, 317]. Также имеются данные о влиянии злоупотребления алкоголем на прогрессию ВИЧ-инфекции и туберкулёза в результате повреждения эпителия ЖКТ с доступом микроорганизмов к лимфоидной ткани [289, 317].

По данным Ерохина Ю.А. (2009) при исследовании аутопсийных случаев с хроническим алкоголизмом фиброзно-кавернозный туберкулёз с развитием пневмосклероза и хронической легочно-сердечной недостаточности обнаруживался в 12% [61, 62]. Туберкулез легких у больных с алкогольной зависимостью носит прогрессирующее течение, чаще наблюдаются деструктивные изменения в легких, с преобладанием альтеративно-экссудативных форм, плохо поддаётся лечению в результате поражения сосудов микроциркуляции, дистрофических, атрофических и склеротических изменениях практически всех внутренних органов, что снижает эффективность компенсаторных и приспособительных процессов, а также фармакокинетических [54, 59].

В работе Воронцовой М.В. (2008) установлено, что в группе умерших от туберкулеза с алкогольной зависимостью за период 1999 - 2006 г., в значительной степени преобладали вторичные формы 70%, на долю гематогенного туберкулеза пришлось 30%. Случаев первичного туберкулеза не отмечено. Лидировал фиброзно-кавернозный туберкулез 33,4% и казеозная пневмония 10% случаев. Клеточно-тканевые реакции характеризовались в большинстве случаев продуктивным типом с образованием гранулем. В случаях генерализованного и остропрогрессирующего туберкулеза имели место альтеративно-экссудативные реакции, однако, наряду с очагами альтерации наблюдались и

признаки продуктивного воспаления с эпителиоидно-гигантоклеточной реакцией, а также с формированием типичных гранулем. В работе выше представленного автора не отмечено случаев туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией и алкоголизмом, что часто сопутствует этим патологиям [28, 29].

Не смотря на активацию полового пути, одним из самых известных и распространенных механизмов передачи ВИЧ-инфекции остаётся инъекционное употребление психотропных веществ [274, 326]. ВИЧ поражает дезадаптивнные группы лиц и по мере прогрессии приводит к вторичному иммунодефициту. Развитию иммунодефицита способствует и сам факт воздействия наркотических средств на макроорганизм: иммунные нарушения с инверсией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 наблюдаются в 98% случаев наркоманий без ВИЧ-инфекции [65, 112, 328].

В работе Гасанова А.Б. с морфологической точки зрения доказано, что опиатная наркомания характеризуется развитием иммунных и эндокринных нарушений с дефицитом Т-хелперов, инверсией иммунорегуляторного индекса, нередко с гиперплазией В-зон лимфоидной ткани и формированием лимфоидных фолликулов с нарушенной архитектоникой, генерализованной лимфаденопатией и спленомегалией, сходных с наблюдаемыми при ВИЧ-инфекции [32].

Воронцова М.В. (2008) в своём исследовании отмечает, что среди наркоманов умирающих от туберкулеза преобладают гематогенные формы туберкулёза в 50% случаев, а также встречаются первичные формы туберкулезной инфекции в 29%, на вторичные формы приходится всего 21% случаев. У данного контингента лиц преобладают острые генерализованные формы 83,3% с одновременным поражением множества органов. В гистологической картине преобладают альтеративно-экссудативные реакции в 75% случаев [28, 29].

Таким образом, девиантное поведение лиц с употреблением наркотиков и алкоголя приводит к вторичному иммунодефицитному состоянию на фоне

уже имеющегося у ВИЧ-инфицированных, что может способствовать развитию туберкулёза и его патоморфозу.

Большинство авторов отмечает, что туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции гораздо сложнее поддается лечению и часто даёт рецидивы [366], формируется МЛУ к ПТП и мутации ВИЧ с резистентностью к АРВТ, что связывают, главным образом, с частым нарушением пациентами режимов химиотерапии [6, 60, 96, 145, 168, 247, 257, 318, 379], а также из-за возникающих побочных явлений [350, 357].

Побочные действия химиопрепаратов с поражением почек, печени, селезёнки, нервной системы ограничивают возможности проведения полноценной терапии у больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции, так как в некоторых случаях требуется отмена препаратов [70, 123, 252, 340].

Гематологические нарушения в виде анемии встречаются по данным разных авторов более чем у 85% больных и связаны как, с токсическим действием препаратов ВААРТ и ПТП, так и в связи с туберкулёзной интоксикацией и воздействием ВИЧ на стволовые клетки CD34+ [1, 293, 316].

Высокая частота нежелательных побочных реакций при лечении больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции обусловлена в первую очередь токсическими реакциями в результате эндотоксикоза, вызванного психотропными веществами (алкоголь, наркотики) [25, 71, 373].

По данным зарубежных авторов в первые месяцы противотуберкулезной терапии смертность достигает до 40-46 %, существенным фактором является ВИЧ-инфекция, что возможно связанно с дополнительным токсическим действием ВААРТ [285, 319].

Одной из многих нерешенных задач в проблеме ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз является, прогрессирование ТБ процесса на фоне начала успешной антиретровирусной терапии – воспалительный синдромом восстановления иммунной системы (ВСВИС) (immune reconstitution inflammatory syndrome — IRIS) [71, 103, 122, 146, 251, 372]. Наиболее часто

ВСВИС проявляется возникновением рецидивов или обострением туберкулеза на фоне ВААРТ в первые 3-6 месяцев, несмотря на «положительную» возрастающую динамику восстановления $CD4^+$ клеток и снижение вирусной нагрузки (ВН) в плазме, РНК ВИЧ, более чем на 1 $\log^{10}$ копий/мл. [71, 103, 122]. Если ВСВИС возник на фоне проводимой терапии ПТП, то его называют «парадоксальным», если же ТБ возник впервые, то он является «выявляющимся или разоблачающим» синдромом восстановления иммунной системы, связанным с туберкулёзом [251, 372]. Частота встречаемости ВСВИС на фоне ВИЧ/ТБ ко-инфекции по различным данным составляет от 5 до 50% с возрастанием процента случаев при количестве $CD4^+$ клеток менее 200 кл/мкл в сочетании с высокой ВН до начала ВААРТ [146]. Кроме того, к факторам, предрасполагающим к развитию ВСВИС, относят врожденную предрасположенность и употребление психически активных веществ [71, 103, 122]. Предположительно патогенез ВСВИС связывают с качественным и количественным восстановлением патогенспецифического и гуморального иммунного ответа против микобактерий туберкулёза (МБТ) с ростом цитокинового и хемокинового профилей, что обусловлено гиперэргической реакцией на МБТ и ВИЧ на фоне эффективной ВААРТ. Происходит рост уровня $CD4^+$ активированных Т-лимфоцитов в кровотоке из-за их миграции из периферической лимфатической системы. Кроме того, дисбаланс цитокинов и непосредственное влияние ВИЧ на $CD4^+$ приводит к активации апоптоза в клетках иммунной системы ВИЧ-инфицированных [251, 372].

Работ посвященных патоморфологии ВСВИС в мировой литературе крайне мало, а некоторые данные имеют противоречивую информацию.

Современные научные исследования, посвящённые аспектам специфического воспалительного ответа при туберкулёзе на фоне ВИЧ-инфекции, выполняются с учётом клинических данных с количественной характеристикой клеточного состава крови, а морфологических данных полученных непосредственно из очагов инфекции с использованием

высокотехнологичных методов не так много, что могло бы обеспечить целенаправленную диагностику, лечение и профилактику с учётом персонифицированного подхода. Остаются неизученными межклеточные взаимодействия при ко-инфекции ВИЧ/ТБ при наркотической, алкогольной зависимостях, а также на фоне приёма антиретровирусных препаратов.

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ректор – академик РАН, Петров В.И.), в рамках докторантуры в сроки подготовки с «01» ноября 2011г. (приказ о зачислении № 146-К от 31.10.2011) по «31» октября 2014г. (приказ об отчислении № 242-К от 29.10.2014) на кафедре патологической анатомии (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Смирнов А.В.). Дизайн и методология исследования одобрены Региональным этическим комитетом. Иммуногистохимическое исследование с программным морфометрическим анализом и электронная микроскопия проведены в ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр» (директор – академик РАН Спасов А.А.) в лаборатории морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза (заведующий – д.м.н., профессор Смирнов А.В.). Забор аутопсийного материала, работа с архивными документами выполнена в ГБУЗ «Волгоградское областное патологоанатомическое бюро», Волгоград (главный врач – Колченко В.А.).

Работа выполнялась в четыре этапа. На первом этапе проведён аналитический обзор литературных данных, (медицинской научной литературы, монографий, журналов, сборников научных статей, авторефератов и диссертаций), официальных статистических данных по статистическим отчетам и тематическим показателям интернет-порталов. Поставлена цель исследования и определены пути решения научной проблемы. На втором этапе произведена выборка медицинской и статистической документации в контингентах больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулёзом на базах: ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Волгоградской области» (руководитель главный эксперт Гичкун Л.П.), ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер» (главный врач – к.м.н. Карадута К.В.), ГКУЗ «Волгоградский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (главный врач – к.м.н. Козырев О.А.). На

основании учетных форм (ф.01-ТБ/у, 003/у, ф.03-ТБ/у ф.8, ф.33, ф.30, ф.2-ТБ, ф.7-ТБ, 7-собес, ф.8-ТБ, ф.10-ТБ, ф.61, 081/у) проведён ретроспективный анализ 1511 случаев ВИЧ-инфекции в сочетании с туберкулезом в Волгоградской области с 2004-2014гг. Поскольку проблема носит комплексный медико-социальный характер, мы выделили проблематику и клинико-морфологический аспект, который отражает патоморфоз и закономерности ко-инфекции ВИЧ/ТБ с учётом медико-социальной номенклатуры. Таким образом, третий клинико-морфологический этап исследования выполнен с учетом социальных и клинических детерминант при ВИЧ/ТБ ко-инфекции, которые мы учитывали при формировании групп.

В своей работе для изучения клинико-функционального статуса при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, который отражает морфологические изменения в различных органах и системах, мы использовали результаты исследования, полученные с использованием современных аппаратно-диагностических систем. При анализе результатов спирометрий больных при ВИЧ/ТБ ко-инфекции оценивались простые показатели ФВД: ЖЕЛ в литрах и % от должного, ОФВ1 в в литрах и % от должного, а также индекс Тиффно, отношение ОФВ1/ЖЕЛ, оценивались результаты пульсоксиметрии. По рентген снимкам грудной клетки и КТ, определяли выраженность специфических морфологических изменений в лёгких, оценивали расширение границ сердца с учетом крупных сосудов, сосудистый рисунок лёгких. С помощью протоколов ЭКГ выявляли прямые и косвенные признаки сердечной недостаточности, а также из имеющихся заключений ЭХО КГ, нами были определены структурные, гемодинамические и функциональные нарушения в сердечнососудистой системе больных сочетанной инфекцией ВИЧ/ТБ. Для оценки функционального класса нарушений использовали шкалу по NYHA, стадию ХСН устанавливали по классификации Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х. (1935).

Морфологический блок исследования (выборка по определенным критериям) был выполнен на аутопсийном материале больных с моно-

инфекцией туберкулёз, подтвержденный микробиологически и гистологически (n=30) – группа 1 за 2004-2014 гг. Вторая группа (n=556) содержит клинико-морфологический анализ летальных исходов от ко-инфекции ВИЧ/ туберкулёз за тот же период, при которых ВИЧ-инфекция была подтверждена иммуноблоттингом, туберкулёз был подтвержден микробиологически и гистологически. Было изготовлено 5587 парафиновых блоков, из которых было окрашено более 6000 гистологических микропрепаратов. Исследуемый материал группы 2 был разделён на подгруппы с учётом прижизненных медико-социальных параметров больных. Включение во 2 группу исследования проводилось с учетом результатов серологических реакций определения IgG, IgM к ЦМВИ, ВПГ, токсоплазмозу, хламидиозу, микоплазмозу, пневмоцистозу. Кроме того, учитывались данные иммунного статуса с определением методом проточной цитометрии количества $CD4^+$ лимфоцитов, $CD8^+$ лимфоцитов, CD3+ лимфоцитов, соотношения CD4/CD8, вирусологических показателей ПЦР: РНК ВИЧ, РНК HCV, РНК HBV, а также результаты патолого-анатомических методов исследования.

Подгруппы сравнения в группе 2 составили случаи ко-инфекции ВИЧ/ТБ:

1 подгруппа – (n=50) – стадия 4А-4Б ВИЧ-инфекции, количество CD4+-лимфоцитов более 200 клеток/мкл без АРВТ;

2-я подгруппа – (n=54) – стадия 4Б-4В ВИЧ-инфекции, количество CD4+- лимфоцитов в диапазоне от 100 до 200 клеток/мкл без АРВТ;

3-я подгруппа – (n=125) – стадия 4В-5, количество CD4+- лимфоцитов менее 100 клеток/мкл без АРВТ;

4-я подгруппа – (n=31) с критерием включения диагноз психиатра-нарколога, указанный в медицинской документации умершего больного с ВИЧ/ТБ ко-инфекцией: психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя (хроническая алкогольная зависимость, хронический алкоголизм);

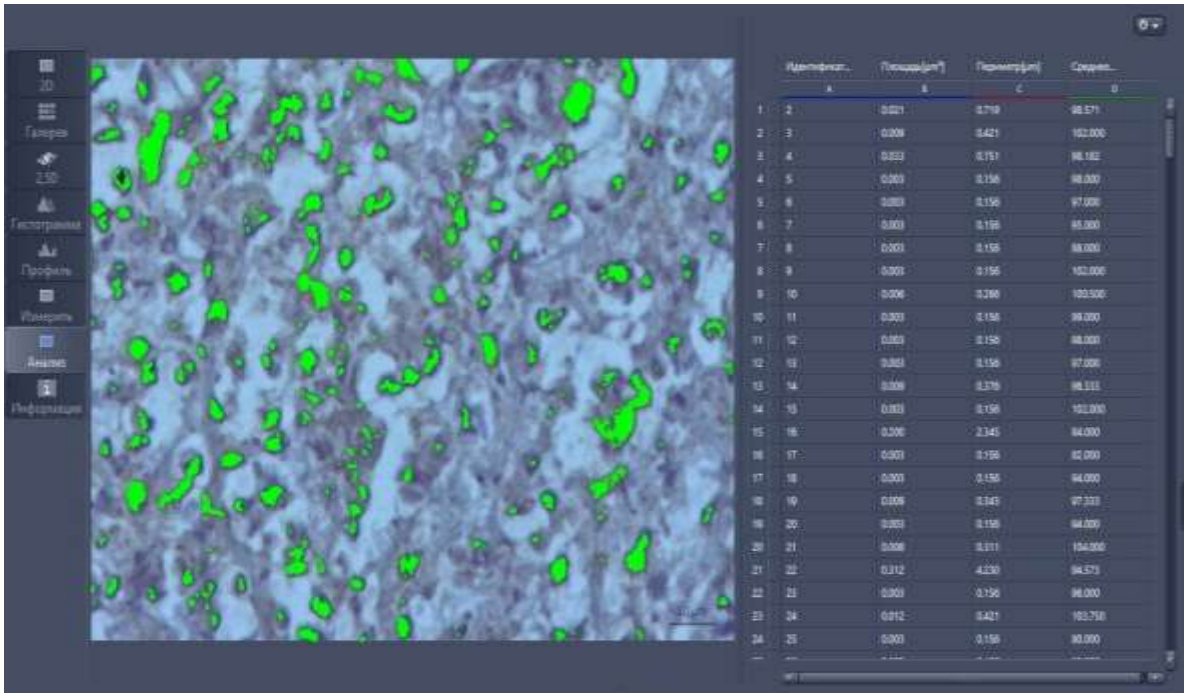
5-я подгруппа – (n=47) с критерием включения диагноз психиатра-нарколога, указанный в медицинской документации умершего больного с ВИЧ/ТБ ко-инфекцией: психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов (инъекционная героиновая наркотическая зависимость, героиновая инъекционная наркомания);

6-я подгруппа – (n=50) ко-инфекция ВИЧ/ТБ в анамнезе без указания на хроническую алкогольную и наркотическую зависимость в сочетании с АРВТ.

Вскрытие трупов проводили в ранние сроки после смерти больного (до 6 часов), после макроскопического описания образцы органов извлекались из трупов по общепринятым в патологической анатомии методикам фиксировались в 10 % растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24-48 часов при комнатной температуре, обрабатывались по стандартной методике с дальнейшим обезвоживанием в батарее спиртов с изготовлением парафиновых блоков [179]. Из парафиновых блоков были изготовлены гистологические срезы толщиной 3-5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, по Цилю-Нильсену [179, 183]. Во всех случаях описаны и проанализированы микроскопические изменения. Обзорный морфологический анализ проводили на световом микроскопе «CarlZiess» (Германия) с встроенной цифровой камерой.

При иммуногистохимическом исследовании с парафиновых блоков (по 10 случаев из группы 1 и группы 2, подгрупп 3,4,5,6) из ткани легких и лимфатических узлов изготавливали срезы, обрабатывали кроличьими моноклональными антителами к миелопероксидазе (Thermo Fisher), каспазе-3, CD3, CD7, CD10, BOB.1, PAX-5 (Epitomics - an Abcam), мышиными моноклональными антителами к эндотелиальному маркеру CD34, Bc1-2 и Bax (Spring Bioscience), визуализацию метки проводили с помощью полимерной системы Histofine (Japan), использовали положительные и отрицательные контроли в соответствии с рекомендациями производителей антител, производили докраску гематоксилином.

Исследование микропрепаратов проводили на световом микроскопе «Carl Ziess» (Германия) с встроенной цифровой камерой с последующим морфометрическим анализом с применением программы Image Analysis (Германия).



Проводили автоматизированное выделение иммунопозитивных областей и клеток путем наложения масок по установленному алгоритму, по которому производили расчеты размеров иммунопозитивных объектов (площадь мкм^2, периметр мкм, интенсивность окрашивания в условных единицах) на 10 полях зрения при увеличении объектива х40. Относительную площадь иммунопозитивных объектов рассчитывали по формуле суммарная площадь измеренных объектов, отнесённая к площади тестовой системы [43].

Для электронно-микроскопического исследования фиксацию кусочков лёгких размером до 1 мм^3 производили в течение 12 часов в 4% растворе параформа на 0,1М какодилатном буфере с последующей постфиксацией в течение 3 часов в 1% растворе тетраокиси осмия на 0,1М какодилатном буфере (pH=7,4) при температуре +4^{o}C. После промывки в нескольких порциях раствора какодилатного буфера материал подвергали дегидратации в ацетонах возрастающей концентрации и заливали в смесь эпона и аралдита.

Ультратонкие срезы толщиной 50-90 нм получали на ультрамикротоме LKB - 8800. Полутонкие эпон-аралдитовые срезы толщиной 1 мкм окрашивали метиленовой синью. Ультратонкие срезы монтировали на медные сетки. После контрастирования в 0,3% растворе цитрата свинца в течение 20 минут срезы изучались в электронных микроскопе Tesla BS-500 при ускоряющем напряжении 60 кВ. Производили фотодокументирование.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью прикладной программы Statistica 8.0, разработанной для медико-биологических исследований, с использованием методологии индуктивной проверки гипотезы с выбором критериев. Статистические представлены в средних значениях в виде M ± m. Для количественных непараметрических данных использовали статистический U-критерий Манна - Уитни, H-Критерий Краскела-Уоллиса за величину уровня статистической значимости принимали $p<0,05$. При проведении корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена для ненормальных распределений [98].

Для полной морфометрической характеристики и последующего сравнительного анализа клеточных компонентов лёгких в группах исследования мы создавали электронную базу данных, состоящую из последовательно зашифрованных файлов - книг, содержащих как первичные параметры, так и сводные таблицы, а также персональную информацию о всех расчетных характеристиках каждого из изучаемых компонентов, данные полученные с применением методов описательной статистики, сравнительного анализа, регрессионного анализа.

Глава III. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КО-ИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЁЗ В ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

3.1 Заболеваемость, охват лечением при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз в Волгоградской области в динамике

За период с 2004 по 2014 год взято под диспансерный учёт 1511 больных туберкулёзом на фоне ВИЧ-инфекции из них 70% взято на учёт в последние 5 лет. На начало 2015 года состояло на диспансерном учёте в ГКУЗ «Волгоградский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»1014 человек с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ из них с активным туберкулёзом 781 больной. Пораженность туберкулёзом ВИЧ-инфицированных, состоящих на диспансерном учёте выросла с 3,2% в 2004 до 14,06% с увеличением абсолютного количества больных в 13 раз (табл. 1).

Территориальная распространённость ко-инфекции ВИЧ/ТБ напрямую зависит от сформировавшихся очагов инфекций ВИЧ и ТБ в Волгограде и области. Ко-инфекция ВИЧ/ТБ присутствует во всех 33 районах области.
Ко-инфекция ВИЧ/ТБ преобладает у городского населения, 73,5% всех состоявших на учёте больных относятся к проживающим в городе, 73% это жители Волгограда и Волжского. Лица БОМЖ составляют более 5% случаев ко-инфекции ВИЧ/ТБ, мигранты и проживающие на других территориях 2%. В Волгограде в эпидемический ко-инфекционный процесс ВИЧ/ТБ наиболее вовлечены Красноармейский, Дзержинский и Кировский районы. Из районов области по ко-инфекции ВИЧ/ТБ лидируют Среднеахтубинский, Городищенский, Жирновский, Светлоярский и Ленинский, в которых проживает более половины больных (табл. 2).

По гендерным различиям в ко-инфекционном процессе преобладают мужчины 74,7%, женщины составляют 25,3%, соответственно. Средний возраст больных с ко-инфекцией составляет 37±7 лет. Самому старшему пациенту 69 лет самому младшему 4 года. Средний возраст мужчин 38±6,5

лет, женщин 36±7,7 лет. Детей с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ наблюдается 9 человек.

Таблица № 1.

Пораженность туберкулёзом ВИЧ-инфицированных, состоящих на диспансерном учёте («ДУ») в Волгоградской области в абсолютных числах и % в динамике.

№		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
1	Кумулятивное число выявленных случаев ВИЧ-инфекции в ВО	4265	4293	5220	5598	6255	6949	7499	7800	8512	9595	10788
2	Кумулятивное число состоявших на «ДУ» ВИЧ-инфицированных	2428	2760	3040	3810	4180	4492	4836	5410	5962	6614	7214
3	Кумулятивное число состоявших на «ДУ» больных ко-инфекцией ВИЧ/ТБ из них с активным ТБ	78	111	198	292	522	555	546	702	747	931	1014
		76	108	179	255	387	435	391	548	529	648	781
4	Взято под «ДУ» в отчётном году больных ТБ	11	40	61	92	101	155	154	219	234	222	195
5	Пораженность ВИЧ-инфицированных состоявших на «ДУ» туберкулезом в %	3,2	4	6,5	7,6	12,5	12,3	11,2	13	12,5	14,1	14

В Волгоградской области АРВТ применяется с 1999 года, охват специфическим противовирусным лечением в 2006 году составлял 78 человек, а в 2010 году 1420 человек. Сочетанная терапия ПТП и ВААРТ применяется сравнительно недавно, основной пик назначений это последние пять лет с использованием различных схем препаратов.

Таблица № 2.

Территориальная распространенность ВИЧ/ТБ ко-инфекции в Волгоградской области в абсолютных числах и в % соотношении.

Наименование района	Кумулятивное число состоявших на «ДУ» больных ко-инфекцией ВИЧ/ТБ с 2004 по 2014 гг	Удельный вес состоявших на «ДУ» больных ко-инфекцией ВИЧ/ТБ в административных районах с2004 по 2014 гг в %
Алексеевский	2	0,13
Быковский	3	0,2
Городищенский	44	3
Даниловский	1	0,07
Дубовский	17	1,1
Еланский	9	0,6
Жирновский	25	1,6
Иловлинский	10	0,7
Калачевский	15	1
Камышинский	8	0,5
Киквидзенский	5	0,3
Клетский	2	0,13
Котельниковский	7	0,5
Котовский	1	0,07
Кумылженский	1	0,07
Ленинский	15	1
Михайловский	1	0,07
Нехаевский	3	0,2
Николаевский	3	0,2
Новоаннинский	7	0,5
Новониколаевский	7	0,5
Октябрьский	8	0,5
Ольховский	3	0,2
Палласовский	7	0,5
Руднянский	1	0,07
Светлоярский	18	1,2
Серафимовический	4	0,3
Среднеахтубинский	52	3,4
Старополтавский	4	0,3
Суровикинский	8	,5
Урюпинский	1	0,07
Фроловский	1	0,07
Чернышковский	2	0,13
Итого по районам	295	19,5%
Г.Волжский	463	31
Г.Камышин	5	0,3
Г.Михайловка	2	0,13
Г.Урюпинск	4	0,3
Г.Фролово	3	0,2
Волгоград	634	42
итого по городам	1111	73,5%
Ворошиловский	51	3,4
Дзержинский	120	8
Кировский	113	7,5
Красноармейский	134	9
Краснооктябрьский	58	4
Советский	50	3
Тракторозаводский	81	5
Центральный	27	2
итого районы г. Волгограда	634	42%
БОМЖ	78	5%
Другие регионы	27	2%
Всего	1511	100%

Таблица № 3.

Количество пациентов ВИЧ/ТБ ко-инфекцией, получающих антиретровирусную и противотуберкулёзную терапию в Волгоградской области

Показатель	2010	2011	2012	2013	2014
Количество пациентов, которым назначена АРВТ	48	97	83	125	36
Кол-во пациентов, которым назначена ПТП	84	155	129	70	44
Кол-во пациентов, которым назначена АРВТ и ПТП	132	252	212	195	80
Кол-во пациентов, которым назначена ПТП из числа получавших АРВТ	5	40	40	43	9

По нашим данным в настоящее время охват пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ получающих ВААРТ+ПТП составляет 55,4% (табл. 3).

Таким образом, в Волгоградской области абсолютное количество больных ВИЧ/ТБ ко-инфекцией увеличилось в 13 раз за период с 2004 по 2014 гг. Ко-инфекция ВИЧ/ТБ регистрируется во всех 33 районах области и преобладает у городского населения (73,5%). В ко-инфекционном процессе при ВИЧ/ТБ преобладают мужчины 74,7%, средний возраст больных 37±7 лет. Охват пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ получающих лечение ВААРТ+ПТП составляет 55,4%.

3.2 Клинико-функциональные данные больных, ограничения категорий жизнедеятельности, показатели реабилитации при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз в Волгоградской области

При уровне CD4 более 350 кл/мкл клинико-морфологические проявления туберкулёза при ВИЧ инфекции не отличалось от такового как при моно-инфекции ТБ, сохранялся высокий реабилитационный потенциал больных для излечения ТБ (табл. 4,5).

При снижении CD4 в диапазоне от 350 до 200 кл/мкл отмечалось более частое прогрессирование первичных инфильтративных форм туберкулёза в диссеминированные, казеозную пневмонию, наблюдалось увеличение случаев первичного диссеминированного туберкулёза, появлялись генерализованные формы ТБ (табл. 4,5). Рентгенологически на фоне инфильтративно деструктивных изменений которые наблюдались в 69% случаев, выявлялась «размытость корней лёгких» (рис. 3), как признак увеличения бронхопульмональных лимфатических узлов. Чаще регистрировались единичные локализации ТБ с поражением плевры, костей и суставов, моче-половой системы, абдоминального ТБ. В лабораторных данных наличие микобактериовыделения выявлялось в 61% случаев нередко с МЛУ, ШЛУ устойчивостью (табл. 6).

При снижении количества CD4 менее 200 кл/мкл выявлялось нарастание числа остропрогрессирующих легочных форм ТБ и генерализованных диссеминированных форм туберкулёза множественных локализаций с поражением ЦНС, лимфатических узлов, абдоминальных органов, костной и мочеполовой системы (рис.1,2) (табл. 4,5). Рентгенологически количество деструктивных процессов отмечено в 21% случаев, определялись признаками субплевральных повреждений лёгких в виде «штампованных» каверн (рис.3), на КТ чаще выявлялись миллиарные изменения в лёгких в виде «матового стекла». Отмечался сниженный ответ на интенсивный курс противотуберкулёзной химиотерапии.

При ко-инфекции ВИЧ/ТБ с предельно низкими значениями CD4 менее 50 кл/мкл клинико-морфологические формы туберкулёза были представлены в большинстве случаев генерализованными и диссеминированными процессами, отмечался неблагоприятный клинический и реабилитационный прогноз (табл. 4,5).

Таблица № 4.

Распределение больных ВИЧ/ТБ ко-инфекцией по стадиям ВИЧ-инфекции, групп ДУ с учётом иммунологических, вирусологических показателей в Волгоградской области

Стадия ВИЧ-инфекции	Кол-во больных	Кол-во $CD4^+$лимфоцитов в мкл и %		Вирусная нагрузка копий РНК ВИЧ	Клинико-морфологическая форма ТБ с учётом кол-ва случаев	Группа «ДУ» по ТБ и кол-во случаев
III субклиническая, латентная $CD4^+$ 700-500 клеток в мкл.	7	627±86	23,07±4,5	14435±4793	Инфильтративный-3; Очаговый-2; Плеврит-1; Фиброзно-кавернозный-1	III ГДУ-2;1А-4; 2А-1
IV А стадия вторичных заболеваний $CD4^+$500-350 клеток в мкл.	23	429±56	19,7±2,2	30354±13225	Инфильтративный-19; Фиброзно-кавернозный-2;Генерализованный-1;Диссеминированный-1	III ГДУ-9;IА-9; IБ-1; 2А-3; 2Б-1
IV Б стадия вторичных заболеваний $CD4^+$350-200 клеток в мкл.	1003	399±258	23,4±0,7	135293±40972	Инфильтративный-539; Клинически излеченный-201; Фиброзно-кавернозный-89; Диссеминированный-76;Очаговый-32; Плеврит-27; Казеозная пневмония-11; Костей и суставов-10;Генерализованный-5; Периферических ЛУ-4;Мочеполовой-2, абдоминальный-2;Первичный-2; Цирротический-2; Кавернозный-1	IIIГДУ-214; IА-586;IБ-32, IIА-122;IIБ-49
IV В стадия вторичных заболеваний $CD4^+$>200 клеток в мкл.	452	159,5±9	20,8±1,6	542237±161902	Инфильтративный -164;Диссеминированный -91, Клинически излеченный-52;Генерализованный -51; Очаговый-17;Казеозная пневмония -15; Менингит-12; Костей и суставов -12; Периферических ЛУ -10; Мочеполовой -9;Фиброзно-кавернозный -8,Плеврит -7; Абдоминальный-3;Цирротический-1	IIIГДУ-54; IА-360;IБ-6; IIА-23;IIБ-9
V терминальная (СПИД)$CD4^+$>50 клеток в мкл.	26	37±8	10,9±2,1	54290±2483	Генерализованный -14; Диссеминированный -3, Инфильтративный -8, Клинически излеченный -1	IIIГДУ-1;IА-25

Наиболее выраженное снижение количества CD4 Т-лимфоцитов наблюдается при генерализованных, внелёгочных, диссеминированных формах туберкулёза (табл. 5) с клинико-морфологическими (распад, инфильтрация, выделение МБТ+ с МЛУ, ШЛУ) признаками активности

туберкулёзного процесса. Рентгенологически часто выявлялась милиарная диссеминация в лёгких, и экссудативные процессы в плевре, в единичных случаях наблюдался туберкулёзный перикардит (рис 4.).



Рис.1. Генерализованный туберкулёз поражение периферических лимфоузлов, функционирующие свищи. ВИЧ-инфекция стадия 4Б. Больной Ф., 28 лет.



Рис. 2. Генерализованный туберкулёз поражение подвздошной кишки, сформировавшийся тонкокишечный-кожный свищ ВИЧ-инфекция стадия 4В. Больной А., 32 года.

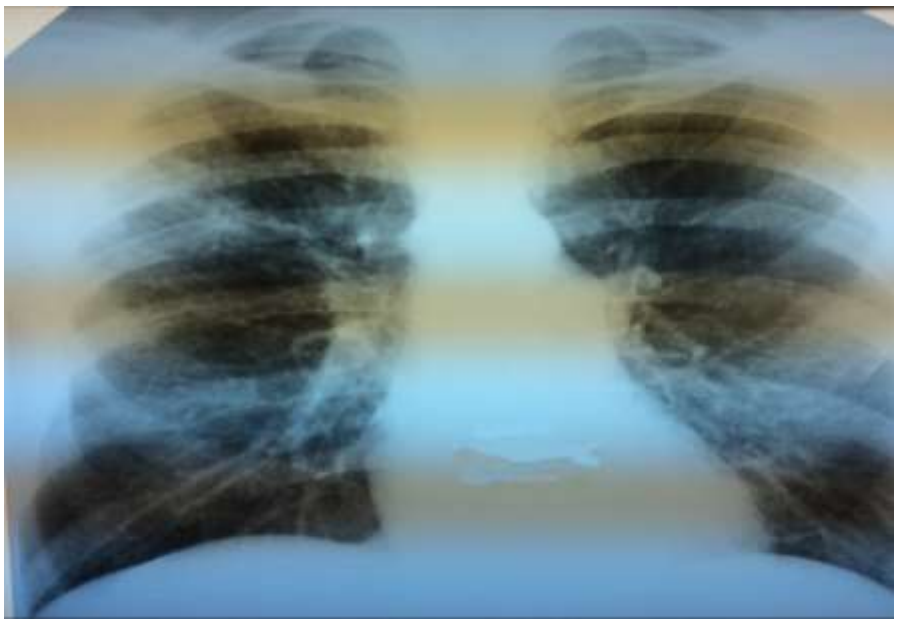


Рис.3. Милиарный туберкулёз легких. ВИЧ-инфекция, стадия 4В, лимфаденопатия, лабораторный иммунодефицит. Мелкие инфильтративные изменения, «штампованные каверны» справа, размытость корней лёгких. Обзорная рентгенограмма лёгких, прямая проекция. Больной К., 39 лет.



Рис.4. Генерализованный туберкулёз: Миллиарный туберкулёз легких осложнённый экссудативным плевритом справа; Туберкулёзный констриктивный перикардит МБТ (+). ВИЧ-инфекция, стадия 4В, лимфаденопатия, лабораторный иммунодефицит. Определяются равный по плотности выпот в перикард и правую плевральную полость. КТ, аксилярный срез. Больной К., 25 лет.

Таблица № 5.

Клинико-морфологические, иммунологические и вирусологические показатели при сочетании ВИЧ и ТБ с учётом форм туберкулёза.

Клинико-морфологическая форма туберкулёза	Количество CD4	%CD4 от общей популяции	Вирусная нагрузка РНК ВИЧ
Генерализованный мультиорганный	151,3±24,2	18,1±1,9	351517±16329
Казеозная пневмония	171,1±39,6	20,2±1,8	560910±34774
Диссеминированный, милиарный	205,8±16,4	12,4±2,3	519064±22360
Фиброзно-кавернозный	483,4±28,1	22,6±1,5	87437±2471
Инфильтративный	325,8±9,6	23,3±0,5	281538±9987
Туберкулёзный менингит	178,4±32,4	18,3±1,7	98303±3668
Туберкулёз плевры в т.ч. эмпиема	272,2±38,4	22,4±1,9	402208±24727
Цирротический	--------	---------	---------
Туберкулома	--------	---------	---------
Очаговый туберкулёз	342,6±46,8	25,9±1,9	284251±14490
Туберкулёз костей и суставов	404,3±63,5	27,9±3,4	10138±3932
Другие внелёгочные формы	188,1±34,2	16,9±2,2	162197±7124
Излеченный ТБ	393,4±16,3	30,8±3,4	94934±3588

Таблица № 6.

Иммунологические, вирусологические и бактериологические показатели при ко-инфекции ВИЧ/ТБ среди пациентов имевших инвалидность различной группы.

Инвалид-ность	n=128 и %		Иммунология		Вирусология	Бактериология	
			CD4+ мкл/мкл	CD4/CD8	копий РНК ВИЧ %	МБТ(+)%	МЛУ%
I группа	8	6%	76,6±19,4	0,09±0,01	677163±38885	8	46
II группа	92	72%	184,2±22,8	0,22±0,03	384234±17453	53	22
III группа	28	22%	302,4±26,5	0,36±0,11	64823±2855	-	-

При анализе иммунологических, вирусологических и бактериологических данных среди пациентов имевших инвалидность (n=128) с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ максимальное снижение числа $CD4^+$ клеток выявлялось у инвалидов I группы медиана составила 76,6 кл/мкл, иммунорегуляторное соотношение CD4/CD8 уменьшалось до 0,12, вирусная нагрузка РНК ВИЧ медиана составила 677163 копий, микобактериовыделение отмечено в 8% случаев, из них МЛУ выявлено в 46% (табл. 6).

Дыхательная недостаточность от умеренной до резко выраженной степени тяжести отмечалась в 78% случаев. Лёгкая степень дыхательной недостаточности выявлена в 20%, умеренная в 35%, выраженная в 39% и значительно выраженная в 4% (табл. 7).

Таблица № 7.

Степень выраженности дыхательной недостаточности по данным спирометрических показателей при ко-инфекции ВИЧ/ТБ среди пациентов имевших инвалидность различной группы.

Инвалидность	n= 128-100%	Степень выраженности дыхательной недостаточности			
		лёгкая ДН 0-I	умеренная ДН I-II	выраженная ДН II-III	значительно выраженная ДН III
I группа	8	-	-	3-2%	5-4%
II группа	92	10-8%	35-27%	47-37%	-
III группа	28	18-14%	10-8%	-	-

Нарушение функций сердечно-сосудистой системы при ко-инфекции ВИЧ/ТБ от умеренной до резко выраженной степени тяжести отмечено в 60% случаев. Незначительная степень нарушения функции сердечно-сосудистой системы выявлена в 40%, умеренная в 43%, выраженная в 15%, значительно выраженная степень нарушения функции сердечно-сосудистой системы определена в 2% случаев среди инвалидов первой группы (табл. 8).

Таблица № 8.

Стадия ХСН и функциональные классы при ВИЧ/ТБ ко-инфекции среди инвалидов различных групп.

Инвалид-ность	n= 128	Стадия ХСН и ФК			
		ХСН 1 ФК 1-2	ХСН 2 А ФК 2	ХСН II Б ФК 2-3	ХСН III ФК 4
I группа	8	-	1-1%	4-3%	3-2%
II группа	92	33-26%	44-34%	15-12%	-
III группа	28	18-14%	10-8%	-	-

Кроме того, при ко-инфекции ВИЧ/ТБ при генерализованных и внелёгочных формах туберкулёза, а также в результате токсического воздействия препаратов и сопутствующих аддиктивных поведенческих состояний, поражается центральная и периферическая нервная система, органы зрения и слуха, кости и суставы, мочевыделительная, половая, пищеварительная система, что приводит нарушению сенсорных, психических, статодинамических, пищеварительных (с белково энергетической недостаточностью) функций.

Стойкие нарушения функций и структур организма при ко-инфекции ВИЧ/ТБ приводят к ограничению основных категорий жизнедеятельности и инвалидности.

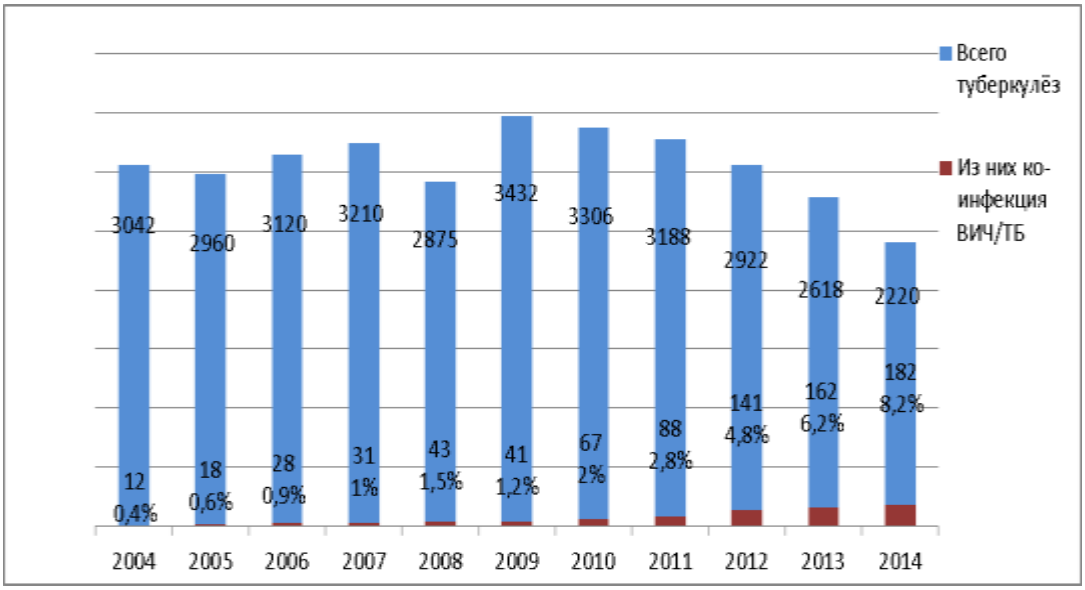
При изучении ограничений категорий жизнедеятельности у пациентов имевших инвалидность в результате ко-инфекции ВИЧ/ТБ с 2004 по 2014 годы установлено что, стойкое нарушение функций и структур организма наиболее чаще приводило к ограничению трудовой деятельности в 100% случаев (n=813) из них первой степени в 20,3% случаев (n=165), второй степени в 73,7% (n=599), третьей в 6% (n=49). Способность к самообслуживанию ограничивалась в 94,2% случаев признанных инвалидами при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (n=766) из них ограничение первой степени выявлено в 17,4% случаев (n=133), второй степени в 76,2% (n=584), третьей в 6,4% (n=49). Ограничение способности к передвижению выявлено в 91,8% случаев инвалидности при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (n=746) из них ограничение

первой степени выявлено в 28,6% случаев (n=213), второй степени в 65% (n=484), третьей в 6,4% (n=49). Ограничение способности к общению выявлено в 3,2% (n=26) из них ограничение первой степени выявлено в 2,7% (n=22), второй степени в 0,4% (n=3) третьей в 0,1% (n=1). Способность к ориентации ограничивалась в 1,1% (n=9) случаев из них ограничение первой степени выявлено в 0,1% случаев (n=1), второй степени в 0,5% (n=4), третьей в 0,5% (n=4). Способность контролировать свое поведение ограничивалась в 0,5% случаев ко-инфекции ВИЧ/ТБ (n=4) из них первой степени в 0,3% (n=2), второй степени 0,1% (n=1), третьей степени 0,1% (n=1).

Отмечается рост числа признанных инвалидами в результате ко-инфекции ВИЧ/ТБ в 15 раз, доля которых по отношению к туберкулёзу с 2004 по 2014 год выросла на 7,8 %: с 0,4% до 8,2% (диагр.1).

Диаграмма № 1.

Динамика количества случаев и доля признанных инвалидами в результате ко-инфекции ВИЧ/ТБ из числа признанных инвалидами по туберкулёзу с 2004 по 2014 гг.



Интенсивный показатель общей инвалидности при ко-инфекции ВИЧ/ТБ вырос в 18 раз и последние два года держится на уровнях 1,1 и 1,3 на 10 тыс. трудоспособного населения Волгоградской области. Интенсивный показатель первичной инвалидности при ВИЧ/ТБ ко-инфекции вырос с 2004 года в 15 раз и укрепился на уровнях 0,25-0,28 на 10 тыс. трудоспособного населения Волгоградской области. Интенсивный показатель повторной

инвалидности вырос в 20 раз по сравнению 2004 и 2014 года и составил 1,0 случаев на 10 тыс. трудоспособного населения Волгоградской области.

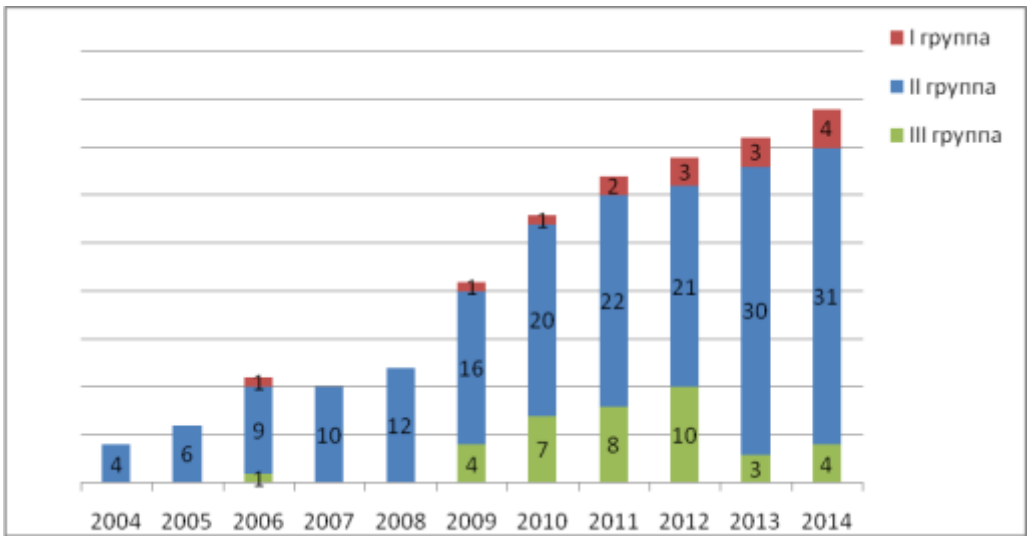
В структуре общей инвалидности при ВИЧ/ТБ ко-инфекции за весь период наблюдения с 2004 по 2014 г, наибольшую долю составляют признанные инвалидами второй группы 599 случаев (74%), третья группа установлена в 165 случаях (20%), первая группа в 49 (6%) случаях.

В структуре первичной инвалидности за всё время наблюдения при ВИЧ/ТБ ко-инфекции преобладала вторая группа, которая была установлена 181 больному (78%), третья группа установлена 37 (16%) пациентам и первая 15 (6%) больным (диагр. 2).

За весь период наблюдения с 2004 по 2014 год переосвидетельствованно 586 случаев инвалидности в результате ВИЧ/ТБ ко-инфекции из них в 580 (99%) случаях определена стойкая утрата трудоспособности. В 6 случаях (1%) инвалидность при переосвидетельствовании не установленна в результате излечения туберкулёза на стадиях ВИЧ-инфекции 3-4А с бессимптомным инфекционным статусом (табл. 9).

Диаграмма № 2.

Динамика распределения впервые признанных инвалидами по группам инвалидности при ВИЧ/ТБ ко-инфекции за период с 2004 по 2014 гг.



В общей структуре повторной инвалидности при ВИЧ/ТБ ко-инфекции за всё время наблюдения с 2004 по 2014 годы превалировала вторая группа, которая была установлена в 418 случаях и удельный вес которой составил 72%. Третья группа определена в 128 случаях повторных освидетельствований с удельным весом в 22%, а первая группа установлена при 34 случаях переосвидетельствований больных ВИЧ/ТБ ко-инфекцией с удельным весом в 6%.

В динамике отмечается рост доли первой группы инвалидности при ВИЧ/ТБ ко-инфекции за счёт гематогенных форм туберкулёза (9,8%) (диагр.11), который в 2014 году составил 11,9% случаев.

С 2006 по 2011 год регистрировались единичные случаи первой группы инвалидности, а с 2012 отмечается рост, с максимальным количеством признанных - 17 случаев в 2014 году.

Удельный вес суммарного показателя реабилитации при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в 1,7 раза меньше чем при туберкулёзе, что обусловлено снижением показателя частичной реабилитации на 1,5% и уменьшением показателя полной реабилитации в 12,8 раз с показателем полной реабилитации в 1% при двойной инфекции. Также при ко-инфекции ВИЧ/ТБ отмечается незначительное уменьшение показателя стабильности на 0,7% и резко выражен рост в 3,6 раза показателя утяжеления (табл. 10).

Таблица № 9.

Общие результаты переосвидетельствований инвалидов при ВИЧ/ТБ ко-инфекции за период с 2004 по 2014 гг.

Группа инвалидности до переосвидетельствования	Число переосвиде-тельствованных	признано инвалидами	в том числе:			Непризнанны
			I группы	II группы	III группы	
Всего	586	580	34	418	128	6
I группы	9	9	4	5	-	-
II группы	455	455	24	330	101	-
III группы	122	116	6	83	27	6

Таблица № 10.

Показатели реабилитации и утяжеления по результатам повторных освидетельствований инвалидов при ко-инфекции ВИЧ/ТБ в сравнении с туберкулёзом за период с 2004 по 2014 гг.

Показатель	Всего туберкулёз		ВИЧ/ТБ ко-инфекция	
Всего переосвидетельствовано	Абс.	%	Абс.	%
	26114	100	586	100
Суммарный показатель реабилитации	8455	32,4%	112	19,1%
Показатель частичной реабилитации	5112	19,6%	106	18,1%
Показатель полной реабилитации	3343	12,8%	6	1%
Показатель стабильности	16266	62,3%	361	61,6%
Показатель утяжеления	1393	5,3%	113	19,3%

3.3 Характеристика аутопсийных случаев при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз в Волгоградской области

Ко-инфекция ВИЧ/ТБ сопряжена с высокой летальностью больных. За период с 2004 по 2014 гг. умерло 556 человек, что составляет 26% от всех умерших ВИЧ-инфицированных в Волгоградской области. Прирост летальных случаев при ко-инфекции ВИЧ/ТБ в среднем за последние несколько лет увеличился в 20 раз, по сравнению с 2004 годом (табл. 12).

Наибольшее количество смертей при ВИЧ/ТБ ко-инфекции наблюдалось у лиц с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция в 2001-2002 году с предельно низким содержанием $CD4^+$ Т-лимфоцитов в периферической крови ($CD4^+$<100 кл/мкл) и составляет 33% от всех смертей при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с 1989 по 2014 год в Волгоградской области.

Среди умерших лечение в инфекционных клинических больницах получали 45% и в специализированных лечебных учреждениях противотуберкулёзного профиля 52%, в непрофильных лечебных стационарах лечение получали 3% больных. Количество дней проведенных в стационарах инфекционных клинических больниц медиана составила 9 дней. В лечебных учреждениях противотуберкулёзного профиля медиана составила 13,5 дней. В непрофильных учреждениях медиана нахождения в стационаре до момента смерти составила 6 дней.

От момента выявления ВИЧ-инфекции до проявления туберкулёза различных локализаций медиана параметра «время» составила 6 лет. В первый год после установления диагноза туберкулёз у ВИЧ-инфицированных, от генерализованных форм туберкулёза умерло 65% больных. При одномоментном выявлении ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз, наблюдавшемся в 26% случаев, от генерализованных форм туберкулёза в первый год летальный исход был выявлен у 80% больных.

При изучении медико-социального статуса умерших установлено, что контингент составляли лица с хронической наркотической зависимостью 44%, с хронической алкогольной зависимостью 28%, а также лица получающие высокоактивную антиретровирусную терапию 48% (диагр. 3,4), инвалидность на момент смерти имели 89% умерших.

Настораживает тот факт, что 48,2% летальных случаев произошло на фоне лечения АРВТ. У 32,2% смерть наступила в первые шесть месяцев от начала лечения АРВТ. На приведённой таблице можно наблюдать нарастающую динамику количества смертей (диагр. 3).

Таким образом, доля смертей от туберкулёза в общем количестве умерших ВИЧ-инфицированных за период с 2010 по 2014 год составила 26%, а прирост летальных случаев при ВИЧ/ТБ ко-инфекции увеличился в 20 раз по сравнению с 2004 годом. В медико-социальном статусе преобладали умершие с отсутствием приверженности к лечению, лица с хронической наркотической зависимостью, больные с предельно низким содержанием

CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови (CD4+<100 кл/мкл), а также умершие на фоне АРВТ.

Таблица № 11.

Динамика аутопсийных наблюдений при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с 2004 по 2014 гг.

№		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
1	Кумулятивное число умерших больных ВИЧ-инфекцией	123	237	374	520	719	932	1144	1429	1752	2037	2380
2	Умерло больных ВИЧ-инфекцией	59	114	137	146	199	213	212	285	323	285	343
	из них с туберкулёзом	5	8	27	28	38	57	37	40	115	107	94
3	Относительный % смертей с туберкулёзом в общем кол-ве умерших ВИЧ-инфицированных	8,5	7	19,7	19,2	19,1	26,8	17,4	14	35,6	37,5	27,4

Диаграмма №3

Характеристика аутопсийных случаев при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с учётом медико-социальных групп

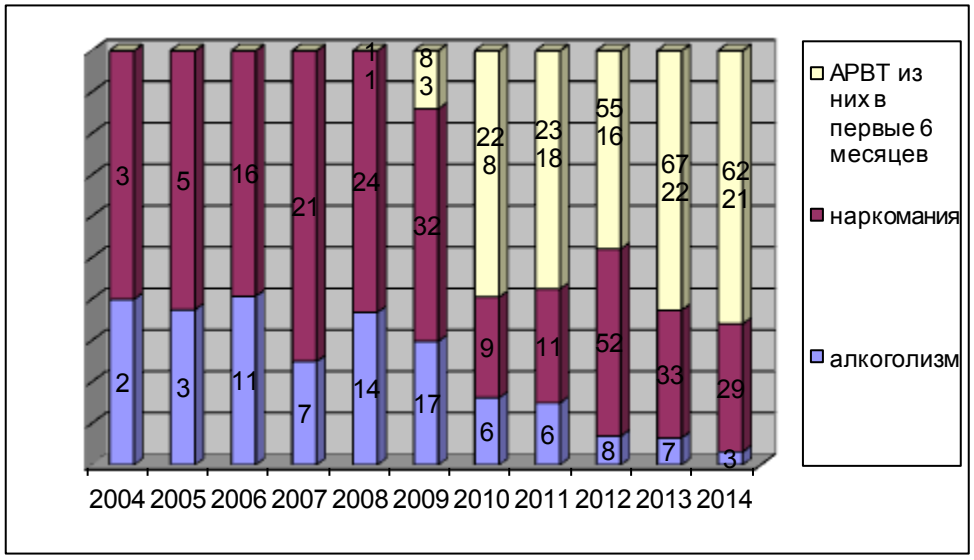
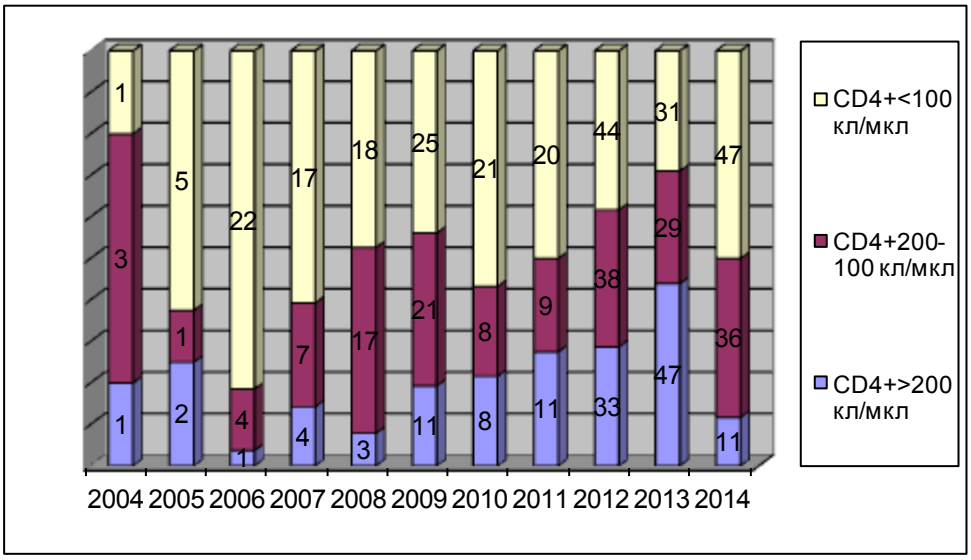


Диаграмма №4

Характеристика аутопсийных случаев при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с учётом числа $CD4^+$ лимфоцитов периферической крови, кл/мкл



3.4 Анализ рубрификации патологоанатомических диагнозов с учётом танатогенеза при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз

По результатам анализа 556 посмертных патологоанатомических исследований (аутопсий) нами было выявлено, что в 91,4% случаях основным заболеванием была указана болезнь, вызванная ВИЧ. Нозологические единицы из класса: «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» - A00-B99, блока: «Туберкулез» - A15-A19, указывались также в рубрике «Основное заболевание», в подрубрике «Вторичные заболевания», включали такие нозологические единицы, как «Генерализованный туберкулёз», «Казеозная пневмония», Туберкулез лимфатических узлов (и селезенки)», «Криптококоз легких (и печени)», «Кандидоз ротоглотки», «Эрозивный эзофагит микотической этиологии» и др. При этом милиарный туберкулез (A19) в виде генерализованного туберкулёза (Острый милиарный туберкулез множественной локализации, A19.1) был указан в 249 случаев (45%) и характеризовался поражением головного мозга в 51 случае (9,2 %), лимфатических узлов – в 62 случаях (11,2%), легких- в 249 случаях (45%), печени – в 48 случаях (8,6 %),, селезенки – в 56 случаях (10,1 %), почек 51 случаях (9,2%), подвздошной кишки 8 случаев (1,4%); в виде диссеминированного острого милиарного

туберкулеза легких (А19.0) был указан в 45 случаях (8%). Туберкулез легких, подтвержденный гистологически (А15.2), в виде казеозной пневмонии был указан в 56 случаях (10%), в виде фиброзно-кавернозного туберкулёза легких - в 32 случаях (6%); в виде инфильтративного туберкулёза легких – в 28 случаях (5%). Туберкулез нервной системы в виде туберкулёзного менингита (А17.0), в том числе лептоменингита, наблюдался в 48 случаях (9%).

Рубрика «Основное заболевание» в 1 случае была представлена основным комбинированным заболеванием, представленным ВИЧ-инфекцией с указанием туберкулеза в подрубрике «Вторичные заболевания» и фоновым заболеванием - ЗНО почки.

В рубрике «Осложнения основного заболевания» (при болезни, вызванной ВИЧ, и вторичном заболевании из блока: «Туберкулез») в 22 % случаев была указана пневмония (чаще пневмоцистная, микотическая и др.), в 12% - злокачественные новообразования (преимущественно, саркома Капоши - 8 %), проявления множественных инфекций, отек головного мозга, кахексия, легочно-сердечная недостаточность и др.

В 49% случаев в рубрике «Сопутствующие заболевания» фигурировали следующие диагнозы: хронический вирусный гепатит «С», или хронический вирусный гепатит «С» с наркоманией, хронический вирусный гепатит «В» и «С», цирроз печени вирусной этиологии, киста правой доли печени, хронический гастрит, хронический панкреатит, наркомания с алкоголизмом (по данным истории болезни) с полиорганными проявлениями: алкогольный мелкоузловой цирроз печени в стадии ремиссии, алкогольная энцефалопатия и полинейропатия, жировой гепатоз, хронический индуративный панкреатит в фазе ремиссии и др.

Кроме того, в 28 случаях в рубрике «Основное заболевание» был указан «Фиброзно-кавернозный туберкулез легких», а болезнь, вызванная ВИЧ, была указана в качестве фонового заболевания.

В подобных случаях осложнениями, как правило, в рубрике осложнения основного заболевания были указаны не только такие

осложнения туберкулеза и ВИЧ-инфекции, как легочно-сердечная недостаточность, легочное кровотечение, кахексия, но и такие формы туберкулеза, как казеозная пневмония. В единичных случаях в рубрике «Основное заболевание» в качестве основного заболевания были указаны ЗНО (например, ЗНО поджелудочной железы, гистологически - аденокарцинома), фоновым заболеванием указана болезнь, вызванная ВИЧ, и туберкулез.

В 21 случае в структуре патологоанатомического диагноза основным заболеванием были указаны: внезапная сердечная смерть, острый инфаркт миокарда, кардиомиопатия смешанного генеза, бактериальная пневмония. инфаркт головного мозга, субарахноидальное кровоизлияние, ЗНО головного мозга.

В этих случаях болезнь, вызванная ВИЧ, и нозологические единицы из блока: «Туберкулез» - А15-А19 фигурировали в рубрике «Сопутствующие заболевания». Причем встречались варианты, при которых хронологически у пациентов сначала регистрировался туберкулез (например, инфильтративный или фиброзно-кавернозный), а через несколько лет выявлялся ВИЧ. В подобных случаях в сопутствующем диагнозе вначале указывался туберкулез, а потом болезнь, вызванная ВИЧ [38, 150].

При анализе различных рубрик патологоанатомического диагноза в рубрике «Сопутствующие заболевания» нами выявлены неточности в указании нозологических единиц. Так, в ряде случаев вместо цирроза печени вирусной этиологии был указан хронический гепатит С, цирротическая стадия. В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ №354н от 6 июня 2013 «О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий» п.28, 29, клиническими рекомендациями по патологической анатомии, Национальным руководством по патологической анатомии [141], а также рекомендациями многочисленных монографий и руководств [23] обязательными рубриками патологоанатомического диагноза являются: «Основное заболевание», «Осложнения основного заболевания»,

«Сопутствующие заболевания», однако в единичных случаях выявлен нерубрифицированный патологоанатомический диагноз.

При сличении клинического и патологоанатомического диагнозов в 98% случаев установлено совпадение диагнозов. В 2 % случаев выявлены расхождения заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов I и II категорий. В качестве причин расхождения диагнозов были указаны объективные причины: трудность диагностики заболевания, кратковременность пребывания больного в медицинском учреждении; субъективные причины: недостаточное обследование больного, неправильное построение или оформление заключительного клинического диагноза, недоучет или переоценка данных лабораторных, рентгенологических и других дополнительных методов исследования.

В 414 случаях (74,5%) у больных ВИЧ/ТБ ко-инфекцией, туберкулёз играл ведущую роль в механизмах танатогенеза, поскольку обнаруженные клинико-морфологические формы туберкулёза: генерализованный 245 случаев (59%); казеозная пневмония 46 случаев (11%); диссеминированный 37 случаев (9%); туберкулёзный менингит, в том числе лептоменингит 37 случаев (9%); фиброзно-кавернозный 28 случаев (7%); инфильтративный 12 случаев (3%); туберкулёз плевры, в том числе эмпиема 6 случаев (1,4%); по 0,2% цирротический туберкулёз легких, абдоминальный и туберкулез периферических лимфоузлов (табл. 12); приводили к развитию прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности с легочно-сердечным типом смерти. Отек и набухание головного мозга приводили к реализации мозгового механизма смерти.

В качестве непосредственной причины смерти в вышеуказанных случаях в медицинском свидетельстве о смерти был указан, как правило, генерализованный туберкулез. Учитывая, что под непосредственной причиной смерти понимаются смертельное (главное) осложнение, реже – само основное заболевание, непосредственно приведшее к летальному исходу (нозологическая единица или синдром, определяющие развитие

терминального состояния и механизм смерти, в качестве непосредственной причины смерти следует рассматривать легочно-сердечную недостаточность, отек и набухание головного мозга, туберкулёзный менинго-энцефалит и указывать в медицинском свидетельстве о смерти в рубрике I а) «болезнь или состояние, непосредственно приведшее к смерти».

Таблица № 12.

Клинико-морфологические формы туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией выявленные на аутопсиях с учётом танатогенеза

Нозологическая форма туберкулёза при ВИЧ	Все случаи ВИЧ/ТБ		С учётом танатогенеза	
	Абс.	%	Абс.	%
Генерализованный	249	45	245	59,2
Казеозная пневмония	56	10	46	11,1
Диссеминированный,	45	8	37	9
Фиброзно-кавернозный	32	6	28	7
Инфильтративный	28	5	12	3
Туберкулёзный менингит,	48	9	37	9
Туберкулёз плевры в т.ч.	18	3	6	1,4
Цирротический	9	2	1	0,2
Туберкулома	3	0,5	0	0
Очаговый туберкулёз	2	0,5	0	0
Мочеполовой туберкулёз	7	1	0	0
Туберкулёз костей	11	2	0	0
Абдоминальный	5	1	1	0,2
Туберкулез лимфоузлов	8	1	1	0,2
Клинически излеченный ТБ	35	6	0	0
Всего ВИЧ/ТБ	556	100%	414	100%
Не относятся к туберкулёзу			142	25,5%

Среди не связанных с туберкулёзом непосредственных причин смерти, которые наблюдались в 142 случаях (25,5%) наибольший удельный вес составили пневмонии 36 случаев (25%), из которых большую долю представляли пневмонии при пневмоцистозе легких 12 случаев, при криптококозе 8 случаев, массивные пневмонии при кандидозе легких 4 случая, а также бактериальные деструктивные пневмонии. Кроме того, среди непосредственных причин смерти, связанных с поражением лёгких, можно отметить абсцессы лёгкого с развитием спонтанного пневмоторакса 3 случая,

легочное кровотечение 2 случая, рак легкого 2 случая, саркома Капоши с множественным поражением лёгких и плевральной полости 1 случай. В 4 случаях непосредственных причиной смерти стала ТЭЛА. Из злокачественных новообразований в качестве непосредственной причины смерти, не связанной с туберкулёзом, обнаружены: лимфома 1 случай, генерализованная лимфосаркома 1 случай, острый лейкоз с развитием геморрагического синдрома в 1 случае. В 1 случае в качестве непосредственной причины смерти, не связанной с туберкулёзом, обнаружен гнойный перикардит. Хронические вирусные гепатиты В, С, нередко в сочетании приведшие к циррозу печени с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода с геморрагическим шоком, явились причиной смерти 16 больных 11%, острая печеночная недостаточность 2 случая. Среди причин смерти больных ко-инфекцией ВИЧ/ТБ не связанных с туберкулёзом с поражением органов брюшной полости острый панкреонекроз обнаружен у 2 больных, желудочно-кишечное кровотечение в 2 случаях, перитонит в 1 случае, обструктивный пиелонефрит с уремией 1 случай. Сепсис выявлен в 4 случаях, из которых 3 случая в результате флегмоны различных конечностей и 1 случай в связи с флегмоной туловища с развитием септицемии.

В 5 случаях в качестве первоначальной причины смерти была определена внезапная сердечная смерть, которая сопровождалась развитием острой сердечнососудистой недостаточности, в 4 случаях в качестве первоначальной причины смерти определена кардиомиопатия смешанного генеза. В 4 случаях непосредственных причиной смерти стал острый инфаркт миокарда, в 4 случаях – бактериальная пневмония. Инфаркт головного мозга с закупоркой мозговых артерий стал причиной смерти у 2 больных. В качестве первоначальной причины смерти в 1 случае было определено ЗНО головного мозга, и в 1 случае - субарахноидальное кровоизлияние.

Среди первоначальных причин смерти больных с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ, не относящихся к соматическим заболеваниям, в 10 случаях 7% был обнаружен суицид через повешенье, 3 случая насильственной смерти, один

из которых - множественные ножевые ранения грудной клетки, различные травмы: колото-резанная травма 3 случая, ЧМТ 5 из которых 2 в результате ДТП с множественными травмами несовместимыми с жизнью, 1 в результате тупой травмы головы и 1 смерть в результате развития травматического шока. Также имело место отравление неизвестным ядом в 9 случаях 6%, отравление угарным газом 1 случай, воздействие низкой природной температуры 3 случая, асфиксия с закрытием дыхательных путей водой в результате утопления 1 случай. В 4 случаях причина смерти не установлена, в виду выраженных посмертных изменений.

Таким образом, в структуре патологоанатомического диагноза в подавляющем большинстве случаев болезнь, вызванная ВИЧ-инфекцией, и туберкулез фигурировали в рубрике основного заболевания. В качестве первоначальной причины смерти выступала болезнь, вызванная ВИЧ-инфекцией. Непосредственные причины смерти были обусловлены поражением кардиореспираторной системы, а также головного мозга и его оболочек.

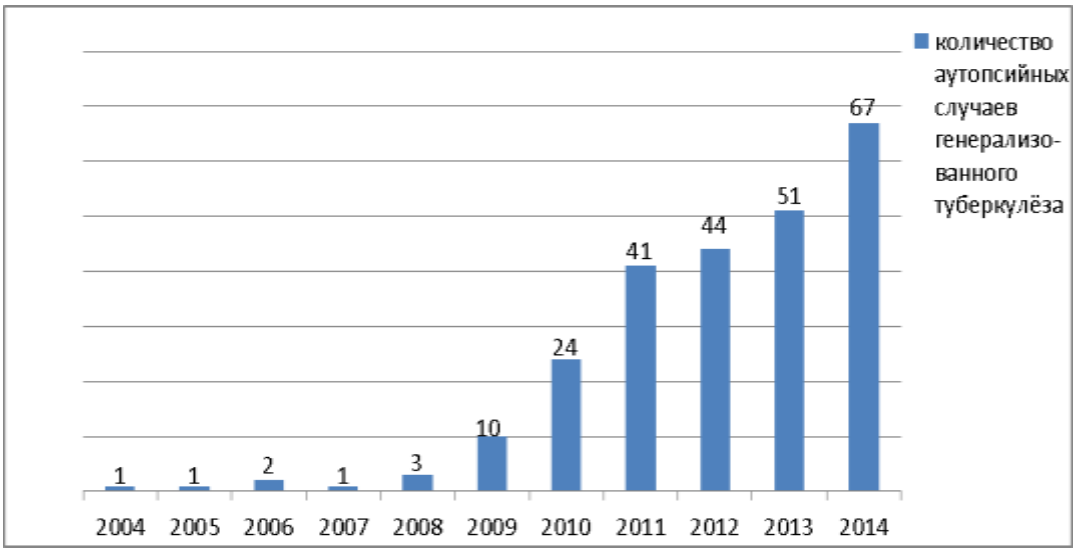
В большинстве исследуемых аутопсийных случаев отмечено преобладание генерализованных форм туберкулёза, выявленных в 59,2% случаев, что отражает существующие тенденции течения туберкулёза на фоне ВИЧ-инфекции [44, 75, 95, 151, 191].

3.5 Патологоанатомическая характеристика умерших от генерализованных форм туберкулёза при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз

С 2004 г по 2014 г отмечается рост случаев смерти от генерализованного туберкулёза среди больных ВИЧ-инфекцией (диагр. 5), при этом в 51% (125) случаев множественные локализации выявлены при аутопсии.

При морфологическом исследовании 125 случаев генерализованного туберкулёза лёгкие поражались в 100 % случаев. Изменения в плевре выявлены в 12 случаях (10 %), с эмпиемами 4 умерших (3 %), плевриты у 8 больных (6%). Отек легких выявлен в 32 случаях (26%). Деструктивные изменения в легких обнаруживались в 20 случаях (16%) и сопровождались участками диссеминаций с субплевральными полостями размерами 0,5-1 см, а также отмечались сливающиеся фокусы казеозной пневмонии с прогрессирующими полостями распада пневмониогенного характера.

Диаграмма №5.
Динамика аутопсийных случаев с генерализованными формами туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией с 2004 по 2014гг.



Диссеминированные процессы в легких в виде милиарных очагов обнаруживались в 29 случаев 23%. Ткань легких характеризовалась различной воздушностью, неравномерной плотностью, изменением цвета с багровой синевой и наличием различных по диаметру полостей распада. Листки плевры были покрыты белесоватым налетом, в плевральных полостях

обнаруживалась жидкость различного характера объемом от 100 до 1500 мл. Нередко обнаруживались апикальные спайки висцеральной и париетальной плевры, со склерозом в ее междолевых отделах, плевродиафрагмальные сращения. В 4 случаях обнаружена эмпиема плевры. На разрезе на плеврах обнаруживалась диссеминация желтовато-серозными очагами от 0,2 до 0,5 см (рис.5,6). Микроскопически обнаруживалось полнокровие сосудов с периваскулярным отеком участками казеозного некроза и перифокальной экссудацией с наличием клеток воспалительного вала. Слизистая дыхательных путей нередко была серо-синюшнего цвета с фиброзным налетом как признак неспецифического бронхита, в большинстве случаев обнаруживались очаги диссеминации в диаметре 1-2 мм, имеющие строение незрелых гранулем туберкулоидного типа. Обнаруживались участки дисстелектазов сочетающиеся с участками эмфиземы. В ткани лёгких отмечались многочисленные очаги казеозного некроза в зонах межуточного продуктивного воспаления и формирующиеся гранулемы, состоящие из эпителиоидных клеток, гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса, лимфоцитов, количество которых было резко снижено. В отдельных гранулёмах отмечено наличие нейтрофильных лейкоцитов. Альвеолы чаще были заполнены серозным экссудатом, утолщены. В большинстве случаев отмечались изменения в микроциркуляторном русле в виде эритростаза, тромбообразования и развития васкулита.

Поражение лимфатических узлов обнаружено в 62 случаях, и составило 50% в общем количестве генерализованных форм туберкулёза, в сочетании с ВИЧ-инфекцией явившихся причиной смерти. Чаще изменения носили диффузный характер с поражением периферических, внутригрудных, паратрахеальных, мезентериальных лимфатических узлов, реже затрагивалась парааортальная группа и брыжеечные лимфоузлы.

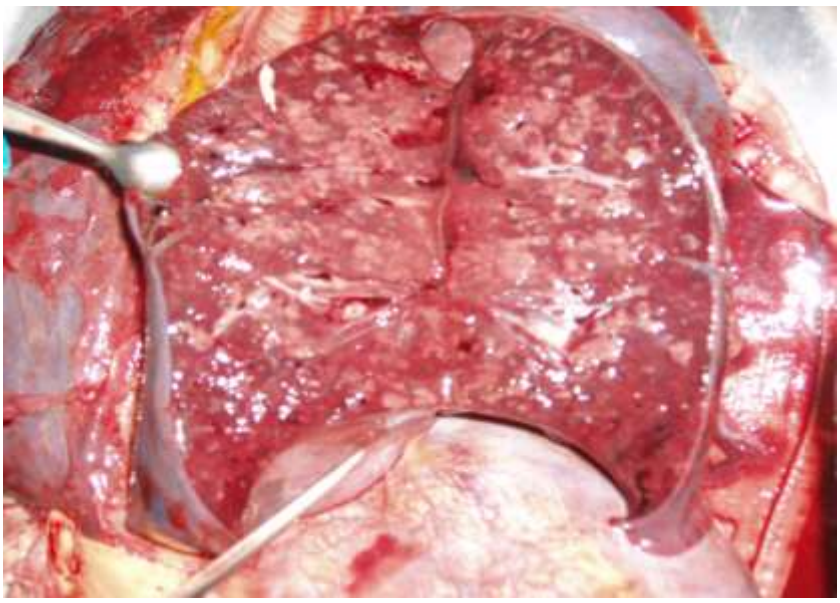


Рис. 5. Генерализованный туберкулёз диссеминация в легких, ВИЧ-инфекция стадия 4В. Умерший К., 34 года.

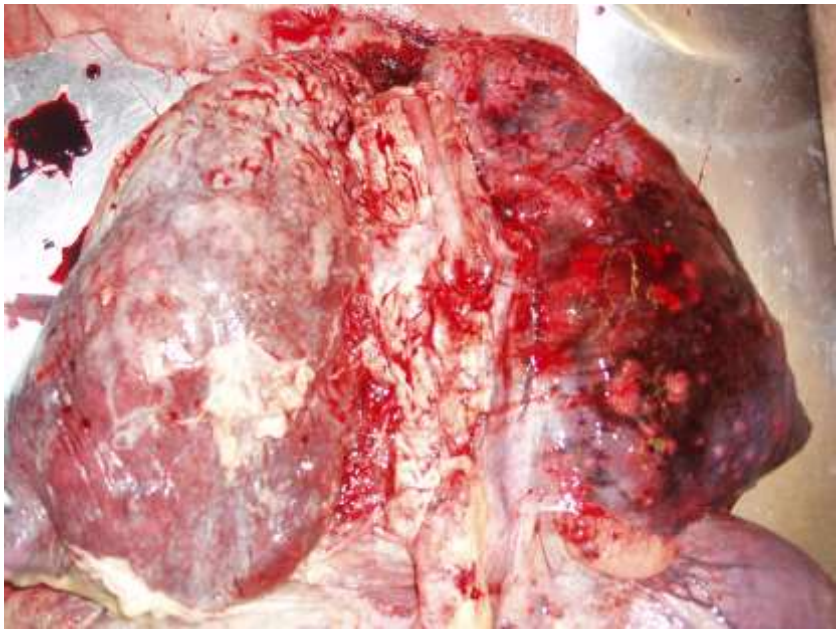


Рис. 6. Генерализованный туберкулёз с повреждением прилегающей плевры, ВИЧ-инфекция стадия 4Б. Умерший И., 37 лет.

При разрезе дыхательных путей на уровне бифуркации обнаруживались увеличенные до 1,5 см бифуркационные лимфатические узлы синюшного цвета влажные, на разрезе с клиновидными серовато-желтого цвета вкраплениями. Периферические лимфатические узлы были увеличены размером 0,5-2,5 см, влажные подвижные нередко с казеозным некрозом и образованием наружных свищей. Микроскопически изменения были в виде

лимфоидного истощения, инволюции фолликулов, нередко обнаруживались фокусы казеозного некроза с небольшим количеством макрофагов, гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса, которые располагались эксцентрично, в центральных областях отмечалось разрастание ретикулярной фиброзной ткани (рис. 7).

В ряде случаев (3%) наблюдали специфическое гранулематозное туберкулёзное поражение тимуса, которое характеризовалось формированием эпителиоидноклеточных гранулём с наличием гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса. Отмечено небольшое количество эпителиоидных клеток и макрофагов, казеозный некроз в большинстве случаев не определялся (рис.8).

Патологические изменения в ЦНС были обнаружены в 51 случае (40,8%). Из них туберкулёзный менинго-энцефалит выявлен в 25 случаях (20 %), туберкулёзный менингит в 16 случаях (12,8 %), менинго-энцефаломиелит в 9 случаях (7,2 %), туберкулома правой гемисферы мозжечка в 1 случае (0,8%) (рис.9). Отек и набухание головного мозга с вклинением ствола в большое затылочное отверстие выявлено в 32 случаях, что составило 26% при генерализованном туберкулёзе с ВИЧ-инфекцией. Отмечалось сглаженность борозд и уплощение извилин за счет отека и полнокровия сосудов головного мозга. На мягкой мозговой оболочке у основания мозга, в продолговатом мозгу, в области лобных долей и по ходу мозговых артерий выявлялись бугорки белесовато-серого цвета, передние мозговые артерии не редко были запаяны сероватыми спайками. В основании мозга в некоторых случаях обнаруживалась желеобразная масса с желтоватым оттенком. Вещество мозга при его поражении выглядело дряблым, на разрезе бесструктурным, нередко с повреждением боковых желудочков. В некоторых случаях было размягчение белого вещества больших полушарий до полужидкого состояния. При световой микроскопии определялся перицеллюлярный и периваскулярный отек, полнокровие сосудов с диапедезными кровоизлияниями в мягкую мозговую оболочку.

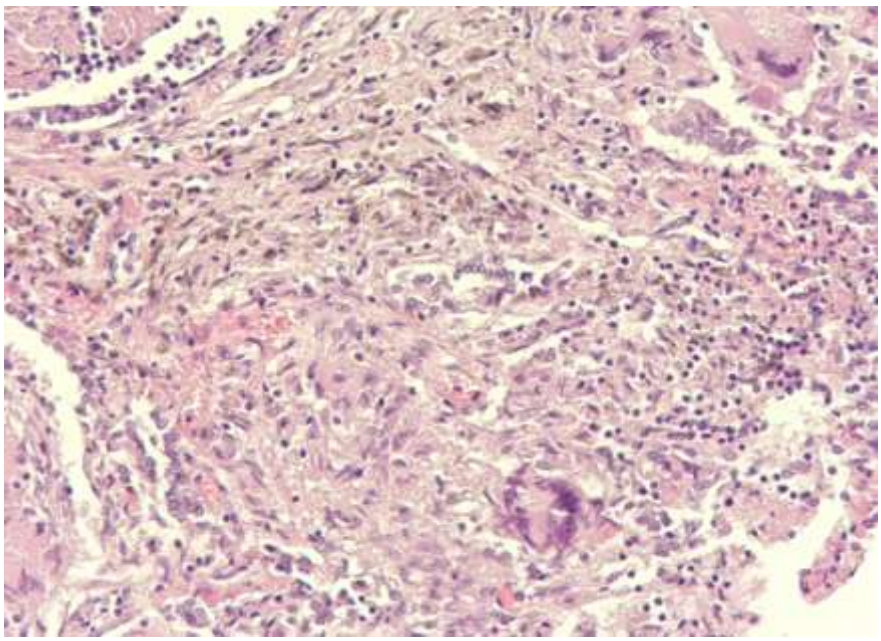


Рис. 7. Генерализованный туберкулёз поражение периферических лимфоузлов. ВИЧ-инфекция стадия 4Б. Умерший Ф., 28 лет.
Окраска гематоксилином-эозином. Ув. х 100.

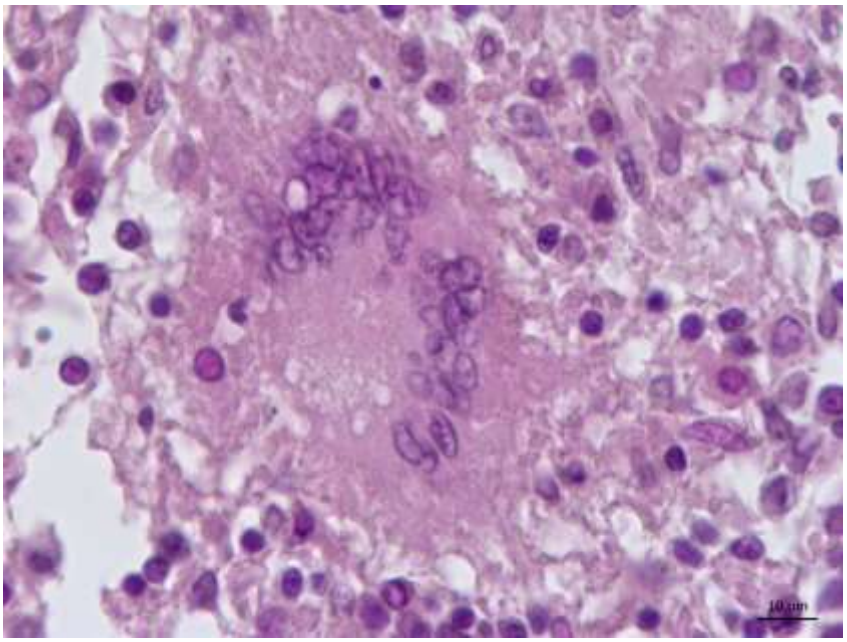


Рис. 8. Генерализованный туберкулёз, поражение тимуса. ВИЧ-инфекция стадия 4В. Умерший М., 25 лет.
Окраска гематоксилином-эозином. Ув. х 400.

В некоторых случаях оболочки были пропитаны слоем фибрина с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией и полями казеозного некроза, который распространялся на вещество мозга. В белом веществе мозга

обнаруживались выраженные дистрофические изменения с сетчатым отеком, с очагами демиелинизации и вакуализации, в базальных отделах обнаруживались обширные поля некрозов с разрушением ганглиев.



Рис. 9. Генерализованный туберкулёз, туберкулома правого полушария мозжечка. ВИЧ-инфекция стадия 4Б. Умерший Г., 38 лет.

Обращали на себя внимание резко выраженные дистрофические и атрофические изменения внутренних органов, обнаруженные в большинстве наших наблюдений при секциях ВИЧ-инфицированных с генерализованным туберкулёзом. Туберкулёзное поражение печени обнаруживалось в 48 случаях 38 % в виде милиарной диссеминации капсулы и/или паренхимы.

Патоморфологические изменения в печени наблюдались в 100% случаев. Печень в большинстве случаев была резко увеличена, масса достигала 4-5 кг. Между диафрагмой и поверхностью печени нередко обнаруживались спайки. Печень часто имела глинистую консистенцию, желто-коричневый цвет, нижний край, как правило, был закруглен, в некоторых случаях наблюдали мелкую бугристость капсулы. Поражение печени в 39 случаев 31% носило специфический туберкулёзный характер. Наблюдалась милиарная диссеминация капсулы и/или паренхимы в виде просовидных диффузных высыпаний серо-желтого цвета, которые находились под капсулой, что сочеталось с участками мускатного вида,

которые располагались в виде мозаики. В паренхиме обнаруживались очаги диссеминации со сглаженностью рисунка органа на разрезе. Микроскопически обнаруживались множественные эпителиоидно-клеточные формирующиеся гранулемы часто без казеозного некроза с макрофагальным компонентом, с участием гигантских клеток Пирогова-Лангханса, со слабо выраженной перифокальной лимфоидной инфильтрацией и умеренной экссудативной реакцией. Количество макрофагов и клеток Пирогова-Лангханса, зависело от выраженности иммунной депрессии, с исчезновением последних в воспалительном инфильтрате. Явления микроциркуляторных расстройств в виде венозного полнокровия с расширением центральных вен и синусоидных капиляров обнаруживались в 93 случаях умерших 74% (рис.10). Также на структурном уровне можно отметить расширение перисинусоидальных пространств Диссе вследствие отека и диапедеза эритроцитов, там же обнаруживались гипертрофированные клетки Купфера, количество которых было снижено, что возможно связано с иммунодефицитом. Кроме того, наблюдались явления внутрипеченочного холестаза с признаками обструкции жёлчных ходов и формирования «жёлчных озёр» с фиброзом. Дистрофические изменения гепатоцитов выявлялись в 100% случаев. Картина жировой дистрофии гепатоцитов выявлялась в 103случаях 82%, что на светооптическом уровне при окраске гематоксилином и эозином проявлялось в виде множества пустот различных размеров в гепатоцитах со смещением ядра/ядер на периферию в некоторых случаях с необратимыми процессами в виде некрозов гепатоцитов, нередко такие изменения сочетались с фиброзом портальных трактов различной выраженности в 50 случаях 40%, с их инфильтрацией мононуклеарами и перестройкой с нарушением дольковой архитектоники. Инфильтративные изменения были наиболее выражены по ходу септ, но также имело место выход их за пределы соединительной ткани. В нескольких случаях в гепатоцитах обнаруживали гиалиново-капельную дистрофию, включения в виде телец Маллори, с наличием пограничных некрозов и большого

количества плазматических клеток. Гидропическая дистрофия гепатоцитов обнаруживалась в 65 случаев 52%, участки пораженного органа располагались мозаикой в виде очагов, клетки печени были гипертрофированы, отечны, в их цитоплазме выявлялись вакуоли, ядро/ядра как правило, смещались на периферию, не редко наблюдали изменения в виде кариопикноза и кариолизиса с образованием «пустой» цитоплазмы, как признак тотального колликвационного некроза. Кроме того, в наблюдения попали 21 случай 17% с формирующимися микроабсцессами, которые характеризовались участками фибриноидного набухания стенок артериол, пролиферацией эндотелия, нейтрофильной инфильтрацией и фибриноидными некрозами, которые обнаруживаются у инъекционных наркопотребителей, выявлялись очаги резко выраженной гиперплазии и атипии эпителия междольковых желчных протоков и холангиол с признаками внутридолькового холестаза в одном случае, 1%. Неспецифические изменения характеризовались также наличием мононуклеарных агрегатов в части портальных трактов, разрушением перипортальной пластинки, выявлением отдельных некровоспалительных фокусов в дольках в виде умеренно выраженных ступенчатых некрозов, захватывающих менее, чем 50% периметра большинства портальных трактов. Неспецифические изменения взаимосвязаны с употреблением больными алкоголя, наркотиков, а также приемом ПТП и АРВТ (Бабаева И.Ю. и др. 2013, Зюзя Ю.Р. и др. 2013).

Как правило, гепатомегалия сопровождалась спленомегалией. Селезенка была поражена в 56 случаях 45 %. Средняя масса селезенки составила 660 г. Консистенция селезенки была дряблая, на капсуле и под ней обнаруживались просовидные до 1 мм в диаметре образования. На разрезе отмечалась стертость рисунка множественные желтовато-серого цвета округлые четко отграниченные мелкие в диаметре 0,2-0,3 см очаги казеозного некроза (рис. 11).

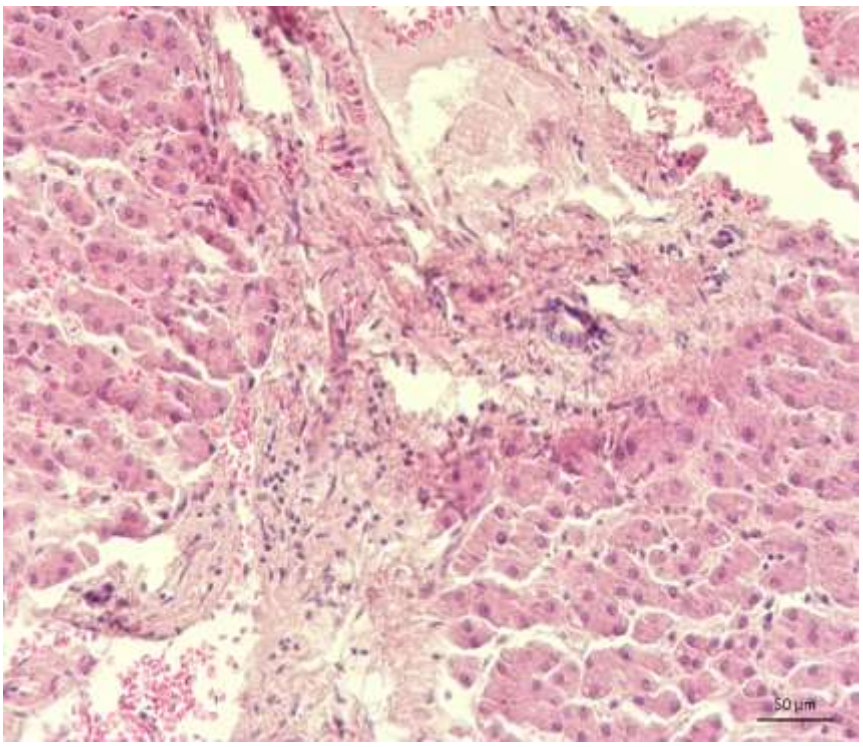


Рис. 10. Генерализованный туберкулёз поражение печени. ВИЧ-инфекция стадия 4Б. Умерший У., 36 лет.

Окраска гематоксилином-эозином. Ув. х 100.



Рис. 11. Генерализованный туберкулёз, спленомегалия, диссеминация процесса. ВИЧ-инфекция стадия 4В. Умерший Ж., 35 лет.

Микроскопически в красной пульпе было отмечено разрастание ретикулярной ткани, в белой пульпе - обеднение лимфоидной ткани, уменьшение размеров лимфоидных фолликулов, которые были без центров размножения, нередко обнаруживался локальный гемосидероз, диссеминация эпителиоидных гранулем с фокусами казеозного некроза с размытыми контурами и обеднением лимфоидных клеток.

Специфические изменения в почках выявлены в 51 случае 41 %, чаще всего изменения обнаруживались под и над капсулой и отмечены в 38 случаях (30 %), туберкулёзный папиллит составил 12 случаев 10 %, кавернозный туберкулёз был обнаружен в одном случае 1 %. При исследовании органов выделительной системы отмечено, что средняя масса почек составила 360 г. Отмечалась дряблость органов, цвет серо-красный, на разрезе обнаруживался пестрый набухший корковый слой, под капсулой, в толще которого и на границе с мозговым выявлялись сероватые узелки диаметром 0,2-0,3 см (рис.12). Гистологически отмечалась гидропическая дистрофия эпителия извитых канальцев, зернистые цилиндры, межуточный отек, очаги нефросклероза и казеозного некроза. Кроме того, наблюдалась пролиферация подоцитов с их гиперплазией и гипертрофией, а затем с их отслойкой и развитием фокального сегментарного гломерулосклероза, гломерулонефрита в результате повышенного микротромбообразования в микроциркуляторном русле нередко с лимфоцитарной инфильтрацией, мезангиопролиферативного нефрита с депозитами, по-видимому, в результате поликлональной стимуляции В-лимфоцитов с дисфункцией иммуноглобулинов и развитием иммунокомплексных поражений.

Кишечник был поражен в 14 наблюдениях генерализованной ко-инфекции ВИЧ/ТБ (11 %), из них диффузное поражение кишечника выявлено в 2 случаях 2%, повреждение слепой кишки в 4 случаях 3%, подвздошной в 8 случаях 6%. Выявленные осложнения: перфорация туберкулёзной язвы подвздошной кишки в 2 случаях 2%, перитонит в 2 случаях 2%, спаечный процесс в 2 случаях 2%. Туберкулёз брюшины обнаружен в 16 случаях 13%,

в одном случае 1% специфическое поражение серозных оболочек сочеталось с туберкулёзом мезентериальных лимфоузлов с распадом и как осложнение был выявлен перитонит. В брюшной полости нередко обнаруживался серозный выпот до 2 литров. Брюшина при ее поражении была тусклого цвета, обнаруживались просовидные высыпания диффузного характера. Брыжейка кишечника нередко была деформирована, укорочена за счет резко увеличенных, спаянных в конгломерат мезентериальных лимфоузлов серо-желтого цвета плотной консистенции. Иногда петли кишечника были спаянные между собой.

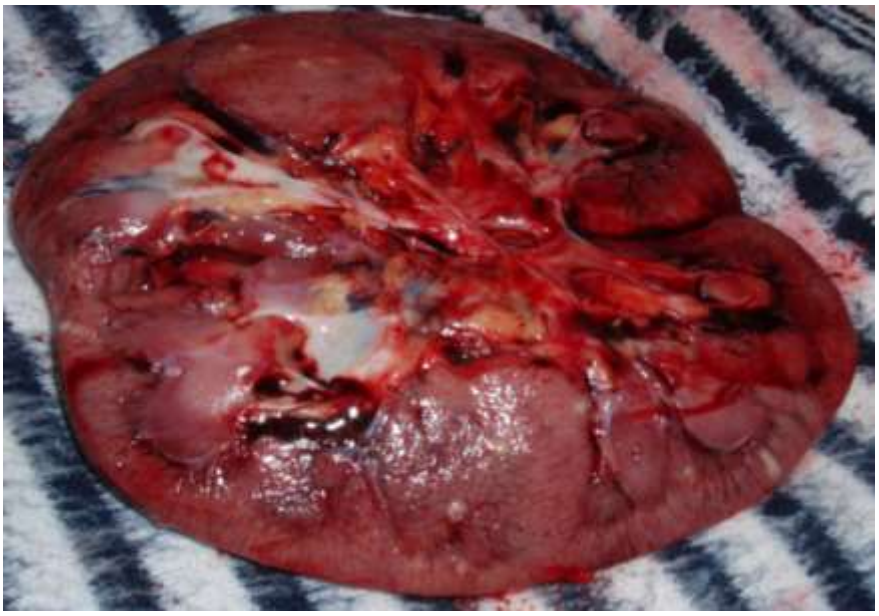


Рис. 12. Генерализованный туберкулёз поражение почки, множественные гранулёмы в корковом и мозговом веществе. ВИЧ-инфекция стадия 4В. Умерший П., 38 лет.

Отмечались дистрофические изменения в слизистой оболочке кишок, которая, как правило, была серого цвета складчатая, в двух случаях обнаруживалось прободение с формированием туберкулёзных язв и развитием разлитого перитонита. Микроскопически в тканях брюшины и кишечника обнаруживались лимфоидноклеточные гранулёмы с казеозным некрозом. В мезентериальных лимфоузлах выявлялось опустошение лимфоидных элементов, очаги казеозного некроза без клеток Пирогова-Лангханса (рис.13).

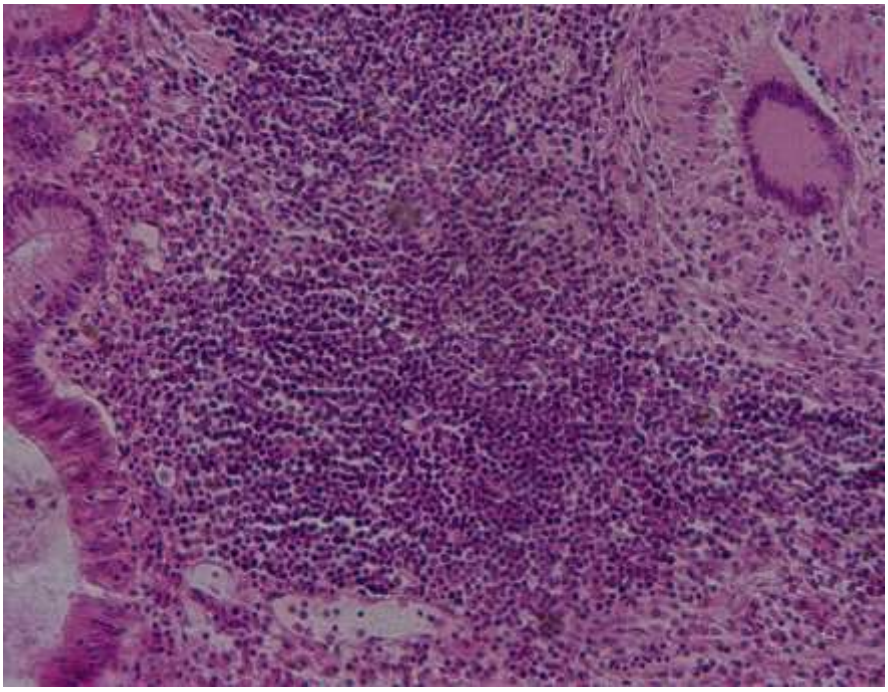


Рис. 13. Генерализованный туберкулёз поражение толстой кишки, ВИЧ-инфекция стадия 4В. Умерший З., 31 год.

Окраска гематоксилином-эозином. Ув. х 100.

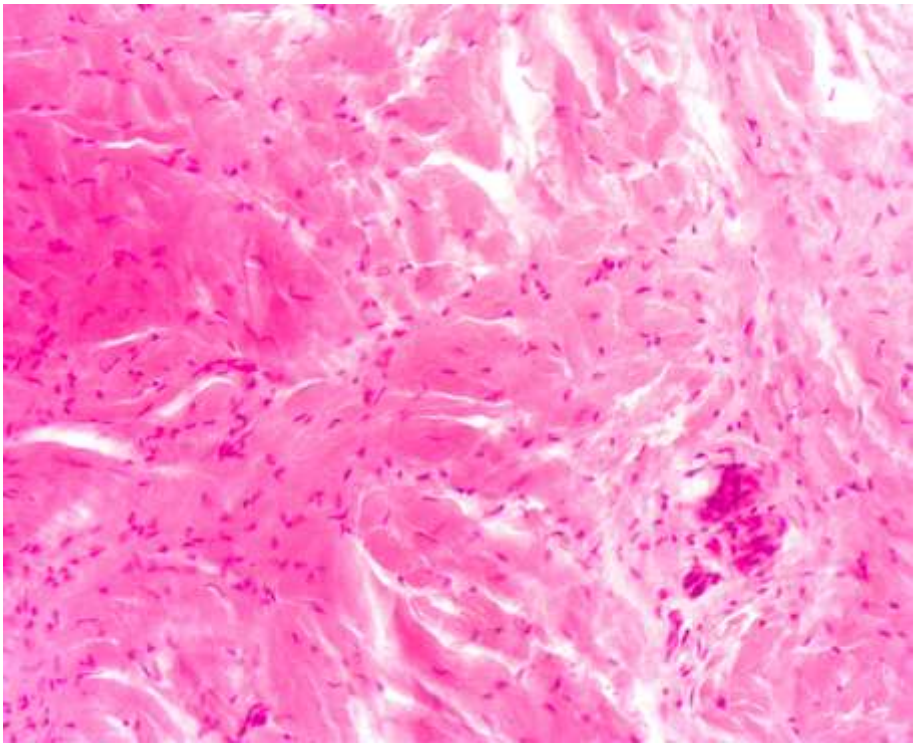


Рис. 14. Генерализованный туберкулёз поражение костной ткани, ВИЧ-инфекция стадия 4В. Умерший Ф., 28 лет.

Окраска гематоксилином-эозином. Ув. х 100.

Изменения в костной системе были выявлены в 9 (7%) случаях имело место туберкулёзное поражение, из которых туберкулёзный спондилит 8 случаев и 1 случай туберкулёзный коксит. Как правило, поражалось 2-3 позвонка с переходом специфического процесса на соседние ткани с образованием неспецифического натёчника. При выраженном казеозном некрозе с деструкцией всего тела позвонка инфильтративная реакция переходила на оболочки спинного мозга. Нередко наблюдались патологические переломы позвонков с компрессией спинного мозга. Микроскопически в костной ткани обнаруживались широкие поля казеозного некроза в центре и по краям выявлялись разрушенные остатки костных балок, макрофаги, единичные эпителиоидные клетки и клетки Пирогова-Лангханса (рис. 14).

Поражения сердца, как правило, не сочетались с признаками специфического туберкулёзного процесса, а характеризовались морфологическими признаками кардиомиопатий в 100% случаев. Средняя масса сердца составляла 360 г. Эпикард, как правило, был тусклый отечный рыхлый. В полости перикарда нередко обнаруживалась серозная жидкость объемом от 50 до 250 мл. В одном случае наблюдали фибринозный слипчивый перикардит туберкулёзной этиологии, «волосатое сердце». Миокард чаще был буро-синюшного цвета, глинистого вида. На разрезе отмечалось увеличение правых полостей сердца с перераспределением сгустков крови. Клапанный аппарат и венечные сосуды, как правило, не изменялись в последних обнаруживались липидные пятна и полоски. Микроскопически чаще отмечались признаки зернистой и гидропической дистрофии кардиомиоцитов, реже жировой дистрофии, с межуточным отеком и фрагментацией мышечных волокон. Отмечалось сочетание атрофических изменений кардиомиоцитов с очаговой гипертрофией, с преобладанием атрофии и периваскулярного кардиосклероза.

По результатам аутопсий умерших нами обнаружены клинико-морфологические признаки, характерные для ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз

при генерализованном туберкулёзе. Резко выраженный дефицит массы тела был выявлен у 93% умерших больных (медиана ИМТ составляла 15,6). Другим частым клинико-морфологическим проявлением ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз являлась гепатоспленомегалия, выявленная у 94% умерших от генерализованных форм туберкулёза при ВИЧ-инфекции. Микроскопически чаще отмечалось наличие незрелых гранулем туберкулоидного типа с казеозным некрозом с уменьшением количества малых лимфоцитов и гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса, наличие участков межуточного продуктивного воспаления с творожистым некрозом, в сочетании с экссудативными воспалительными реакциями.

Таким образом, генерализованные формы туберкулёза при ВИЧ-инфекции характеризуются тенденцией неуклонного роста. Морфологически характеризовались полиорганными повреждениями как специфического, так и неспецифического характера. Во всех исследуемых случаях обнаруживалось поражение лёгких в виде деструктивных форм и/или диссеминированных процессов, поражения лимфатических узлов и селезенки, поражения ЦНС в виде туберкулёзного менинго-энцефалита, менингита, менинго-энцефаломиелита, а также поражения других органов и систем.

В механизмах танатогенеза при ко-инфекции ВИЧ/ТБ в 74,5% случаев выступает туберкулёз: генерализованные формы туберкулёза - в 59% случаев. В механизмах смерти при генерализованном туберкулёзе у ВИЧ-инфицированных больных основную роль играет прогрессирование туберкулёза с резко выраженной туберкулёзной интоксикацией и развитием полиорганной недостаточности, что морфологически проявляется дистрофическими изменениями внутренних органов, гепатоспленомегалией, отеком легких (в 28% случаев), обеспечивающим легочно-сердечный тип смерти, а отек и набухание головного мозга (в 22%) ведет к развитию мозгового механизма смерти.

Глава IV ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЁГКИХ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ УМЕРШИХ ОТ КО-ИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЁЗ

4.1 Патоморфологические изменения в легких при туберкулёзе на разных стадиях ВИЧ-инфекции

При комплексном исследовании аутопсийного материала, полученного от больных, умерших от ко-инфекции ВИЧ/ТБ, в 1-й подгруппе (50 случаев) – стадия 4А-4Б, число $CD4^+$- лимфоцитов более 200 клеток/мкл в перефирической крови, медиана - 356,2 клеток/мкл, обнаружено, что патологический процесс чаще всего был локализован в верхних сегментах (S1-2) правого легкого и представлен следующими клинико-морфологическими формами: инфильтративным туберкулёзом с распадом (n=24), фиброзно-кавернозным (n=22) и диссеминированным (n=4) туберкулёзом. В легких обнаруживались очаги и инфильтраты от 0,5 до 2 см с участками серовато-желтоватого цвета. При хронических формах туберкулёза отмечались деструктивные изменения в легких с наличием многослойных полостей распада. Микроскопически выявлялись зрелые эпителиоидно-клеточные гранулёмы туберкулоидного типа с казеозным некрозом в центре части гранулем, окруженного валом эпителиоидных клеток, макрофагов, гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса и малых лимфоцитов. В просвете альвеол выявлялось небольшое количество серозного экссудата, обнаруживался экссудат, содержащий небольшое количество нейтрофильных лейкоцитов, альвеолярные макрофаги и нити фибрина. В межальвеолярных перегородках и периваскулярных отделах наблюдалась лимфоцитарная инфильтрация. В части прилежащих к гранулёмам бронхов и бронхиол обнаруживался продуктивный неспецифический эндобронхит и панбронхит (рис. 15, 16).

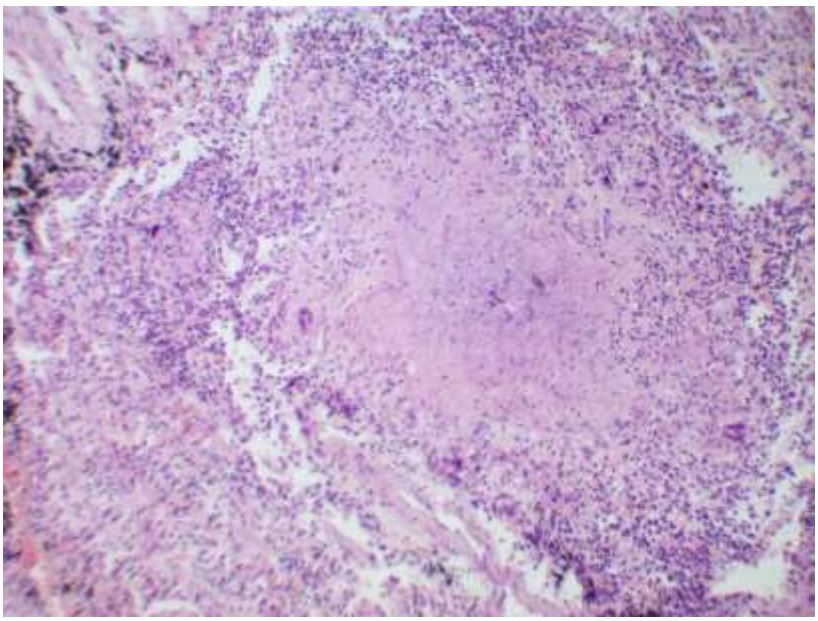


Рис. 15. Инфильтративный туберкулёз верхней доли правого лёгкого (группа 1, моно-инфекция ТБ). Умерший У., 36 лет. Эпителиоидно-клеточная гранулема с казеозным некрозом в центре, наличием гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса и множества малых лимфоцитов.

Окраска гематоксилином-эозином. Ув. х 100.

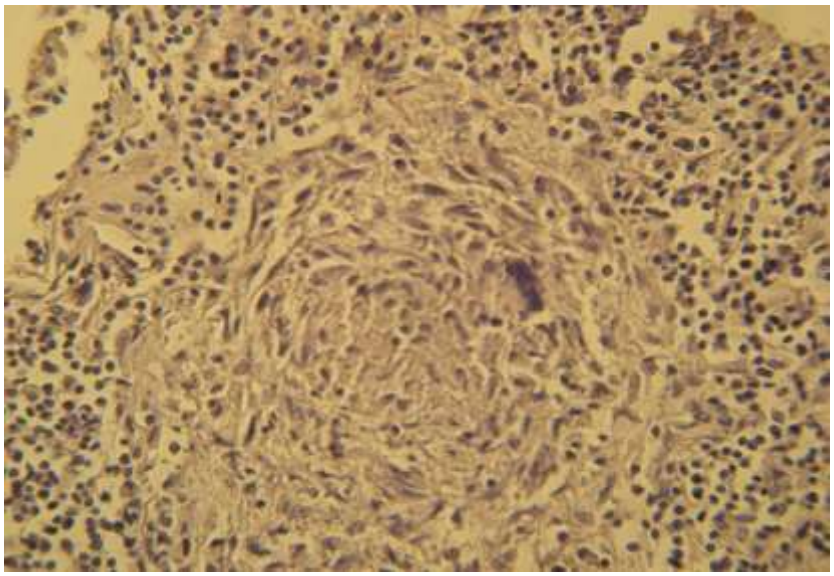


Рис. 16. Инфильтративный туберкулёз верхней доли левого лёгкого. ВИЧ-инфекция стадия 4А Умерший Г., 36 лет. Гранулёма туберкулоидного типа с небольшим участком казеозного некроза, окруженным эпителиоидными клетками, единичными гигантскими многоядерными клетками Пирогова-Лангханса и малыми лимфоцитами.

Окраска гематоксилином-эозином. Ув. х 400.

Таким образом, в группе 2, подгруппе 1 микроскопически в легких обнаруживались участки продуктивного воспаления с образованием

гранулём, которые были сформированы по классическому типу с фокусами казеозного некроза, окруженными макрофагами, эпителиоидными клетками и клетками Пирогова–Лангханса, малыми лимфоцитами. Подобные изменения наблюдались и в группе 1 с моно-инфекцией ТБ, у умерших с очаговым и инфильтративным туберкулёзом легких без ВИЧ-инфекции (n= 30). По мнению ряда исследователей, морфология туберкулёзных изменений в легких на стадиях IIБ-IVA, по классификации Покровского В.И., отражает состояние вне острой фазы ретровирусного синдрома [370], наблюдалось отсутствие существенных отличий структурных изменений от морфологической картины туберкулёза без ВИЧ-инфекции, что сопоставимо с исследованиями ряда авторов [146, 149, 150, 143]. Из выше изложенного следует что, в 1-й подгруппе в легких преобладали гранулёмы туберкулоидного типа, которые сохраняли черты классического строения, что свидетельствует о специфической гранулематозной реакции (табл. 13).

В материале легких умерших, включенных во 2-ю подгруппу (54 случая) – стадия 4Б-4В, количество $CD4^+$- лимфоцитов в диапазоне от 100 до 200 клеток/мкл, медиана - 148,4 клеток/мкл, обнаружено, что были представлены клинико-морфологические формы туберкулёза: инфильтративный туберкулёз с распадом (n=22), диссеминированный туберкулёз (n=16), фиброзно-кавернозный туберкулёз (n=6) и казеозная пневмония (n=10). Патологически измененные участки чаще выявлялись в верхней доле правого легкого и в S6 сегменте с распространением на соседние отделы легких. Плевра чаще была изменена, обнаруживался её отек и белесоватый налёт с наслоениями фибрина, нередко выявлялись сращения париетального и висцерального листков. В паренхиме отмечались обширные инфильтраты, нередко сливающиеся между собой, затрагивающие сегмент, долю или доли легкого, с образованием фокусов казеозного некроза, нередко с формированием субплевральных полостей распада размерами от 0,5 до 1 см. Микроскопическая картина характеризовалась полиморфизмом изменений: чаще встречались участки казеозного некроза с образованием

гранулем туберкулоидного типа, а также тяжи эпителиоидных клеток и лимфоцитов без альтеративных реакций и без тенденции к формированию гранулематозного воспаления. Клеточный состав гранулём отличался различной выраженностью лимфоидного компонента, уменьшением количества эпителиоидных клеток и клеток Пирогова-Лангханса, а также появлением нейтрофильных лейкоцитов в инфильтрате. Кроме того, на границе с участками деструкции обнаруживался выраженный экссудативный компонент. В бронхах и бронхиолах выявлялись параспецифические изменения в виде эндо- и панбронхита. Периваскулярно отмечались явления васкулита с микротромбозами (рис. 17,18).

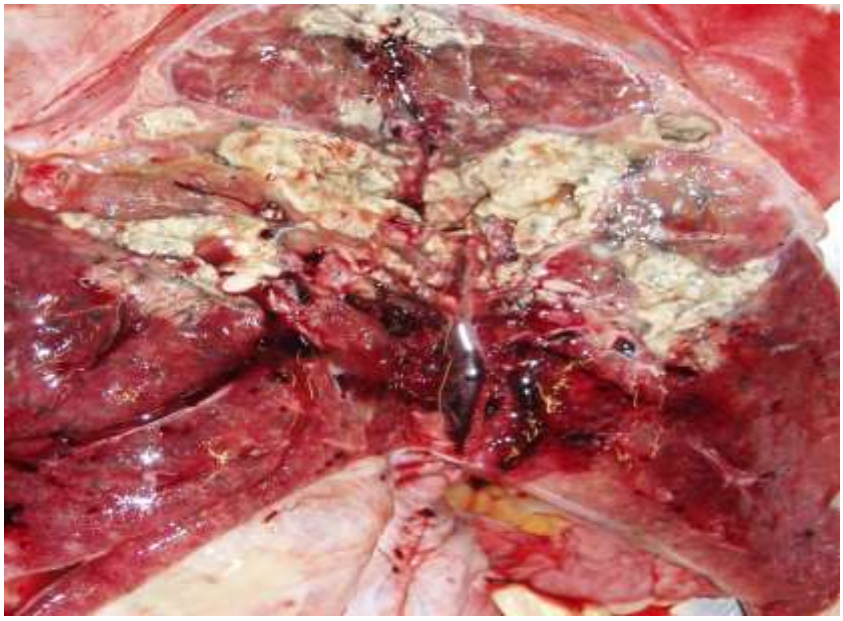


Рис. 17. Диссеминированный туберкулёз, сформированная субплевральная каверна, множественные очаги казеозного некроза с явлениями отека и полнокровия. ВИЧ-инфекция стадия 4Б. Умерший Л., 27 лет.

Подобные изменения в легких во 2-й подгруппе свидетельствуют о сочетании различных типов клеточно-тканевых реакций (табл. 13) при формировании воспалительного ответа и волнообразном течении туберкулёзной инфекции, с преобладанием реакций эксудативно-продуктивного типа в результате нарушенного иммунного ответа.

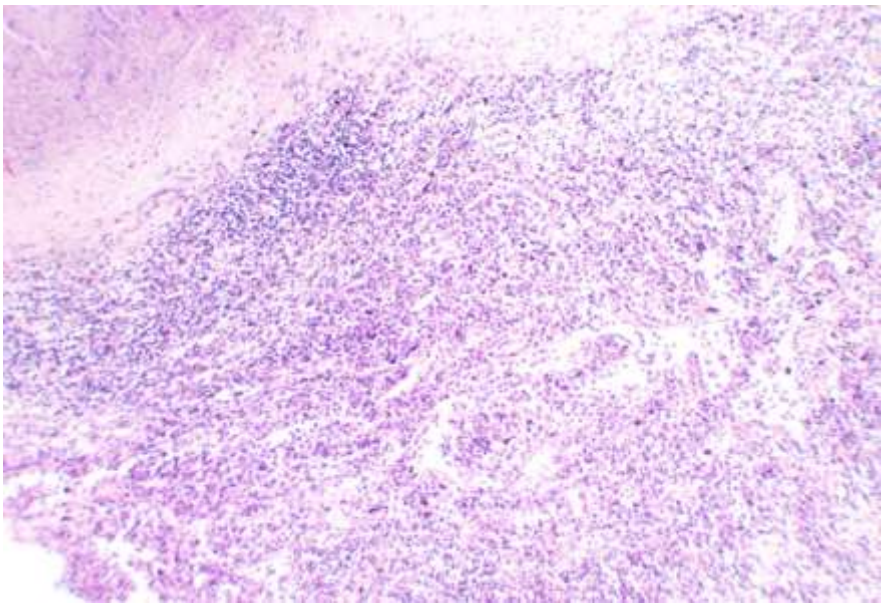


Рис. 18. Диссеминированный туберкулёз легких, правое лёгкое. ВИЧ-инфекция, стадия 4Б. Умерший У., 38 лет. Фокус казеозного некроза, перифокально определяются малые лимфоциты, макрофаги.

Окраска гематоксилином-эозином. Ув. х 100.

По мнению различных ученых, количество CD 4^+ лимфоцитов на уровне 200 клеток/мкл является «пограничной величиной» для изменения клеточной воспалительной реакции, т.к. возникает дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, влияющих на макрофагальную активность через Th-1 и Th-2 лимфоциты с активацией апоптоза [119, 146, 311, 349, 378].

В материале легких умерших, включенных в 3-ю подгруппу (125 случаев) – стадия IVB-V, количество $CD4^+$-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, медиана составила 49,4 клеток/мкл, клинико-морфологические формы были представлены диссеминированным туберкулёзом легких (n=27) и генерализованными формами туберкулёза с множественными локализациями (n=98). При макроскопическом исследовании легкие характеризовались как субмилиарной диссеминации, так и очагов до 1 см с формированием пневмониогенных субплевральных каверн, которые располагались в апикальных, в средних и в нижних отделах легких. Такая локализация туберкулёзного процесса в верхних и средних долях легких

сопровождалась поражением паратрахеальных, субаортальных, бифуркационных лимфатических узлов, а при нижнедолевых процессах, которые выявлялись наиболее часто в этой группе исследования, характеризовалась поражением параэзофагеальных, и лимфоузлов из легочной связки, что, по-видимому, связано с лимфогематогенным распространением микобактерий [34]. Важно отметить, что во всех случаях поражения легких были двухсторонними. Легкие на разрезе имели пестрый вид, в некоторых случаях с явлениями выраженного отека. Микроскопически отмечались многочисленные фокусы казеозного некроза, располагающиеся по ходу кровеносных и лимфатических сосудов, сливающиеся между собой. Окружающие казеозный некроз клеточные элементы были представлены единичными незрелыми мононуклеарными макрофагами со светлой цитоплазмой, немногочисленными лимфоцитами, а также единичными нейтрофильными лейкоцитами. Практически отсутствовала фибропластическая реакция. Альвеолы часто были заполнены серозной жидкостью с резко выраженным отеком межальвеолярных перегородок, обнаруживались участки ателектазов, сменяющиеся очаговой эмфиземой. В бронхах среднего и мелкого калибра наблюдались явления неспецифического бронхита и бронхиолита. В микроциркуляторном русле сохранялись явления васкулита с микротромбозами.

Таким образом, наиболее выраженные структурные признаки снижения иммунных реакций при ТБ обнаружены в группе больных ВИЧ-инфекцией (в 3-ей подгруппе – стадия IVB-V, количество $CD4^+$- лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, медиана - 49,4 клеток/мкл), преобладал альтеративно-некротический тип воспалительной реакции (табл. 13), который рассматривается как результат снижения выраженности реакций гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и преобладания реакций гиперчувствительности немедленного типа с изменением биологического смысла ГЗТ [54, 59, 74, 118], что, возможно, связано с резко выраженной иммуносупрессией Th1-клеток и лимфогематогенной диссеминацией

микобактерий туберкулёза по типу туберкулёзного сепсиса Ландузи и морфологией первичного прогрессирующего туберкулёза [37,38] (рис. 19).

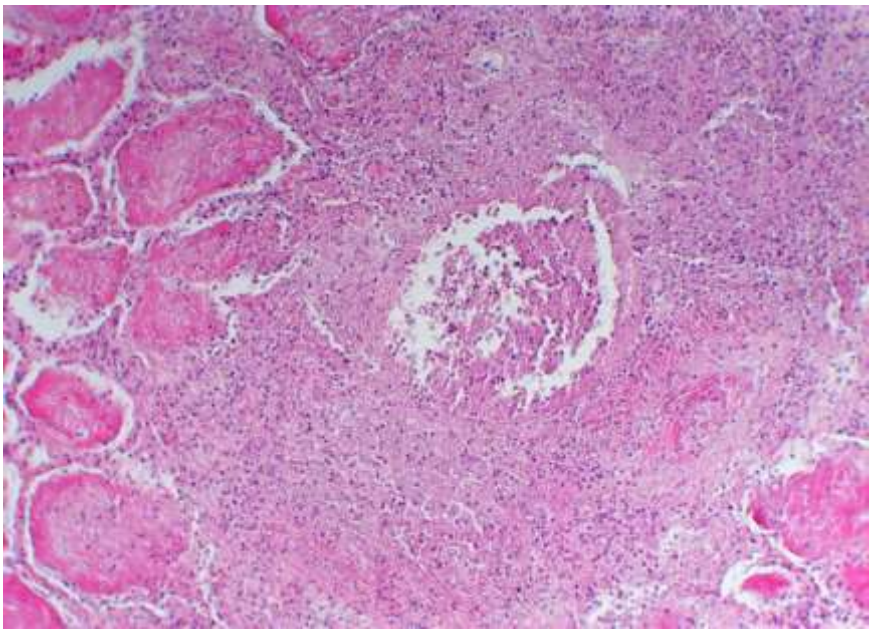


Рис. 19. Генерализованный туберкулёз легких, правое лёгкое. ВИЧ-инфекция, стадия 4В. Умерший Ф., 35 лет. Казеозный некроз без признаков отграничения, количество малых лимфоцитов резко снижено, отсутствие фиброза, выраженная перифокальная экссудация.

Окраска гематоксилином-эозином. Ув. х 100.

Таким образом, патоморфологические изменения в легких при туберкулёзе в сочетании с ВИЧ-инфекцией при содержании в крови CD 4^+ лимфоцитов на уровне >200 кл/мкл (стадия III-IVA) носили специфический характер, что генетически детерминировано и определяется в биологическом смысле реакциями гиперчувствительности замедленного типа с формированием гранулёмы туберкулоидного типа и отграничением фокуса воспаления клетками моноцитарного происхождения.

По мере прогрессирования вторичного иммунодефицита на стадии IVБ-IVB, при которой количество CD 4^+ лимфоцитов составляло от 200 до 100 клеток/мкл, выявлялись как специфические, так и неспецифические признаки продуктивного воспаления с изменением клеточно-воспалительной реакции с преобладанием экссудативного компонента, что, возможно, связанно с чередованием иммунных реакций (гиперэргия-иммунитет-гиперэргия) и

обусловлено волнообразным течением туберкулёза в этом периоде ВИЧ-инфекции.

В терминальной стадии ВИЧ-инфекции при содержании CD 4^+ лимфоцитов <100 клеток/мкл наблюдалось практически полное отсутствие продуктивной реакции с преобладанием массивного казеозного некроза в легочной ткани без признаков организации, что, по-видимому, связано с тотальной иммунной анергией и дисбалансом между Th1 и Th2-лимфоцитами, которые не способны активировать клетки моноцитарного ряда в очаге воспаления и обеспечить адекватную продуктивную тканевую реакцию с формированием гранулёмы и фиброза.

Таблица № 13.

Характеристика морфологического типа воспалительной реакции в легких умерших при ко-инфекции ВИЧ/ТБ в зависимости от иммунологических показателей и стадии ВИЧ-инфекции

Тип воспалительной реакции	1-я подгруппа $CD4^+$ > 200 клеток/мкл (n=50)		2-я подгруппа $CD4^+$ 200-100 клеток/мкл (n=54)		3-я подгруппа $CD4^+$<100 клеток/мкл (n=125)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Типичная гранулематозная реакция	41	82	12	22,2	0	0
Экссудативно-продуктивный тип	8	16	31	57,4	9	7,2
Альтеративно-некротический тип	1	2	11	20,4	116	92,8

При комплексном анализе воспалительных изменений при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (табл. 14) в легких на аутопсийном материале продемонстрирована взаимосвязь между иммунологическими показателями (количество CD4+ лимфоцитов) и характерными клеточно-тканевыми реакциями. Установлено, что у лиц с содержанием CD4+ лимфоцитов более 200 кл/мкл в периферической крови преобладала типичная гранулематозная реакция в 82% случаев. У лиц с уровнем CD4+ клеток в диапазоне 200 -100 кл/мкл

обнаружен экссудативно-продуктивный тип клеточно-тканевых реакций в 57,4% случаев, а при снижении CD4+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл доминировал альтеративно-некротический тип в 92,8%, что, по- видимому, связано с глубоким нарушением взаимодействий между клетками лимфоидного ряда и моноцитарного происхождения. Рассматриваемый механизм ВИЧ-индуцированного патоморфоза туберкулеза подтверждается литературными данными о нарушении созревания различных субпопуляций Т-лимфоцитов при ко-инфекции ВИЧ/ТБ [332, 307], уменьшением числа макрофагов, экспрессирующих Fc-, TLR-, CLR-, NLR-, SR- рецепторы необходимые для захвата микобактерий туберкулёза и вирусов [111, 240, 275].

4.2 Патоморфология повреждений легких при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз на фоне алкогольной зависимости

В исследуемой когорте лиц группа 2 подгруппа 4 ВИЧ/туберкулез на фоне алкоголизма (n=31) иммунологические показатели характеризовались умеренным снижением количества CD 4^+ лимфоцитов (медиана составляла 358,6 клеток/мкл) и CD 8^+ (медиана - 844,8 клеток/мкл) с инверсией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (медиана - 0,42), медиана ВН составила 380742 копий РНК ВИЧ в миллилитре крови. Туберкулез был выявлен первично в 86% случаев ко-инфекции ВИЧ/туберкулез на фоне алкоголизма. Мода параметра «время ко-инфекции» в данной группе лиц составила 8 лет. Исследуемая группа была представлена, в основном, клинико-морфологическими формами туберкулёза с деструктивными процессами в легких в 97% случаев: фиброзно-кавернозный - 74%, инфильтративный с распадом - 14%, казеозная пневмония - 9%, инфильтративный без распада - 3%. При исследовании легких чаще наблюдались двухсторонние процессы с преобладанием деструкции в одном из легких, утолщением, отеком плевры, приобретавшей синюшно-багровый оттенок, нередко с эмпиемой, спайками и бронхо-торакальными свищами. В паренхиме обнаруживались множественные полости деструкции с плотными

стенками и творожистым содержимым, замазкообразные участки казеозного некроза, а также очаги бронхогенной диссеминации с формированием острых пневмониогенных каверн, которые располагались во всех отделах легких, сливаясь, образовывали тотальное поражение долей или целого легкого, сочетаясь с участками повышенной воздушности и спавшейся паренхимы. В микроскопической картине обнаруживались участки эмфиземы, сменяющиеся зонами ателектазов. Наблюдался полиморфизм как тканевых, так и клеточных изменений. Обнаруживались массивные участки казеозного некроза, которые, не имея отчерченных контуров, граничили с различными по морфологии кавернами. Выявлялись как застарелые четырех-, трехслойные каверны, так и каверны с преобладанием казеозно-некротических масс и обеднением наружного волокнистого слоя – состоящие из двух стенок прогрессирующие полости распада. Выявленные патоморфологические изменения, возможно, связаны с воздействием матричных металлопротеиназ, участвующих в разрушении коллагеновых волокон, что на фоне алкоголизма при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз имеет наиболее выраженный эффект [178, 353, 365]. Обращал на себя внимание тот факт, что морфологические изменения туберкулёзного характера были выявлены на фоне умеренно выраженного иммунодефицита, обнаруживались признаки продуктивного воспаления, выявлялись малые лимфоциты, пенистые макрофаги, эпителиоидные клетки и в единичных случаях гигантские клетки Пирогова-Лангханса. Подобные явления, по-видимому, связаны с процессами специфической гиперсенсибилизации и реактивации туберкулёзных очагов, за счет повторного инфицирования МБТ, сочетанного повышения базальной и BCG-индуцированной продукции IL-10, TNF- α, TGF-β и ряда других маркеров воспаления [238, 363], чем и объясняется столь высокий системный иммунологический показатель CD 4^+ лимфоцитов. Известно, что МБТ и их продукты жизнедеятельности, стимулируя альвеолярные макрофаги, повышают экспрессию специфических рецепторов, обеспечивающих адгезию ВИЧ к поверхности гистиоцитов, что приводит к

увеличению репликации вируса, а ВИЧ, в свою очередь, блокирует экспрессию ИЛ-2 и ИЛα-рецепторов на Т-лимфоцитах, что обуславливает угнетение клеточного иммунного ответа на МБТ и провоцирует прогрессию туберкулёза [345], способствуя сохранению уровней ВН и инверсии иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. При исследовании тканей легких отмечался выраженный отек альвеолярных перегородок, в сосудах которых наблюдались признаки нарушения микроциркуляции, а также формирование склеротических изменений. В ряде случаев стенки артерий среднего и мелкого калибра были утолщены за счет пролиферативных явлений в эндотелии, фиброзирования и склерозирования внутренней и средней оболочек, нередко явления васкулита сочетались с микротромбозами. Выявленные нарушения в микроциркуляторном русле приводили к прогрессированию изменений в сосудах малого круга кровообращения, блоку воздушно-кровяного барьера с развитием легочной гипертензии, что могло препятствовать фармакодинамическим и фармакокинетическим эффектам противотуберкулёзных препаратов и, в свою очередь, способствовать прогрессированию туберкулёза при ВИЧ-инфекции на фоне алкоголизма [59].

В бронхах и бронхиолах выявлялись участки казеозного некроза с единичными эпителиоидно-клеточными гранулемами и признаками неспецифического эндо-, мезо-, панбронхита с нейтрофильной инфильтрацией, очагами отсева в паренхиму с формированием каверн. Вышеуказанные специфические и неспецифические изменения в бронхах с перифокальным воспалением свидетельствуют о преимущественно бронхогенной контактной генерализации туберкулёзного процесса с остро прогрессирующим течением и распространением микобактерий [141].



Рис. 20. Фиброзно-кавернозный туберкулёз легких, ВИЧ-инфекция стадия 4В. Разрушенная верхушка левого лёгкого. Умерший Ф., 33 г.

При клинико-морфологическом исследовании легких у лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом на фоне алкогольной зависимости обнаружено снижение CD 4^+ лимфоцитов и CD 8^+ клеток с инверсией отношения CD4/CD8, с высокой ВН, что сопровождается формированием массивных казеозных некрозов и острых полостей распада (Рис. 20), наличием в стенках каверн значительного количества лимфоцитов, макрофагов.

Вышеуказанные морфологические изменения повидимому связаны с высокой активностью процессов гиперчувствительности замедленного типа и продуктивной воспалительной реакции с преобладанием фиброза, что отражет стадийность процессов специфической гиперсенсибилизации, возможно, за счет сочетанного повышения базальной и BCG-индуцированной продукции IL-10 и TGF-β [237, 238, 239], стимуляции альвеолярных макрофагов, повышающих экспрессию специфических рецепторов, обеспечивающих адгезию ВИЧ к поверхности гистиоцитов, что приводит к увеличению репликации ВИЧ в Т-лимфоцитах и обуславливает угнетение клеточного иммунного ответа на МБТ, провоцируя прогрессию туберкулёза [345].

4.3 Патоморфология повреждений легких при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз на фоне инъекционной наркотической зависимости

Группа 2 подгруппа 5 стадия ВИЧ/туберкулез с инъекционной наркоманией, стадия ВИЧ-инфекции по данным амбулаторных карт IVB - V характеризовалась сниженным количеством CD 4^+ лимфоцитов, медиана составила 68,8 клеток/мкл, медиана количества CD 8^+ лимфоцитов - 581,6 клеток/мкл, медиана иммунорегуляторного индекса – 0,12, медиана ВН составила 735524 копий РНК ВИЧ в миллилитре крови. Клинико-морфологические формы были представлены: генерализованными формами туберкулёза с множественными локализациями в 66% (n=31), диссеминированным туберкулёзом легких - в 13% (n=6), фиброзно-кавернозным - в 13% (n=6), казеозной пневмонией - в 4% (n=2) инфильтративным туберкулёзом - в 4% (n=2).

Макроскопическая картина легких чаще всего характеризовалась их полнокровием и отеком, двусторонней субмилиарной и милиарной диссеминацией. При инфильтративных и фиброзно-кавернозных процессах морфологические изменения носили смешанный характер, выявлялись очаги различной семиотики с формированием тотальных очагов казеозного некроза на фоне полостей распада различной давности. Обнаруживались «очковые» субплевральные остро прогрессирующие каверны, которые располагались в различных отделах легких. Кроме того, в нескольких случаях обнаруживались уплотнения, чаще в нижних долях паренхимы легких по типу очагов интерстициальной неспецифической пневмонии. Выявленные изменения плевры носили характер различного рода спаечных поражений, как признаки перенесенных плевритов. При прогрессирующих деструктивных формах туберкулёза обнаруживали контактное разрушение плевры с вовлечением её в патологический процесс и развитием эмпиемы. В бронхах отмечались явления неспецифического бронхита, который проявлялся выделениями с содержимым нередко гнойного характера. При дренировании мелкими бронхами очагов казеозного некроза обнаруживалась

их деформация и обтурация детритными массами с формированием мелких полостей распада по типу пчелиных сот.

Микроскопическая картина была представлена диффузными фокусами казеозного некроза с резким обеднением лимфоидными элементами (Рис.21), что характеризует меньшую выраженность специфического воспаления. Часто отмечалось отсутствие гранулематозной и фибропластической реакций на фоне выраженного экссудативного перифокального компонента. Клеточные элементы были представлены единичными мононуклерными макрофагами со светлой цитоплазмой и неправильной формы ядрами с единичными нейтрофильными лейкоцитами. Отмечалось наличие смешанного серозно-гнойного, а в некоторых случаях геморрагического экссудата в альвеолах, набухание и отек межальвеолярных перегородок. Морфологическую картину дополняли выявляемые участки ателектазов, сменяющиеся очаговой эмфиземой, и в некоторых случаях обнаруживались небольшие гранулемы, в составе которых обнаруживались единичные гигантские многоядерные клетки неправильной формы по типу клеток инородных тел, а также кониофаги, содержащие включения и окруженные небольшим количеством фибробластами. Подобные морфологические изменения рассматриваются как проявления «пневмопатии наркоманов» вследствие внутривенного введения наркотических средств, имеющих в своем составе водонерастворимые, различные по химическому составу вещества [106, 131, 273]. По ходу кровеносных сосудов и перибронхиально отмечалась незначительная инфильтрация малыми лимфоцитами. В бронхах среднего и мелкого калибра наблюдались явления неспецифического бронхита и бронхиолита, сопровождающиеся лимфоидной инфильтрацией всех слоев дистальных отделов воздухоносных путей. В микроциркуляторном русле наблюдались выраженные явления васкулита с микротромбобразованием что, по-видимому, связано с нарушением метаболизма в сосудистом эндотелии при остром повреждении лёгких [57, 83].

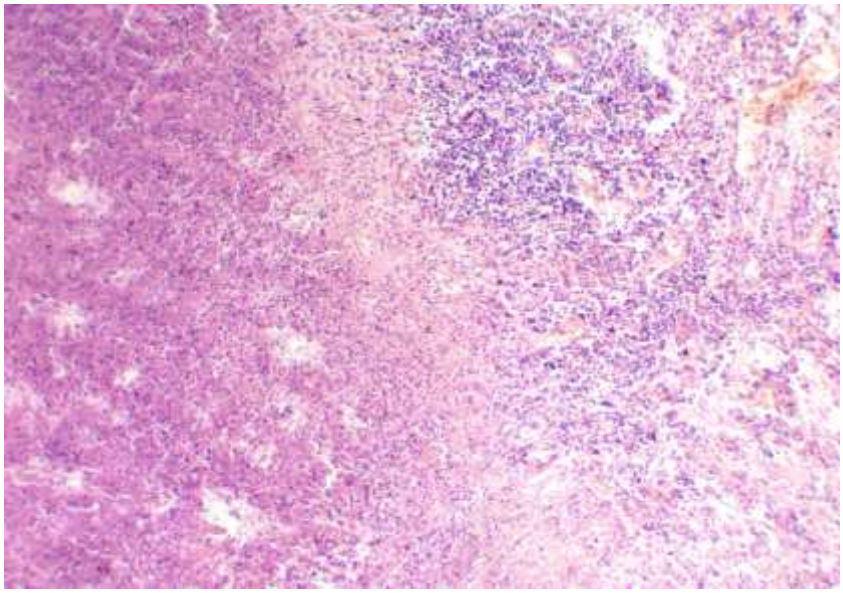


Рис. 21. Диссеминированный туберкулёз легких, правое лёгкое. ВИЧ-инфекция, стадия 4В. Умерший К., 39 лет. Обширный фокус казеозного некроза, перифокально определяются малые лимфоциты, макрофаги.
Окраска гематоксилином-эозином. Ув. х 100.

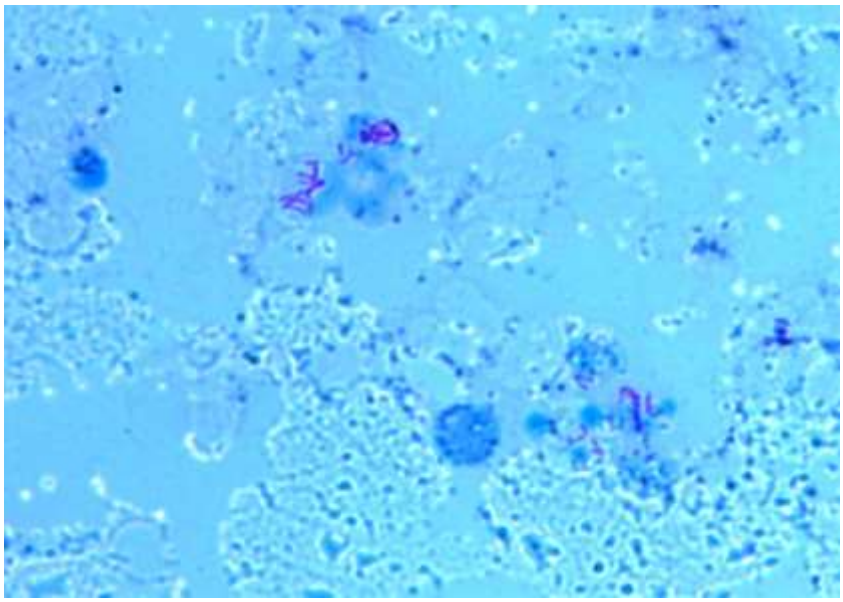


Рис. 22. Микобактерии туберкулёза в аутопсийном материале лёгких
Окраска по Цилю — Нильсену. Ув. х 400

Выше представленные макро- и микроскопические изменения характеризуют смешанный характер диссеминации микобактерий туберкулёза (Рис. 22) с преобладанием гематогенного типа у ВИЧ-инфицированных, что обуславливает двусторонний характер поражения при

вторичных прогрессирующих туберкулёзных процессах и сопровождается в ряде случаев микст инфекцией в легких у данной категории больных [76,77]. Выявленная неспецифическая гранулематозная реакция с наличием кониофагов с инородными включениями может свидетельствовать о прижизненном инъекционном употреблении наркотиков при использовании суспензий препаратов, содержащих в качестве наполнителя водонерастворимые ингредиенты, что обозначается как тальк-индуцированная гранулема [106].

Резко выраженный дефицит массы тела (38-40 кг от должного) наблюдался у 58% (n=27) умерших с инъекционной наркозависимостью (группа 2 подгруппа 5) и в 86% случаев сочетался с ВИЧ-ассоциированной липодистрофией, обнаруживались проявления общей гипотрофии и/или накопления и потери жира в различных участках тела. ВИЧ-ассоциированная липодистрофия может сопровождаться поражением легких, её патогенез связывают с различными факторами: побочным действием АРВТ, а именно с приемом ингибиторов протеаз и других комбинированных препаратов, а также с эндотоксикозом, вызванным приемом психотропных веществ [340], что в нашем исследовании в некоторых случаях морфологически проявлялось диффузным альвеолярным повреждением на фоне изменений, характерных для туберкулёза. Изменения в легких в данной группе наблюдения, по-видимому, связаны с развитием синдрома острого повреждения легких (СОПЛ), или респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДВС, ARDS), патогенез, которого, возможно, обусловлен не только влиянием липополисахаридов стенки микобактерий, но и дисбалансом цитокинов при ВИЧ-инфекции в сочетании с туберкулезом при иммунодефиците [197], которые повышают проницаемость микрососудов, в том числе аэро-гематического барьера, что приводит к геморрагическому альвеолярному отеку, васкулитам с некрозами, повреждению эндотелиальной выстилки. Кроме того, поврежденный эндотелий выделяет вазоактивные медиаторы, в том числе соединения азота и кислорода, что способствует

усилению повреждающих эффектов [31, 235]. При СОПЛ рассматривается роль активации комплемента, а именно его фракции С5а, которая вызывает системную активацию нейтрофильных лейкоцитов совместно с тромбоцитами, что приводит к секвестрации в микроциркуляторном русле легких с их повреждением [313]. Наряду с вышеперечисленными механизмами, важная роль в развитии респираторного дистресс-синдрома взрослых отводится альвеолоцитам II типа, которые являются, во-первых, камбиальными клетками для альвеолоцитов I типа и участвуют в их восстановлении, во-вторых, участвуют в активном удалении экссудата из альвеол и, в-третьих, участвуют в синтезе сурфактанта, повреждение которого приводит к усилению альвеолярного отека, что способствует усилению блока воздух-кровь с развитием артериальной гипоксемии. Кроме того, протеины сурфактанта не только участвуют в биомеханике дыхания, но и; по мнению некоторых исследователей, фракции SP-A; SP-D, повышают функциональную активность макрофагов, увеличивая способность экспрессии антигена и его захвата, тем самым обеспечивая неспецифическую защиту против МБТ [58].

Вышеописанный многокомпонентный механизм развития СОПЛ наблюдаемый при ВИЧ/ТБ ко-инфекции [126, 127] в группе у лиц с инъекционной наркоманией (группа №2 подгруппа 5), по-видимому, приводил к местному иммунодефициту со снижением функционального состояния альвеолярно-макрофагального звена воспаления, а системная иммунная депрессия, вызванная ВИЧ в сочетании с наркоманией, привела к резкому снижению количественного и качественного состояния иммунокомпетентных клеток CD 4^+, CD 8^+ с инверсией иммунорегуляторного индекса, что явилось благоприятным фактором для размножения МБТ и прогрессии туберкулёза.

Таким образом, при исследовании лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом на фоне инъекционной наркомании в лабораторных данных в обнаружено значительное снижение CD 4^+ лимфоцитов с значительной

инверсией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, что сопровождается двусторонней милиарной диссеминацией в легких (определяя гематогенный тип диссеминации МБТ), формированием массивных очагов казеозного некроза и острых «очковых» полостей распада без формирования полноценных туберкулёзных гранулем, что характеризует прогрессирование туберкулёзного процесса на фоне иммунной анергии. В группе 2 подгруппе 5 наблюдаются более выраженные изменения иммунологических показателей с резко выраженным снижением клонов CD 4^+ CD 8^+ клеток, значительной инверсией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и высокой вирусной нагрузкой ВИЧ. Наличие в просвете альвеол смешанного серозно-геморрагического экссудата, содержащего фибрин в сочетании с отеком межальвеолярных перегородок, появлением значительного количества альвеолярных макрофагов и слущенных эпителиоцитов свидетельствует о развитии синдрома острого повреждения легких, который наблюдается чаще у лиц с ВИЧ-ассоциированной липодистрофией.

4.4 Морфометрическая характеристика специфического продуктивного воспаления в легких у лиц, умерших от ко-инфекции ВИЧ/туберкулез, с учетом медико-социальных параметров

При сравнении группы 2 подгруппы 1 (ко-инфекция ВИЧ/ТБ, количество CD4+- лимфоцитов более 200 клеток/мкл, без АРВТ) и группы 1 (моно-инфекция ТБ), средних площадей и периметров казеозного некроза, а также средних площадей и периметров инфильтратов, достоверных различий не выявлено (P>0,05). Отмечалась тенденция к увеличению средней площади казеозного некроза на 6,31%, средний периметр казеозного некроза изменялся незначительно. Отмечалась тенденция к уменьшению средней площади фокусов специфического воспаления на 7,58% и среднего периметра на 23,62%. В клеточном составе отмечалась тенденция к увеличению доли макрофагов на 2,9%, лимфоцитов на 1,2%, нейтрофилов на 0,61%, уменьшалась доля клеток Пирогова-Лангханса на 1,35%, фибробластов на 3,36% (табл. 14, 15).

При сравнении группы 2 подгруппы 2 (ко-инфекция ВИЧ/ТБ, количество CD4+- лимфоцитов в диапазоне от 100 до 200 клеток/мкл без АРВТ) и группы 1 (моно-инфекция ТБ), средних площадей и периметров казеозного некроза, достоверных различий не выявлено ($p>0,05$). Отмечалась тенденция к увеличению средней площади казеозного некроза на 25,99%, и среднего периметра на 37,18%. Достоверно ($p<0,001$) уменьшалась средняя площадь фокусов специфического воспаления на 7,58% и отмечалась тенденция к уменьшению среднего периметра на 23,62% ($p=0,052$). В клеточном составе отмечалась тенденция к увеличению доли макрофагов на 12,13%, нейтрофилов на 0,52%, уменьшалась доля клеток Пирогова-Лангханса на 2,02%, лимфоцитов на 3,5%, фибробластов на 7,13 % (табл. 14, 15).

При сравнении группы 2 подгруппы 3 (ко-инфекция ВИЧ/ТБ, количество CD4+- лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, без АРВТ) и группы 1 (моно-инфекция ТБ) достоверно ($p<0,001$) в 3,45 раза увеличивалась средняя площадь и в 2,09 раз периметр казеозного некроза, а также достоверно ($p<0,001$) в 10,08 раз снижалась средняя площадь фокусов воспаления и в 2,69 раз средний периметр фокусов специфического воспаления ($p<0,001$). В клеточном составе отмечалась тенденция к увеличению доли макрофагов на 17,7%, уменьшалась доля клеток Пирогова-Лангханса на 2,2%, лимфоцитов на 5,94%, нейтрофилов на 0,08%, фибробластов на 9,49% (табл. 14, 15).

При сравнении в группе 2 подгруппы 4 (ко-инфекция ВИЧ/ТБ, хронический алкоголизм) и подгруппы 3, достоверно ($p<0,001$) в 2,12 раз отмечалось уменьшение средней площади казеозного некроза, а средний периметр имел тенденцию к уменьшению ($p>0,05$) на 22,01%. Кроме того, в исследуемой подгруппе отмечались более высокие морфометрические параметры средней площади фокусов специфического воспаления, которые увеличились в 5,17 раз ($p<0,001$) и среднего периметра которые выросли в 2,17 раз ($p<0,001$). В клеточном составе отмечалась тенденция к уменьшению доли макрофагов на 11,61%, клеток Пирогова-Лангханса на 1,31%,

фибробластов на 0,93%, была больше доля лимфоцитов на 6,44%, нейтрофилов на 7,41% (табл. 14, 15).

По-видимому, вышеуказанные клинико-морфологические особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных связаны с медико-социальным статусом пациентов, страдавших на протяжении ряда лет психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением алкоголя, что способствовало их социальной дезадаптации. В пользу данной гипотезы говорит и тот факт, что в исследуемой группе туберкулёз был выявлен задолго до ВИЧ-инфекции в 86% случаев.

Таким образом, во 2 группе подгруппе 4 (ко-инфекция ВИЧ-туберкулез на фоне хронической алкогольной зависимости) преобладали выраженные деструктивные изменения в легких с наличием застарелых полостей деструкции в сочетании с вновь образованными. Микроскопически в очагах продуктивного воспаления обнаруживалась более выраженная лимфоидная инфильтрация, что, по-видимому, связано с гиперсенсебилизацией в туберкулёзных очагах, однако отсутствие при этом значимых изменений медиан площадей фокусов казеозного некроза по сравнению 3 подгруппой, по-видимому, связано с высокой частотой кавернозных форм туберкулеза и количества очагов деструкции в 4 подгруппе со значительным содержанием микобактерий туберкулёза в очагах казеозного некроза и полостях распада [238]. Выраженное достоверное снижение ширины фокусов специфического воспаления в 2,12 раза в группе 4 может быть связано со снижением содержания макрофагов в клеточном инфильтрате в фокусах продуктивного воспаления, а также изменением скорости возникновения необратимых повреждений и реакций клеточного иммунитета.

При сравнении в группе 2 подгруппы 5 с подгруппой 3 отмечалась тенденция к увеличению площади казеозного некроза на 21,63% ($p>0,05$), уменьшение среднего периметра казеозного некроза на 17,53% ($p>0,05$). Кроме того выявлены недостоверные различия в средней площади фокусов специфического воспаления, которая была на 24,43% больше и в среднем

периметре фокусов воспаления, который превышал размеры в 2,19 раза. В клеточном инфильтрате отмечалась тенденция к увеличению доли макрофагов на 52,2%, нейтрофилов на 4,1%, уменьшалась доля лимфоцитов на 51,83%, практически не выявлялись клетки Пирогова-Лангханса и фибробласты (табл. 14, 15).

Таким образом, в группе 2 подгруппа 5 (ВИЧ/туберкулез на фоне инъекционной героиновой наркомании) преобладали генерализованные формы туберкулёза. В клеточном составе инфильтрата отмечено снижение доли лимфоцитов, увеличение процентного количества макрофагов с практически полным исчезновением гигантских многоядерных клеток и фибробластов. При морфометрическом исследовании в фокусах специфического воспаления наблюдалось значимое увеличение площади казеозного некроза и уменьшение продуктивной воспалительной реакции по сравнению с группой 2 подгруппой 3. Явления патоморфоза, изменение характера специфического воспаления при ко-инфекции ВИЧ/туберкулезе на фоне инъекционной героиновой наркомании можно объяснить развитием системного и местного иммунодефицита, снижением гиперчувствительности замедленного типа и продуктивной воспалительной реакции, направленной, в том числе и на отграничение туберкулезного инфекционного процесса [54, 59, 345].

При сравнении в группе 2 подгруппы 6 с подгруппой 3 отмечалась тенденция к увеличению средней площади казеозного некроза на 8,27%, а также среднего периметра на 9,27%. Кроме того достоверно увеличивалась средняя площадь фокусов специфического воспаления в 2,30 раза ($p<0,05$), средний периметр также имел тенденцию к возрастанию, но без статистической достоверности. В клеточном инфильтрате отмечалась тенденция к увеличению доли макрофагов на 31,1%, нейтрофилов на 0,23%, доля лимфоцитов была меньше на 26,86%, практически не выявлялись клетки Пирогова-Лангханса и фибробласты (табл. 14, 15).

Достоверное увеличение средней площади фокусов специфического воспаления в подгруппе 6 по сравнению с подгруппой 3 может свидетельствовать о восстановлении иммунокомпетентных клеток при приёме АРВТ, а с другой стороны наблюдаемая тенденция к увеличению средней площади казеозного некроза, говорит о прогрессии туберкулёза, что наблюдается на фоне начала успешной антиретровирусной терапии при воспалительном синдроме восстановления иммунной системы [103, 122, 251, 372].

Особенностью продуктивного воспаления, вызванного m. tuberculosis, у ВИЧ-инфицированных лиц, является снижение количества лимфоцитов, макрофагов, эпителиодных клеток, гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса в гранулемах. При сочетании ко-инфекции ВИЧ/туберкулез с наркотической или алкогольной зависимостью было выявлено уменьшение площади зон клеточного инфильтрата в участках специфического продуктивного воспаления, сочетавшегося с увеличением площади фокусов казеозного некроза у лиц с наркотической зависимостью и преобладанием выраженных деструктивных изменений у умерших с хронической алкогольной зависимостью. Достоверное увеличение средней площади фокусов специфического воспаления в подгруппе 6 по сравнению с подгруппой 3 может свидетельствовать о восстановлении иммунокомпетентных клеток при приёме АРВТ.

Примечание к морфометрическим данным в таблицах:
***-p<0,05 по отношению к группе 1;**
****-p<0,01 по отношению к группе 1;**
*****-p<0,001 по отношению к группе 1;**
#-p<0,05 по отношению к группе 2 подгруппа 3;
##-p<0,01 по отношению к группе 2 подгруппа 3;
###-p<0,001 по отношению к группе 2 подгруппа 3.

Таблица № 14.

Доля клеток в % при специфическом продуктивном воспалении при моно-инфекции туберкулёз и при ВИЧ/ТБ ко-инфекции

Тип клеток	Моно-инфекция туберкулёз (1 группа)	Ко-инфекция ВИЧ/туберкулёз (2 группа)					
		подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	подгруппа 4	подгруппа 5	подгруппа 6
Макрофаги	19,42±2,6 %	22,32±2,44 %	31,55±1,96 %	37,13±2,25 %	25,52±1,81 %	89,33±5,21 %	68,22±1,73%
Пирогова-Лангханса	4,63±0,33 %	3,28±0,31 %	2,61±0,44 %	2,43±0,11 %	1,12±0,21 %		
Лимфоциты	63,21±4,72 %	64,41±3,73 %	59,71±3,37 %	57,27±3,66 %	63,71±4,42 %	5,44±1,32 %	30,42±2,15%
Нейтрофильные лейкоциты	1,21±0,11 %	1,82±0,23 %	1,73±0,34 %	1,13±0,12%	8,54±0,53%	5,23±1,22 %	1,36±0,24 %
Фибробласты	11,53±1,9 %	8,17±1,2 %	4,40±0,5 %	2,04±0,64 %	1,11±0,62 %		

Таблица № 15.

Морфометрические параметры при специфическом продуктивном воспалении при моно-инфекции туберкулёз и при ВИЧ/ТБ ко-инфекции

Морфометрические параметры	Моно-инфекция туберкулёз (1 группа)	Ко-инфекция ВИЧ/туберкулёз (2 группа)					
		подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	подгруппа 4	подгруппа 5	подгруппа 6
Средняя площадь казеозного некроза мкм^2	326802,98 ±27914,67	348818,10 ±27004,38	441569,46 ±98292,98	1126506,06 ±133162,99 ***	530908,35 ±140871,71 ###	1437511,13 ±338231,20	1228093,16 ±180702,68
Средний периметр казеозного некроза мкм	2783,49 ±241,19	2764,12 ±291,57	4430,62 ±780,87	5819,61 ±1204,35 ***	4538,71 ±812,81	4799,38 ±518,87	6414,39 ±1113,84
Средняя площадь фокусов специфического воспаления мкм^2	259363,45 ±10372,88	239698,17 ±25913,66	147334,21 ±22461,65 ***	25718,88 ±4371,59 ***	133008,85 ±7016,74 ###	34032,14 ±8737,71	59083,31 ±9268,80 #
Средний периметр фокусов специфического воспаления мкм	2895,75 ±301,22	2211,79 ±203,60	1893,44 ±378,08 p=0,052	1075,56 ±173,97 ***	2332,55 ±420,78 ###	2358,32 ±588,64	1364,85 ±166,62

5 Результаты иммуногистохимического исследования легких и лимфатических узлов при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз

5.1 Особенности экспрессии иммуногистохимического маркера CD34 в легких при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз

При иммуногистохимическом исследовании в группе 2 (ВИЧ/ТБ) отмечалась выраженная экспрессия (3 балла) CD34-позитивного имммунореактивного материала (ИРМ) в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла в стенках формирующихся каверн, а также единичные вкрапления ИРМ среди некротических масс (рис. 23, 24). В периферических отделах гранулём, в зонах инфильтрации легочной ткани и в участках воспаления со зрелыми гранулёмами, расположенными субплеврально, обнаруживались сосуды с умеренно выраженной экспрессией CD34 (2 балла), такая же по выраженности реакция выявлялась в стенке капилляров. В периферических участках казеозного некроза также отмечалась умеренно выраженная очаговая цитоплазматическая экспрессия CD34 (2 балла) в погибающих эндотелиоцитах стенок поврежденных альвеол. Эндотелиальные клетки выглядели в виде островков отделенных друг от друга некротизированными эпителиодными и соединительнотканными клетками. В участках инфильтрации при казеозной пневмонии и диссеминированном туберкулезе обнаруживалось большее количество расширенных капилляров с CD34-позитивными эндотелиоцитами в зоне перифокального воспаления по сравнению с группой 1 (моно-инфекция ТБ) (рис. 24). При этом уровень экспрессии ИРМ во 2 группе оценивался как умеренный (2 балла).

С одной стороны, обнаруженная экспрессия CD34-позитивного ИРМ свидетельствует о наличии кровеносных сосудов в стенке каверны и степени её васкуляризации, с другой стороны - о пневмониогенном механизме формирования каверны, поскольку в казеозных некротических массах помимо погибших клеток гистиоцитарно-лимфоидного ряда встречаются единичные вкрапления CD34-позитивного ИРМ, т.е. остатков эндотелия

межальвеолярных перегородок. Учитывая, что роль пневмониогенного механизма в процессе формирования каверны при туберкулезе рассматривается в качестве основного [222], результаты нашего исследования подтверждают значение данного механизма в морфогенезе каверны при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез.

Усиленная экспрессия биомаркера CD34 в инфильтративно-пневмоническом фокусе у умерших с ВИЧ/ТБ может служить признаком выраженных репаративных процессов с интенсивной пролиферацией эндотелиоцитов, которые несут на себе маркер зрелых CD34-позитивных клеток и участвуют в реваскуляризации [358]. В свою очередь, образованная при казеозном некрозе тонкостенная полость распада легочной ткани на фоне гиперваскуляризации может служить источником гематогенной диссеминации микобактерий туберкулёза в другие органы, а прорыв в бронх приведет к бронхиогенному распространению на соседние участки легких с прогрессией заболевания [125]. С другой стороны, меньшее количество CD34-позитивных эндотелиоцитов при моно-инфекции ТБ может свидетельствовать о большей выраженности деструктивных изменений в эндотелии капилляров за счет большей выраженности реакций гиперчувствительности [83]. Кроме того в экспериментах на животных при туберкулёзе на начальных этапах формирования гранулёмы показано усиление продукции эндотелиального фактора VEGF с разрастанием сосудов, что необходимо для качественного хемотаксиса компетентных клеток в очаг воспаления [240].

В стенках альвеол отмечалась выраженная экспрессия (3 балла) CD34-позитивного ИРМ в эндотелии капилляров. В сосудах венозного русла отмечалась преимущественно слабая экспрессия CD34+ иммунореактивного материала в сохранных эндотелиоцитах (1-2 балла), участки неравномерной экспрессии в сохранных эндотелиоцитах (рис. 25). В части крупных сосудов отмечалось отсутствие иммунореактивного материала (0 баллов). Выше представленные изменения свидетельствуют о гетерогенности изменений

иммунофенотипа эндотелия кровеносных сосудов легких при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, повреждении сосудов кровеносного русла, а, следовательно, нарушении трофики различных участков легких, развитии гипоксии, что, в свою очередь, может способствовать формированию более выраженной деструкции ткани, нарушению фармакокинетики лекарственных средств [59,99] с дальнейшим нарастанием местного иммунодефицита и прогрессированием ко-инфекции ВИЧ/ТБ.

Данные морфометрического исследовании экспрессии биомаркера CD34 в группе 1 в легких умерших при моно-инфекции ТБ отражены в таблице (табл. 16).

При морфометрическом исследовании экспрессии биомаркера CD34 в легких умерших при ко-инфекции ВИЧ/ТБ в группе 2 подгруппе 3 (табл. 17), отмечено достоверное увеличение значений относительной площади на 5,74 % ($p<0,05$) и 1,49 % ($p<0,05$) и интенсивности окрашивания иммунопозитивных областей на 72,82 % ($p<0,05$) и 31,08 % ($p<0,05$) при ко-инфекции ВИЧ/ТБ по сравнению с моно-инфекцией как в фокусе воспаления (диагр. 6), так и в участках без воспалительной реакции что, по-видимому, свидетельствует о большей степени васкуляризации сравниваемых областей и может быть связано с вовлечением в процесс специфического воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ областей с более выраженной васкуляризацией, что способствует выживанию M. Tuberculosis и диссеминации микобактерий [79].

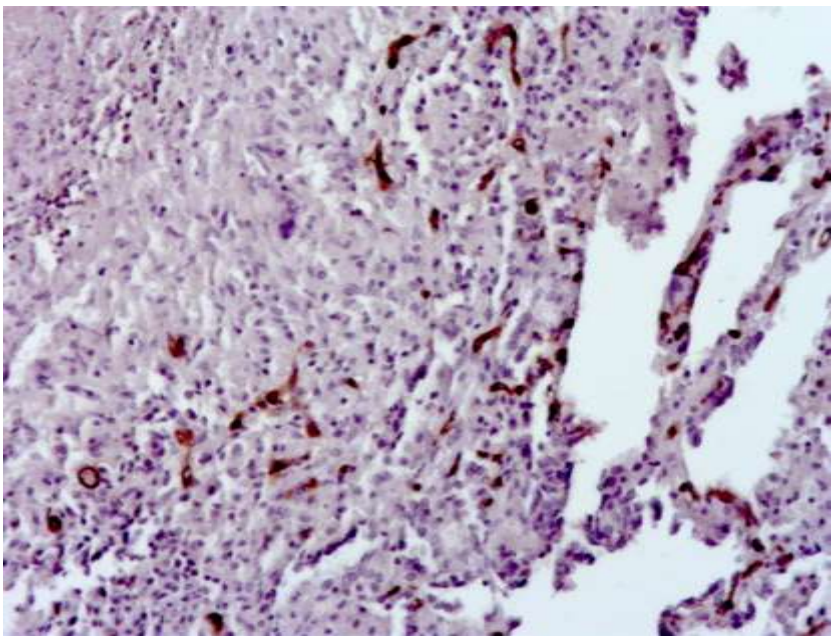


Рис. 23. Диссеминированный туберкулёз легких, правое лёгкое, группа 1. Умерший У., 38 лет. Экспрессия ИРМ в эндотелии капилляров. ПАП-метод с антителами к CD34, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

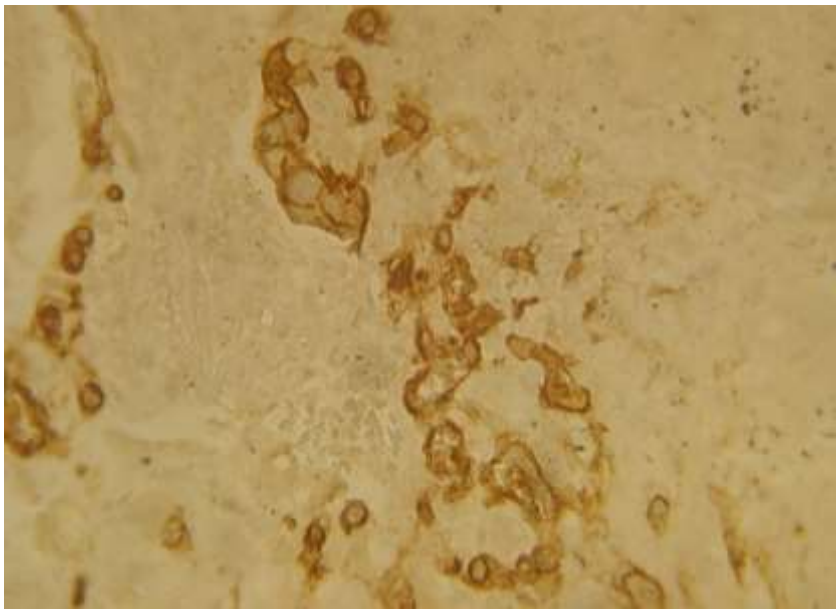


Рис. 24. Диссеминированный туберкулёз легких, правое лёгкое. ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, группа 2. Умерший У., 38 лет. Выраженная экспрессия ИРМ в эндотелии капилляров в стенке формирующейся каверны. ПАП-метод с антителами к CD34, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

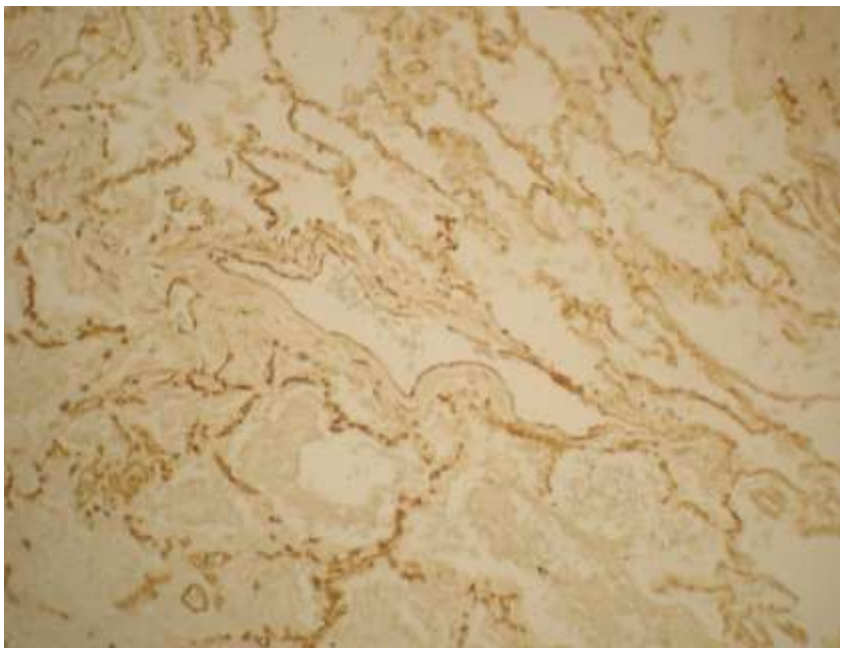


Рис. 25. Диссеминированный туберкулёз легких, левое лёгкое. ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2. Умерший С., 35 лет. Снижение выраженности экспрессии ИРМ в эндотелии сосудов венозного русла, участки неравномерной экспрессии в сохранных эндотелиоцитах в эндотелии капилляров в стенке формирующейся каверны.

ПАП-метод с антителами к CD34, докраска гематоксилином. Ув. Х100.

Таблица № 16.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD34+ в легких умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1).

Моно-инфекция ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,51 ±0,06	2,07 ±0,10	3,66 ±0,53	70,04 ±0,51
в фокусе воспаления			
0,43 ±0,02	1,98 ±0,06	1,49 ± 0,44	76,58 ±0,29

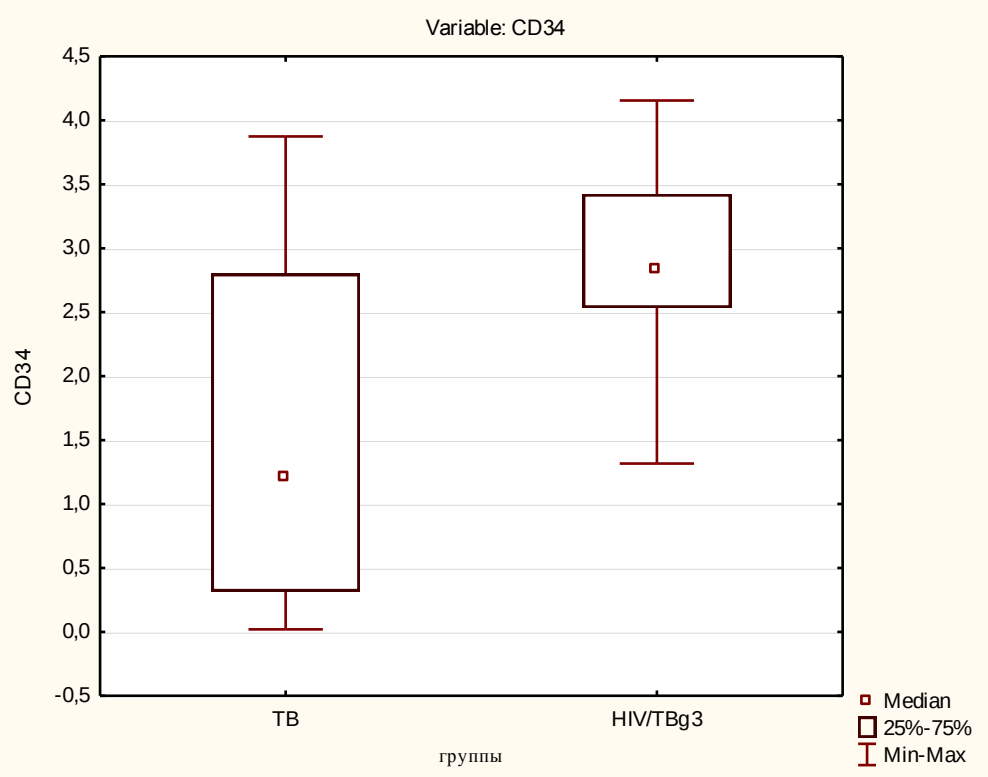
Таблица № 17.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD34+ в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 3).

ко-инфекция ВИЧ/ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,64 ±0,13	2,06 ±0,21	9,41 ±1,3*	121,04 ±0,34*
в фокусе воспаления			
0,58 ±0,11	1,89 ±0,19	2,92 ±0,54*	100,38 ±0,72*

Диаграмма № 6.

Значимые значения интнтервалов относительной площади эспрессии CD34 в очагах воспаления при моноинфекции ТБ группа 1 и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 3 при сравнении с использованием критерия Манна-Уитни



При морфометрическом исследовании экспрессии биомаркера CD34 в легких умерших при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, подгруппа 4 (лица с хронической алкогольной зависимостью) (табл. 18), отмечались достоверное снижение

значений относительной площади на 2,06 % (p<0,05) и 1,1 % (p<0,05) и интенсивности окрашивания на 11,04 % (p<0,05) и 15,39 % (p<0,05) (диагр. 7), иммунопозитивных областей в легких умерших по сравнению с умершими группы 2, подгруппы 3 (ко-инфекция ВИЧ/ТБ, лица без аддикций), что было наиболее выражено в фокусах воспаления, в участках без воспалительной реакции отмечено менее выраженное уменьшение значений данных морфометрических параметров, что, по-видимому, свидетельствует о меньшей степени васкуляризации сравниваемых областей и может быть связано с выраженными деструктивными и дистрофическими изменениями, возникающими в сосудах, явлениями фиброза в различных органах, в т.ч. в легких, у больных с хроническим алкоголизмом [61,62]. Кроме того, у подобного контингента больных сравнительно часто наблюдается недостаточное лечение в стационаре, из-за досрочной выписки за нарушение режима, а также возникающих токсических побочных реакций.

Таблица № 18.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD34+в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2, подгруппа 4).

ко-инфекция ВИЧ/ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,43 ±0,19	1,76 ±0,32	7,35 ±1,53#	107,68 ±0,53#
в фокусе воспаления			
0,32 ±0,14*	1,26 ±0,17#	1,82 ±0,38#	84,93 ±0,92#

При морфометрическом исследовании экспрессии биомаркера CD34 в легких умерших при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, подгруппа 5 (лица с хронической наркотической зависимостью) (табл.19) (дигр.8), отмечались достоверное снижение значений относительной площади на 1,2 % (p<0,05) и 0,99 %

(p<0,05) и интенсивности окрашивания на 5,62 % (p<0,05) и 9,63 % (p<0,05) иммунопозитивных областей в легких умерших при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, по сравнению с умершими группы 2, подгруппы 3 (ко-инфекция ВИЧ/ТБ, лица без аддикций), как в фокусе воспаления, так и в участках без воспалительной реакции, что также свидетельствует о меньшей степени васкуляризации сравниваемых областей и, по-видимому, связано со снижением общей реактивности организма, снижением пролиферативной активности эндотелия и поражением сосудов у лиц с хронической инъекционной наркотической зависимостью [359]. Кроме того, отмеченные нейропатические эффекты героина, включающие ишемические и гипоксические виды повреждения нейронов головного мозга с угнетением дыхательной функции [325], могут способствовать уменьшению васкуляризации различных областей.

Диаграмма № 7.
Значимые значения интнтервалов относительной площади эспрессии CD34 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа2 подгруппа 4 и подгруппа 3 при сравнении с использованием критерия Манна-Уитни

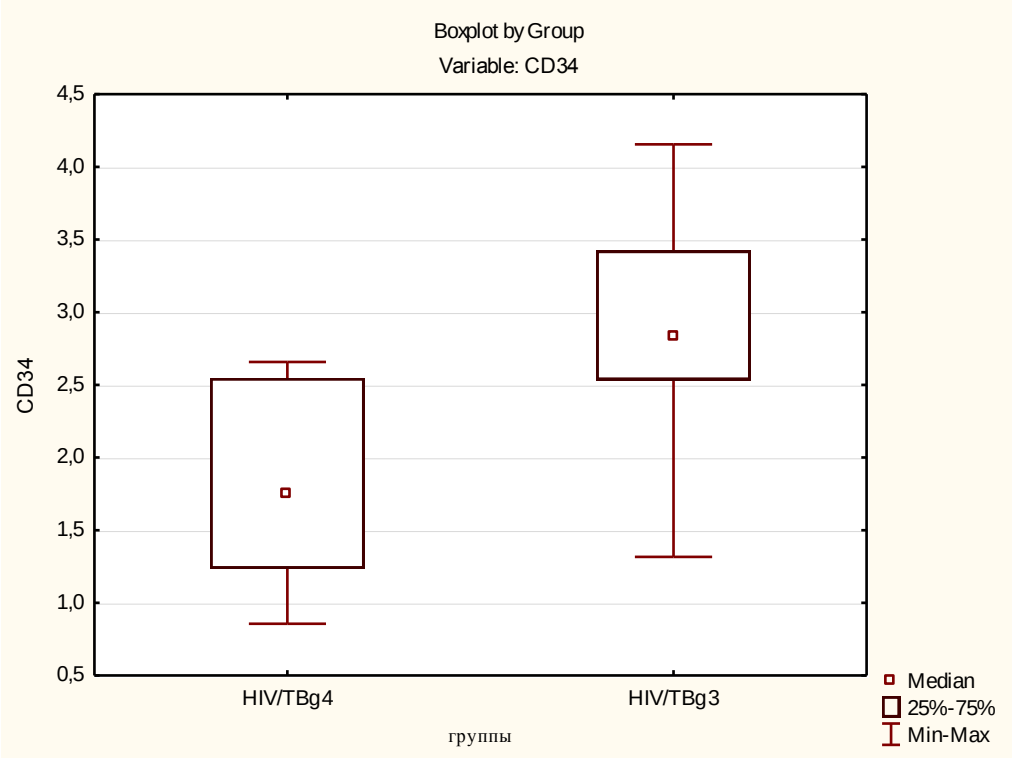


Таблица № 19.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD34 в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2, подгруппа 5, лица).

ко-инфекция ВИЧ/ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,59 ±0,16	1,94 ±0,27	8,21 ±1,4#	114,23 ±0,49#
в фокусе воспаления			
0,41 ±0,09	1,34 ±0,12	1,93 ±0,41#	90,71 ±0,97#

При морфометрическом исследовании экспрессии биомаркера CD34 в легких умерших при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с АРВТ (группа 2, подгруппа 6) (табл. 20), отмечалась тенденция увеличения значений относительной площади и интенсивности окрашивания иммунопозитивных областей при ко-инфекции ВИЧ/ТБ по сравнению с моно-инфекцией (диагр. 9) как в фокусе воспаления, так и в участках без воспалительной реакции, что, по-видимому, свидетельствует о большей степени васкуляризации сравниваемых областей, и может быть связано с гиперактивацией ангиогенеза в результате сложного взаимодействия различных вирусных и клеточных про-ангиогенных и воспалительных факторов [265], вовлечением в процесс специфического воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ более васкуляризованных участков, а также с диссеминацией микобактерий.

При проведении статистического исследования ANOVA с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса при ранговом дисперсионном анализе (диагр. 10) получены значимые суммарные различия (p=0,051) в группах 1 и 2 подгруппах 3,4,5,6 при оценке относительной площади

экспрессии биомаркера CD34 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ (диагр. 17).

Диаграмма № 8.

Значимые значения интнтервалов относительной площади эспрессии CD34 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 5 и подгруппа 3 при сравнении с использованием критерия Манна-Уитни

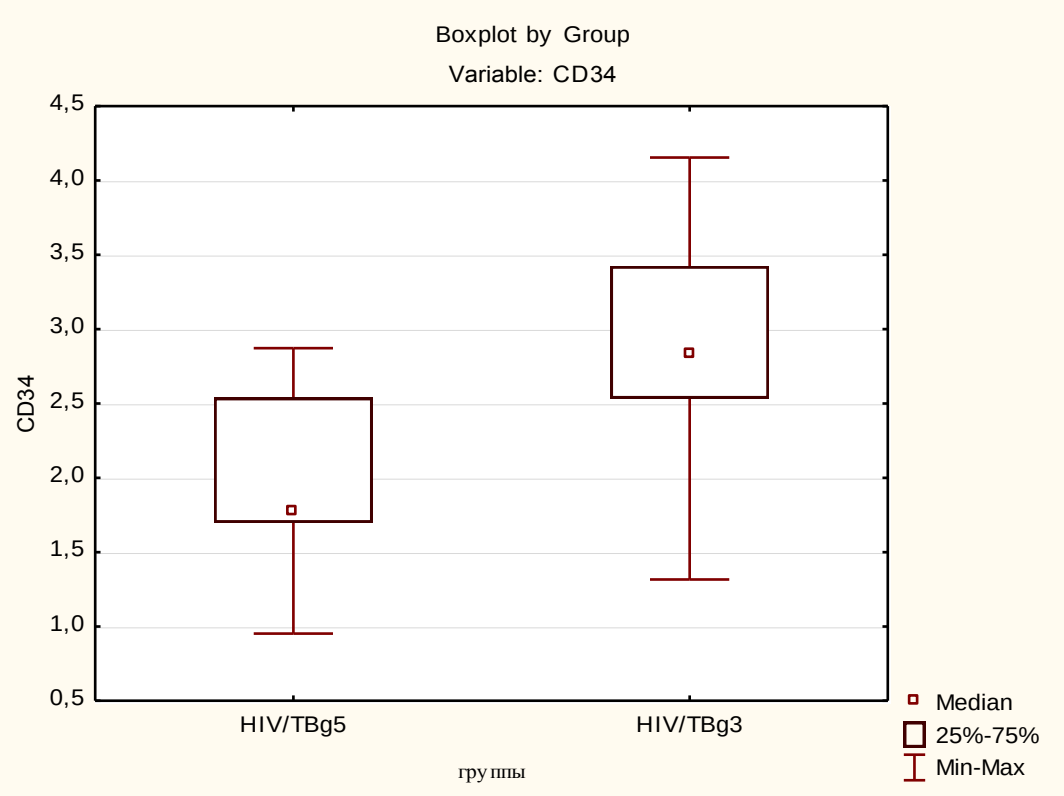


Таблица № 20.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD34+ в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2, подгруппа 6).

ко-инфекция ВИЧ/ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,68 ±0,15	2,12 ±0,18	9,14 ±1,24	118,21 ±0,29
в фокусе воспаления			
0,53 ±0,14	1,82 ±0,17	2,86 ±0,51	97,85 ±0,81

Диаграмма № 9.

Значения интнтервалов относительной площади эспрессии CD34 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 6 и подгруппа 3 при сравнении с использованием критерия Манна-Уитни

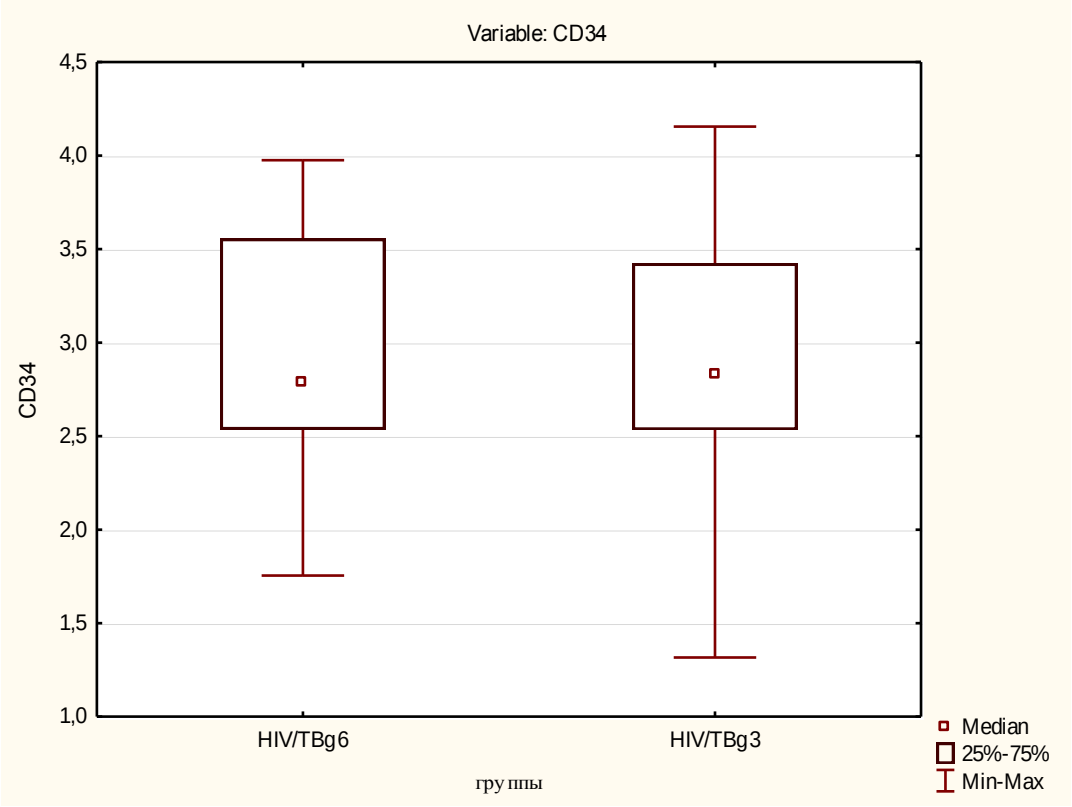
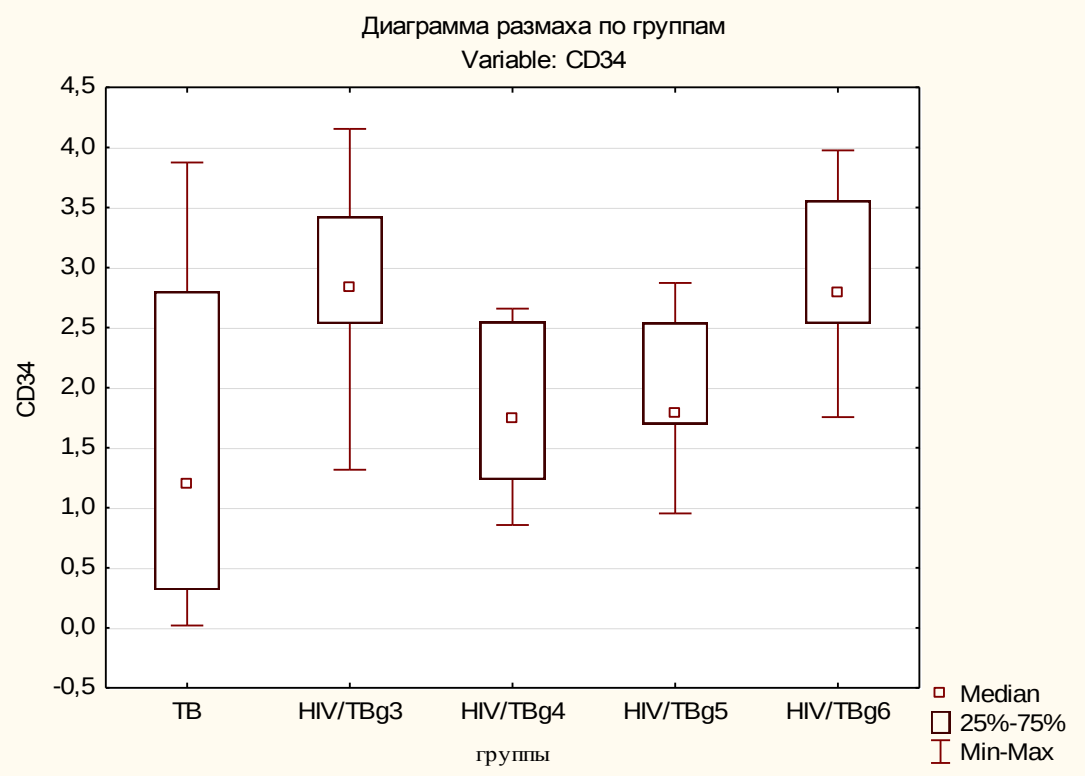


Диаграмма № 10.

Размах значений интнтервалов относительной площади эспрессии CD34 в очагах воспаления при моноинфекции ТБ и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса



При этом наиболее выраженное влияние фактора отмечено в группе 2 подгруппе 3 с суммой рангов=353 и в группе 2 подгруппе 6, сумма рангов =349, в подгруппе 5 сумма рангов=213, в подгруппе 4 сумма рангов=186 и наименьшая сумма рангов=174 в группе 1 при моно-инфекции туберкулёз. При проведении медианного теста получены достоверные различия (p=0,0174) общая медиана составила = 2,49496, χ^2 = 12,0, df=4.

Таким образом, структурные изменения эндотелия играют значимую роль в патоморфогенезе ко-инфекции ВИЧ/ТБ. При исследовании аутопсийного материала легких лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом, выявлена различная выраженность экспрессии биомаркера CD34, которая носила резко выраженный характер в стенках формирующихся каверн, что может говорить о степени васкуляризации в патологическом субстрате, морфогенезе каверны, а также служить морфологически-диагностическим признаком прогрессии туберкулёза при ВИЧ-инфекции. Выявленная мозаичность распределения иммунореактивного материала или его отсутствие при иммуногистохимическом изучении биомаркера CD34 в очагах продуктивного воспаления (преимущественно, в виде незрелых эпителиоидно-клеточных гранулем) свидетельствует о гетерогенности изменений иммунофенотипа эндотелия кровеносных сосудов легких и доминировании пневмониогенного механизма в морфогенезе каверн при ВИЧ/ТБ ко-инфекции.

5.2 Морфологическая характеристика воспаления при ВИЧ-ассоциированном туберкулёзе легких с учетом экспрессии миелопероксидазы

При изучении материала легких с использованием антител к МПО в группе больных ВИЧ-инфекцией, умерших от ТБ, в большинстве случаев обнаружена выраженная степень экспрессии иммунореактивного материала (ИРМ) в макрофагах и гранулоцитах в фокусах продуктивного воспаления (рис. 26). В группе умерших от моно-инфекции ТБ в гранулемах в меньшем количестве встречаются макрофаги небольших размеров с умеренной и

выраженной степенью цитоплазматической экспрессии ИРМ (рис. 27). В стенках и просветах альвеол также обнаружено увеличение содержания альвеолярных макрофагов и гранулоцитов с экспрессией ИРМ в группе больных ВИЧ/ТБ ко-инфекцией по сравнению с моно-инфекцией ТБ (рис. 28, 29).

Экспрессия ИРМ наблюдалась не только в сохранных, но и в разрушенных клетках в фокусах некроза, что, на наш взгляд, подтверждает гипотезу о массовой гибели незрелых макрофагов с недостатком факторов дифференцировки, а также гранулоцитов на поздних стадиях болезни, вызванной ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции ТБ. Поскольку при выраженном иммунодефиците количество CD4+ лимфоцитов резко снижается, то реализация механизмов клеточной гибели, по-видимому, в нашем случае отличалась от $CD4^+$, $CD8^+$-индуцированного апоптоза, доминирующего при моно-инфекции ТБ [35, 162, 240].

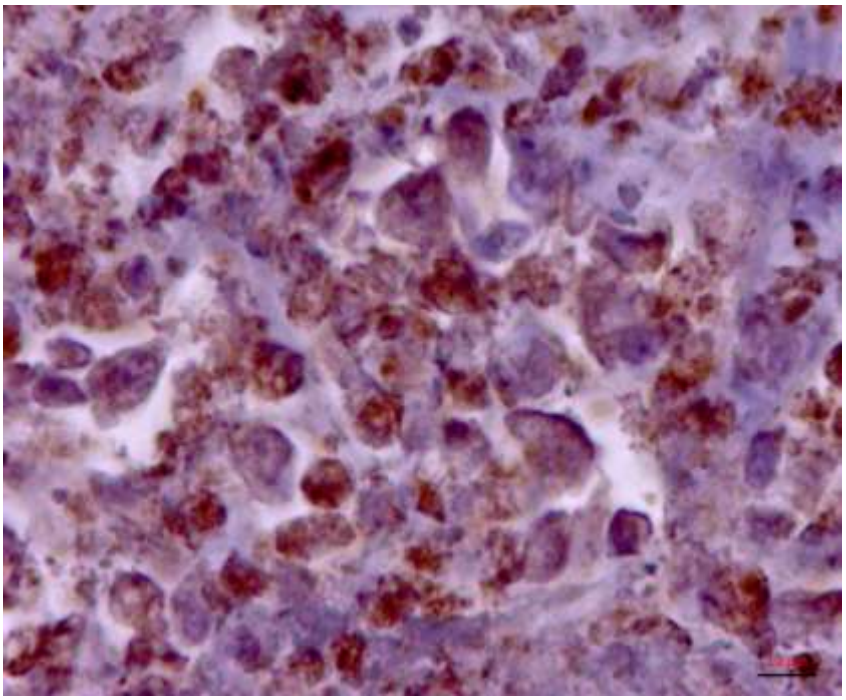


Рис. 26. Генерализованный туберкулёз множественных локализаций: диссеминированный туберкулёз легких, МБТ(+). ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4+- 36 кл/мкл). Средняя доля правого легкого. Умерший К., 28 лет. Цитоплазматическая экспрессия МПО в очаге воспаления.
ПАП-метод с антителами к МПО, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

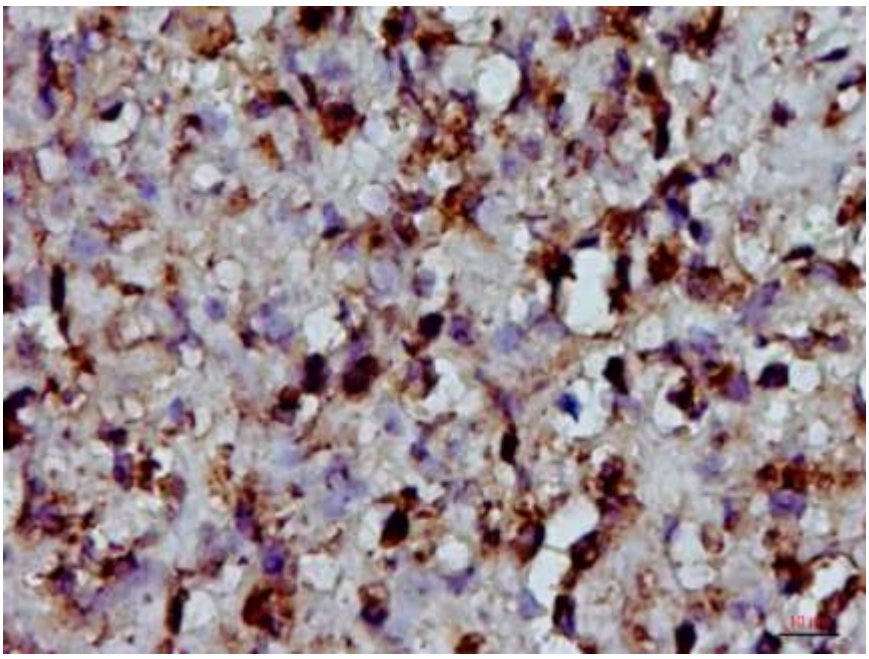


Рис. 27. Левосторонняя казеозная пневмония, МБТ(+). Группа 1. Средняя доля правого легкого. Умершая О., 49 лет. Цитоплазматическая экспрессия МПО в фокусе гранулематозного воспаления.
ПАП-метод с антителами к МПО, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

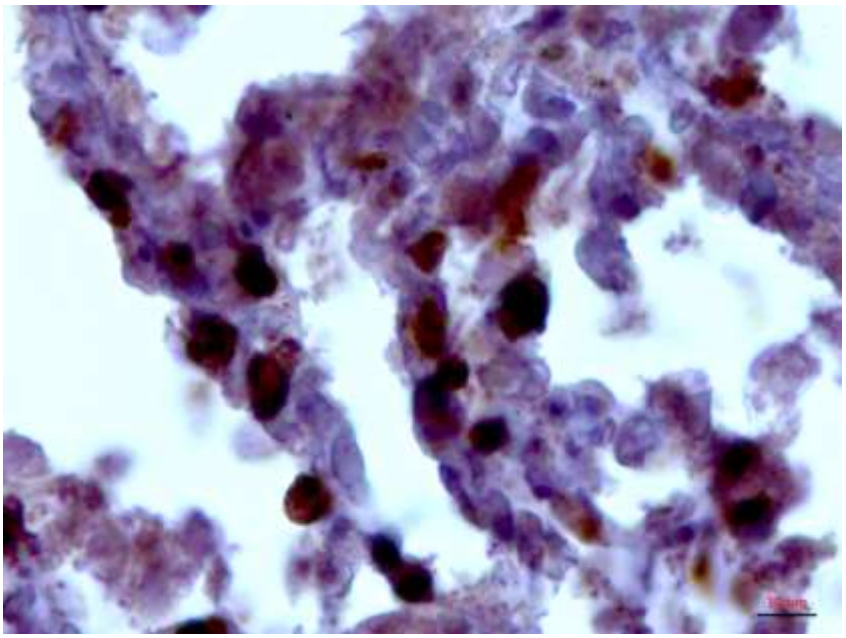


Рис. 28. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в легких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4+ - 19 кл/мкл). Верхняя доля правого легкого. Умерший С., 36 лет. Цитоплазматическая экспрессия МПО в макрофагах и гранулоцитах межальвеолярных перегородок вне зон воспаления.
ПАП-метод с антителами к МПО, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

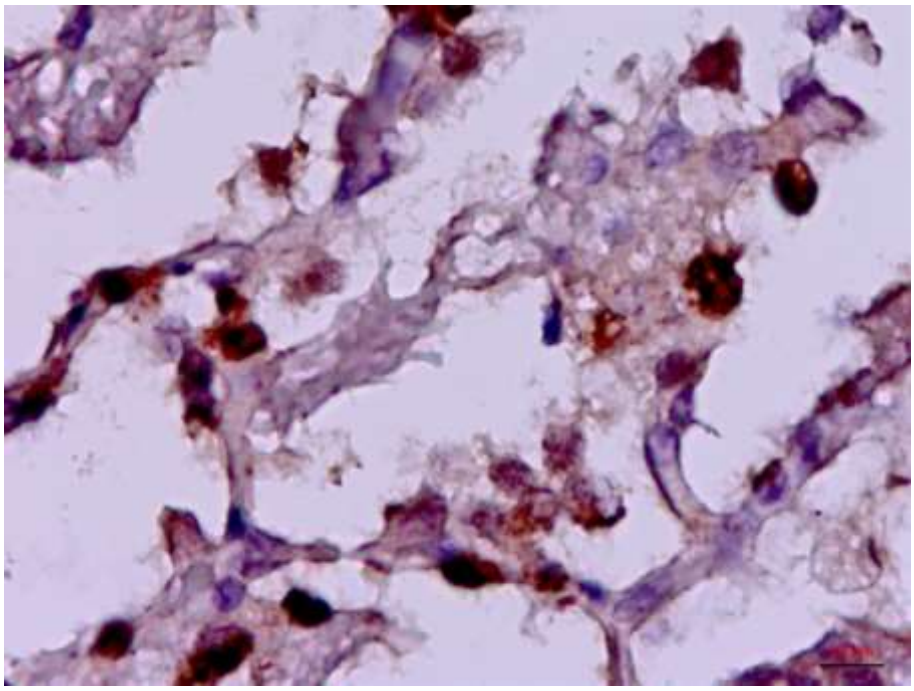


Рис. 29. Диссеминированный туберкулёз легких, МБТ(+). Группа 1. Верхняя доля правого легкого. Умерший Г., 39 лет. Цитоплазматическая экспрессия МПО в макрофагах и гранулоцитах межальвеолярных перегородок вне зон воспаления.
ПАП-метод с антителами к МПО, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

Результаты морфометрического исследования экспрессии миелопероксидазы в легких умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1) представлены в таблице (табл. 21).

Таблица №21.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии миелопероксидазы в легких умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1).

Моно-инфекция ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,37 ±0,07	1,52 ±0,19	3,71 ±0,05	88,00 ±0,43
в фокусе воспаления			
0,13 ±0,01	1,12 ±0,04	13,20 ±0,75	104,40 ±0,42

При морфометрическом исследовании экспрессии миелопероксидазы в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2, подгруппа 3) отмечено, что вне зон продуктивного воспаления относительная площадь иммунопозитивных объектов (макрофагов и гранулоцитов) достоверно увеличивалась в 4,17 раза ($p<0,001$) по сравнению с ТБ (группа 1). Отмечалось также увеличение значений средней интенсивности окрашивания иммунопозитивных объектов (макрофагов и гранулоцитов) в межальвеолярных перегородках ($p<0,001$) в группе ВИЧ/ТБ по сравнению с ТБ на 3,04% (табл. 22) (диагр. 11).

В очагах продуктивного воспаления относительная площадь иммунопозитивных объектов (макрофагов и гранулоцитов) значимо увеличивалась в 1,89 раза ($p<0,001$) в группе ВИЧ/ТБ (группа 2, подгруппа 3) по сравнению с моно-инфекцией ТБ (группа 1). Кроме того, в очагах продуктивного воспаления у больных ВИЧ/ТБ ко-инфекцией обнаружено увеличение средней площади и среднего периметра иммунопозитивных объектов на 45,8 % ($p<0,001$) и на 18,2% ($p<0,01$), соответственно. При этом значимо возрастала и средняя интенсивность окрашивания иммунопозитивных объектов на 16,2 % ($p<0,001$) (макрофагов и гранулоцитов) (табл. 22) (диагр. 11).

Таблица № 22.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии миелопероксидазы в легких умерших при ко-инфекции ВИЧ/ТБ (группа 2, подгруппа 3).

Ко-инфекция ВИЧ/ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,31 ±0,07	1,30 ±0,20	15,47 ±0,72***	90,76 ±0,11
в фокусе воспаления			
0,24 ±0,03***	1,37 ±0,10*	25,02 ±0,37***	124,61 ±0,08*

В группе ВИЧ/ТБ с хронической алкогольной зависимостью (группа 2, подгруппа 4) при морфометрическом исследовании экспрессии миелопероксидазы в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции отмечено что, вне зон продуктивного воспаления отмечались сопоставимые значения относительной площади иммунопозитивных объектов (макрофагов и гранулоцитов) при сравнении с группой ВИЧ/ТБ (группа 2, подгруппа 3). Отмечалась тенденция к снижению значений средней интенсивности окрашивания иммунопозитивных объектов (макрофагов и гранулоцитов) в межальвеолярных перегородках ($p>0,05$) в группе ВИЧ/ТБ в подгруппе 4 по сравнению с подгруппой 3 (табл. 23).

В очагах продуктивного воспаления отмечалось снижение относительной площади иммунопозитивных объектов (макрофагов и гранулоцитов) на 4,9% ($p <0,05$) по сравнению с группой ВИЧ/ТБ (группа 2, подгруппа 3). Кроме того, в очагах продуктивного воспаления у умерших с ВИЧ/ТБ ко-инфекцией обнаружено снижение средней площади и среднего периметра иммунопозитивных объектов на 25,0 % ($p<0,05$) и на 21,2% ($p<0,05$), соответственно. При этом снижалась средняя интенсивность окрашивания иммунопозитивных объектов на 8,7 % ($p<0,05$) в группе ВИЧ/ТБ в подгруппе 4 по сравнению с подгруппой 3 (табл. 23) (диагр. 12).

В группе ВИЧ/ТБ с хронической наркотической зависимостью (группа 2, подгруппа 5) при морфометрическом исследовании экспрессии миелопероксидазы в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции отмечено что, вне зон продуктивного воспаления отмечались сопоставимые значения относительной площади иммунопозитивных объектов (макрофагов и гранулоцитов) с тенденцией к нарастанию при сравнении с группой ВИЧ/ТБ (группа 2, подгруппа 3). Отмечалась тенденция к снижению значений средней интенсивности окрашивания иммунопозитивных объектов (макрофагов и гранулоцитов) в межальвеолярных перегородках ($p>0,05$) в группе ВИЧ/ТБ в подгруппе 5 по сравнению с подгруппой 3 (табл. 24).

Диаграмма № 11.

Значимые значения интнтервалов относительной площади эспрессии МПО в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ группа 1 и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 3 при сравнении с использованием критерия Манна-Уитни

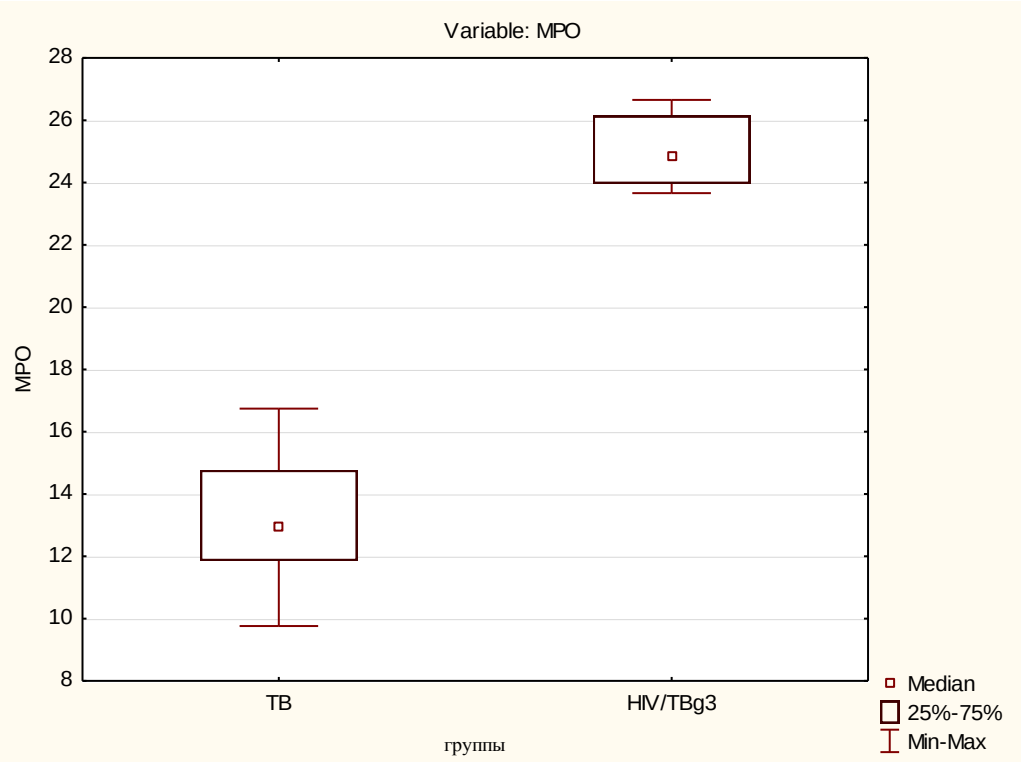


Таблица № 23.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии миелопероксидазы в легких умерших при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с хронической алкогольной зависимостью (группа 2, подгруппа 4).

Ко-инфекция ВИЧ/ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,32 ±0,09	1,33 ±0,27	14,82 ±0,84	90,53 ±0,14
в фокусе воспаления			
0,18 ±0,03#	1,08 ±0,12#	20,11 ±0,45#	113,76 ±0,72#

В очагах продуктивного воспаления отмечалась тенденция к снижению значений относительной площади иммунопозитивных объектов (макрофагов и гранулоцитов) на 2,9%, средней площади и среднего периметра иммунопозитивных объектов на 8,3% и на 9,5%, соответственно, по сравнению с группой ВИЧ/ТБ (группа 2, подгруппа 3). При этом снижалась средняя интенсивность окрашивания иммунопозитивных объектов на 2,3 % ($p<0,05$) в группе ВИЧ/ТБ в подгруппе 5 по сравнению с подгруппой 3 (табл. 24) (диагр. 13).

В группе умерших ВИЧ/ТБ с проводимой антиретровирусной терапией (АРВТ) (группа 2, подгруппа 6) при морфометрическом исследовании экспрессии миелопероксидазы в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции отмечено, что вне зон продуктивного воспаления отмечались сопоставимые значения относительной площади иммунопозитивных объектов (макрофагов и гранулоцитов) при сравнении с группой ВИЧ/ТБ (группа 2, подгруппа 3). Отмечалась тенденция к снижению значений средней интенсивности окрашивания иммунопозитивных объектов (макрофагов и гранулоцитов) в межальвеолярных перегородках ($p>0,05$) в группе ВИЧ/ТБ в подгруппе 6 по сравнению с подгруппой 3 (табл. 25).

В очагах продуктивного воспаления отмечалась тенденция к снижению значений относительной площади иммунопозитивных объектов (макрофагов и гранулоцитов) на 15,5%, средней площади и среднего периметра иммунопозитивных объектов на 12,5 % и на 10,9 %, соответственно, по сравнению с группой ВИЧ/ТБ (группа 2, подгруппа 3). При этом снижалась средняя интенсивность окрашивания иммунопозитивных объектов на 4,8 % ($p<0,05$) в группе ВИЧ/ТБ в подгруппе 6 по сравнению с подгруппой 3 (табл. 25) (диагр. 14).

Диаграмма № 12.

Значимые значения интервалов относительной площади экспрессии МПО в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 4 и подгруппа 3 при сравнении с использованием критерия Манна-Уитни

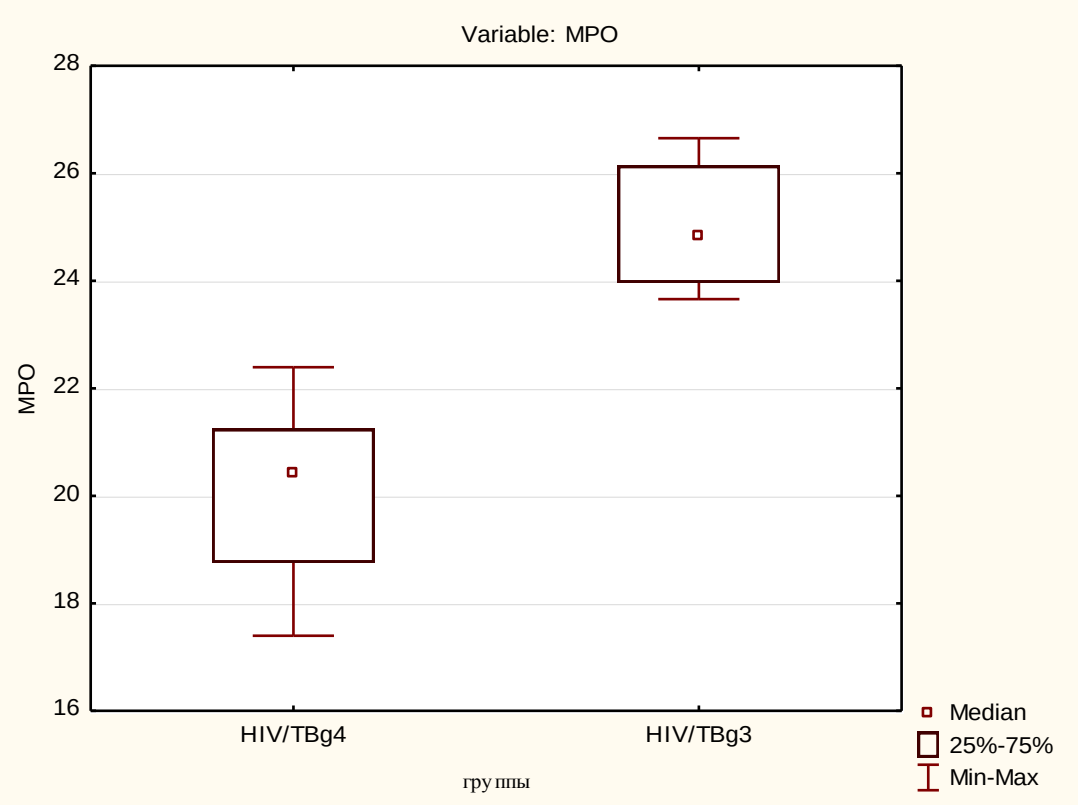


Таблица № 24.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии миелопероксидазы в легких умерших при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с хронической наркотической зависимостью (группа 2, подгруппа 5).

Ко-инфекция ВИЧ/ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,34 ±0,11#	1,35 ±0,34#	16,52 ±0,93	90,72 ±0,18
в фокусе воспаления			
0,22 ±0,04#	1,24 ±0,11#	22,09 ±0,41#	121,78 ±0,53#

Диаграмма №13.

Значимые значения интервалов относительной площади экспрессии МПО в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 5 и подгруппа 3 при сравнении с использованием критерия Манна-Уитни

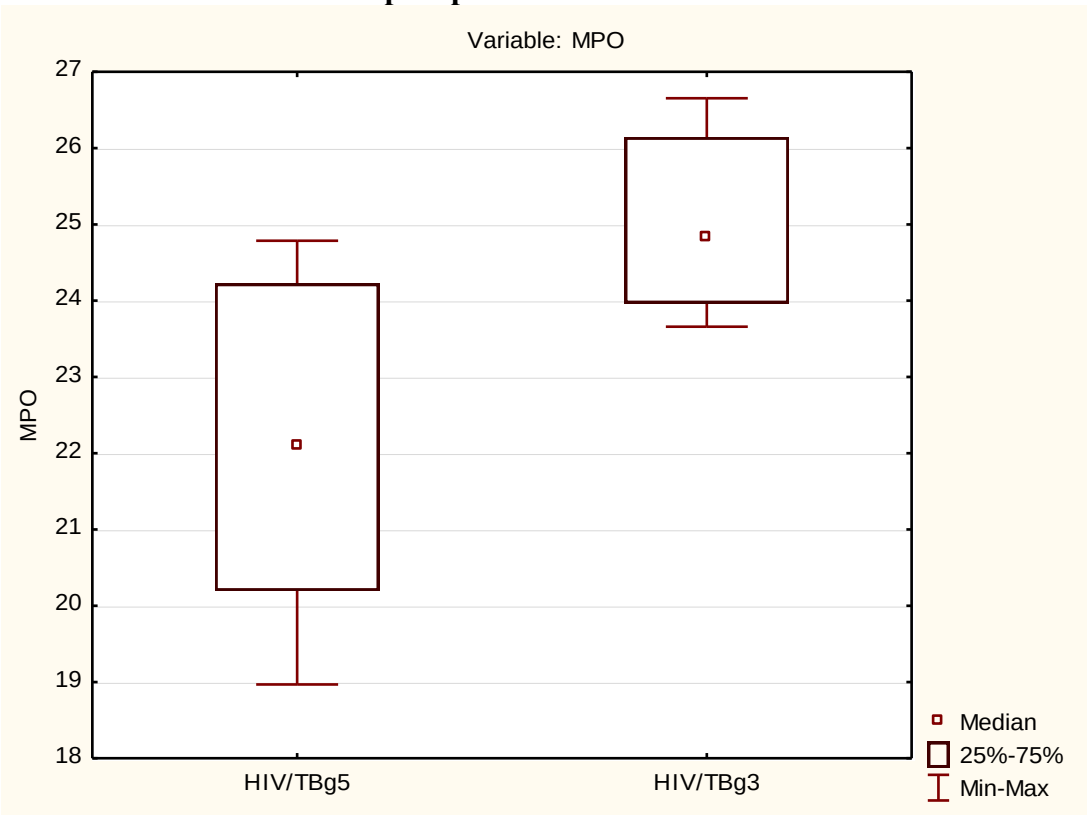


Таблица № 25.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии миелопероксидазы в легких умерших при ко-инфекции ВИЧ/ТБ на фоне АРВТ (группа 2, подгруппа 6).

Ко-инфекция ВИЧ/ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,30 ±0,12#	1,29 ±0,24#	14,93 ±0,82	87,46 ±0,14
в фокусе воспаления			
0,21 ±0,04#	1,22 ±0,12#	21,14 ±0,53#	118,67 ±0,47#

Диаграмма № 14.

Значимые значения интервалов относительной площади экспрессии МПО в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 6 и подгруппа 3 при сравнении с использованием критерия Манна-Уитни

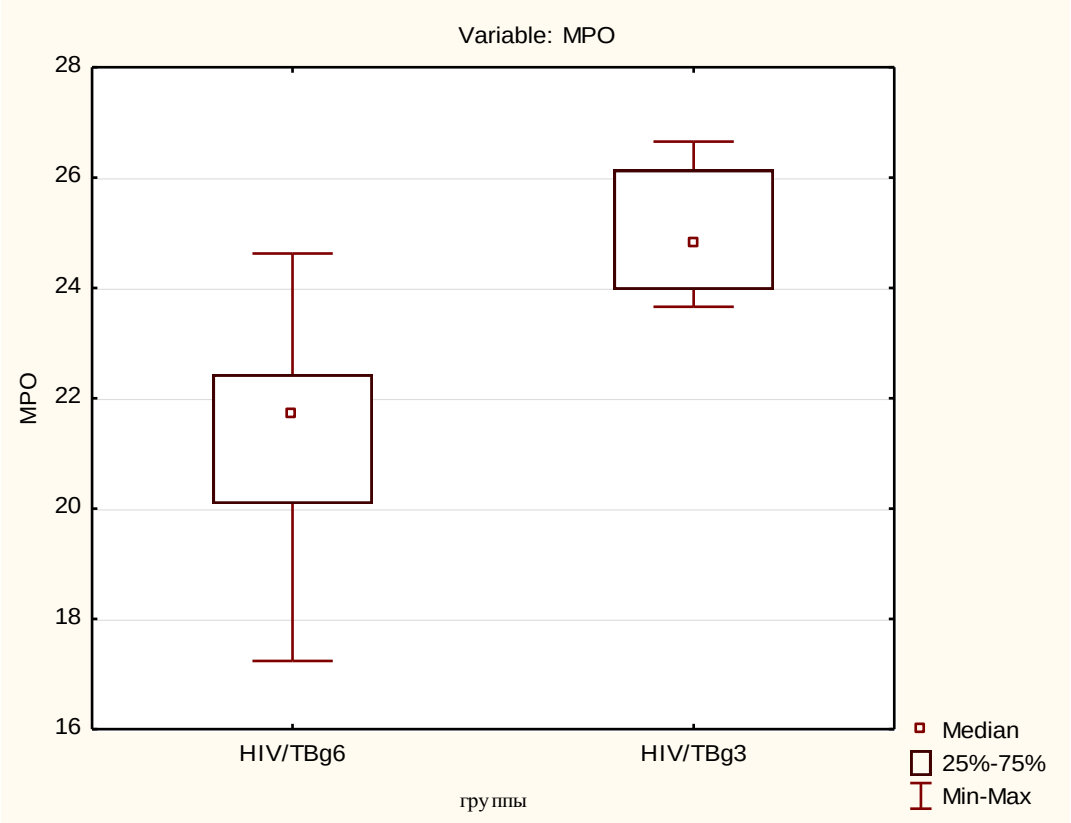
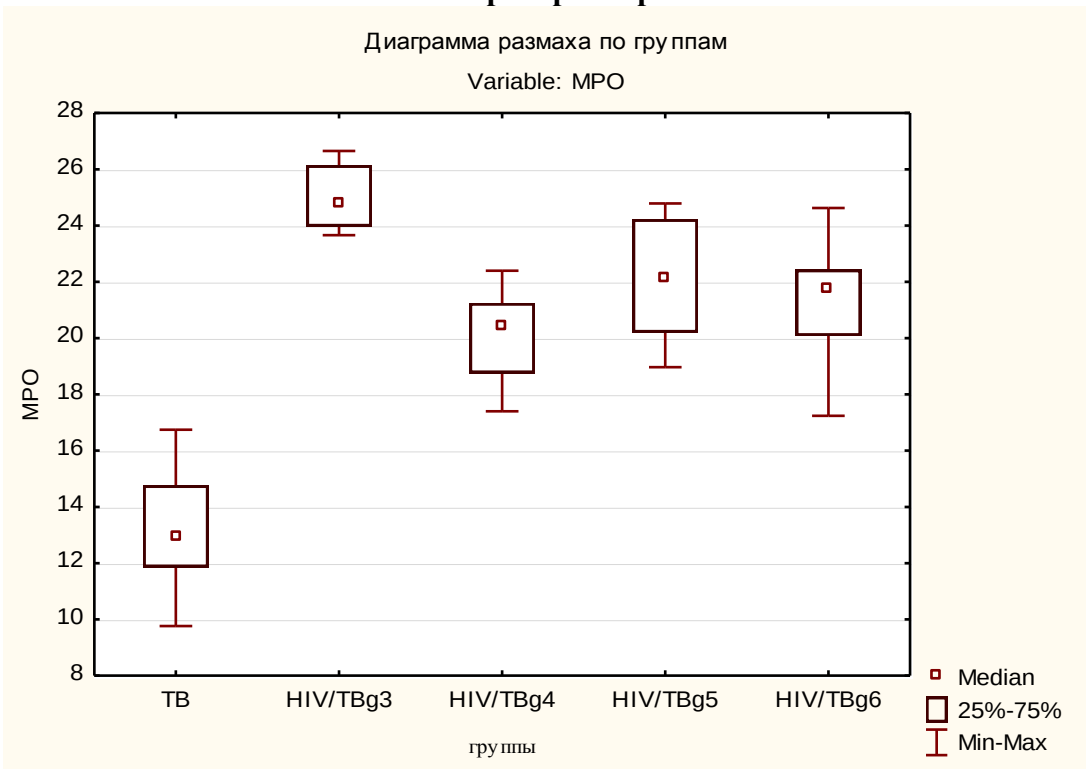


Диаграмма № 15.

Размах значений интервалов относительной площади экспрессии МПО в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса



При проведении статистического исследования ANOVA с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса при ранговом дисперсионном анализе (диагр. 15) получены значимые суммарные различия ($p<0,001$) в группах 1 и 2 подгруппах 3,4,5,6 при оценке относительной площади экспрессии биомаркера МПО в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ. При этом наиболее выраженное влияние фактора отмечено в группе 2 подгруппе 3 с суммой рангов=436 и в группе 2 подгруппе 5, сумма рангов =306, в подгруппе 6 сумма рангов=264, в подгруппе 4 сумма рангов=214 и наименьшая сумма рангов=55 в группе 1 при моно-инфекции туберкулёз. При проведении медианного теста получены достоверные различия ($p=0,0002$) общая медиана составила = 21,1884, $\chi 2 = 22,4$, df=4.

В ряде исследований показано, что при снижении активности МПО отмечается более длительная персистенция микобактерий в макрофагах зараженных животных и, напротив, повышение уровня МПО при проведении противотуберкулезного лечения у лиц с моно-инфекцией ТБ [120, 277].

Наблюдаемое при морфологическом исследовании увеличение уровня экспрессии антител к МПО в макрофагах и гранулоцитах при ВИЧ-ассоциированном ТБ, может рассматриваться как адаптационный процесс, который отражает динамику состояния бактерицидной системы макрофагов и гранулоцитов [341, 380] при ВИЧ/ТБ ко-инфекции и может быть расценен как признак увеличения содержания компонентов пероксидазной системы макрофагов, конкурирующей с ферментами МБТ с пероксидазной активностью [35].

Учитывая полученные нами результаты о снижении выраженности гранулематозного воспаления в группе 2, а также данные о том, что миелопероксидаза (МПО) определяется в незрелых макрофагах (59, 258), обнаруживаемое снижение уровня экспрессии МПО в макрофагах и гранулоцитах, на наш взгляд, свидетельствует о неполноценной дифференцировке и уменьшении функциональной активности макрофагов при ко-инфекции ВИЧ/ТБ в очагах продуктивного воспаления. При этом

подобная направленность патологических изменений сохраняется в подгруппах у лиц с наркотической зависимостью (подгруппа 5) и с АРВТ (подгруппа 6). У умерших с хронической алкогольной зависимостью (подгруппа 4) отмечено снижение значений большинства изучаемых морфометрических параметров, что, на наш взгляд, свидетельствует о снижении уровня МПО и может быть связано с угнетением макрофагальной активности и клеточного иммунитета, что приводит к преобладанию в данной подгруппе деструктивных форм туберкулеза.

Таким образом, результаты качественного и программного морфометрического анализа иммунофенотипа демонстрируют достоверное увеличение уровня экспрессии антител к МПО в макрофагах и гранулоцитах более выраженное в фокусах воспаления в легких умерших с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ по сравнению с группой 1, моно-инфекция ТБ, что свидетельствует, с одной стороны, о возрастании доли функционально незрелых клеток моноцитарного ряда у лиц с ТБ (преимущественно генерализованные формы) при ВИЧ-инфекции, учитывая биологическое значение исследуемого фермента [59, 258], а с другой стороны, о большем вовлечении гранулоцитов в реализацию воспалительных и иммунологических реакций в условиях ко-инфекции. Кроме того, отмеченное нами увеличение размеров МПО+ макрофагов и наличие фрагментов иммунопозитивных клеток в зонах казеозного некроза, свидетельствует, на наш взгляд, о массовой гибели незрелых в функциональном отношении клеток, в которых, в условиях сосуществования с ВИЧ, увеличивается репликация M. tuberculosis в цитоплазме инфицированных клеток [162, 240, 258].

5.3 Характеристика экспрессии регуляторных белков апоптоза bcl-2 и Bax в легких при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз

При ИГХ исследовании легких в 1 группе (моно-инфекция ТБ) с использованием моноклональных антител к Bcl-2 в большинстве случаев вне зон воспаления была обнаружена слабая и умеренная степень (1-2 балла)

цитоплазматической экспрессии ИРМ и слабая (0-1 балл) экспрессия - в гранулематозных инфильтратах (рис. 30).

При ИГХ исследовании легких с использованием моноклональных антител к Bc1-2 во 2 группе (ВИЧ/ТБ ко-инфекция) исследования вне зон воспалительного инфильтрата отмечалась выраженная и резко выраженная (3-4 балла) цитоплазматическая экспрессия иммунореактивного материала (ИРМ) в лимфоцитах, альвеолярных макрофагах, гранулоцитах, эпителиальных и эндотелиальных клетках. В зонах специфического воспаления отмечена слабовыраженная (1 балл) экспрессия ИРМ (рис. 31).

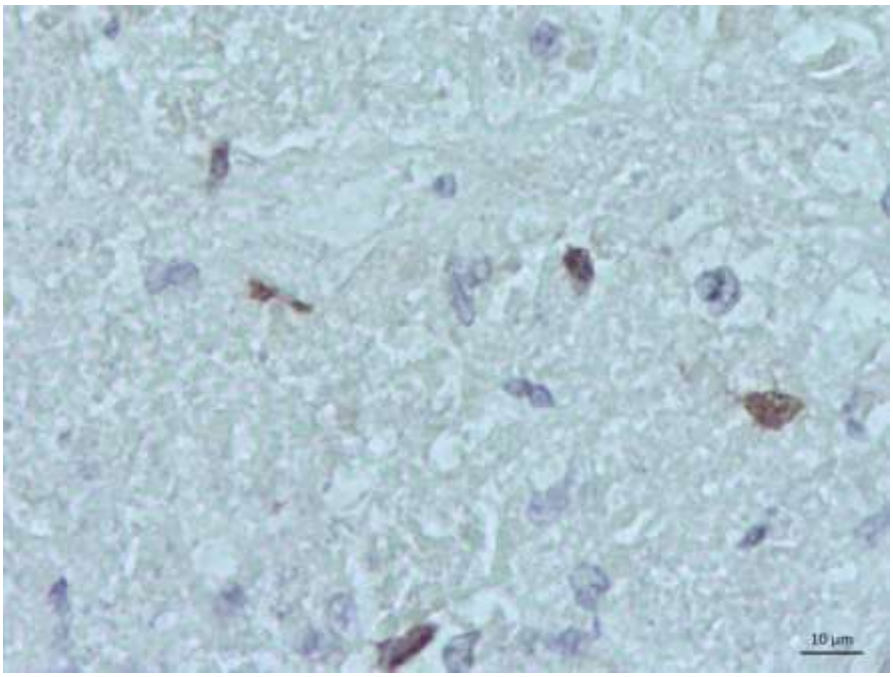


Рис. 30. Диссеминированный туберкулёз легких, МБТ(+). Группа 1. Верхняя доля правого легкого. Умерший И., 34 года. Цитоплазматическая экспрессия Bcl-2 в макрофагах в очаге продуктивного воспаления.
ПАП-метод с антителами к Bcl-2, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

При ИГХ исследовании с использованием в группе 1 моноклональных антител к Bax отмечалась умеренная и выраженная (2-3 балла) экспрессия ИРМ вне зон специфического воспаления, а в зонах казеозно-пневмонических очагов наблюдалась слабовыраженная (1 балл) экспрессия ИРМ (рис. 32).

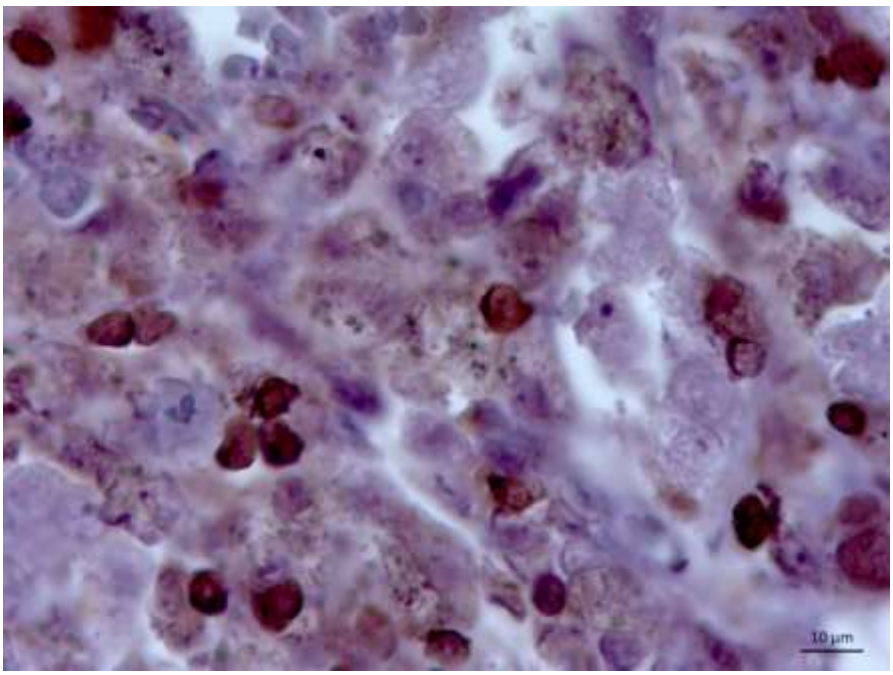


Рис. 31. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в легких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4+ - 22 кл/мкл). Верхняя доля правого легкого. Умерший К., 35 лет. Цитоплазматическая экспрессия Bcl-2 в макрофагах в очаге продуктивного воспаления.

ПАП-метод с антителами к Bcl-2, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

При проведении ИГХ исследования с использованием моноклональных антител к Bax в группе 2 (ВИЧ/ТБ) вне зон воспалительного инфильтрата отмечалась умеренная и выраженная (2-3 балла) цитоплазматическая экспрессия иммунореативного материала, а в фокусах специфического воспаления отмечалась выраженная и резко выраженная экспрессия ИРМ (3-4 балла). Отмечалось увеличение экспрессии Bax как в макрофагах, содержащих ядра, так и в гибнущих эпителиоидных клетках в очагах казеозного некроза (рис. 33).

Результаты программного морфометрического исследования экспрессии Bc1-2 в легких умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1) отражены в таблице (табл. 26).

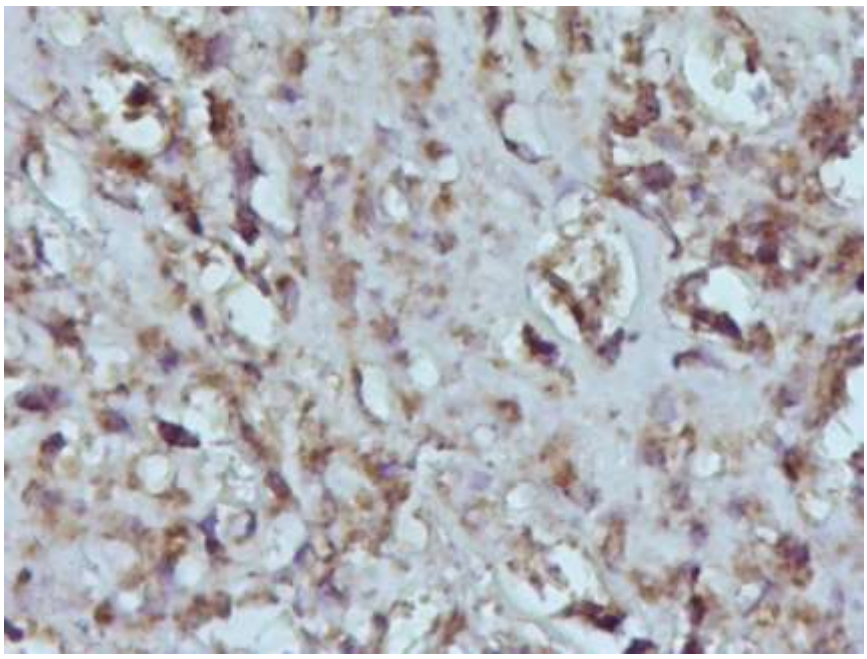


Рис. 32. Диссеминированный туберкулёз легких, МБТ(+). Группа 1. Верхняя доля правого легкого. Умершая К., 33 года. Цитоплазматическая экспрессия Bax в макрофагах в очаге продуктивного воспаления.

ПАП-метод с антителами к Bax, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

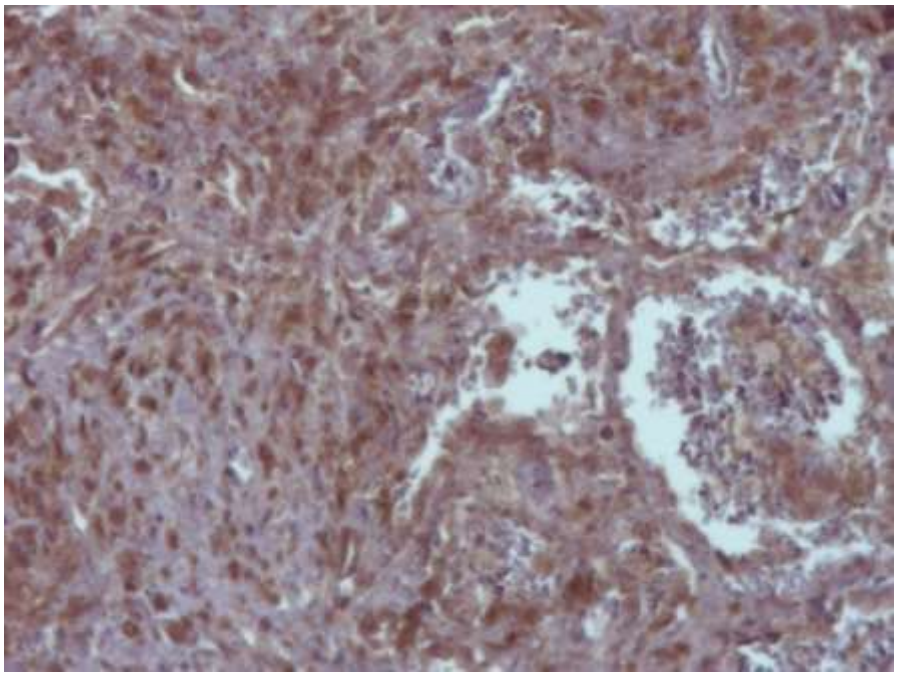


Рис. 33. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в легких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4+ - 48 кл/мкл). Верхняя доля правого легкого. Умерший П., 36 лет. Цитоплазматическая экспрессия Bax в макрофагах в очаге продуктивного воспаления.

ПАП-метод с антителами к Bax, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

Таблица № 26.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии Bcl-2 в легких умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1).

Моно-инфекция ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,71 ±0,05	1,97 ±0,09	5,40 ±0,79	101,57 ±0,23
в фокусе воспаления			
0,42± 0,14	1,78 ±0,41	0,26± 0,01	100,27 ±1,15

Таблица № 27.

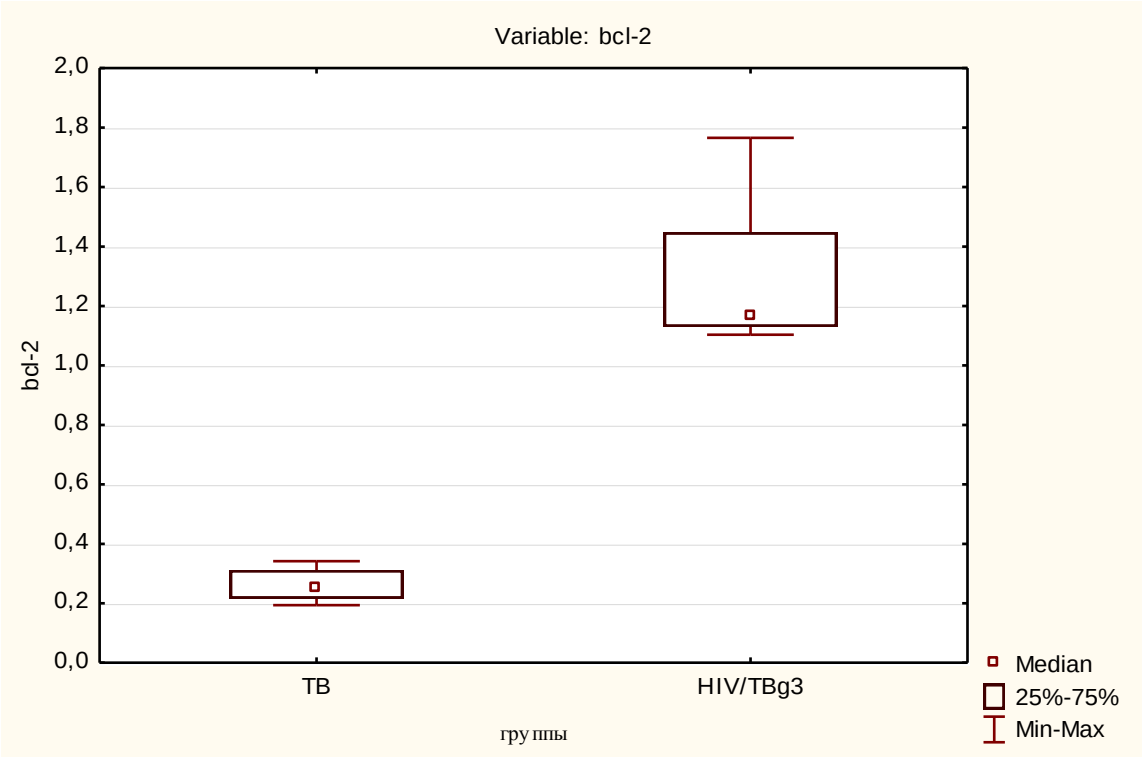
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии Bcl-2 в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2, подгруппа 3).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,49 ±0,07***	1,56 ±0,10***	11,45 ±0,55***	89,55 ±0,09*
в фокусе воспаления			
1,06 ±0,35***	2,0 ±0,37*	1,29± 0,07***	106,8 ±0,78*

При исследовании экспрессии Bc1-2 в легких умерших при ко-инфекции ВИЧ/ТБ (группа 2 подгруппа 3) (табл. 27) отмечено увеличение уровня экспрессии, выявляемое при полуколичественной оценке, что подтверждается различиями в значениях морфометрических параметров при программном морфометрическом исследовании: вне зон воспаления во 2

группе подгруппа 3 относительная площадь иммунопозитивных объектов увеличивалась в 2,12 раза (p<0,001) по сравнению с группой 1, а в фокусе воспаления этот параметр увеличился в 5 раз (p<0,001) по сравнению с моно-инфекцией ТБ (диагр. 16). Кроме того обнаружено снижение показателей средней площади на 30,9% (p<0,001), среднего периметра на 20,8% (p<0,001) и интенсивности окрашивания иммунопозитивных областей на 11,8% (p<0,05), вне зон продуктивного воспаления, а в фокусах воспаления указанные параметры возросли на 60,4% (p<0,001), на 11,0% (p<0,05) и на 6,1% (p<0,05).

Диаграмма № 16.
Значимые значения интервалов относительной площади экспрессии Bc1-2 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ группа 1 и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни



При ИГХ исследовании легких с использованием моноклональных антител к Bc1-2 отмечено увеличение уровня экспрессии, выявляемое при полуколичественной оценке, что подтверждается различиями в значениях морфометрических параметров при программном морфометрическом исследовании (табл. 28): вне зон воспаления во 2 группе в подгруппе 4 относительная площадь иммунопозитивных объектов увеличивалась на 0,9%

р (p>0,05), а в фокусе воспаления этот параметр увеличился на 0,38 % (p<0,05) (диагр. 17) по сравнению с ВИЧ/ТБ ко-инфекцией (группа 2 подгруппа 3).

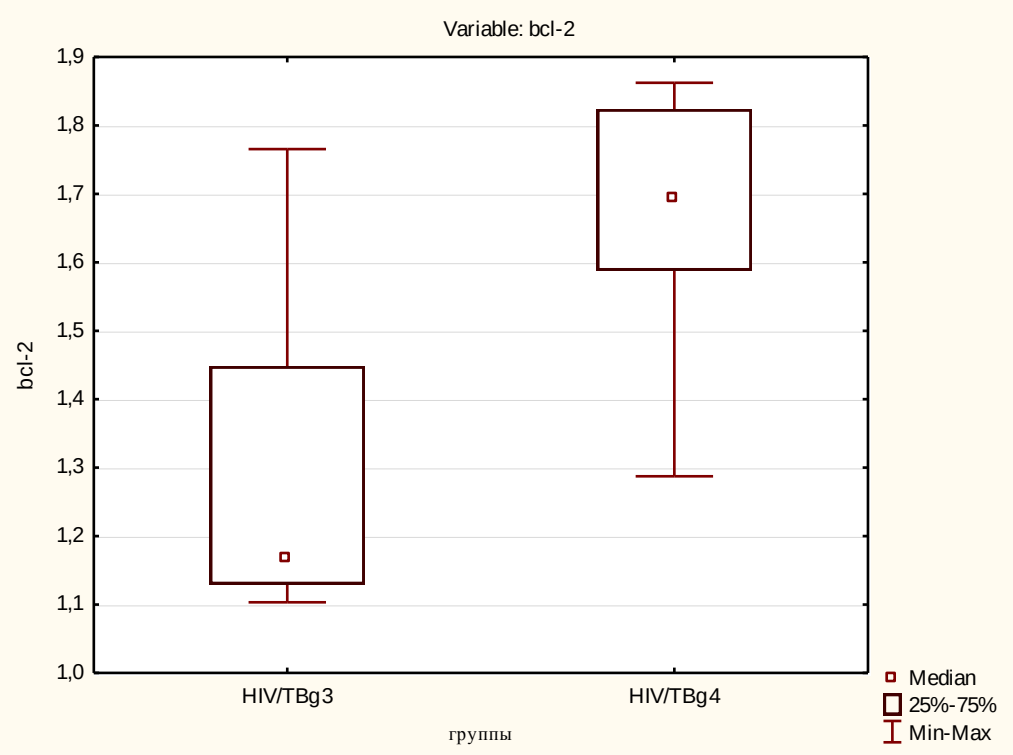
Таблица № 28.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии Bcl-2 в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2, подгруппа 4).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,52 ±0,08	1,62 ±0,13	12,35 ±0,44	93,72 ±0,11
в фокусе воспаления			
1,14 ±0,22	2,2 ±0,26	1,67 ±0,05##	108,4 ±0,66

Диаграмма № 17.

Значимые значения интервалов относительной площади экспрессии Bc1-2 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 4 и подгруппа 3 при сравнении с использованием критерия Манна-Уитни



Кроме того, отмечалась тенденция к увеличению показателей средней площади на 5,76%, среднего периметра на 3,7% и интенсивности окрашивания иммунопозитивных областей на 4,45%, вне зон продуктивного воспаления, а в фокусах воспаления указанные параметры возросли на 7,01%, на 9,09% и на 1,47% по отношению к группе 2 подгруппе 3.

Таблица № 29.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии Bcl-2 в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2, подгруппа 5).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,54 ±0,09	1,74# ±0,14	12,21 ±0,47	90,15 ±0,10
в фокусе воспаления			
1,08 ±0,41	2,16 ±0,48	1,57 ±0,08##	113,9 ±0,84

При ИГХ исследовании легких с использованием моноклональных антител к Bc1-2 отмечено наличие иммунопозитивных клеток преимущественно в периферических отделах гранулём и фокусов продуктивного воспаления, в целом обнаруживается увеличение уровня экспрессии, выявляемое при полуколичественной оценке, что подтверждается различиями в значениях морфометрических параметров при программном морфометрическом исследовании (табл. 29): вне зон воспаления во 2 группе в подгруппе 5 относительная площадь иммунопозитивных объектов увеличивалась на 0,76% ($p>0,05$), а в фокусе воспаления этот параметр увеличился на 0,28 % ($p<0,05$) по сравнению с ВИЧ/ТБ ко-инфекцией (группа 2 подгруппа 3).

Диаграмма № 18.

Значимые значения интервалов относительной площади экспрессии Bc1-2 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 5 и подгруппа 3 при сравнении с использованием критерия Манна-Уитни

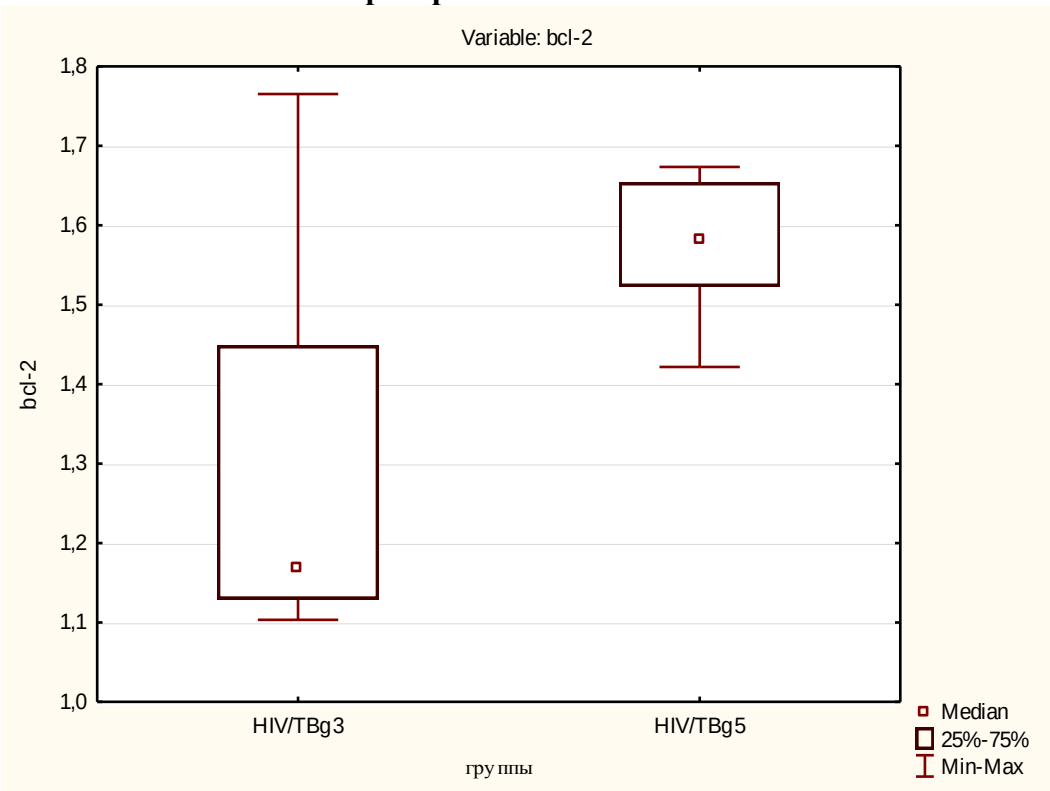


Таблица № 30.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии Bcl-2 в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2, подгруппа 6).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,48 ±0,06	1,62 ±0,11	2,81 ±0,59###	40,62 ±0,12###
в фокусе воспаления			
0,39 ±0,11###	1,55 ±0,38###	0,18 ±0,01###	62,34 ±0,64###

Кроме того, отмечалась тенденция к увеличению показателей средней площади на 9,26%, среднего периметра на 10,34% и интенсивности

окрашивания иммунопозитивных областей на 0,66%, вне зон продуктивного воспаления, а в фокусах воспаления указанные параметры возросли на 1,85%, на 7,4% и на 6,23% по отношению к группе 2 подгруппе 3 (табл. 29) (диагр. 18).

При ИГХ исследовании легких с использованием моноклональных антител к Bc1-2 отмечено уменьшение уровня экспрессии, выявляемое при полуколичественной оценке, вне зон воспаления. В зонах продуктивного воспаления обнаруживалась резко выраженное уменьшение экспрессии иммунореактивного материала, что подтверждается различиями в значениях морфометрических параметров при программном морфометрическом исследовании: вне зон воспаления во 2 группе подгруппа 6 (табл. 30) относительная площадь иммунопозитивных объектов уменьшалась в 4,07 раза ($p<0,001$), а в фокусе воспаления этот параметр уменьшался в 7,17 раз ($p<0,001$) по сравнению с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ подгруппа 3 (диагр. 19). Кроме того средняя площадь иммунопозитивных областей вне зон воспаления имела тенденцию к уменьшению на 2,04%, а в фокусах воспаления на 63,2% ($p<0,001$). Средний периметр вне зон воспаления увеличился на 3,7%, а в фокусах воспаления увеличился на 22,5% ($p<0,001$). Отмечено резкое снижение интенсивности окрашивания иммунопозитивных областей как вне зон продуктивного воспаления в 2,2 раза ($p<0,001$), так и в инфильтративно пневмонических очагах в 1,71 ($p<0,001$) раз по сравнению с подгруппой 3.

При проведении статистического исследования ANOVA с использованием H-критерия Краскела-Уоллиса при ранговом дисперсионном анализе (диагр. 20) получены значимые суммарные различия ($p<0,001$) в группах 1 и 2 подгруппах 3,4,5,6 при оценке относительной площади экспрессии биомаркера Bc1-2 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ.

Диаграмма № 19.

Значимые значения интервалов относительной площади экспрессии Bc1-2 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 5 и подгруппа 3 при сравнении с использованием критерия Манна-Уитни

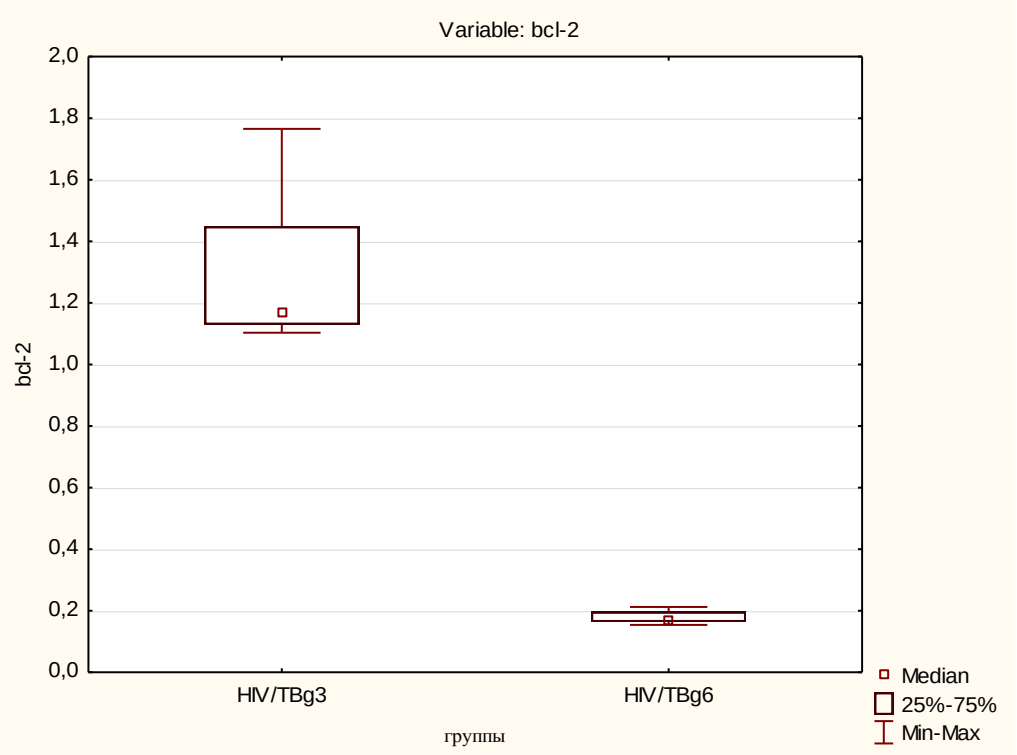
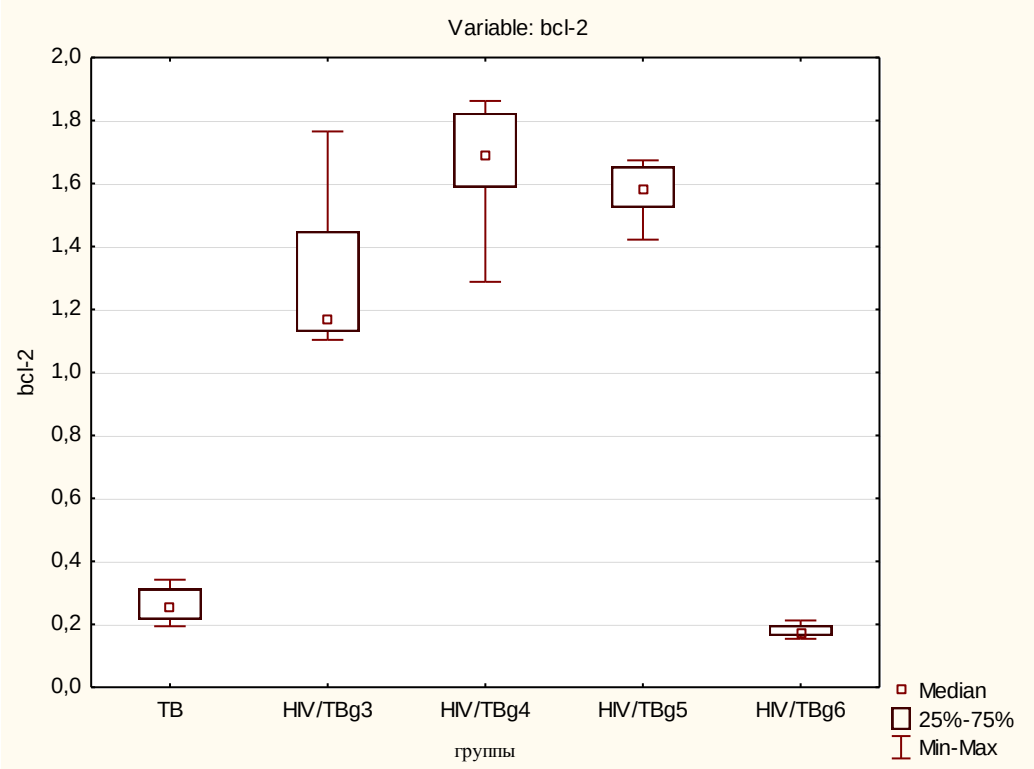


Диаграмма № 20.

Размах значений интервалов относительной площади экспрессии Bc1-2 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса



При этом наиболее выраженное влияние фактора отмечено в группе 2 подгруппе 4 с суммой рангов=415 и в группе 2 подгруппе 5, сумма рангов =365, в подгруппе 3 сумма рангов=285, в группе 1 при моно-инфекции туберкулёз сумма рангов=150 и наименьшая сумма рангов=60 в группе 2 подгруппе 6 на фоне приёма АРВТ. При проведении медианного теста получены достоверные различия ($p<0,001$) общая медиана составила= 1,16895, $\chi 2 = 40,0$, df=4.

Таким образом, нами выявлено увеличение уровня Bc1-2 в различных зонах легких при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в подгруппах 3,4,5 с максимальной экспрессией в фокусах воспаления. Наиболее выраженное увеличение экспрессии данного биомаркера отмечено в подгруппах 4, 5, т.е. у умерших лиц с диагнозом хроническая алкогольная зависимость и лиц с хронической наркотической зависимостью. Минимальный уровень экспрессии определялся у умерших в 6-й подгруппе (ко-инфекции ВИЧ/ТБ на фоне АРВТ), который был меньше чем при моно-инфекции туберкулёз.

Параметры морфометрического исследования экспрессии Bax в легких умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1) отражены в таблице ниже (табл. 31).

Таблица № 31
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии Bax в легких умерших с моно-инфекцией ТБ (группа 1)

Моно-инфекция ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,56± 0,05	1,99 ±0,11	11,31 ±0,70	140,91 ±0,16
в фокусе воспаления			
0,64 ±0,05	2,45 ±0,13	3,94 ±0,58	133,41 ±0,33

Таблица № 32
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии Bax в легких умерших с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ (группа 2, подгруппа 3).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,60 ±0,06	2,24 ±0,16	11,55 ±0,66	86,85 ±0,13***
в фокусе воспаления			
0,26 ±0,02***	1,27 ±0,04***	12,11 ±0,92***	152,42 ±0,16

При ИГХ исследовании легких с использованием моноклональных антител к Bax выявлено увеличение уровня экспрессии, выявляемое при полуколичественной оценке, что подтверждается различиями в значениях морфометрических параметров при программном морфометрическом исследовании: увеличение относительной площади иммунопозитивных областей в фокусе воспаления в 3,07 раза ($p<0,001$) в группе 2 подгруппа 3 при ВИЧ/ТБ ко-инфекции при этом отмечалось уменьшение средней площади иммунопозитивных объектов в 2,4 раза ($p<0,001$), среднего периметра в 1,93 раза ($p<0,001$), увеличение интенсивности окрашивания иммунопозитивных областей на 12,5%. Вне зон воспаления отмечалась тенденция к увеличению относительной площади на 15,5% иммунопозитивных областей, средней площади на 6,7%, среднего периметра на 11,16%, при этом интенсивность окрашивания уменьшилась на 38,36% ($p<0,001$) (диагр. 21) (табл. 32).

Диаграмма № 21.
Значимые различия значений интервалов относительной площади экспрессии Bax в очагах воспаления при моноинфекции ТБ группа 1 и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни

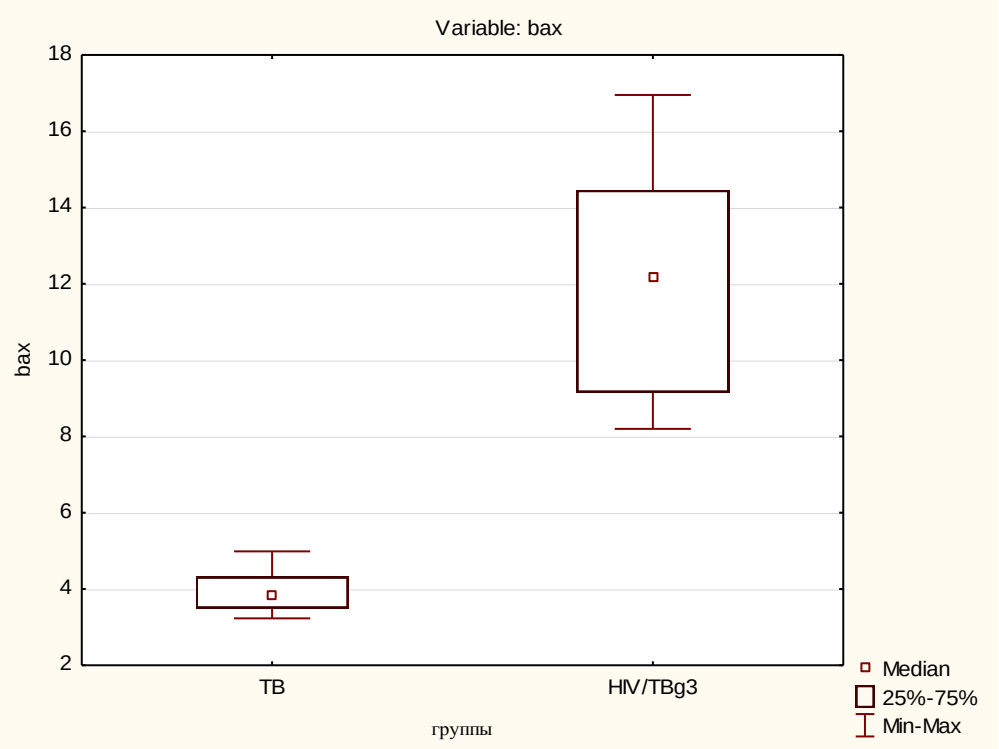


Таблица № 33
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии Bax в легких умерших с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ (группа 2, подгруппа 4).

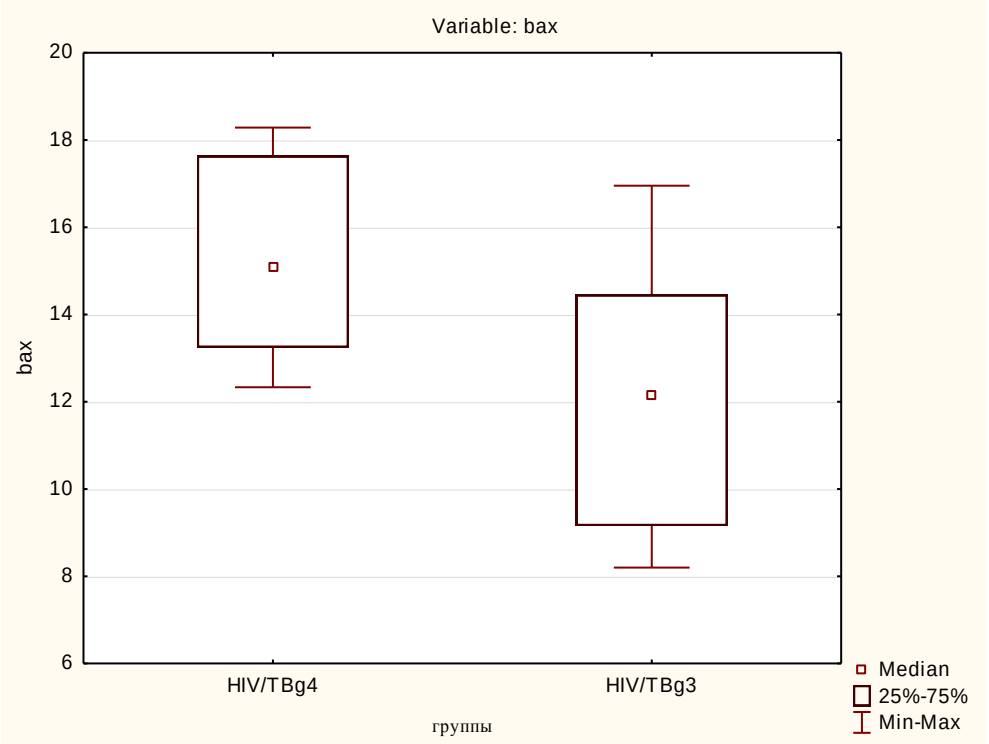
ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,58 ±0,07	2,08 ±0,14	13,28 ±0,55	152,17 ±0,19###
в фокусе воспаления			
0,65 ±0,05###	2,36 ±0,09###	15,32 ±0,17#	155,72 ±0,29

В подгруппе 4 (ВИЧ/ТБ на фоне хронического алкоголизма) по сравнению с группой 2 подгруппа 3 ВИЧ/ТБ ко-инфекция нами выявлено увеличение относительной площади экспрессии иммунореактивного

материала вне зон воспаления на 1,73% (p>0,05) и в фокусах туберкулёзного воспаления на 3,21% (p<0,05). Отмечалась тенденция к уменьшению средней площади ИРМ вне фокусов воспалительного инфильтрата на 3,33% и среднего периметра иммунопозитивных объектов на 7,14%. В очагах воспалительной реакции отмечалось увеличение средней площади иммунопозитивных областей на 60,0% (p<0,001), средний периметр иммунопозитивных объектов увеличивался на 46,18% (p<0,001). Наблюдалось возрастание средней интенсивности окрашивания вне зон воспаления на 42,92% (p<0,001) и тенденция к увеличению значений данного параметра в казеозно-некротических очагах на 2,12% (p>0,05) (таблица 36) (диагр. 22) (табл. 33).

Диаграмма № 22.

Значимые значения интервалов относительной площади экспрессии Bax в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 4 и подгруппа 3 при сравнении с использованием критерия Манна-Уитни



Таблица№ 34

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии Bax в легких умерших с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ (группа 2, подгруппа 5).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,52 ±0,06	1,99 ±0,22	12,92 ±0,47	147,08 ±0,18###
в фокусе воспаления			
0,62 ±0,11###	2,21 ±0,02###	16,14 ±0,13#	151,32 ±0,15

В подгруппе 5 (ВИЧ/ТБ на фоне хронической наркомании) по сравнению с группой 2 подгруппа 3 ВИЧ/ТБ ко-инфекция нами выявлено увеличение относительной площади экспрессии иммунореактивного материала вне зон воспаления на 1,37% ($p>0,05$) и в фокусах туберкулёзного воспаления на 4,03% ($p<0,05$). Отмечалась тенденция к уменьшению средней площади ИРМ вне фокусов воспалительного инфильтрата на 13,33% и среднего периметра иммунопозитивных объектов на 11,16%. В очагах воспалительного ответа отмечалось увеличение средней площади иммунопозитивных областей на 58,06% ($p<0,001$), средний периметр иммунопозитивных объектов увеличивался на 42,53% ($p<0,001$). Наблюдалось возрастание средней интенсивности окрашивания вне зон воспаления на 40,95% ($p<0,001$) и тенденция к уменьшению значений данного параметра в казеозно-некротических очагах на 0,72% ($p>0,05$) (табл. 34) (диагр. 23) (табл. 34).

Диаграмма № 23.

Значимые значения интервалов относительной площади экспрессии Bax в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 5 и подгруппа 3 при сравнении с использованием критерия Манна-Уитни

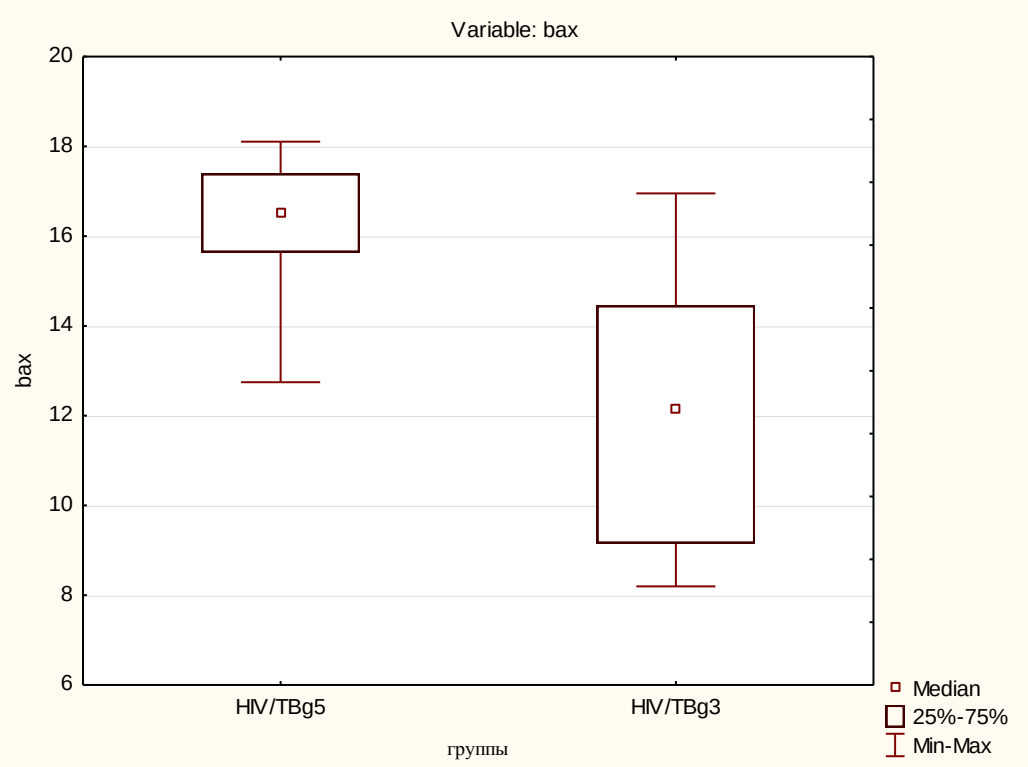


Таблица №35

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии Bax в легких умерших с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ (группа 2, подгруппа 6).

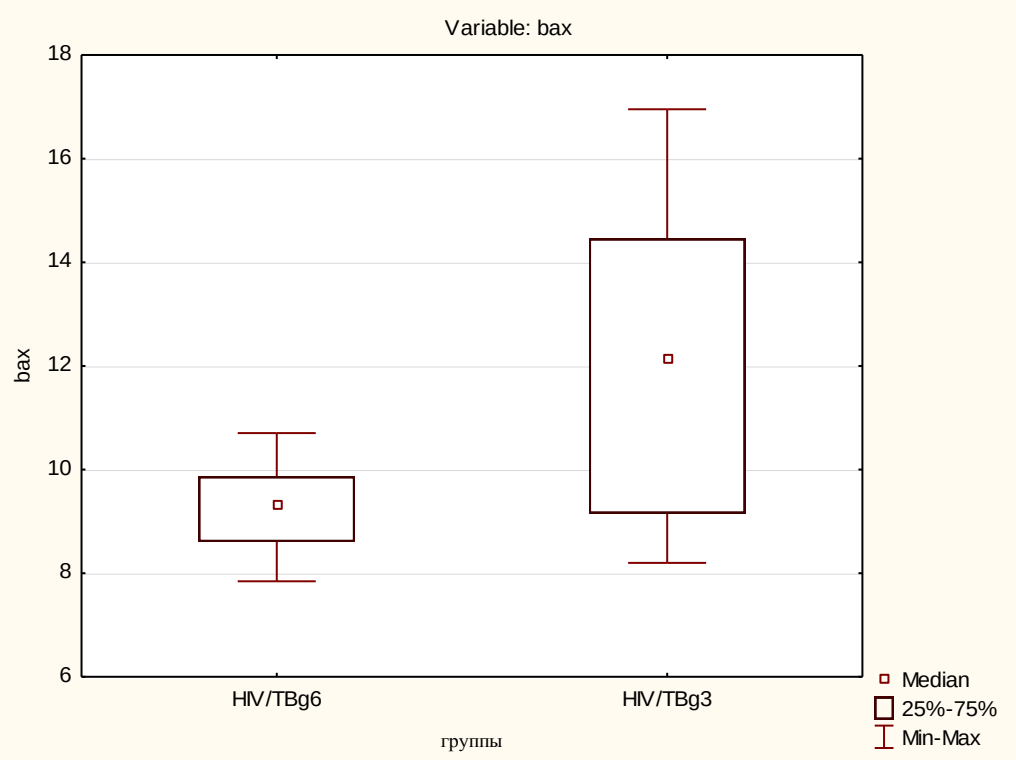
ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,72 ±0,07	2,41 ±0,14	12,83 ±0,82	128,34 ±0,19###
в фокусе воспаления			
0,64 ±0,08###	2,72 ±0,12###	9,29 ±0,11#	137,54 ±0,38#

В подгруппе 6 (ВИЧ/ТБ на фоне приема АРВТ) по сравнению с группой 2 подгруппа 3 нами выявлена тенденция к увеличению относительной площади экспрессии иммунореактивного материала вне зон воспаления на

1,28% (p>0,05), а в фокусах туберкулёзного воспаления уменьшение исследуемого параметра на 2,82% (p<0,05) (диагр. 24). Отмечалась тенденция к увеличению средней площади ИРМ вне фокусов воспалительного инфильтрата на 16,66% и среднего периметра иммунопозитивных объектов на 7,05%. В очагах воспалительного ответа отмечалось увеличение средней площади иммунопозитивных областей на 59,37% (p<0,001), средний периметр иммунопозитивных объектов увеличивался на 53,31% (p<0,001). Наблюдалось возрастание средней интенсивности окрашивания вне зон воспаления на 32,32% (p<0,001) и тенденция к уменьшению значений данного параметра в казеозно-некротических очагах на 9,76% (p<0,05) (табл. 35).

Диаграмма № 24.

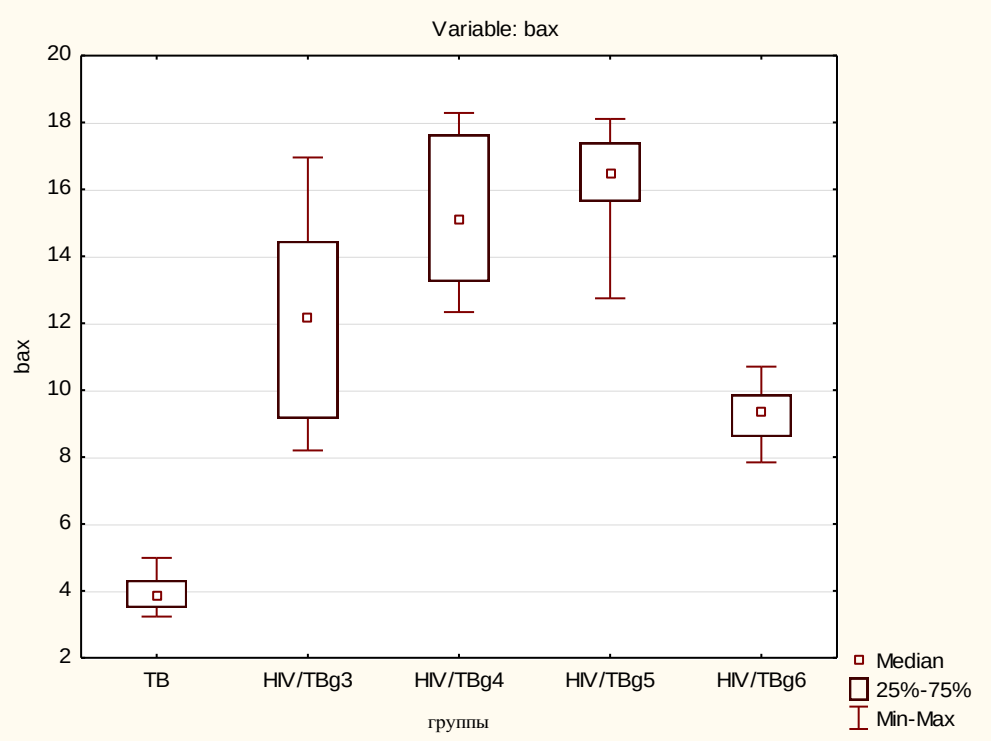
Значимые значения интервалов относительной площади экспрессии Bax в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 6 и подгруппа 3 при сравнении с использованием критерия Манна-Уитни



При проведении статистического исследования ANOVA с использованием H-критерия Краскела-Уоллиса при ранговом дисперсионном анализе (диагр. 25) получены значимые суммарные различия (p<0,001) в группах 1 и 2 подгруппах 3,4,5,6 при оценке относительной площади

экспрессии биомаркера Bax в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ. При этом наиболее выраженное влияние фактора отмечено в группе 2 подгруппе 5 с суммой рангов=404 и в группе 2 подгруппе 4, сумма рангов=404, в подгруппе 3 сумма рангов=266, в подгруппе 6 сумма рангов=175 и наименьшая сумма рангов=55 в группе 1 при моно-инфекции ТБ. При проведении медианного теста получены достоверные различия ($p<0,001$) общая медиана составила= 12,1, $\chi 2 = 40,0$, df=4.

Диаграмма № 25.
Размах значений интервалов относительной площади экспрессии Bax в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса



При ко-инфекции ВИЧ/ТБ отмечено возрастание уровня экспрессии Bax в клетках, как в зонах продуктивного воспаления, так и в стенках альвеол. Наиболее выраженное увеличение экспрессии данного биомаркера отмечено в подгруппах 4, 5. Значительно меньший уровень экспрессии Bax также был обнаружен у умерших в 6-й подгруппе (ко-инфекции ВИЧ/ТБ с АРВТ).

Сопоставление уровней экспрессии антиапоптозного белка Bc1-2 и проапоптозного протеина Bax при моно-инфекции туберкулёз и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ свидетельствует о большей выработке обоих

регуляторных белков в зонах продуктивного воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, что может быть связано с изменением регуляции механизмов клеточной гибели при сочетанной инфекции.

Отмеченное увеличение Bax как в макрофагах, содержащих ядра, так и в гибнущих эпителиоидных клетках в очагах казеозного некроза рассматривается нами как фактор, способствующий расширению зон тканевой деструкции за счет активации Bax-зависимых механизмов апоптоза. Альвеолярные макрофаги относят к быстро гибнущим клеткам моноцитарного происхождения, и при отсутствии их активации Т-лимфоцитами, количество которых резко снижено на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, процесс запуска апоптоза наступает раньше [57, 109, 162], что, возможно, ведет к гибели незрелых макрофагов в формирующихся очагах казеозного некроза. Данная гипотеза подтверждает полученные нами результаты, демонстрирующие расширение площади фокусов казеозного некроза в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ у лиц с наркотической зависимостью по данным морфометрического исследования и низкими показателями CD 4^+ -лимфоцитов.

Таким образом, выявленное в исследовании увеличение экспрессии Bc1-2 в зонах гранулематозного воспаления и в паренхиме легких при ко-инфекции ВИЧ/ТБ сочетается с увеличением экспрессии Bax, что свидетельствует о большей активации про- и антиапоптозных механизмов при ВИЧ/ТБ ко-инфекции. При ВИЧ/ТБ отмечены более высокие значения соотношения уровней экспрессии Bc1-2/Bax особенно в фокусах продуктивного воспаления (коэффициент апоптоза изменялся в сторону снижения выраженности апоптоза, что свидетельствует об более выраженной активации антиапоптозных механизмов при ВИЧ/ТБ по сравнению с ТБ. Данные изменения могут сочетаться с активацией других Bax-независимых механизмов клеточной гибели, что может способствовать расширению площадей казеозного некроза.

Обнаружено, что при ко-инфекции ВИЧ/ТБ увеличивается интенсивность и количество Bax-позитивных клеток. Выраженность апоптоза, зависящая от баланса про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2, определяющих чувствительность клетки к проапоптозным стимулам, выше в фокусах продуктивного воспаления в легких при ко-инфекции ВИЧ/ТБ. Обнаруженные нами изменения иммунофенотипа согласуются с данными о резко выраженном нарушении регуляция экспрессии генов, кодирующих Bcl-2 и каспазу-3 в лимфоцитах, при туберкулезе на фоне снижения активности митохондриальных ферментов дыхательной цепи [255]. При ко-инфекции нарушения регуляции клеточного иммунитета быстро нарастают, касаются выработки цитокинов $CD8^+$ Т- лимфоцитами, в частности гамма-интерферона, что коррелирует с уровнем вирусной нагрузки [327].

5.4 Экспрессия каспазы-3 в тканях легких при специфическом воспалении у лиц, умерших от ко-инфекции ВИЧ/туберкулез

В группе 1 (моно-инфекция ТБ) при иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) с использованием моноклональных антител к каспазе-3 отмечалось ядерно-цитоплазматическое окрашивание иммунореактивного материала (ИРМ), в лимфоцитах, альвеолярных макрофагах, гранулоцитах, эпителиальных и эндотелиальных клетках, вне зон воспаления от слабой до умеренной степени (1-2 балла). В зонах специфического воспаления интенсивность окрашивания была выше, чем вне зон воспаления от умеренной до выраженной (2-3 балла) (рис. 34).

В группе 2 (подгруппа 3) (ВИЧ/ТБ ко-инфекция) при ИГХ исследовании наличие ИРМ в лимфоидных, эпителиальных и эндотелиальных клетках вне зон воспаления характеризовалось от слабой до умеренной степени ядерно-цитоплазматического окрашивания (1-2 балла), а в зонах воспалительного инфильтрата умеренной иммунопозитивностью (2 балла) (рис. 35).

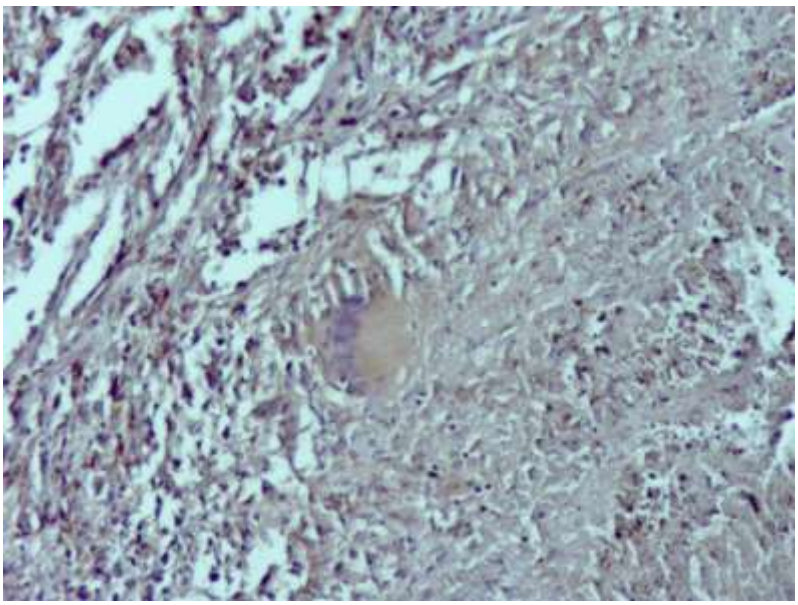


Рис. 34. Казеозная пневмония, МБТ(+). Группа 1. Верхняя доля правого легкого. Умерший С., 55 лет. Цитоплазматическая экспрессия каспазы-3 в клетках в очаге продуктивного воспаления.

ПАП-метод с антителами к каспазе-3, докраска гематоксилином. Ув. Х100.

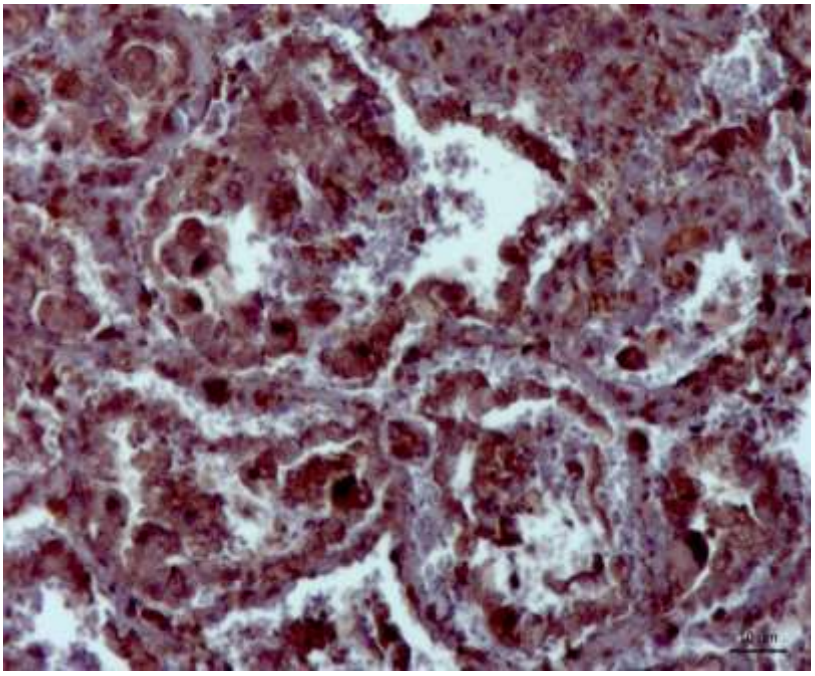


Рис. 35. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в легких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4+ - 48 кл/мкл). Верхняя доля правого легкого. Умерший Ж., 37 лет. Цитоплазматическая экспрессия каспазы-3 в клетках в очаге продуктивного воспаления.

ПАП-метод с антителами к Bax, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

В подгруппе 4 (ВИЧ/ТБ на фоне хронического алкоголизма) наличие ИРМ в лимфоидных, эпителиальных и эндотелиальных клетках вне зон воспаления характеризовалось от слабой до умеренной степени ядерно-цитоплазматического окрашивания (1-2 балла), а в зонах воспалительного инфильтрата умеренной и выраженной иммунопозитивностью (2-3 балла).

В подгруппе 5 (ВИЧ/туберкулез на фоне инъекционной героиновой наркомании), ИГХ реакция характеризовалась вне зон воспаления от умеренной до выраженной (2-3 балла) иммунопозитивностью, а в фокусах воспаления выраженным и резко выраженным (3-4 балла) окрашиванием ИРМ.

В подгруппе 6 (ВИЧ/ТБ на фоне АРВТ), ИГХ реакция вне зон воспаления характеризовалась умеренной и выраженной экспрессией (2-3 балла) ИРМ, а в фокусах воспаления - выраженной и резко выраженной экспрессией (3-4 балла). Результаты исследования представлены в таблицах

Параметры морфометрического исследования экспрессии про-апоптотического сигнального белка каспазы-3 в легких умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1) отражены в таблице (табл. 36).

Таблица № 36.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии каспазы-3 в легких умерших при моно-ифекции ТБ (группа 1).

Моно-инфекция ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,35 ±0,04	1,72 ±0,09	2,69 ±0,51	55,36 ±0,29
в фокусе воспаления			
0,43 ±0,02	1,98 ±0,06	7,11 ±1,31	114,41 ±0,11

Таблица № 37.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии каспазы-3 в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 3).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,27 ±0,02***	1,53 ±0,06***	4,22 ±0,40*	58,28 ±0,09***
в фокусе воспаления			
0,68 ±0,10***	1,99 ±0,15***	27,31 ±3,18***	108,11 ±0,07***

В группе 2 подгруппа 3 (ВИЧ/ТБ ко-инфекция) (табл. 37) по сравнению с группой 1 с моно-инфекцией ТБ наблюдалось увеличение относительной площади ИРМ как вне зон воспаления в 1,6 раз ($p<0,05$), так и в фокусах туберкулёзного воспаления в 3,8 раза ($p<0,001$) (диагр. 26). Изменялась средняя площадь ИРМ в виде уменьшения параметра вне зон воспалительного инфильтрата на 22,86% ($p<0,001$) с увеличением в казеозно некротических очагах на 36,76% ($p<0,001$). Отмечалось изменение среднего периметра зон, содержащих ИРМ, в виде его снижения вне зон воспаления на 11,04% ($p<0,001$) и увеличения в воспалительном инфильтрате на 0,5% ($p<0,001$). Параметр интенсивности окрашивания был выше вне зон воспаления на 5,01% ($p<0,001$), а в казеозно-некротических фокусах он снижался на 5,5% ($p<0,001$).

В подгруппе 4 (ВИЧ/ТБ на фоне хронического алкоголизма) (табл. 38) по сравнению с подгруппой 3 (ВИЧ/ТБ ко-инфекция) отмечалось снижение относительной площади ИРМ на 17,5% ($p>0,05$) вне зон воспаления и в зонах воспалительных инфильтратов на 37,35% ($p<0,05$) (диагр. 27).

Диаграмма № 26.

Значимые различия значений интервалов относительной площади экспрессии каспазы-3 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ группа 1 и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни

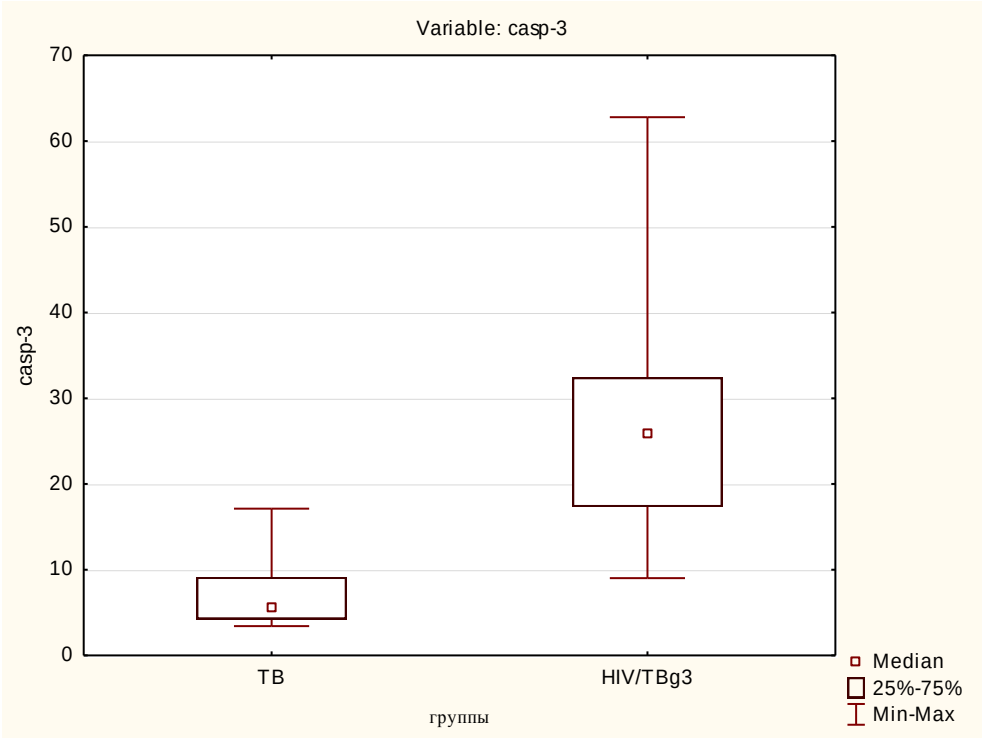


Таблица № 38.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии каспазы-3 в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 4).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,26 ±0,03	1,48 ±0,08#	3,48 ±0,22	70,33 ±0,15###
в фокусе воспаления			
0,24 ±0,01###	1,32 ±0,06#	17,11 ±1,82#	113,16 ±0,07#

Диаграмма № 27.
Значимые различия значений интервалов относительной площади экспрессии каспазы-3 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 4 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни

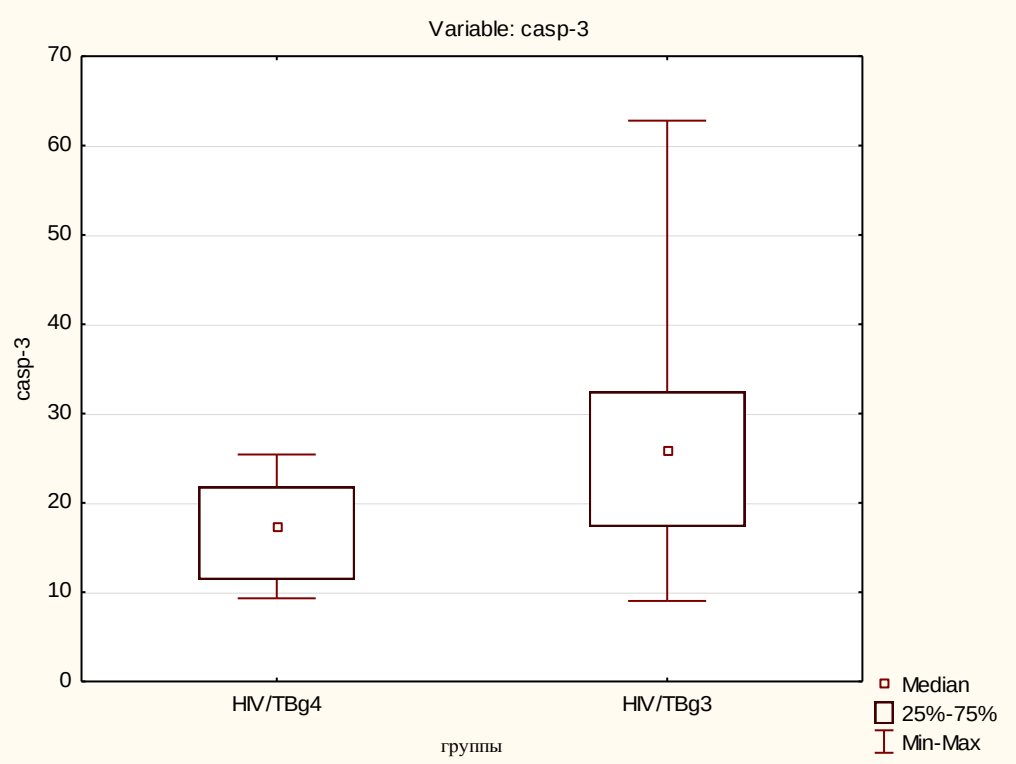


Таблица № 39.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии каспазы-3 в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 5).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,41 ±0,02	1,85 ±0,07###	5,59 ±0,34###	70,81 ±0,21##
в фокусе воспаления			
0,92 ±0,23	2,18 ±0,35###	44,26 ±4,43###	128,57 ±0,05###

Средняя площадь ИРМ не изменялась вне зон воспаления, а в казеозно-некротических очагах наблюдалось её уменьшение на 64,7% ($p<0,001$).

Изменения среднего периметра иммунопозитивных объектов выявлены, как вне воспалительного инфильтрата с уменьшением параметров на 3,3% ($p<0,05$), так и в зонах туберкулёзного воспаления на 33,6% ($p<0,05$). Отмечалось увеличение интенсивности окрашивания в исследуемых областях на 17,1% ($p<0,001$) и 4,5% ($p<0,05$).

В подгруппе 5 (ВИЧ/туберкулез на фоне инъекционной наркомании) (табл. 39) при морфометрии данных ИГХ вне зон специфического воспаления наблюдалась тенденция к увеличению относительной площади ИРМ в 1,3 раза по сравнению с подгруппой 3 (ВИЧ/ТБ ко-инфекция). В зонах воспалительного инфильтрата относительная площадь ИРМ по сравнению с подгруппой 3 увеличивалась в 1,6 ($p<0,001$) раза (диагр. 28). Отмечалось увеличение средней площади ИРМ на 34,1% ($p<0,001$) вне зон воспаления и на 26,1% ($p<0,001$) в фокусах казеозного некроза. Средний периметр увеличивался на 17,29% ($p<0,001$) вне зон воспаления и на 8,72% ($p<0,001$) в воспалительном инфильтрате. Параметр интенсивности окрашивания был выше вне зон воспаления на 17,7% ($p<0,01$), а в воспалительно-некротических фокусах он увеличился на 15,9% ($p<0,001$).

При анализе морфометрических данных в группе 2 подгруппе 6 (табл. 40) наблюдалось увеличение относительной площади ИРМ вне зон воспалительного инфильтрата на 9,09% ($p<0,001$), а в фокусе воспаления на 19,51% ($p<0,01$) (диагр. 29). Также отмечено увеличение средней площади ИРМ в 2,1 ($p<0,01$) раза вне зон воспаления, а в фокусе воспаления в 1,5 раза ($p<0,05$). Средний периметр вне зон воспаления увеличивался на 18,6% ($p<0,001$), а в фокусах воспаления имелась тенденция к увеличению на 1% ($p>0,05$). Параметр интенсивности окрашивания вне зон воспаления возрастал в 1,7 раза ($p<0,001$), а в фокусах воспаления на 11,4% ($p<0,001$) (табл. 40).

Диаграмма №28.
Значимые различия значений интервалов относительной площади экспрессии каспазы-3 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 5 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни

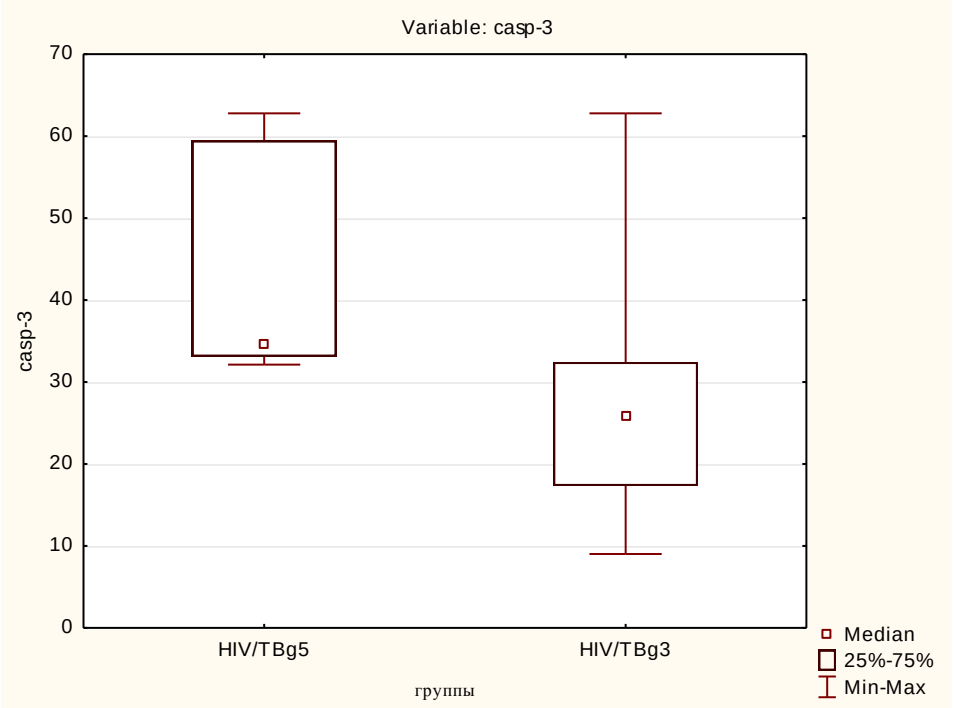


Таблица № 40.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии каспазы-3 в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 6).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,56 ±0,04##	1,88 ±0,07###	17,53 ±1,62###	98,38 ±0,09###
в фокусе воспаления			
0,99 ±0,24#	2,01 ±0,36	46,82 ±4,36##	121,98 ±0,08###

При проведении статистического исследования ANOVA с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса при ранговом дисперсионном анализе получены значимые суммарные различия ($p<0,001$) в группах 1 и 2 подгруппах 3,4,5,6 при оценке относительной площади экспрессии

биомаркера Каспаза-3 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ (диагр. 30).

Диаграмма № 29.
Значимые различия значений интервалов относительной площади экспрессии каспазы-3 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 6 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни

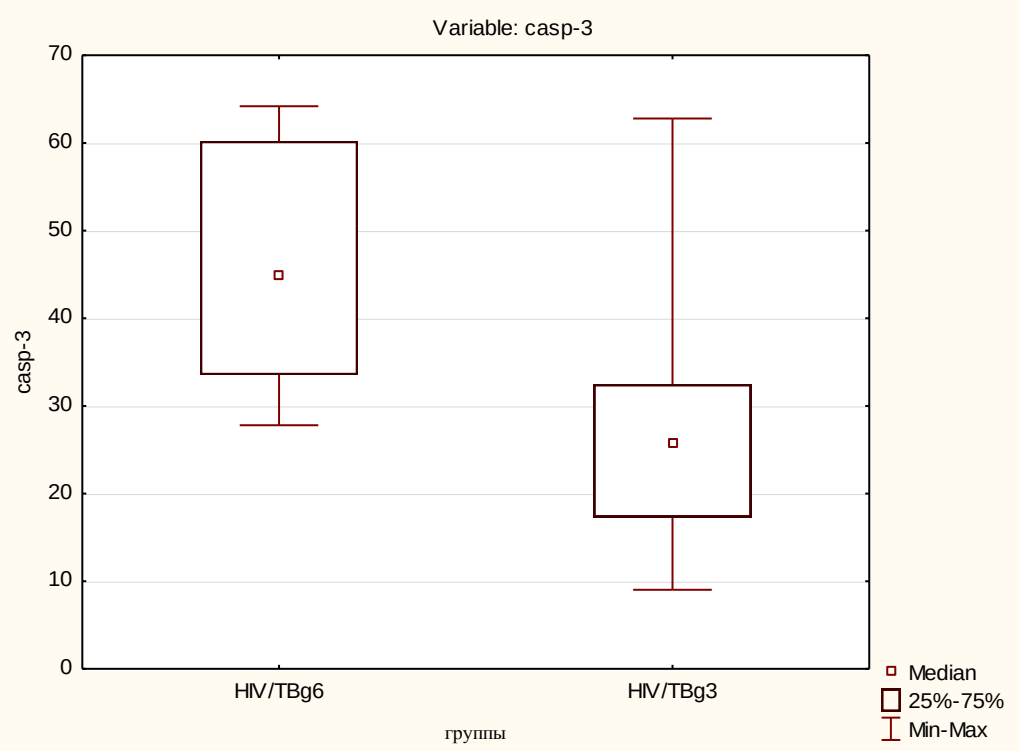
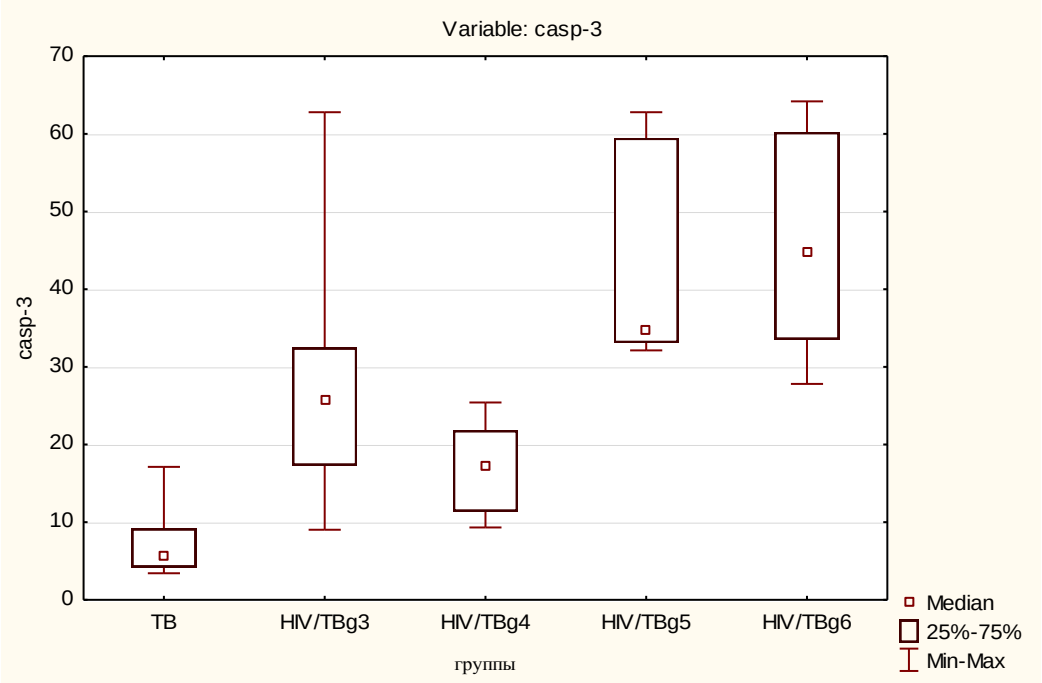


Диаграмма № 30.
Размах значений интервалов относительной площади экспрессии каспазы-3 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса



При этом наиболее выраженное влияние фактора отмечено в группе 2 подгруппе 3 с суммой рангов=606,5 и в группе 2 подгруппе 6, сумма рангов=487, в подгруппе 5 сумма рангов=471,5, в подгруппе 4 сумма рангов=196 и наименьшая сумма рангов=69 в группе 1 при моно-инфекции ТБ. При проведении медианного теста получены достоверные различия ($p<0,001$) общая медиана составила= 25,8417, $\chi 2 = 40,0$, df=4.

Таким образом, установлено, что наиболее выраженные изменения относительной площади ИРМ наблюдались в группе 2 в подгруппе 5 (ВИЧ/ТБ на фоне инъекционной героиновой наркомании) и в подгруппе 6 (на фоне АРВТ) как, в зонах казеозно-некротических изменений, так и вне фокусов воспаления, которые достоверно увеличивались как, при сравнении с моно-инфекцией ТБ, так и в сравнении с ВИЧ/ТБ ко-инфекцией без указания на хроническую алкогольную и наркотическую зависимость. Полученные данные, по-видимому, связаны с гиперактивацией апоптоза при ВИЧ/ТБ ко-инфекции на фоне воспалительного синдрома восстановления иммунитета [251], а также у лиц с героиновой наркотической зависимостью, зависят от генотипа МБТ, степени иммуносупрессии и межклеточных взаимоотношений в очагах туберкулёзного воспаления, которые характеризуются дефицитом субпопуляционного клона CD3+ [203, 317]. При анализе полученных данных при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в подгруппе 4 (ВИЧ/ТБ на фоне хронического алкоголизма) выявлено достоверное увеличение относительной площади иммунопозитивного материала в зонах воспаления по сравнению с моно-инфекцией ТБ, что подтверждает предполагаемый механизм гиперактивации апоптоза при ВИЧ/ТБ ко-инфекции, но при сравнении с группой 2 и подгруппой 5, мы обнаружили достоверное снижение относительной площади ИРМ в казеозно-некротических фокусах, что возможно связано с регуляцией апоптоза ферментными системами, например, связанными с матриксными металлопротеиназами [178, 276, 353, 320], которые участвуют в разрушении коллагенового каркаса с формированием полостей распада, фиброза,

эмфиземы, что сопровождается явлениями клеточной пролиферации и гипертрофии, увеличением выработки цитокинов, развитием респираторного дистресс-синдрома и легочно-сердечной недостаточности [65, 178, 194, 238, 276, 353].

Проведенный иммуноморфологический анализ и выявленные различия в экспрессии каспазы-3 в настоящем исследовании подтверждают полученные нами данные морфометрического анализа в зонах специфического воспаления со значимым увеличением площади казеозного некроза с уменьшением продуктивной воспалительной реакции у лиц с наркотической зависимостью и менее выраженное увеличение площади фокусов казеозно-некротических изменений с более выраженной продуктивной реакцией у лиц на фоне хронического алкоголизма [28, 29].

Таким образом, при иммуногистохимическом исследовании обнаруживаются особенности экспрессии биомаркера каспазы-3, у ВИЧ-инфицированных лиц, с различными видами прижизненных аддикций.

При сочетании ВИЧ/ТБ ко-инфекции с наркотической зависимостью было выявлено увеличение относительной площади иммунореактивного материала по отношению как к моно-инфекции ТБ, так и к группе ко-инфекции без указания в анамнезе на прижизненные аддикции. При сочетании ВИЧ/ТБ ко-инфекции с хронической алкогольной зависимостью наблюдалось менее выраженная экспрессия каспазы-3 в лёгких по сравнению с лицами ВИЧ/ТБ с героиновой наркозависимостью и без указания на употребление психически активных веществ, хотя в очагах продуктивного воспаления экспрессия биомаркера была значительно выше по сравнению с группой моно-инфекции ТБ.

5.5 Характеристика межклеточных взаимоотношений при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз с учетом экспрессии биомаркеров CD3, CD 7, CD 10 в легких

При ИГХ исследовании легких в 1 группе (моно-инфекция ТБ) с использованием моноклональных антител к $CD3^+$ в большинстве случаев вне

зон воспаления была обнаружена резко выраженная степень (4 балла) цитоплазматической экспрессии ИРМ в лимфоцитах, а в зонах гранулематозного воспаления реакция носила резко выраженный характер и в казеозном детрите (рис. 36).

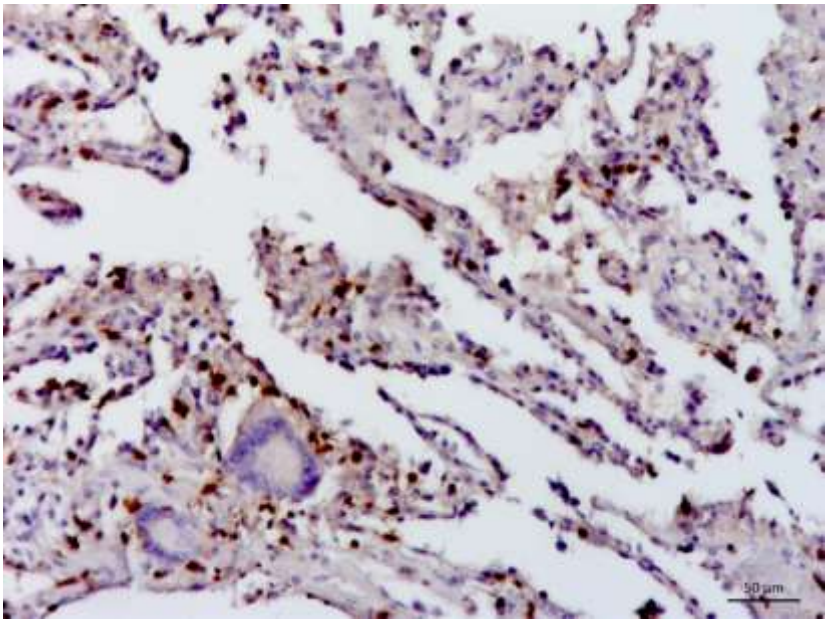


Рис. 36. Диссеминированный туберкулёз легких, МБТ(+). Группа 1. Верхняя доля правого легкого. Умерший С., 49 лет. Цитоплазматическая экспрессия CD3 в лимфоцитах в очаге продуктивного воспаления и вне зон воспаления.

ПАП-метод с антителами к CD3, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

При ИГХ исследовании с использованием моноклональных антител к CD7 отмечалась слабая и умеренная (1-2 балла) экспрессия ИРМ как вне зон специфического воспаления, так и в казеозно-пневмонических очагах (рис. 37).

При изучении ИГХ с использованием моноклональных антител к CD10 вне зон воспаления отмечалась слабая экспрессия ИРМ, а в зонах воспаления наблюдалась экспрессия ИРМ от умеренной до выраженной (3-4 балла), которая сохранялась в центрах некрозов (рис. 38).

При ИГХ исследовании легких с использованием моноклональных антител к CD3 во 2 группе (ВИЧ/ТБ ко-инфекция) исследования вне зон воспалительного инфильтрата отмечалась слабая и умеренная (1-2 балла) цитоплазматическая экспрессия иммунореактивного материала (ИРМ) в

лимфоцитах. В зонах специфического воспаления отмечена также слабовыраженная (1 балл) экспрессия ИРМ в лимфоцитах (рис. 39).

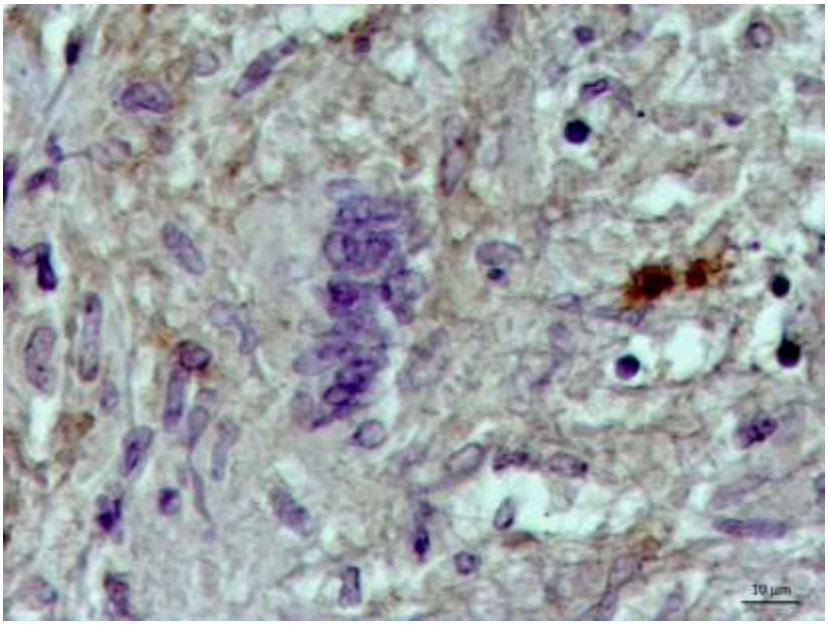


Рис. 37. Фиброзно-кавернозный туберкулёз легких, МБТ(+). Группа 1. Верхняя доля правого легкого. Умерший С., 49 лет. Цитоплазматическая экспрессия CD7 в лимфоцитах в очаге продуктивного воспаления.

ПАП-метод с антителами к CD7, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

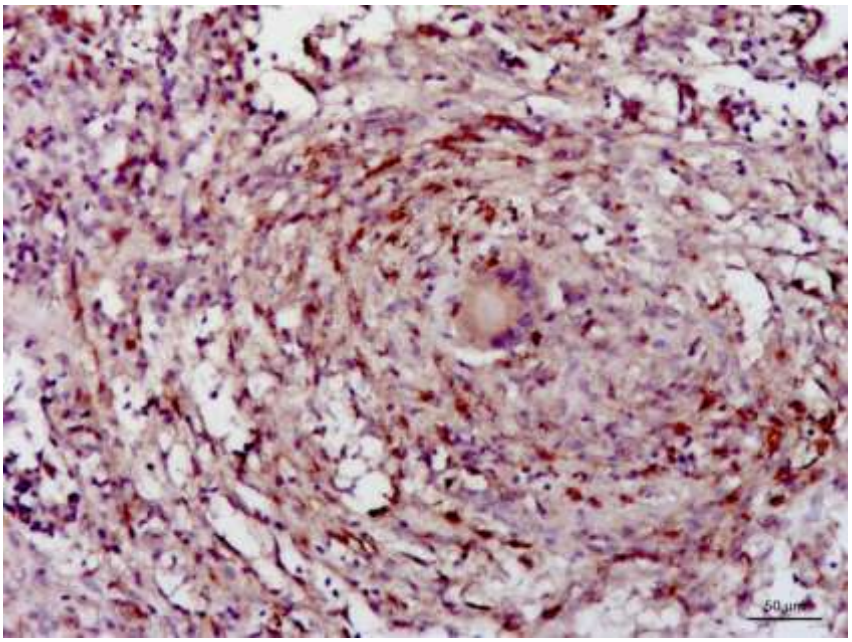


Рис. 38. Фиброзно-кавернозный туберкулёз легких, МБТ(+). Группа 1. Верхняя доля правого легкого. Умерший Д., 56 лет. Цитоплазматическая экспрессия CD10 в лимфоцитах в очаге продуктивного воспаления.

ПАП-метод с антителами к CD10, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

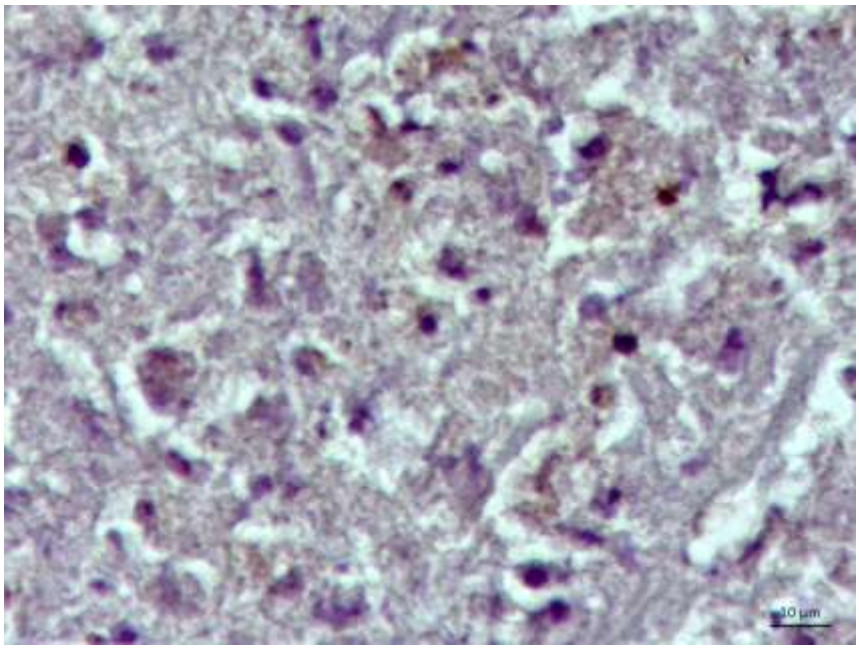


Рис. 39. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в легких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4^+ - 67 кл/мкл). Верхняя доля правого легкого. Умерший К., 33 года. Цитоплазматическая экспрессия CD3 в лимфоцитах в очаге продуктивного воспаления.

ПАП-метод с антителами к CD3, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

При использовании моноклональных антител к CD7 во 2 группе исследования (ВИЧ/ТБ ко-инфекция) вне зон воспалительного инфильтрата отмечалась умеренная и выраженная (2-3 балла) цитоплазматическая экспрессия иммунореативного материала, а в фокусах специфического воспаления отмечалась выраженная и резко выраженная экспрессия ИРМ (3-4 балла) как в лимфоцитах так и в некротических массах (рис. 40).

При исследовании экспрессии биомаркера CD10 вне зон воспаления наблюдалась слабовыраженная ИРМ (1 балл), а в воспалительном инфильтрате она практически отсутствовала (0-1 балл) (рис. 41).

Параметры морфометрического исследовании экспрессии моноклональных антител к CD3 в легких умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1) отражены в таблице (табл. 41).

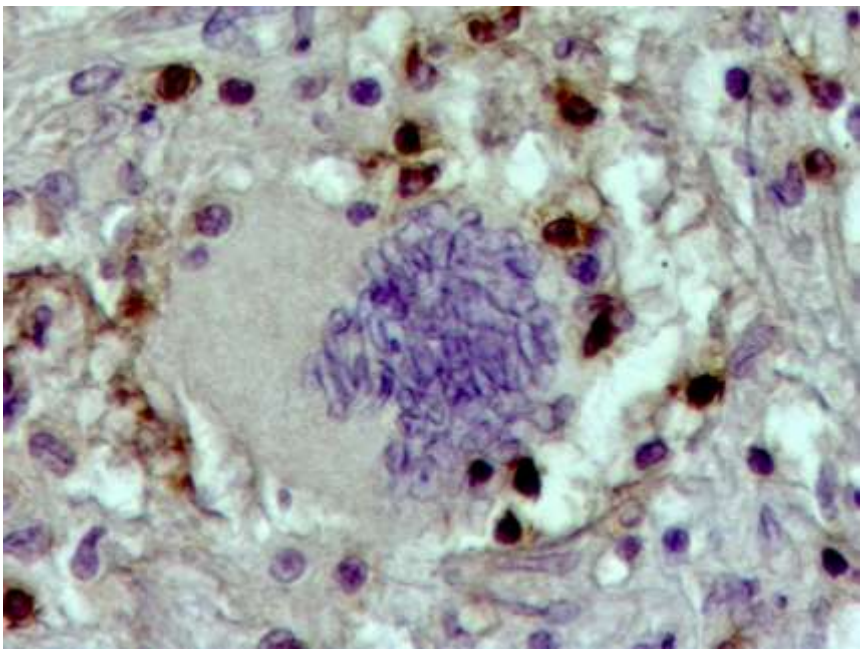


Рис. 40. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в легких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4^+ - 96 кл/мкл). Верхняя доля правого легкого. Умерший К., 32 года. Цитоплазматическая экспрессия CD7 в лимфоцитах в очаге продуктивного воспаления.

ПАП-метод с антителами к CD7, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

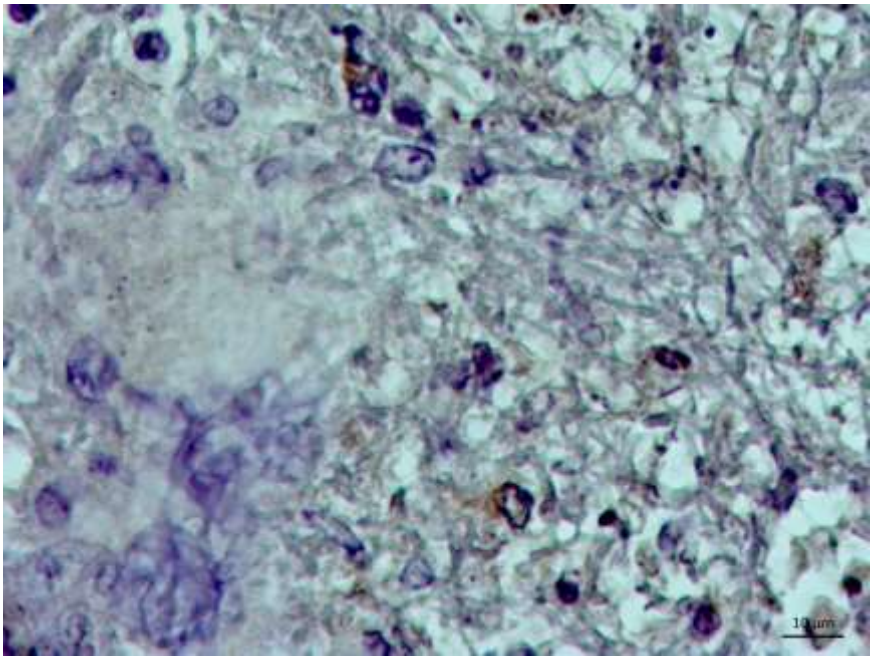


Рис. 41. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в легких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4+ - 78 кл/мкл). Верхняя доля правого легкого. Умерший С., 34 года. Цитоплазматическая экспрессия CD10 в лимфоцитах в очаге продуктивного воспаления.

ПАП-метод с антителами к CD10, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

Таблица № 41.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD3 в лёгких умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1).

Моно-инфекция ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
2,29 ±0,25	1,12 ±0,05	15,45 ±1,89	118,86 ±0,68
в фокусе воспаления			
0,66 ±0,06	0,67 ±0,02	7,09 ±1,17	139,11 ±0,38

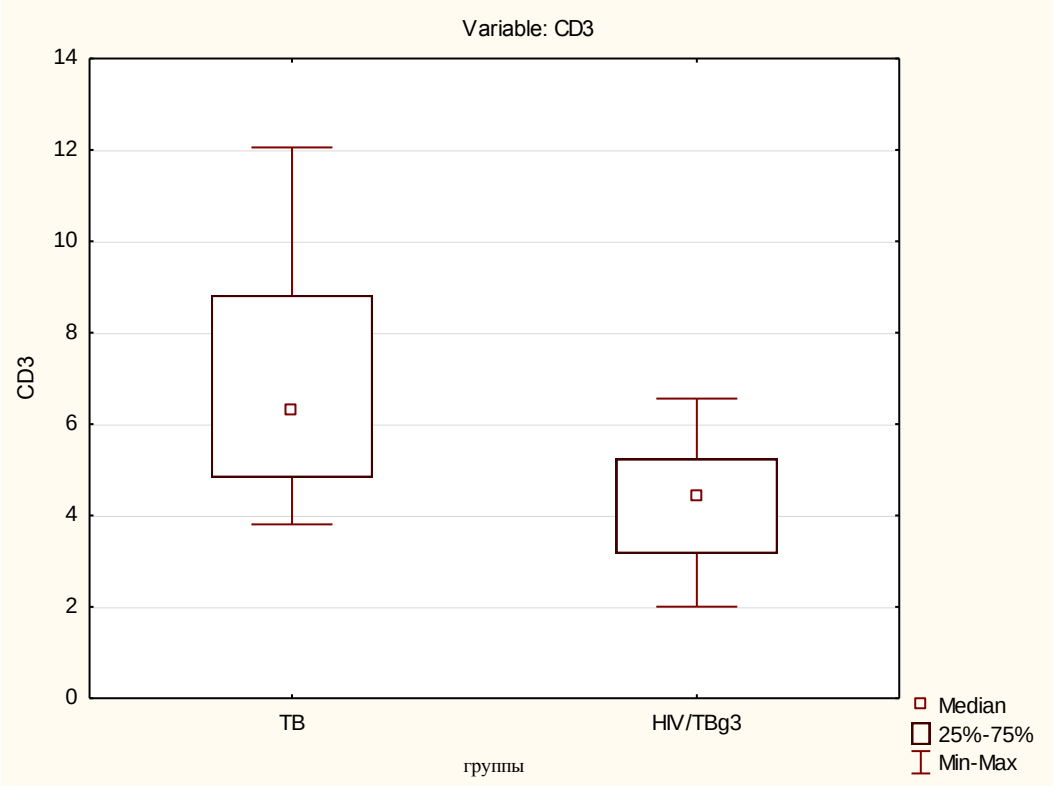
Таблица № 42.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD3 в лёгких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 3).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,94 ±0,04***	2,71 ±0,07***	6,77 ±1,35***	77,69 ±0,25*
в фокусе воспаления			
1,01 ±0,05**	2,67 ±0,08***	4,28 ±0,42***	90,82 ±0,53**

При ИГХ исследовании легких с использованием моноклональных антител к CD3 отмечены различия в значениях морфометрических параметров по сравнению с группой 1: вне зон воспаления во 2 группе подгруппе 3 (ВИЧ/ТБ ко-инфекция) (табл. 42) относительная площадь

иммунопозитивных объектов была в 2,28 раза меньше ($p<0,001$) по сравнению с группой 1 (моно-инфекция ТБ), а в фокусе воспаления этот параметр был меньше в 1,66 раз ($p<0,001$) по сравнению с моно-инфекцией ТБ (диагр. 31). Средняя площадь ИРМ вне зон воспаления уменьшалась на 58,95% ($p<0,001$), а в инфильтративно пневмонических очагах, данный параметр увеличивался на 34,65% ($p<0,01$). Средний периметр ИРМ увеличивался как вне зон воспаления, так и в фокусах инфильтративных очагов, на 58,67% ($p<0,001$) и на 74,9% ($p<0,001$). Интенсивность окрашивания была меньше как вне зон воспаления, так и в фокусах инфильтративных очагов на 34,64% ($p<0,05$) и 34,71% ($p<0,01$).

Диаграмма № 31.
Значимые различия значений интервалов относительной площади экспрессии CD3 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ группа 1 и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни



В подгруппе 4 (ВИЧ/ТБ ко-инфекция на фоне алкогольной зависимости) (табл. 43) по сравнению с подгруппой 3 отмечалась тенденция к увеличению относительной площади ИРМ вне зон воспаления на 0,45% ($p>0,05$) и на 0,39% ($p>0,05$) в фокусах воспаления (диагр. 32). Средняя

площадь ИРМ была больше вне зон инфильтрата на 16,07% ($p<0,05$) и в фокусах воспаления на 17,21% ($p<0,05$). Средний периметр ИРМ вне зон инфильтрата был меньше на 29,15% ($p<0,01$), а в зонах воспаления на 18,72% ($p<0,05$). Интенсивность окрашивания была больше как вне зон воспаления на 5,43% ($p<0,01$), так и в зонах инфильтрации на 1,72% ($p>0,05$).

Таблица № 43.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD3 в лёгких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 4).

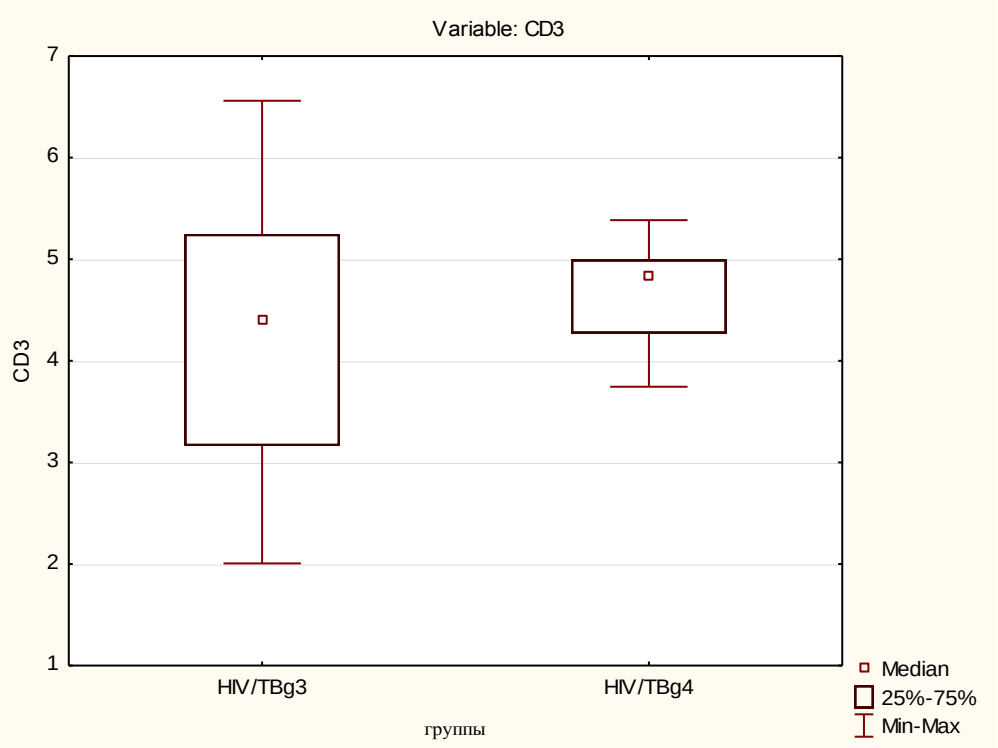
ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
1,12 ±0,05#	1,92 ±0,09##	7,22 ±1,18	82,15 ±0,32##
в фокусе воспаления			
1,22 ±0,04#	2,17 ±0,12#	4,67 ±0,33	92,41 ±0,66

Таблица №44.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD3 в лёгких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 5).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,88 ±0,07#	2,11 ±0,11##	5,54 ±1,23#	78,65 ±0,73
в фокусе воспаления			
0,95 ±0,09#	1,78 ±0,08##	3,91 ±0,47	91,34 ±0,36

Диаграмма № 32.
Различия значений интервалов относительной площади экспрессии CD3 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 4 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни



При морфометрическом анализе экспрессии моноклональных антител к CD3 в легких в группе 2 подгруппе 5 (табл. 44) по сравнению с подгруппой 3 отмечалось уменьшение относительной площади ИРМ как вне зон воспалительной реакции на 1,23% ($p<0,05$), так и в фокусах воспаления на 0,37% ($p>0,05$) (диагр. 33). Средняя площадь ИРМ также была меньше вне зон воспаления на 6,38% ($p<0,05$), а в фокусах воспаления на 5,94% ($p<0,05$). Средний периметр ИРМ также был меньше, вне зон воспаления на 22,14% ($p<0,01$), а в фокусах воспаления на 33,33% ($p<0,01$). Интенсивность окрашивания имела тенденцию к увеличению на 1,22% ($p>0,05$) вне зон инфильтративно-пневмонических фокусов, а в очагах воспаления на 0,57% ($p>0,05$).

Диаграмма № 33.
Различия значений интервалов относительной площади экспрессии CD3 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 5 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни

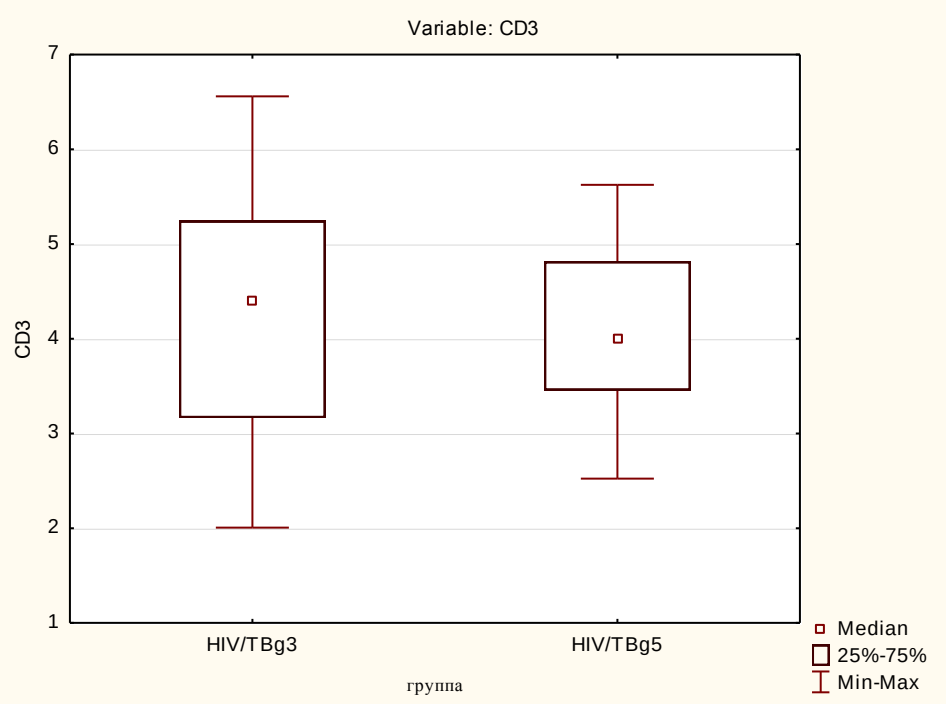


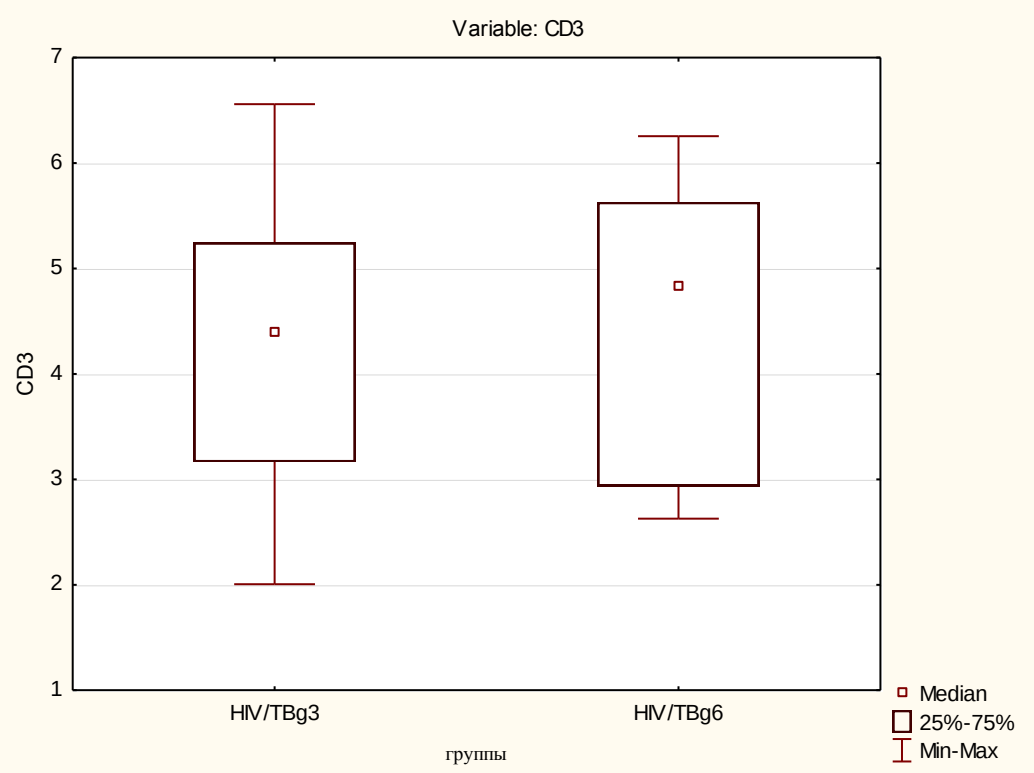
Таблица № 45.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD3 в лёгких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 6).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
1,21 ±0,06##	2,34 ±0,03##	8,07 ±1,32#	79,43 ±0,31
в фокусе воспаления			
1,16 ±0,04#	1,97 ±0,13#	4,54 ±0,68	96,12 ±0,78#

При морфометрическом анализе экспрессии моноклональных антител к CD3 в легких в группе 2 подгруппе 6 (ВИЧ/ТБ ко-инфекция на фоне приёма АРВТ) (табл. 45) по сравнению с подгруппой 3 отмечалось увеличение параметров относительной площади ИРМ как вне зон воспаления на 1,3%

(p<0,05), так и в фокусах воспаления на 0,26% (p>0,05) (диагр. 34). В параметрах средней площади ИРМ также отмечалось увеличение на 22, 31% (p<0,01) вне зон воспаления и на 12,93% (p<0,05) в инфильтративных фокусах. Средний периметр был меньше как вне зон воспаления на 13,65% (p<0,01), так и в фокусах воспаления на 26,22% (p<0,05). Интенсивность окрашивания увеличивалась на 2,19% (p>0,05) вне зон воспаления и на 5,51% (p<0,05).

Диаграмма №34.
Различия значений интервалов относительной площади экспрессии CD3 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 5 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни



При проведении статистического исследования ANOVA с использованием H-критерия Краскела-Уоллиса при ранговом дисперсионном анализе получены значимые суммарные различия (p<0,05) в группах 1 и 2 подгруппах 3,4,5,6 при оценке относительной площади экспрессии биомаркера CD3 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ (диагр. 35). При этом наиболее выраженное влияние фактора отмечено в группе 1 с суммой рангов=383 и в группе 2 подгруппе 4, сумма рангов=258, в подгруппе 6 сумма рангов= 246, в подгруппе 3 сумма рангов= 209 и наименьшая сумма

рангов= 179 в группе 2 подгруппе 5 при ко-инфекции ВИЧ/ТБ. При проведении медианного теста достоверные различия не получены (p>0,05) общая медиана составила= 4,77905, $\chi 2 = 7,2$, df=4.

Диаграмма № 35.
Размах значений интервалов относительной площади экспрессии CD3 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса

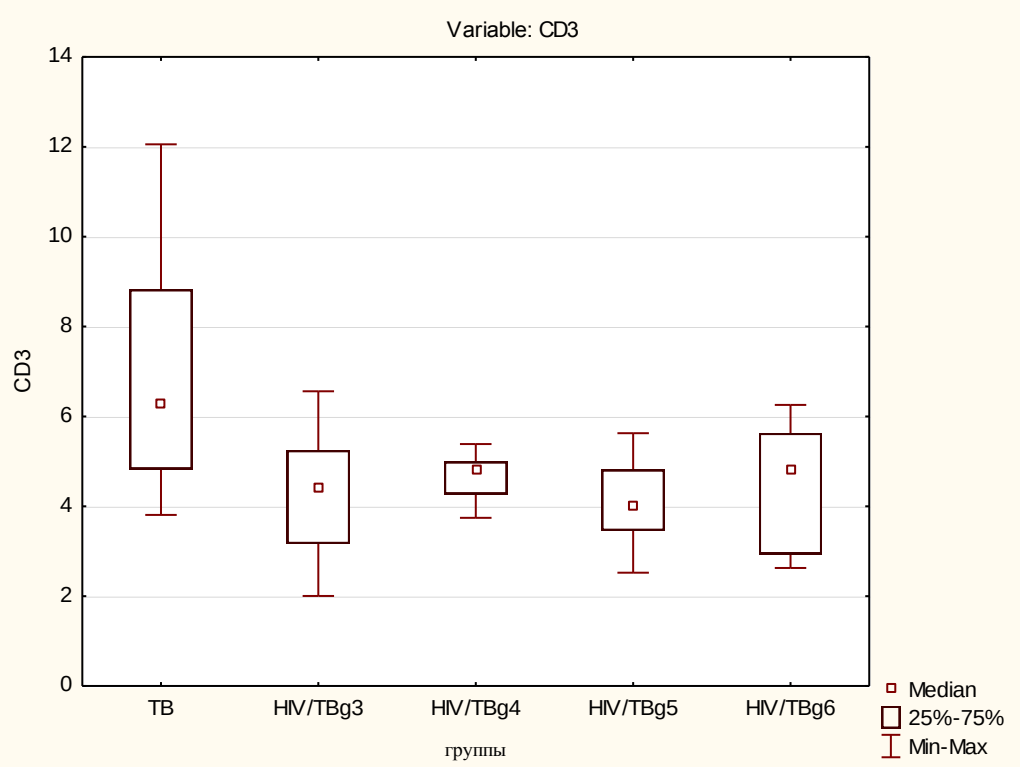


Таблица № 46.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD7 в лёгких умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1).

Моно-инфекция ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
1,91 ±0,35	3,05 ±0,34	11,43 ±1,42	58,22 ±0,59
в фокусе воспаления			
0,34 ±0,02	1,39 ±0,05	12,61 ±1,60	135,75 ±0,08

Параметры программного морфометрического исследования экспрессии моноклональных антител к CD7 в легких умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1) отражены в таблице (табл. 46).

При проведении анализа экспрессии моноклональных антител к CD7 в легких умерших при сравнении морфометрических параметров группы 2 подгруппы 3 (табл. 47) с группой 1 отмечалось увеличение относительной площади ИРМ как вне зон воспаления на 2,61% ($p<0,05$), так и в инфильтративных фокусах на 13,49 ($p<0,001$) (диагр. 36). Средняя площадь ИРМ вне зон воспаления уменьшалась на 6,28% ($p>0,05$), а в фокусах воспаления, данный параметр увеличился в 3 раза ($p<0,001$). Средний периметр иммунопозитивных областей имел тенденцию к уменьшению вне зон воспаления на 2,95% ($p>0,05$), а в фокусах воспаления он был меньше в 2,24 раза ($p<0,001$). Интенсивность окрашивания достоверно была выше как вне зон воспаления 2,17 раза ($p<0,001$), а в инфильтративных очагах отмечена тенденция к её уменьшению на 1,13% ($p>0,05$) (табл. 47).

Таблица № 47.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD7 в лёгких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 3).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
1,79 ±0,15	2,96 ±0,16	14,04 ±1,46*	126,84 ±0,28
в фокусе воспаления			
1,05 ±0,12***	0,62 ±0,04***	26,10 ±1,25***	134,22 ±0,65

Диаграмма № 36.
Значимые различия значений интервалов относительной площади экспрессии CD7 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ группа 1 и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни

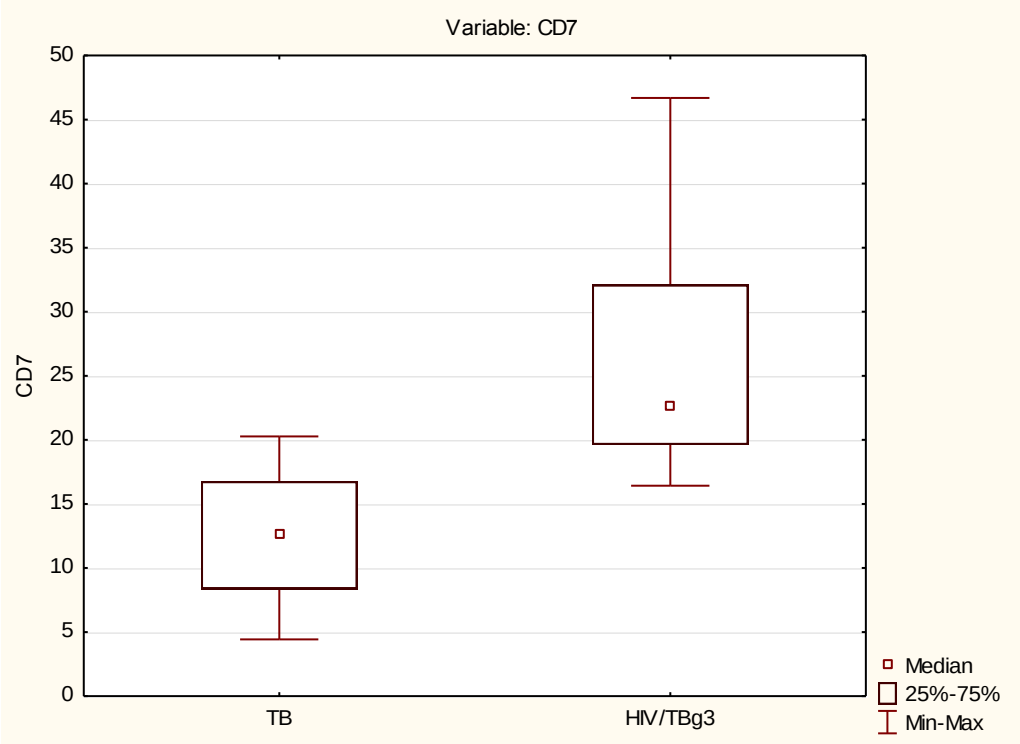


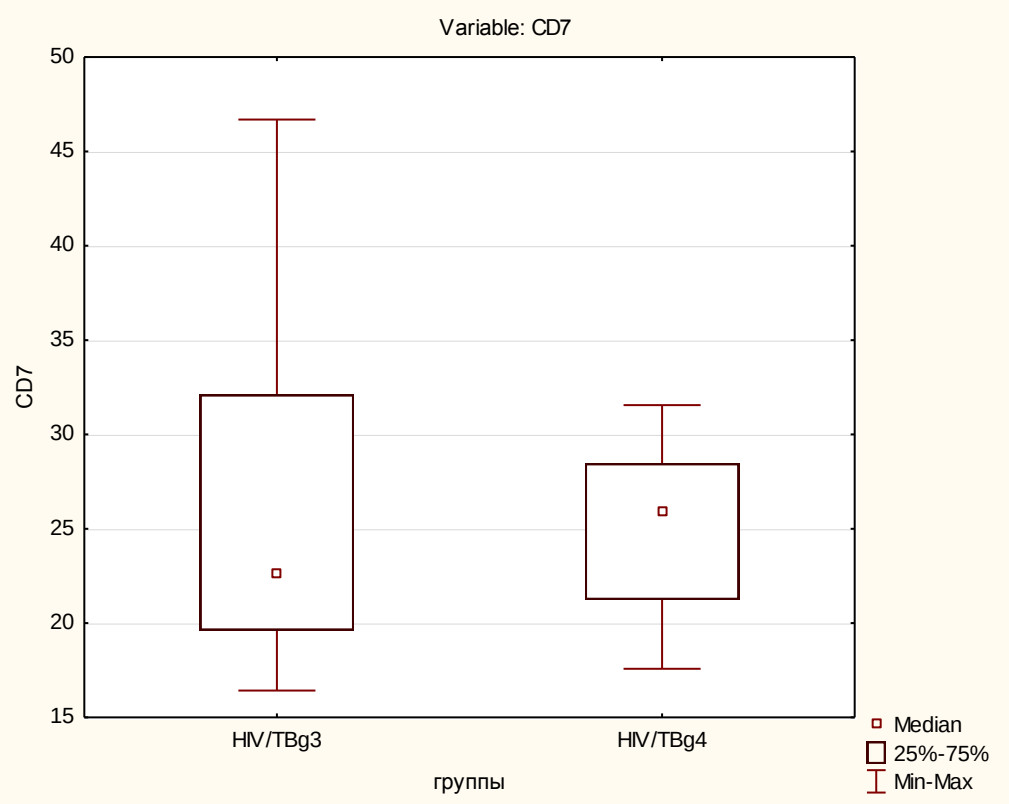
Таблица № 48.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD7 в лёгких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 4).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
1,71 ±0,13#	2,41 ±0,19##	12,87 ±1,12#	124,43 ±0,33#
в фокусе воспаления			
1,11 ±0,08#	0,92 ±0,08###	24,84 ±1,52	132,54 ±0,67#

При проведении анализа экспрессии моноклональных антител к CD7 в легких умерших при сравнении подгруппы 4 (табл. 48) с подгруппой 3

отмечалось снижение относительной площади иммунопозитивных областей как вне зон воспаления на 1,17% ($p<0,05$), так и в фокусах воспаления на 1,26% ($p>0,05$) (диагр. 37). Средняя площадь ИРМ изменялась разнонаправленно: вне зон воспаления отмечалось снижение на 4,47% ($p<0,05$), а в фокусе воспаления отмечалась тенденция к увеличению на 5,40% ($p>0,05$). Средний периметр ИРМ также вне зон воспаления был меньше на 18,58% ($p<0,05$), а в фокусах воспаления больше на 32,61% ($p<0,01$). Интенсивность окрашивания снижалась в исследуемых областях на 1,90% ($p<0,05$) и на 1,49%($p<0,05$).

Диаграмма №37.
Различия значений интервалов относительной площади экспрессии CD7 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 4 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни



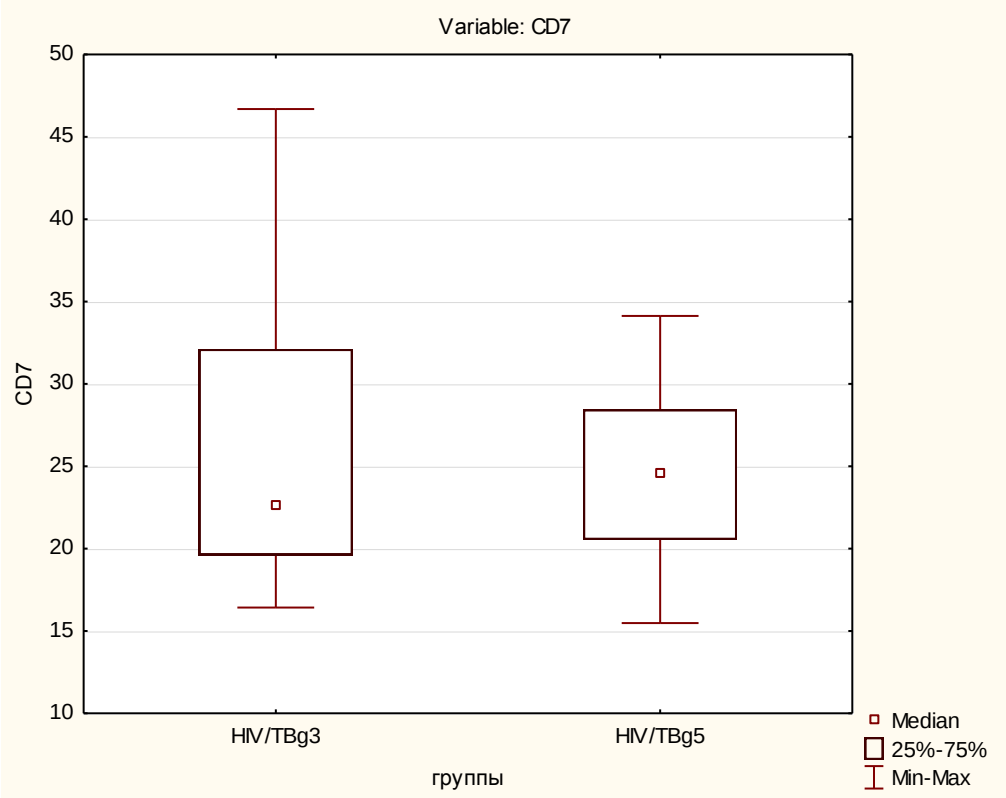
При проведении анализа экспрессии моноклональных антител к CD7 в легких умерших при сравнении подгруппы 5 (табл. 49) с подгруппой 3 отмечалось снижение относительной площади иммунопозитивных областей как вне зон воспаления на 14,96% ($p<0,05$), так и в фокусах воспаления на

6,74% (p<0,05) (диагр. 38). Средняя площадь ИРМ была меньше как вне зон воспаления на 1,12% (p>0,05), так и в фокусе воспаления на 6,66% (p<0,05).

Таблица № 49.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD7 в лёгких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 5).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
1,77 ±0,18	2,21 ±0,14##	11,94 ±1,34#	119,23 ±0,81##
в фокусе воспаления			
0,98 ±0,05#	0,77 ±0,09#	24,34 ±1,58#	126,62 ±0,88##

Диаграмма № 38.
Различия значений интервалов относительной площади экспрессии CD7 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 5 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни



Средний периметр ИРМ вне зон воспаления был меньше на 25,34% (p<0,01), а в фокусах воспаления больше на 19,48% (p<0,05). Интенсивность окрашивания снижалась в исследуемых областях на 5,99% (p<0,01) и на 5,66% (p<0,01).

Таблица № 50.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD7 в лёгких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 6).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
1,81 ±0,16	2,72 ±0,19#	14,38 ±1,18	121,58 ±0,81#
в фокусе воспаления			
0,84 ±0,11#	0,83 ±0,07##	27,33 ±1,64	133,18 ±0,63

При проведении анализа экспрессии моноклональных антител к CD7 в легких умерших при сравнении подгруппы 6 (табл.50) с подгруппой 3 отмечалась тенденция к увеличению относительной площади иммунопозитивных областей как вне зон воспаления на 0,34% (p>0,05), так и в фокусах воспаления на 1,23% (p>0,05) (диагр. 39). Средняя площадь ИРМ была больше вне зон воспаления на 1,10% (p>0,05), а в фокусе воспаления меньше на 20,0% (p<0,05). Средний периметр ИРМ вне зон воспаления был меньше на 8,11% (p<0,05), а в фокусах воспаления больше на 25,30% (p<0,01). Интенсивность окрашивания снижалась в исследуемых областях на 4,15% (p<0,05) и на 0,77% (p>0,05).

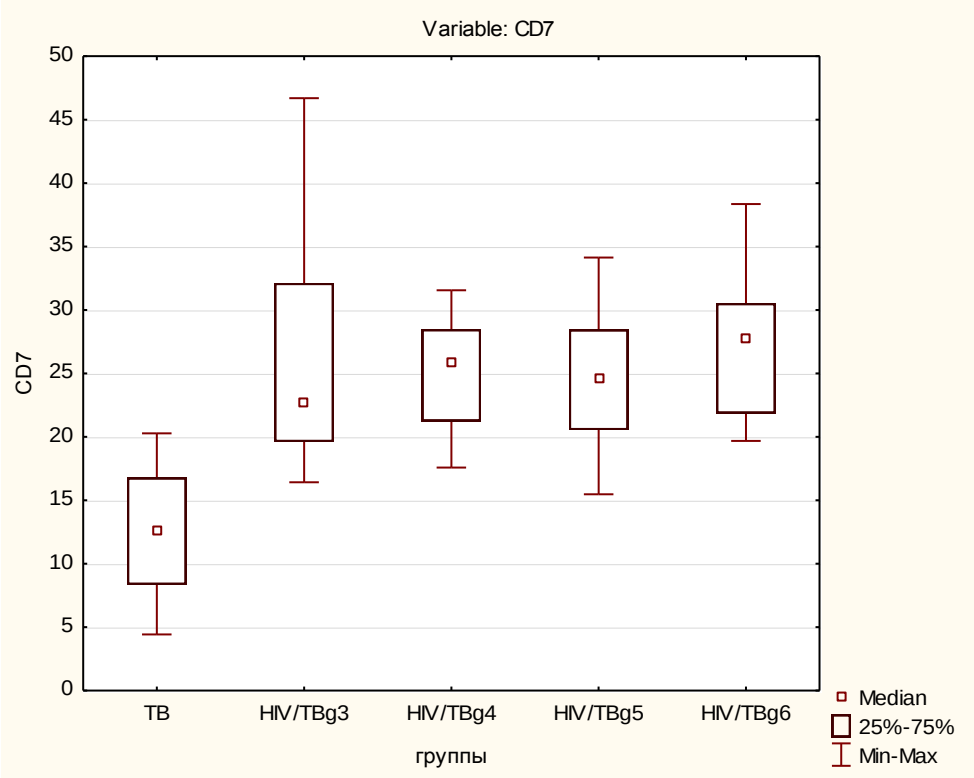
Диаграмма № 39.
Различия значений интервалов относительной площади экспрессии CD7 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 подгруппа 6 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни



При проведении статистического исследования ANOVA с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса при ранговом дисперсионном анализе получены значимые суммарные различия ($p<0,001$) в группах 1 и 2 подгруппах 3,4,5,6 при оценке относительной площади экспрессии биомаркера CD7 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ (диагр. 40). При этом наиболее выраженное влияние фактора отмечено в группе 2 подгруппе 6 с суммой рангов=349 и в группе 2 подгруппе 4, сумма рангов=295, в подгруппе 5 сумма рангов=283, в подгруппе 3 сумма рангов=278 и наименьшая сумма рангов=70 в группе 1 при моно-инфекции ТБ. При проведении медианного теста получены достоверные различия ($p<0,05$) общая медиана составила= 22,6946, $\chi 2 = 13,6$, df=4.

Диаграмма № 40.

Размах значений интервалов относительной площади экспрессии CD7 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса



Параметры программного морфометрического исследования экспрессии моноклональных антител к CD10 в легких умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1) отражены в таблице (табл. 51).

Таблица № 51.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD10 в лёгких умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1).

Моно-инфекция ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
1,39 ±0,18	3,29 ±0,27	3,16 ±0,32	55,46 ±0,37
в фокусе воспаления			
0,27 ±0,03	1,10 ±0,04	12,75 ±1,59	132,09 ±0,12

При проведении анализа экспрессии моноклональных антител к CD10 в легких умерших при сравнении группы 2 подгруппы 3 (табл. 52) с группой 1 отмечалась разнонаправленная локализация ИРМ с увеличением относительной площади иммунопозитивных областей вне зон воспаления на 2,79% ($p<0,001$) и резкое снижение в фокусах воспаления на 11,74% ($p<0,001$) (диагр. 41). Средняя площадь ИРМ была меньше вне зон воспаления в 3,47 раза ($p<0,001$), а в фокусе воспаления меньше на 14,81% ($p<0,05$). Средний периметр ИРМ вне зон воспаления был меньше на 35,86% ($p<0,01$), а в фокусах воспаления больше на 21,98% ($p<0,01$). Интенсивность окрашивания была больше вне зон воспаления в 2,37 раза ($p<0,001$), а в инфильтративных фокусах меньше на 2,68% ($p>0,05$).

Таблица № 52.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD10 в лёгких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 3).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,40 ±0,03***	2,11 ±0,09**	5,95 ±1,85***	131,50 ±0,30***
в фокусе воспаления			
0,23 ±0,03*	1,41 ±0,08**	1,01 ±0,22***	128,55 ±0,58

Диаграмма № 41.

Значимые различия значений интервалов относительной площади экспрессии CD10 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ группа 1 и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни

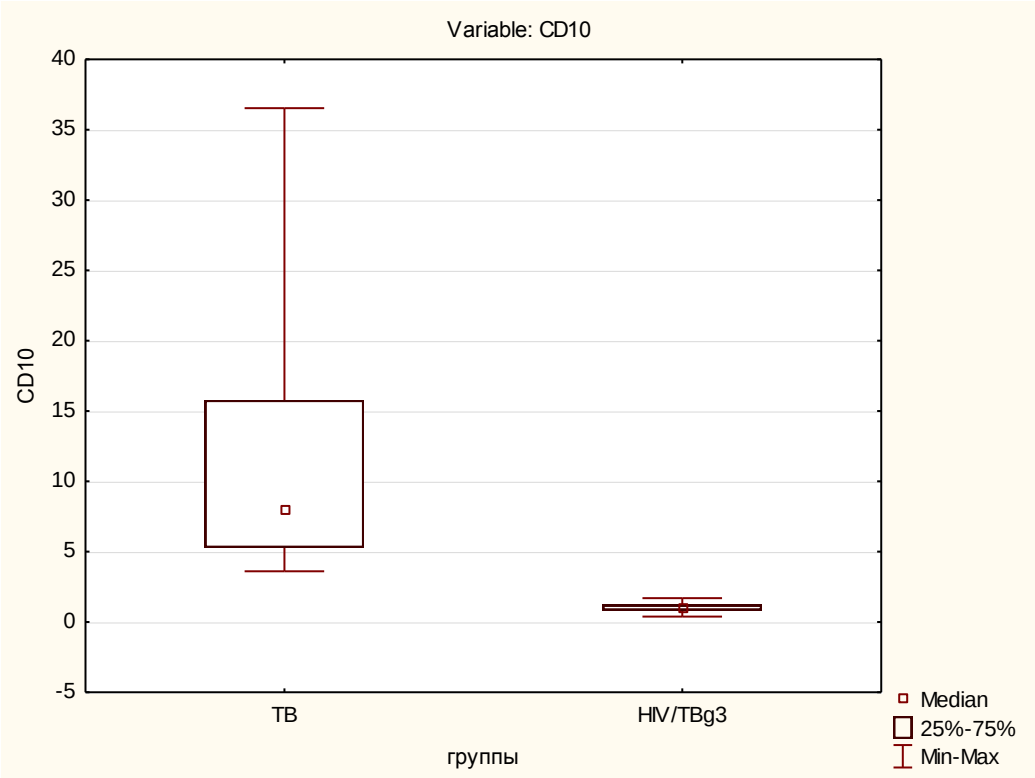


Таблица № 53.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD10 в лёгких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 4).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,62 ±0,11#	2,32 ±0,13##	5,28 ±1,34#	128,33 ±0,42
в фокусе воспаления			
0,31 ±0,07#	1,36 ±0,09	1,18 ±0,20	127,11±0,61

Диаграмма № 42.
Различия значений интервалов относительной площади экспрессии CD10 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ группа 1 и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 при сравнении с подгруппой 4 с использованием критерия Манна-Уитни

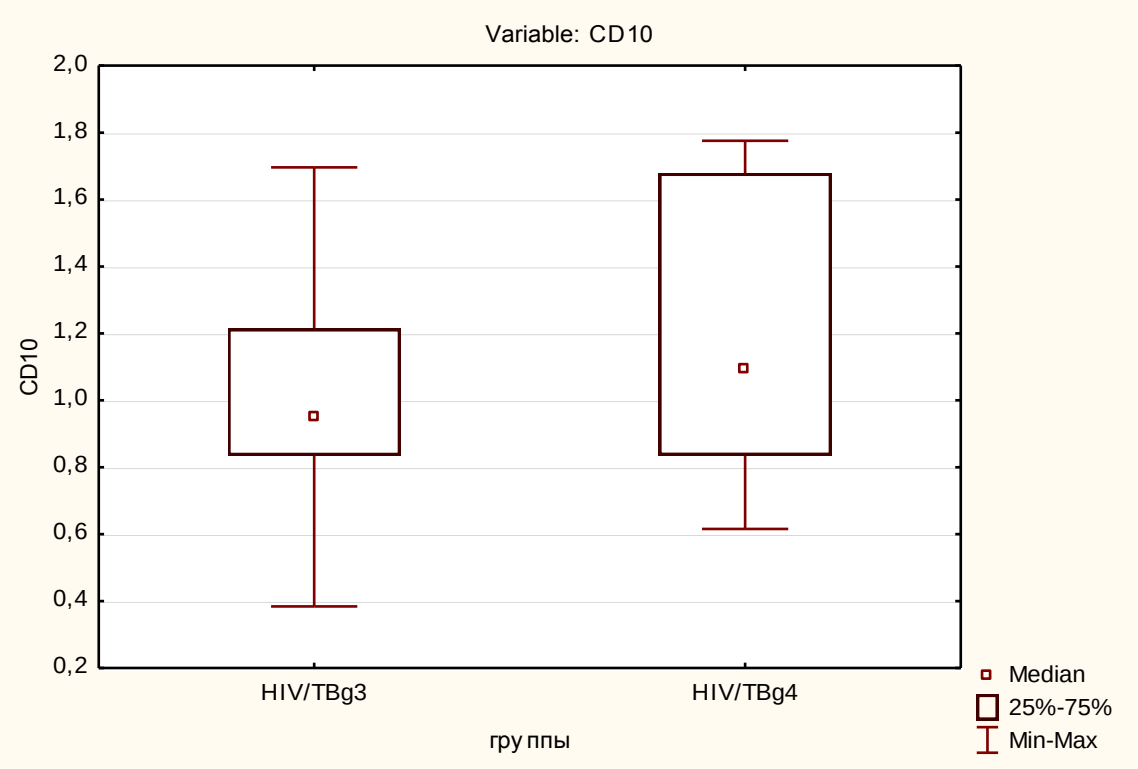


Таблица № 54.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD10 в лёгких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 5).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,51 ±0,03##	2,16 ±0,12	6,26 ±1,33	130,73 ±0,37
в фокусе воспаления			
0,21 ±0,09	1,21 ±0,11#	0,88 ±0,31#	119,59 ±0,54###

При сравнении подгруппы 4 (табл. 53) с подгруппой 3 отмечалось снижение относительной площади иммунопозитивных областей вне зон

воспаления на 0,67% (p<0,05), а в фокусах воспаления увеличение на 0,17% (p>0,05) (диагр. 42). Средняя площадь ИРМ была больше вне зон воспаления на 35,48% (p>0,05), а в фокусе воспаления на 25,81% (p<0,05). Средний периметр ИРМ вне зон воспаления был больше на 9,05% (p<0,01), а в фокусах воспаления меньше на 3,55% (p>0,05). Интенсивность окрашивания снижалась в исследуемых областях на 2,41% (p>0,05) и на 1,12% (p>0,05).

При сравнении подгруппы 5 (табл. 54) с подгруппой 3 отмечалось увеличение относительной площади иммунопозитивных областей вне зон воспаления на 0,31 % (p>0,05), а в фокусах воспаления отмечалось снижение на 0,13% (p>0,05) (диагр. 43). Средняя площадь ИРМ была больше вне зон воспаления на 21,57% (p<0,01), а в фокусе воспаления меньше на 8,69% (p>0,05). Средний периметр ИРМ вне зон воспаления был больше на 2,31% (p>0,05), а в фокусах воспаления меньше на 14,18% (p<0,05). Интенсивность окрашивания снижалась в исследуемых областях на 0,58% (p>0,05) и на 6,97% (p<0,001).

Диаграмма № 43.
Различия значений интервалов относительной площади экспрессии CD10 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ группа 1 и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 при сравнении с подгруппой 5 с использованием критерия Манна-Уитни

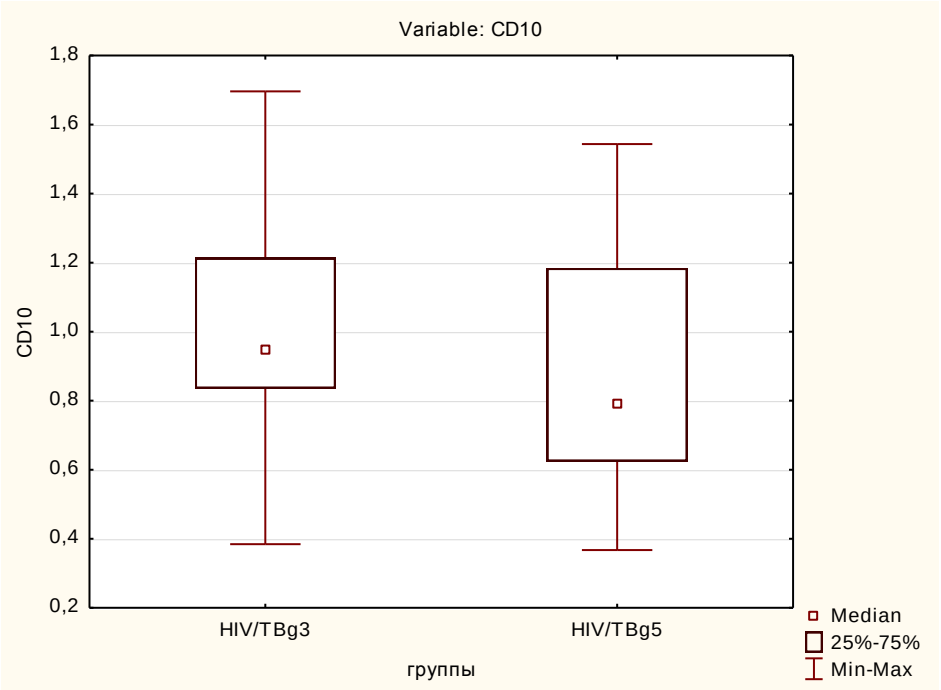
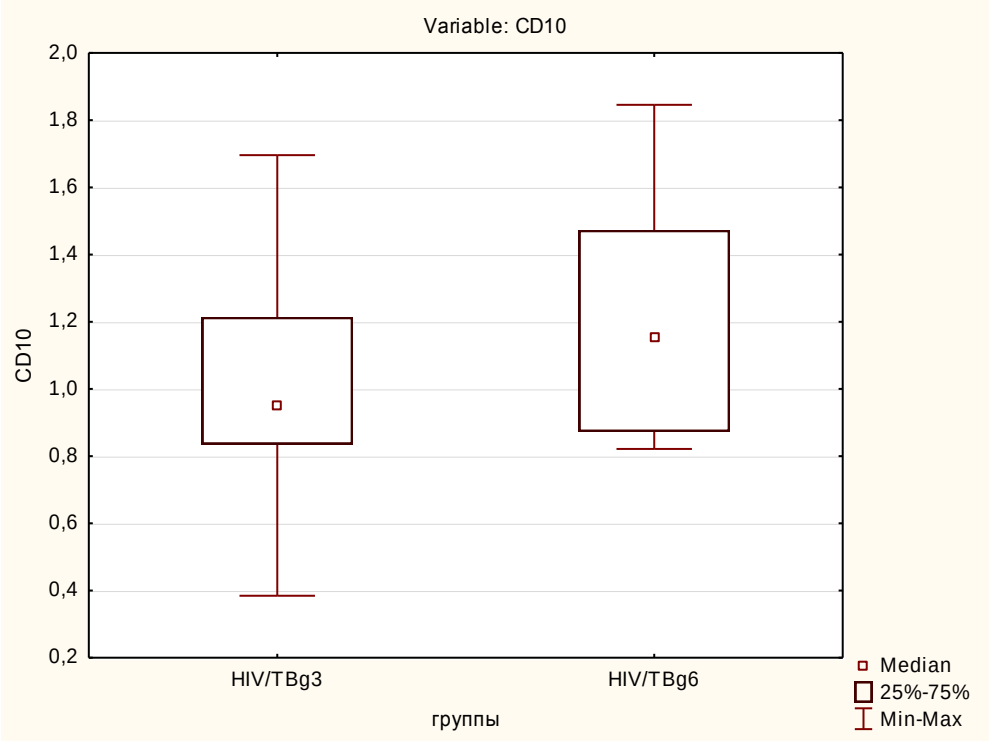


Таблица №55.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии CD10 в лёгких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 6).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм^2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,48 ±0,04#	2,36 ±0,12#	4,23 ±1,63###	131,78 ±0,37
в фокусе воспаления			
0,28 ±0,05#	1,52 ±0,07#	1,21 ±0,18	126,73 ±0,34#

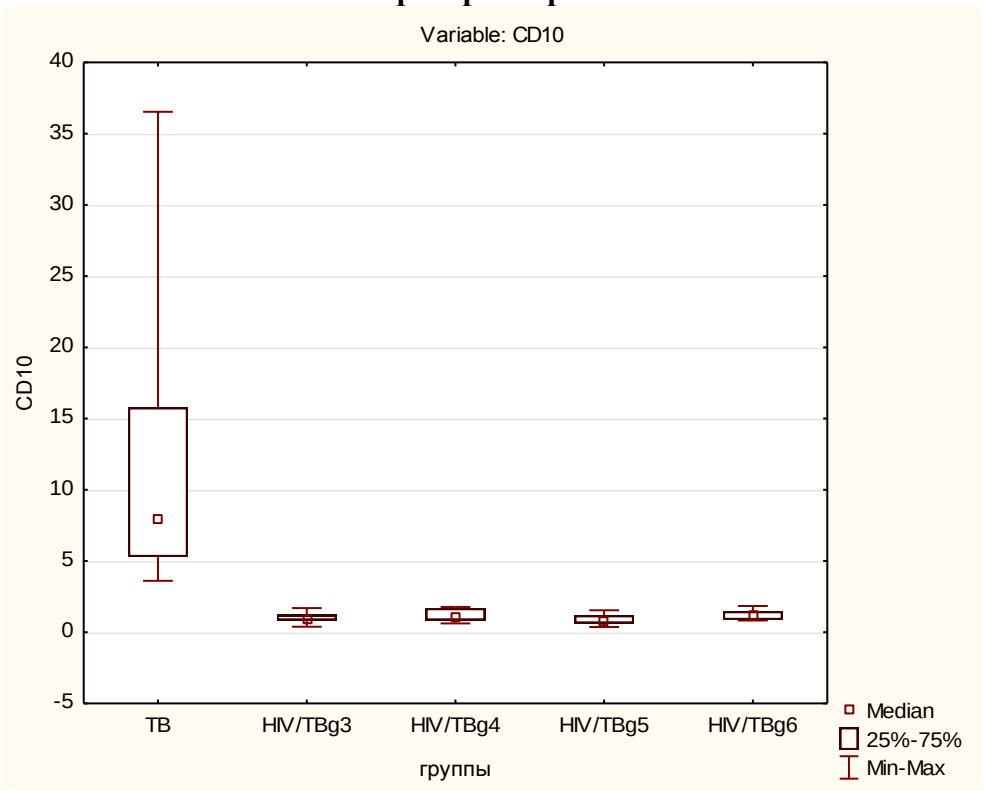
Диаграмма № 44.
Различия значений интервалов относительной площади экспрессии CD10 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ группа 1 и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 при сравнении с подгруппой 6 с использованием критерия Манна-Уитни



При сравнении подгруппы 6 (табл. 55) с подгруппой 3 отмечалось снижение относительной площади иммунопозитивных областей вне зон воспаления на 1,72% ($p<0,001$), а в фокусах воспаления отмечалось

увеличение на 0,20% (p>0,05) (диагр. 44). Средняя площадь ИРМ была больше как вне зон воспаления на 16,66% (p<0,05), так и в фокусе воспаления на 17,85% (p<0,05). Средний периметр ИРМ вне зон воспаления был больше на 10,59% (p<0,05), а в фокусах воспаления больше на 7,23% (p<0,05). Интенсивность окрашивания имела тенденцию к увеличению вне зон воспаления на 0,21% (p>0,05), а в инфильтративных фокусах уменьшалась на 1,41% (p<0,05).

Диаграмма № 45.
Размах значений интервалов относительной площади экспрессии CD10 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса



При проведении статистического исследования ANOVA с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса при ранговом дисперсионном анализе получены значимые суммарные различия (p<0,001) в группах 1 и 2 подгруппах 3,4,5,6 при оценке относительной площади экспрессии биомаркера CD10 в очагах воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ (диагр. 45). При этом наиболее выраженное влияние фактора отмечено в группе 1 при моно-инфекции туберкулёз с суммой рангов=455 и в группе 2 подгруппе 6, сумма рангов=248, в подгруппе 4 сумма рангов=233, в подгруппе 3 сумма

рангов=194 и наименьшая сумма рангов=145 в группе 2 подгруппе 5 при ко-инфекции ВИЧ/ТБ. При проведении медианного теста получены достоверные различия ($p<0,05$) общая медиана составила= 1,19638, $\chi 2 = 15,2$, df=4.

Таким образом, нами выявлено уменьшение уровня экспрессии биомаркера CD3 в малых лимфоцитах в различных зонах легких при ВИЧ/ТБ ко-инфекции с минимальной экспрессией в фокусах воспаления, а также снижение в фокусах гранулематозного воспаления количества лимфоцитов с иммунофенотипом $CD3^+$ по сравнению с группой моно-инфекции ТБ. Отмечено возрастание уровня экспрессии биомаркера $CD7^+$ как в казеозно-некротических очагах, так и вне зон воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции по сравнению с группой моно-инфекции ТБ. Уменьшение экспрессии белка CD3 при ВИЧ/ТБ ко-инфекции свидетельствует о снижении количества зрелых Т-лимфоцитов с антиген распознающим рецептором в зонах воспалительного инфильтрата [237]. Увеличение содержания лимфоцитов с иммунофенотипом $CD7^+$, которые являются клетками предшественниками Т- лимфоцитов и выполняют регуляторную роль в активации Т-хелперов и Т- супрессоров, возможно, свидетельствует об дизрегуляции вторичного иммунного ответа, обусловливающего супрессию противотуберкулезного иммунитета, а также об изменении регуляции механизмов клеточной гибели при сочетанной инфекции, что приводит к большей инициации апоптоза особенно в фокусах продуктивного воспаления.

Отмеченное снижение уровня экспрессии CD10 в зонах воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции по сравнению с моно-инфекцией ТБ свидетельствует о нарушениях гуморального звена иммунитета при сочетанной патологии, так как экспрессия рецептора CD10 на поверхности незрелых В-лимфоцитов является этапом их дифференцировки, которые в результате бластной трансформации превращаются в плазматические клетки, синтезирующие различные типы иммуноглобулинов и поддерживающие Т-хелперную,

макрофагальную активность в инициации и согласовании адаптивного иммунного ответа [283].

Таким образом, выявленное в иммуноморфологическом исследовании снижение количества $CD3^+$ лимфоцитов и возрастание числа $CD7^+$ лимфоцитов в паренхиме легких и в фокусах продуктивного воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ свидетельствует о глубоком угнетении иммунного ответа при ВИЧ-инфекции на терминальных стадиях приобретенного иммунодефицита, с развитием туберкулеза, и характеризуется снижением количества морфологически зрелых Т-лимфоцитов $CD3^+$ на фоне компенсаторного возрастания числа незрелых $CD7^+$ лимфоцитов, преимущественно, в очагах продуктивного воспаления. Кроме того, обнаруженное при ко-инфекции ВИЧ/ТБ уменьшение количества $CD10^+$ лимфоцитов в фокусах продуктивного воспаления в легких свидетельствует о нарушении процессов дифференцировки В-лимфоцитов, что способствует глубокому угнетению гуморального звена иммунитета и гипоэргическому ответу на микобактерии туберкулёза.

5.6 Результаты программного морфометрического анализа экспрессии биологических маркеров BOB.1, PAX-5 в парабронхиальных лимфатических узлах при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз

При ИГХ исследовании парабронхиальных лимфатических узлов с использованием моноклональных антител к BOB.1 в группе 1 при моно-инфекции туберкулёз вне зон специфического воспаления отмечалась слабая и умеренная (1-2 балла) экспрессия ИРМ, а в очагах специфического воспаления экспрессия не выявлялась или была слабая (0-1 балл) (рис. 42).

При ИГХ исследовании парабронхиальных лимфатических узлов с использованием моноклональных антител к BOB.1 в группе 2 при ВИЧ/ туберкулёз ко-инфекции вне зон специфического воспаления отмечалась умеренная и выраженная (2-3 балла) экспрессия ИРМ, а в очагах специфического воспаления отмечалось слабое (0-1 балл) ядерное и цитоплазматическое окрашивание ИРМ (рис. 43).

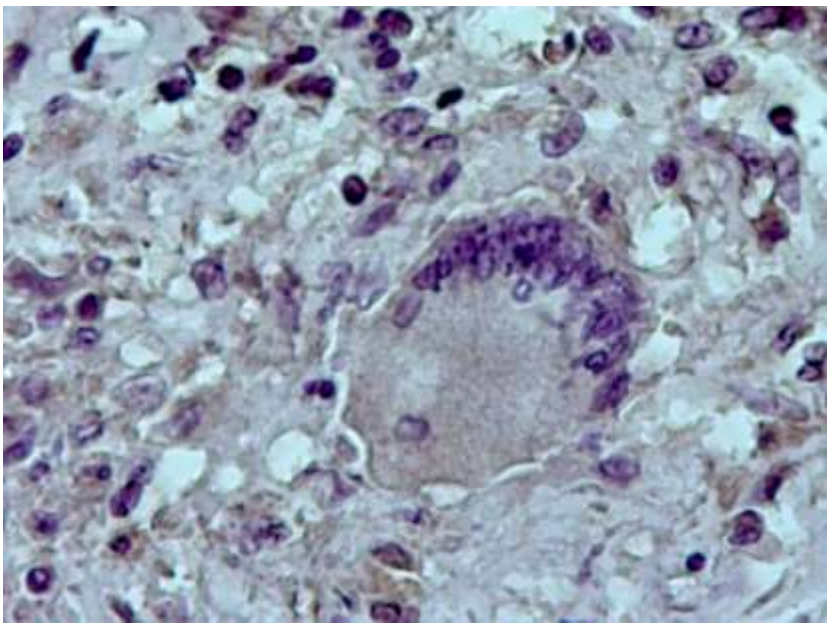


Рис. 42. Диссеминированный туберкулёз с поражением паратрахеальных лимфатических узлов Группа 1. Лимфатический узел. Умерший З., 44 года. Цитоплазматическая экспрессия BOB.1 в лимфоцитах в очаге продуктивного воспаления.

ПАП-метод с антителами к BOB.1, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

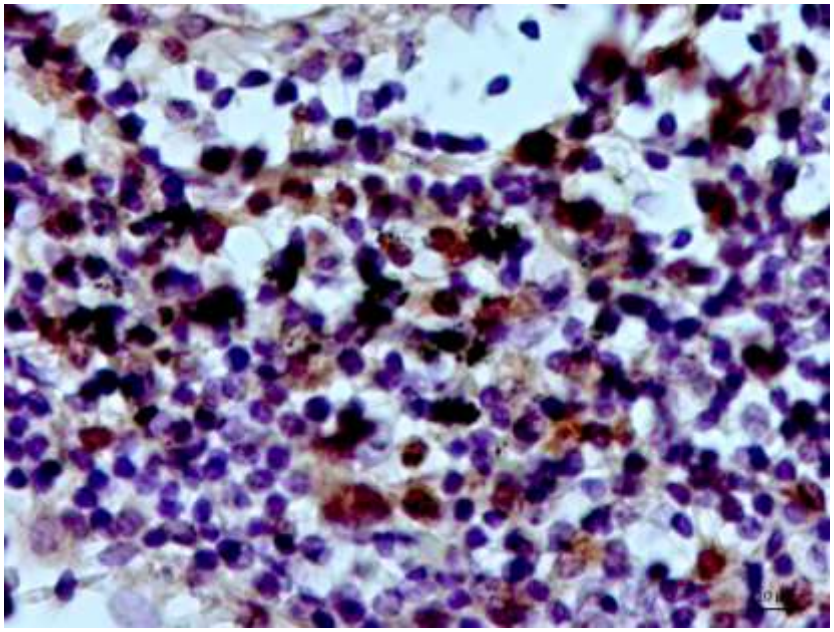


Рис. 43. Генерализованный туберкулёз: поражение паратрахеальных лимфатических узлов, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4+ - 51 кл/мкл). Умерший С., 34 года. Цитоплазматическая экспрессия BOB.1 в лимфоцитах.

ПАП-метод с антителами к BOB.1, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

Установлено, что умеренная и слабая степень экспрессии преимущественно локализовалась в лимфоцитах коркового вещества лимфатических узлов. В составе лимфоидных фолликулов, а также с цитоплазматической экспрессией мякотных тяжей и в составе лимфогистиоцитарных образований в составе продуктивного воспаления. При исследовании очагов гранулематозного воспаления единичные иммунопозитивные клетки со слабой экспрессией обнаруживались по периферии гранулем или на границе с очагами воспаления.

Параметры морфометрического исследования экспрессии моноклональных антител к BOB.1 в лимфатических узлах умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1) отражены в таблице (табл. 56).

Таблица № 56.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии BOB.1 в лимфатических узлах умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1).

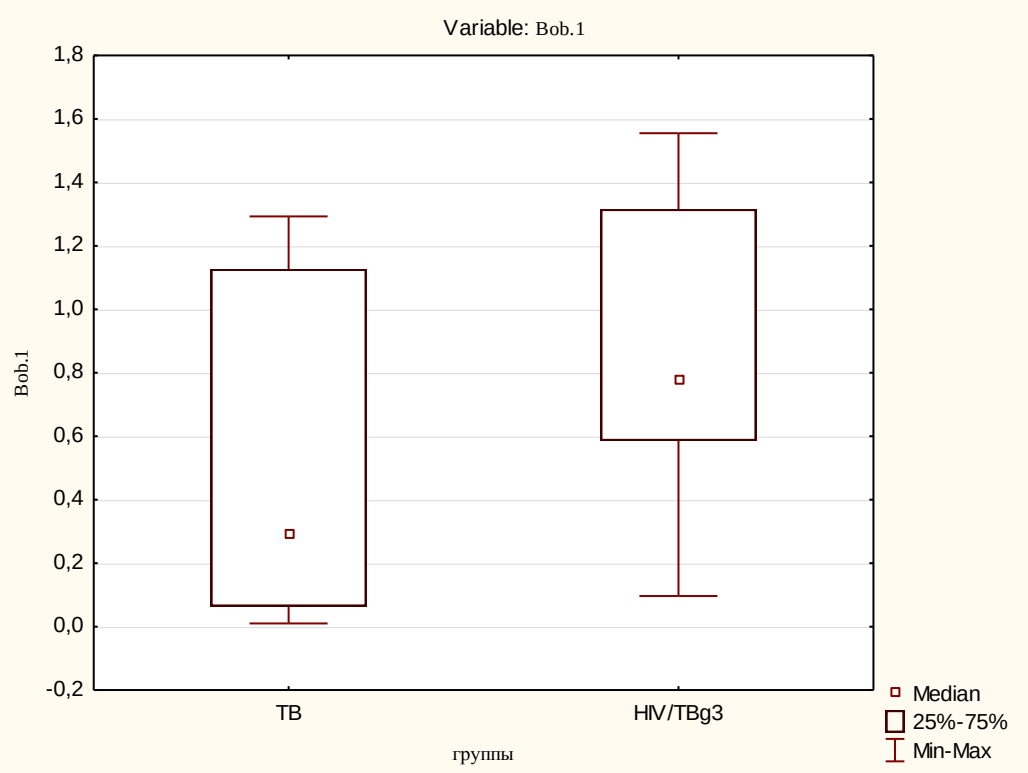
Моно-инфекция ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,10 ±0,06	1,31 ±0,04	4,22 ±0,76	113,22 ±0,30
в фокусе воспаления			
0,06 ±0,01	0,97 ±0,05	0,49 ±0,16	106,18 ±0,41

При сравнительном морфометрическом анализе группы 2, подгруппы 3 (табл. 57) (ВИЧ/туберкулёз ко-инфекция) с группой 2 (моно-инфекция туберкулёз) отмечался рост относительной площади ИРМ при использовании антител к BOB.1 вне зон воспаления в 1,91 раза ($p<0,01$), а в фокусах воспалительного ответа отмечалось увеличение данного параметра в 1,75 раза ($p<0,05$) (диагр. 46).

Таблица № 57.
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии BOB.1 в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 3).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,49 ±0,04**	2,06 ±0,11**	8,10 ±0,37**	64,96 ±0,33*
в фокусе воспаления			
0,09 ±0,01*	2,35 ±0,49***	0,86 ±0,02*	106,66 ±0,87

Диаграмма № 46.
Значимые различия значений интервалов относительной площади экспрессии BOB.1 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ группа 1 и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни



Средняя площадь ИРМ была больше как вне зон воспаления в 4,9 раз ($p<0,01$), так и в фокусе воспаления в 1,5 раза ($p<0,05$). Средний периметр

ИРМ вне зон воспаления был больше на 36,41% ($p<0,05$), а в фокусах воспаления больше в 2,42 раза ($p<0,01$). Интенсивность окрашивания была меньше вне зон воспаления в 1,74 раза ($p<0,05$), а в инфильтративных фокусах значения были сопоставимыми ($p>0,05$) (табл. 56, 57).

Белок BOB.1 является обязательным фактором транскрипции В-лимфоцитов, который способствует пролиферации В-клеток в герминативных центрах в ответ на антиген с развитием Th2 зависимого иммунного ответа. С одной стороны увеличение экспрессии BOB.1 в лимфатических узлах говорит об антигенной стимуляции МБТ (микобактериями туберкулёза) и ВИЧ, что способствует активации В-лимфоцитов, развитию реактивной фолликулярной гиперплазии с генерализованной лимфаденопатией, с другой стороны, это свидетельствует об угнетении клеточного звена иммунитета в связи с нарушением баланса и межклеточных взаимоотношений между В и Т-клетками [249].

При ИГХ исследовании паратрахеальных лимфатических узлов с использованием моноклональных антител к PAX-5 в группе 1 при моно-инфекции туберкулёз вне зон специфического воспаления отмечалась слабая (0-1 балл) экспрессия ИРМ, а в очагах специфического воспаления отмечалась слабая и умеренная экспрессия ИРМ (1-2 балла) (рис. 44). При ИГХ исследовании паратрахеальных лимфатических узлов с использованием моноклональных антител к PAX-5 в группе 2 при ВИЧ/ туберкулёз ко-инфекции вне зон специфического воспаления отмечалась слабая (0-1 балл) экспрессия ИРМ, а в очагах специфического воспаления отмечалась от умеренной до выраженной (2-3 балла) ядерное и цитоплазматическое окрашивание ИРМ (рис. 45).

Отмечалась цитоплазматическая экспрессия PAX-5 в малых и средних лимфоцитах и гранулоцитах, а также в клетках Пирогова-Лангханса, в макрофагах и эпителиоидных от слабой до умеренной степени. Иммунореактивный материал располагался в корковом веществе, в составе сохранных лимфоидных фолликулов, в мозговом веществе в составе

лимфогистиоцитарных тяжей, а также в составе фокусов воспаления в периферических отделах.

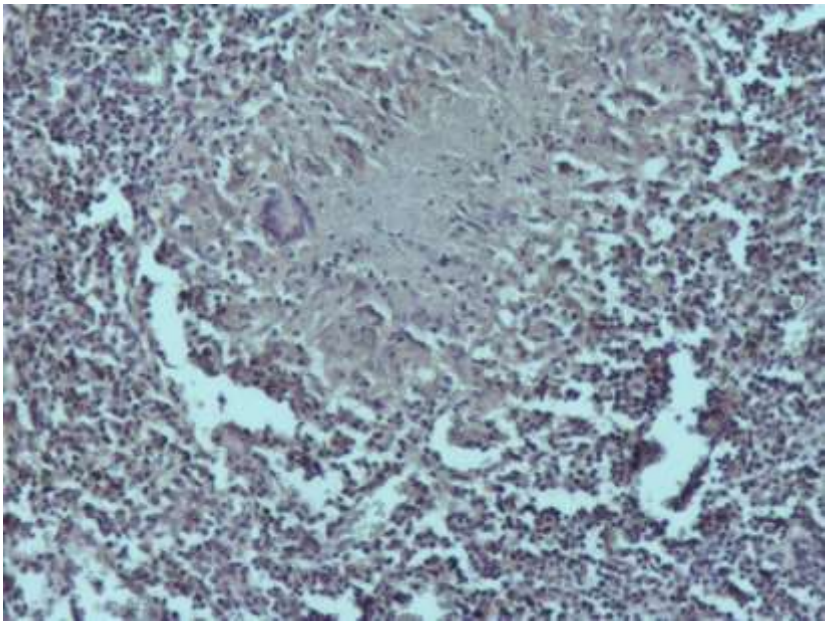


Рис. 44. Диссеминированный туберкулёз с поражением паратрахеальных лимфатических узлов. Группа 1. Лимфатический узел. Умерший З., 44 года. Цитоплазматическая экспрессия PAX-5 в лимфоцитах в очаге продуктивного воспаления.

ПАП-метод с антителами к PAX-5, докраска гематоксилином. Ув. Х100.

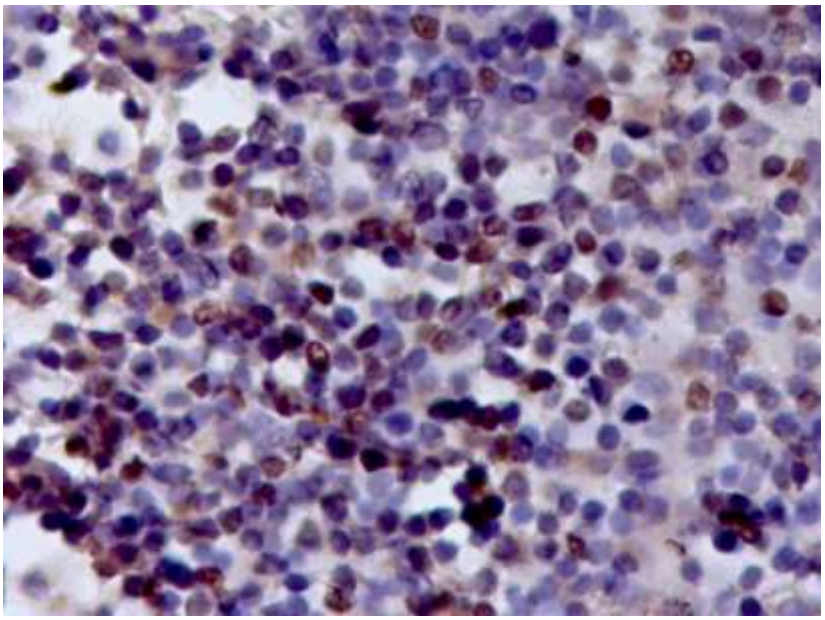


Рис. 45. Генерализованный туберкулёз: поражение паратрахеальных лимфатических узлов, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4^+ - 51 кл/мкл). Умерший С., 34 года. Лимфоузел. Цитоплазматическая экспрессия PAX-5 в лимфоцитах.

ПАП-метод с антителами к PAX-5, докраска гематоксилином. Ув. Х400.

Параметры морфометрического исследования экспрессии моноклональных антител к PAX-5 в лимфатических узлах умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1) отражены в таблице (табл. 58).

Таблица № 58.

Морфометрические параметры при исследовании экспрессии PAX-5 в лимфатических узлах умерших при моно-инфекции ТБ (группа 1).

Моно-инфекция ТБ			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,67 ±0,02	0,95 ±0,08	0,19 ±0,02	133,52 ±0,37
в фокусе воспаления			
0,23 ±0,01	1,72 ±0,05	7,71 ±1,02	99,60 ±0,09

Таблица № 59.

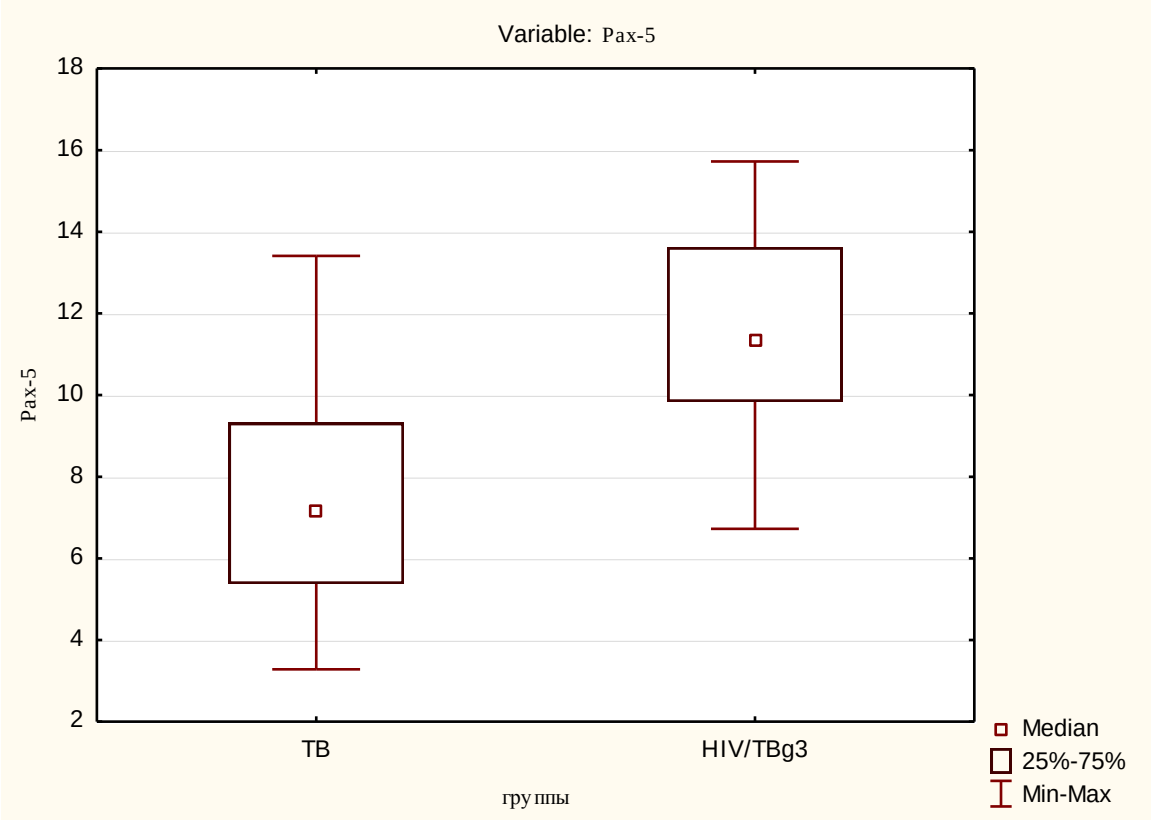
Морфометрические параметры при исследовании экспрессии PAX-5 в легких умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции (группа 2 подгруппа 3).

ВИЧ/ТБ ко-инфекция			
Средняя площадь иммунопозитивных областей, мкм2	Средний периметр иммунопозитивных областей, мкм	Относительная площадь иммунопозитивных областей, %	Интенсивность окрашивания, условные единицы
вне зон воспаления			
0,10 ±0,01	1,20 ±0,06*	0,27 ±0,05	70,06±0,18***
в фокусе воспаления			
0,32 ±0,03*	1,69 ±0,06	11,41 ±0,81*	97,34±0,14

При сравнительном морфометрическом анализе группы 2, подгруппы 3 (табл. 59) (ко-инфекция ВИЧ/туберкулёз) с группой 2 (моно-инфекция

туберкулёз) отмечался рост относительной площади ИРМ при использовании антител к PAX-5 вне зон воспаления в 1,42 раза (p>0,05), а в фокусах воспалительного ответа отмечалось увеличение данного параметра в 1,47 раз (p<0,05) (диагр. 47). Средняя площадь ИРМ была меньше вне зон воспаления в 6,7 раз (p>0,05), а в фокусе воспаления больше на 28,12% (p<0,05). Средний периметр ИРМ вне зон воспаления был больше на 20,83% (p<0,05), а в фокусах воспаления меньше на 1,74% (p>0,05). Интенсивность окрашивания была меньше вне зон воспаления в 1,9 раза (p<0,001), а в инфильтративных фокусах на 2,27% (p>0,05) (табл. 58,59).

Диаграмма № 47.
Значимые различия значений интервалов относительной площади экспрессии PAX-5 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ группа 1 и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ группа 2 при сравнении с подгруппой 3 с использованием критерия Манна-Уитни



Обнаруженные изменения экспрессии PAX-5 при ко-инфекции ВИЧ/ТБ в лимфатических узлах свидетельствуют об активации ядерных транскрипционных факторов при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, что, возможно, приводит к блокированию дифференцировки лимфоидных прогениторов NK,T и других иммунных клеток при сохранении развития В-пролимфоцитов

[264], что связано с ретровирусной активацией Pax-5 и блокированием передачи цитокиновых сигналов, индуцирующих пролиферацию и миграцию Т-клеток [355], которые принимают непосредственное участие в формировании туберкулёзной гранулёмы.

Таким образом, выявленное однонаправленное увеличение экспрессии биомаркеров BOB.1 и PAX-5 в паравронхиальных лимфатических узлах свидетельствует о нарушении характера межклеточных взаимодействий в лимфоидной ткани при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз, а также об адаптивной стимуляции дифференцировки В-лимфоцитов за счет усиления экспрессии транскрипционных факторов, что косвенно подтверждается морфологическими признаками дисбаланса гуморального звена иммунитета.

6 Ультраструктурные изменения в легких при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз

В очагах гранулематозного воспаления в лёгких при ко-инфекции ВИЧ/ТБ обнаруживаются единичные эпителиоидные клетки, в ядрах которых преобладает центрально расположенный эухроматин, гетерохроматин распределен в периферической части, конденсирован на внутренней мембране нуклеолеммы. Ядрышко часто отсутствует, что свидетельствует о снижении белоксинтетической функции клеток. В цитоплазме обнаруживаются полирибосомы, митохондрии с признаками отека крист.

В большинстве случаев в очаге воспаления обнаруживаются «молодые» неактивированные макрофаги с отсутствием или единичными лизосомами, с уплощенными цистернами эндоплазматического ретикулума, нередко отмечается отсутствие комплекса Гольджи. Встречаются единичные зрелые фагоцитирующие макрофаги диаметром 33-38 мкм неправильной округлой формы с овальными ядрами, в которых имеется гетерохроматин, прикрепленный к внутренней мембране, а также в виде островков, располагающихся в центральной части ядра. Отмечается очаговое расширение цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума (рис. 46). Обнаруживаются значительные ультраструктурные изменения в ядрах:

уменьшение количества эухроматина, перераспределение эу- и гетерохроматином, конденсация гетерохроматина в периферических отделах ядра, что рассматривается как начальный ультраструктурный признак апоптоза. Ядрышко отсутствует в большинстве случаев. В ряде макрофагов в цитоплазме в значительном количестве содержатся электроноплотные гранулы, окруженные материалом низкой электронной плотности в виде ободка, лизосомы диаметром 1-2 мкм (рис. 47). Кроме того, встречаются фагосомы и фаголизосомы с включениями материала различной электронной плотности (МБТ).

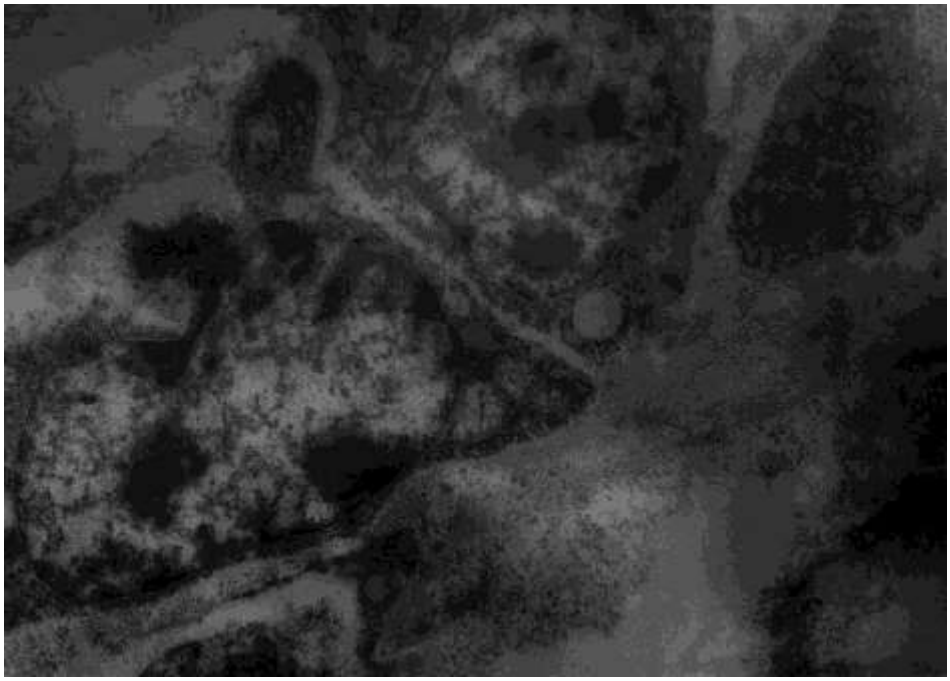


Рис. 46. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в лёгких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 5. Умерший М., 38 лет. Макрофаги с конденсацией гетерохроматина в периферических отделах ядра. В цитоплазме митохондрии с признаками разрушения крист и отёка, очаговое расширение цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума. В межклеточном веществе тканевой детрит.
Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. Х 10000.

Отмечено появление клеток гистиоцитарного ряда, имеющих переходные ультраструктурные характеристики между секреторными и эпителиоидными клетками (малые эпителиоидные клетки при ВИЧ/ТБ ко-инфекции), содержащих расширенные цистерны эндоплазматического

ретикулума и гранулярный материал (рис. 48), что свидетельствует о нарушении процессов дифференцировки и функционирования эпителиоидных клеток.

Отмечается нарушение целостности гематоальвеолярного барьера. В перваскулярных пространствах и в макрофагах обнаруживаются скопления гранулярного электроноплотного материала, возможно, вирусные частицы [59, 75, 312, 329, 359, 371].

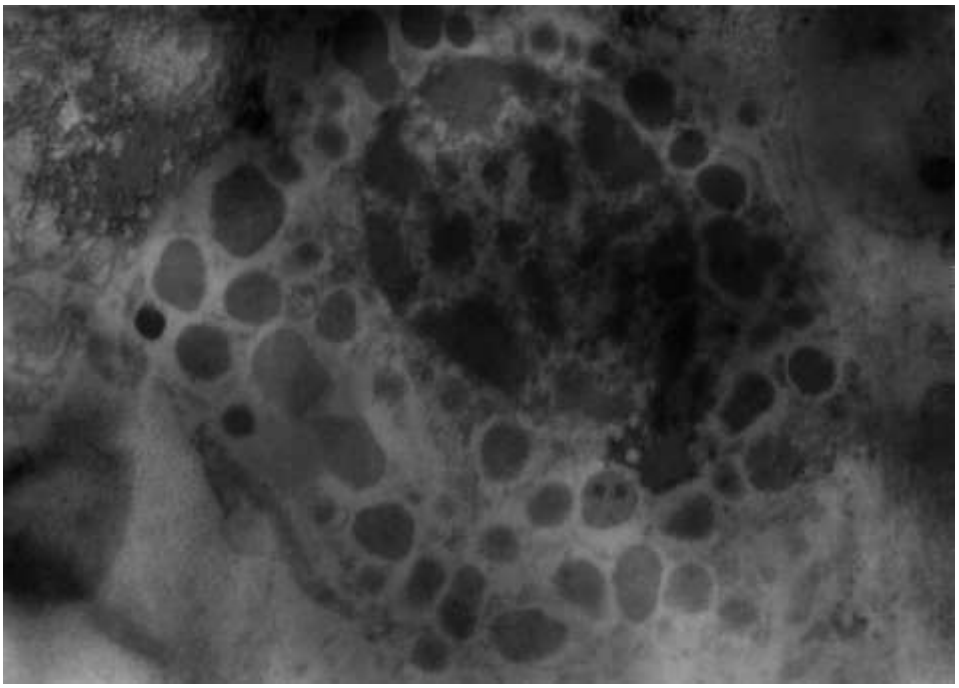


Рис. 47. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в лёгких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 5. Умерший М., 38 лет. Макрофаг в очаге гранулематозного воспаления в лёгком. Конденсация гетерохроматина в периферических отделах ядра. В цитоплазме в значительном количестве содержатся электроноплотные гранулы, окруженные материалом низкой электронной плотности, располагающиеся в центральных и периферическом компартментах клетки.
Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. Х 10000.

Имеются фибробластоподобные клетки с овальными ядрами с центрально расположенным ядрышком и хорошо выраженным аморфным компонентом. В ядре наблюдается значительное количество гетерохроматина в периферической части, эухроматина - в центральной части. В цитоплазме наблюдаются скопления гранулярного электроноплотного материала,

возможно, вирусные частицы, митохондрии с признаками разрушения крист и отёка (рис. 49).

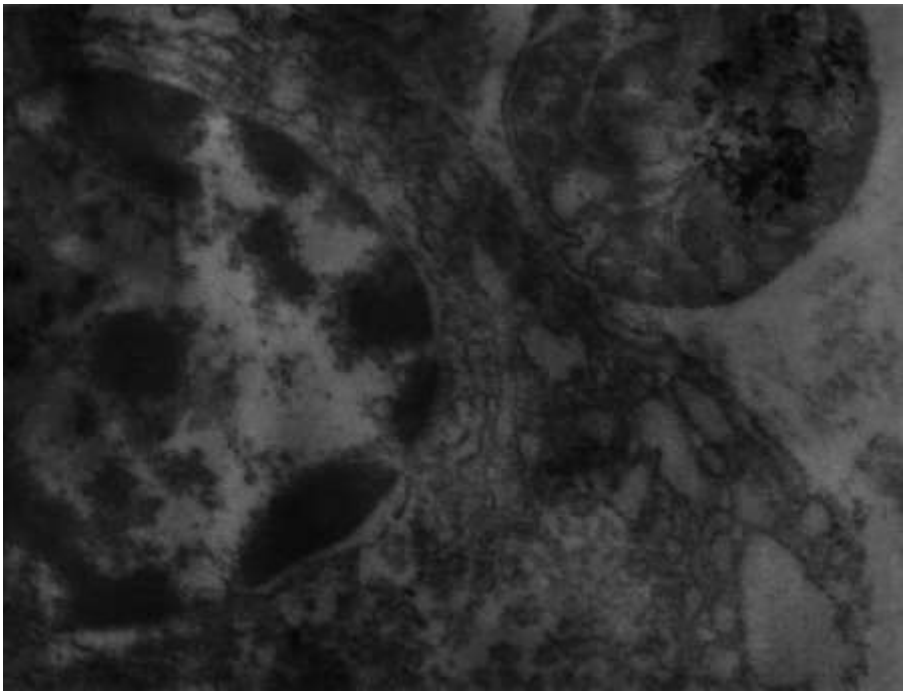


Рис. 48. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в лёгких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 5. Умерший М., 35 лет. Ультраструктура «малые эпителиоидные клетки» со слаборазвитым лизосомальным аппаратом и без выраженных признаков фагоцитоза.
Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. Х 10000.

Кроме того, отмечаются поля тканевого детрита, в котором наблюдаются скопления осмиофильного миелиноподобного материала размерами от 0,5 до 2 мкм с фрагментами разрушенных клеток (рис. 49), а также деструктивно изменённые микобактерии туберкулёза и их фрагменты (рис. 50).

В очагах гранулематозного воспаления в альвеолах отмечаются деструктивные изменения респираторных эпителиоцитов 1 типа в виде набухания отдельных митохондрий с очаговым лизисом крист, с увеличением количества пиноцитозных пузырьков. Отмечается цитоплазматический отёк клеток, как в зонах воспалительного инфильтрата, так и на периферии, а также расширение межклеточных контактов. Кроме того, на люминальной поверхности отмечается увеличение количества

псевдоподий. Встречаются резко расширенные цистерны эндоплазматической сети с накоплением материала умеренной электронной плотности. Ядра имеют округлую овальную удлинённую форму с преобладанием эухроматина с локализацией гетерохроматина на поверхности внутренней ядерной мембраны. Отмечается разрыхление и утолщение базальной мембраны и появление в этих участках фибробластов, а также выраженный отёк межальвеолярных перегородок (рис. 49).

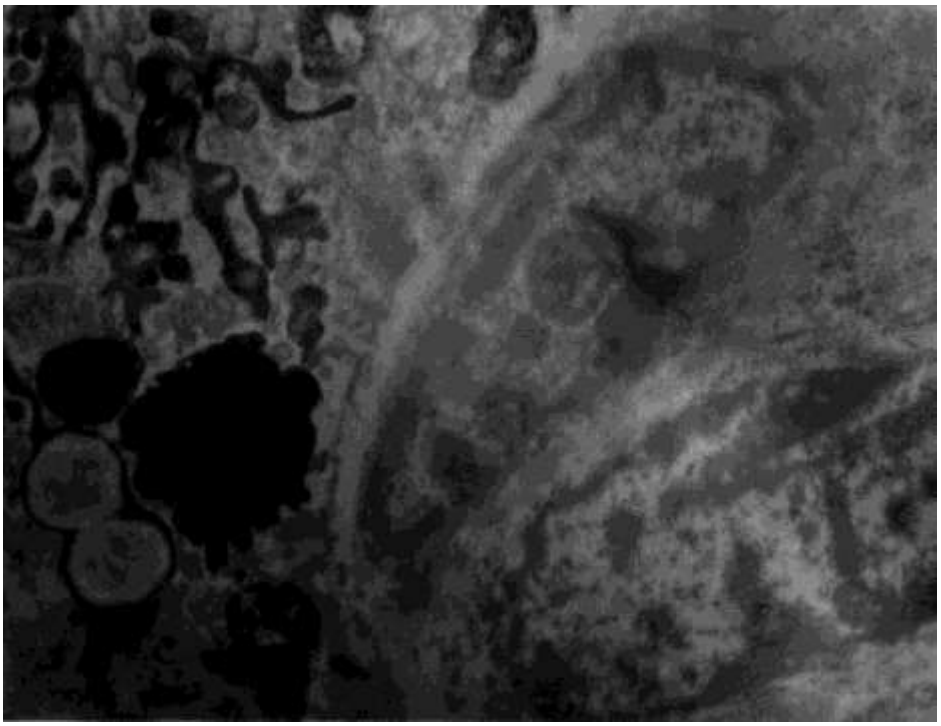


Рис. 49. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в лёгких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 5. Умерший М., 38 лет. Макрофаг и фибробластоподобная клетка. В цитоплазме митохондрии с признаками разрушения крист и отёка. В межклеточном веществе тканевой детрит.
Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. Х 10000.

При исследовании сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) наиболее выраженные изменения отмечаются в эндотели капилляров, как очагах гранулематозного воспаления, так и в окружающих сосудах обнаруживаются дистрофические изменения в цитоплазме эндотелиоцитов в виде отёка, увеличения количества пиноцитозных везикул, деструкция части органелл. Цитоплазма утолщена, отмечаются складки и выпячивания

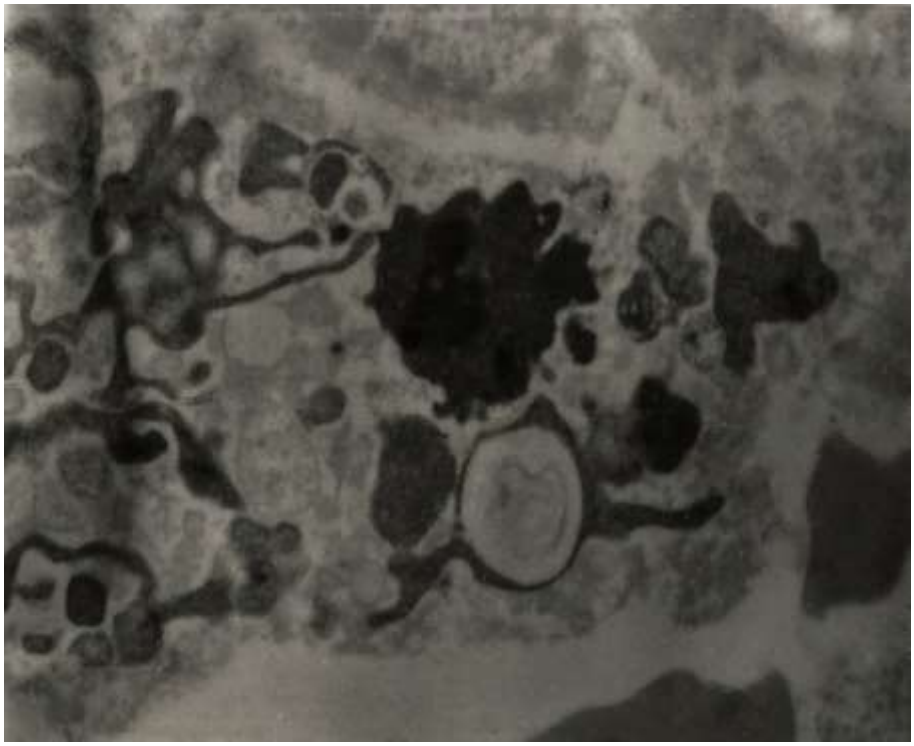


Рис. 50. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в лёгких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3. Умерший С., 39 лет. Сохранная ультраструктура микобактерии туберкулёза, тканевой детрит в очаге гранулематозного воспаления. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. Х 8000.

люминальной поверхности в просвет сосуда. В митохондриях отмечается отек, очаговый лизис крист. В структуре ядра преобладает гетерохроматин, который располагается по периферии. Ядрышко, как правило, не визуализируется. Отмечаются участки разрыва межклеточных контактов и появление пространств заполненных материалом средней электронной плотности в виде карманов, ограниченных боковыми поверхностями эндотелиоцитов и базальной мембраной, а также гранулярный материал высокой электронной плотности, что нередко обнаруживается при вирусном повреждении [193]. Базальная мембрана разрыхлена имеет очаги разволокнения (рис. 51).

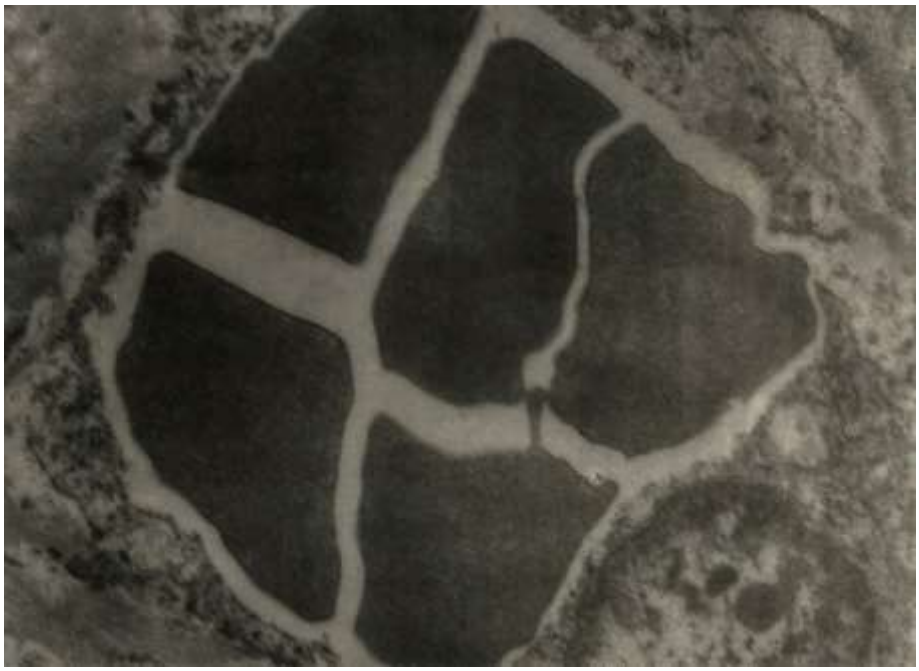


Рис. 51. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в лёгких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 5. Умерший М., 32 лет. Эндотелий капилляра в зоне продуктивного воспаления в состоянии отёка, разволокнение базальной мембраны. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. Х 10000.

В периваскулярных отделах и областях гранулематозного воспаления встречаются плазматические клетки с эксцентрически расположенным ядром, округлой формы. Гетерохроматин располагается по периферии с единичными островками. В центре преобладает эухроматин. Ядрышко выражено хорошо с сохранённой оболочкой. В нуклеоплазме отмечаются признаки отёка. Цитоплазма занимает значительную часть клетки, в ней находятся многочисленные канальцы и расширенные цистерны гранулярной эндоплазматической сети. В центральной части клетки имеются мембраны комплекса Гольджи. Отмечаются расширенные участки гранулярного эндоплазматического ретикулума, неравномерность распределения сети в цитоплазме в периферическом компартменте клеток. В центральной части обнаруживается наличие канальцев гранулярной эндоплазматической сети, свободных полирибосом, признаки отёка. В целом ультраструктура плазмоцитов оставалась достаточно сохранной.

Наблюдалось наличие апоптозных телец, представленных фрагментами клеток, содержащих сохранные митохондрии и участки эндоплазматической сети. В ядрах обнаруживалась краевая конденсация хроматина. Отмечались ультраструктурные признаки как завершенного, так и незавершенного апоптоза.

Считается, что при моно-инфекции туберкулез микобактерии вмешиваются в процессы регуляции клеточной гибели, влияя на сохранность митохондрий макрофагов, и препятствуя инициализации апоптоза [287]. Появление при ко-инфекции ВИЧ/ТБ в цитоплазме макрофагов вокруг митохондрий «ободков», представленных материалом низкой электронной плотности, рассматривается нами как обнаруживаемое при малых увеличениях электронного микроскопа значительное скопление микобактерий вокруг митохондрий. Количество и сохранность ультраструктуры последних заставляет предположить, что в случае ко-инфекции ВИЧ/ТБ интрацеллюлярные Mycobacteria tuberculosis, оказывают цитопротективные эффекты посредством контроля митохондриальных механизмов регуляции апоптоза. Вторичное иммунодефицитное состояние (ВИДС) возникающее при туберкулёзе также как и при ВИЧ-инфекции зависит от количественных и функциональных сдвигов $CD4^+$ лимфоцитов, а именно Th1 типа которые регулируют активацию макрофагов, а при воздействии наркотических средств на макроорганизм возникают иммунные нарушения с инверсией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 [65], что усугубляет иммунодефицит.

Таким образом, нами выявлены ультраструктурные особенности продуктивного воспаления при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз с прижизненным употреблением инъекционных наркотиков, сопровождающиеся повреждением гематоальвеолярного барьера, в частности, альвелоцитов 1-го типа, эндотелиоцитов капилляров и их базальной мембраны. В очагах гранулематозного воспаления, так и в окружающих межальвеолярных перегородках определены выраженные

ультраструктурные признаки повреждения макрофагов, способствующие изменению их лабильности, фагоцитарной активности по отношению и к МБТ в результате преобладания незрелых клеток, по-видимому, с уменьшением секреторной способности и появлением промежуточных форм, «малые эпителиоидные клетки при ВИЧ/ТБ ко-инфекции». Кроме того, обнаруженные макрофаги со скоплением гранулярного электроноплотного материала, возможно, вирусных частиц в цитоплазме [75], с поврежденными и сохранными митохондриями, наличие деструктивных изменений, свидетельствуют о существенных отличиях в регуляции процессов клеточной гибели в различных популяциях иммунокомпетентных клеток и о роли возникновения иммунодефицита с дисфункцией $CD4^+$лимфоцитов под влиянием ВИЧ, а так же об угнетении других механизмов контроля иммунокомпетентных клеток под влиянием МБТ и опиоидов [65, 253].

7 Корреляционный анализ компонентов продуктивного воспаления с учётом иммунодефицита и факторов влияющих на иммунитет при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз

Корреляционные взаимосвязи характеризовались различными количественными и порядковыми, прямыми и обратными значениями. Так в очагах инфильтративных фокусов при ВИЧ/ТБ ко-инфекции выявлено 1274 корреляционные зависимости. Значимым мы считали коэффициент корреляции Спирмена r при $p<0,05$, при этом сильной корреляционную зависимость считали при $r \geq \pm 0,6$.

При общем ранговом корреляционном анализе отмечаются сильные корреляционные связи между средней площадью казеозного некроза и средним периметром некроза (r=0,706920836, $p<0,05$); обратная корреляционная зависимость с средней площадью воспаления (r=-0,647529726); слабые корреляционные связи со средним периметром воспаления (r=-0,318623249); с биомаркером CD34 r=0,306754064; с биомаркером МПО (r=0,516458979); с биомаркером к каспазе-3 (r=0,509520494); с биомаркером к CD3 (r=-0,293164302); с биомаркером CD7

(r=0,338879685); с биомаркером CD10 (r=-0,341136642); с биомаркером PAX-5 (r=0,52481203). Средний периметр некроза коррелирует с средней площадью воспаления (r= -0,506439196); с периметром воспаления (r=-0,378288525); с биомаркером МПО (r=0,292292917); с биомаркером BAX (r=0,364321729); с биомаркером к каспазе-3 (r=0,310939301); с биомаркером PAX-5 (r=0,487218045). Средняя площадь воспаления показывает высокие корреляционные связи с биомаркером МПО (r=-0,792623195); с биомаркером к каспазе-3 (r= -0,665049712); с биомаркером к CD10 (r= 0,637402754); слабые достоверные связи с биомаркером CD34 (r=-0,308135629); с биомаркером BAX (r=-0,479204692); с биомаркером к CD3 (r=0,438862746); с биомаркером CD7 (r=-0,503217756). Средний периметр воспаления коррелирует с биомаркером МПО (r= -0,521947945); с биомаркером каспаза-3 (r=-0,335934875); с биомаркером CD7 (r=-0,443089045); с биомаркером CD10 (r=0,35721833); с биомаркером PAX-5 (r=-0,458646617) (табл. 60). Биомаркер CD34 показывает корреляционную зависимость с МПО (r=0,386890756); Биомаркер МПО коррелирует с BAX (r=0,403697479); с каспазой-3 (r=0,524827123); с CD3 (r=-0,381704682); с CD7 (r=0,588859544); с CD10 (r=-0,528931573). Bcl-2 показывает сильную корреляционную связь с BAX (r=0,702184874); слабые с CD10 (r= -0,396398559) и PAX-5 (r=0,482706767). Bax помимо выше указанных зависимостей коррелирует с каспазой-3 (r=0,377977334); с CD7 (r=0,379111645); с CD10 (r=-0,604993998); сильная корреляционная связь с PAX-5 (r=0,628571429). Каспаза-3 помимо выше указанных зависимостей коррелирует с CD3 (r=-0,315213216); с CD7 (r=0,330628122); с CD10 (r=-0,542402997); с PAX-5 (r= 0,520300752). Хотелось отметить, что мы не получили ни одной достоверной корреляции с биомаркером к Bob.1 (табл. 61).

При выявлении корреляционных зависимостей в группе 2 подгруппе 3 со значительно выраженной иммунной депрессией отмечена сильная корреляционная связь между средним периметром некроза и биомаркером Bcl-2 (r=0,672727273); между средней площадью воспаления и биомаркером

Таблица № 60.

Значения коэффициентов корреляций в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в зависимости от морфометрических показателей казеозного некроза и специфического воспаления.

Морфометри-ческие параметры в инфильтративных очагах	Средняя площадь казеозного некроза	Средний периметр казеозного некроза	Средняя площадь фокусов специфического воспаления	Средний периметр фокусов специфического воспаления
S некроза	1,000000	0,706921	-0,647530	-0,318623
P некроза	0,706921	1,000000	-0,506439	-0,378289
S воспаления	-0,647530	-0,506439	1,000000	0,595357
P воспаления	-0,318623	-0,378289	0,595357	1,000000
CD34	0,306754	0,136230	-0,308136	-0,221160
МПО	0,516459	0,292293	-0,792623	-0,521948
Bcl-2	-0,038224	0,077935	-0,169580	0,108203
BAX	0,238709	0,364322	-0,479205	-0,175920
Casp-3	0,509520	0,310939	-0,665050	-0,335935
CD3	-0,293164	-0,220744	0,438863	0,237585
CD7	0,338880	0,275006	-0,503218	-0,443089
CD10	-0,341137	-0,133733	0,637403	0,357218
Bob.1	0,360902	0,215038	-0,266165	-0,390977
PAX-5	0,524812	0,487218	-0,378947	-0,458647

Таблица № 61.

Значения коэффициентов корреляций в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в зависимости от морфометрических показателей биомаркеров.

Морфометри-ческие параметры биомаркеров в инфильтративных очагах	CD34	МПО	Bcl-2	BAX	Casp-3	CD3	CD7	CD10	Bob.1	PAX-5
CD34	1,000	0,387	-0,275	-0,064	0,255	0,022	0,219	-0,203	0,307	0,143
МПО	0,387	1,000	0,181	0,404	0,525	-0,382	0,588	-0,528	0,111	0,433
Bcl-2	-0,275	0,181	1,000	0,702	-0,120	-0,222	0,055	-0,396	0,249	0,483
BAX	-0,064	0,404	0,702	1,000	0,378	-0,262	0,379	-0,604	0,411	0,628
Casp-3	0,255	0,525	-0,120	0,378	1,000	-0,315	0,331	-0,542	0,383	0,520
CD3	0,021	-0,382	-0,223	-0,262	-0,315	1,000	-0,389	0,273	-0,201	-0,486
CD7	0,219	0,588	0,055	0,379	0,331	-0,389	1,000	-0,318	0,373	0,445
CD10	-0,203	-0,529	-0,396	-0,605	-0,542	0,274	-0,318	1,000	-0,213	-0,452
Bob.1	0,306	0,111	0,249	0,410	0,383	-0,201	0,372	-0,213	1,000	0,257
PAX-5	0,142	0,433	0,482	0,628	0,520	-0,485	0,445	-0,452	0,257	1,000

к каспазе-3 (r=0,636363636); между средним периметром воспаления и биомаркером МПО (r=-0,733333333); слабая корреляционная связь между средней площадью некроза и биомаркером к каспазе-3 (r=-0,551515152) (табл. 62). Биомаркер к МПО коррелирует с CD7 (r= 0,733333333); биомаркер BAX с CD3 (r=0,76969697) (табл. 63).

В группе 2 подгруппе 4 (на фоне хронической алкогольной зависимости) отмечена сильная корреляционная связь между средней площадью воспаления и Bcl-2 (r= -0,757575758); между средней площадью воспаления и биомаркером CD10 (r= 0,636363636); между средним периметром воспаления и биомаркером BAX (r=-0,672727273); между средним периметром воспаления и биомаркером CD10 (r=0,636363636) (табл. 64). Биомаркер МПО коррелирует с CD3 (r=-0,806060606); BAX с CD10 (r= -0,696969697) (табл. 65).

В группе 2 подгруппе 5 (на фоне инъекционной наркотической зависимости выявлена сильная корреляционная связь между средним площадью воспаления и биомаркером BAX (r= -0,709090909); между средним периметром воспаления и биомаркером Bcl-2 (r=0,818181818) (табл. 66). Отмечается сильная корреляционная связь между экспрессией биомаркера МПО и CD7 (r= 0,757575758); между биомаркером каспазы-3 и CD7 (r= -0,636363636) (табл. 67).

В группе 2 подгруппе 6 (на фоне АРВТ) отмечена сильная корреляционная связь между средним периметром некроза и биомаркером CD3 (r=-0,696969697); между средним периметром некроза и биомаркером к каспазе-3 (r=-0,563636364); между средней площадью воспаления и биомаркером к CD3 (r=0,636363636) (табл. 68). Экспрессия биомаркера МПО коррелировала с биомаркером к CD10 (r= 0,696969697) (табл. 69).

В группе сравнения с моно-инфекцией ТБ площадь и периметр некроза, а также площадь и периметр воспаления не имеют значимых корреляционных связей с экспрессией биомаркеров (p>0,05) (табл. 70).

Таблица № 62.

Факторные значения коэффициентов корреляций в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в зависимости от морфометрических показателей казеозного некроза и специфического воспаления в группе 2 подгруппе 3.

Морфометри-ческие параметры в инфильтративных очагах	Средняя площадь казеозного некроза	Средний периметр казеозного некроза	Средняя площадь фокусов специфического воспаления	Средний периметр фокусов специфического воспаления
S некроза	1,000000	0,163636	0,042424	-0,042424
P некроза	0,163636	1,000000	-0,127273	-0,248485
S воспаления	0,042424	-0,127273	1,000000	0,442424
P воспаления	-0,042424	-0,248485	0,442424	1,000000
CD34	0,090909	-0,187879	0,030303	0,381818
МПО	-0,006061	-0,139394	-0,478788	-0,733333
Bcl-2	0,054545	0,672727	-0,442424	-0,163636
BAX	-0,369697	0,236364	-0,018182	-0,321212
Casp-3	0,551515	-0,418182	0,636364	0,248485
CD3	-0,030303	0,490909	-0,163636	-0,187879
CD7	0,042424	-0,103030	-0,418182	-0,587879
CD10	-0,042424	0,600000	-0,018182	-0,175758
Bob.1	0,030303	-0,006061	0,503030	0,369697
PAX-5	0,151515	0,224242	0,539394	0,284848

Таблица № 63.

Значения коэффициентов корреляций в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в зависимости от морфометрических показателей биомаркеров в группе 2 подгруппе 3.

Морфометри-ческие параметры биомаркеров в инфильтративных очагах	CD34	МПО	Bcl-2	BAX	Casp-3	CD3	CD7	CD10	Bob.1	PAX-5
CD34	1,000	-0,345	-0,369	0,091	-0,018	0,418	-0,224	-0,527	0,357	0,248
МПО	-0,345	1,000	-0,260	0,115	-0,248	-0,042	0,733	0,054	-0,515	-0,115
Bcl-2	-0,369	-0,261	1,000	-0,006	-0,418	0,127	-0,175	0,418	-0,187	-0,418
BAX	0,090	0,115	-0,006	1,000	0,260	0,769	-0,018	0,151	-0,187	0,187
Casp-3	-0,018	-0,248	-0,418	0,260	1,000	-0,139	-0,503	-0,393	0,103	0,103
CD3	0,418	-0,04	0,127	0,769	-0,139	1,000	-0,054	0,115	-0,224	0,175
CD7	-0,224	0,733	-0,175	-0,018	-0,503	-0,054	1,000	0,406	-0,139	-0,175
CD10	-0,527	0,054	0,418	0,151	-0,393	0,115	0,406	1,000	0,091	0,175
Bob.1	0,357	-0,515	-0,187	-0,187	0,103	-0,224	-0,139	0,091	1,000	0,515
PAX-5	0,248	-0,152	-0,482	0,187	0,103	0,175	-0,158	0,175	0,515	1,000

Таблица № 64.

Факторные значения коэффициентов корреляций в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в зависимости от морфометрических показателей казеозного некроза и специфического воспаления в группе 2 подгруппе 4.

Морфометри-ческие параметры в инфильтративных очагах	Средняя площадь казеозного некроза	Средний периметр казеозного некроза	Средняя площадь фокусов специфического воспаления	Средний периметр фокусов специфического воспаления
S некроза	1,000000	0,903030	0,272727	0,284848
P некроза	0,903030	1,000000	0,103030	0,127273
S воспаления	0,272727	0,103030	1,000000	0,418182
P воспаления	0,284848	0,127273	0,418182	1,000000
CD34	-0,406061	-0,515152	-0,127273	-0,563636
МПО	-0,163636	-0,248485	-0,272727	-0,006061
Bcl-2	0,272727	0,345455	-0,757576	-0,478788
BAX	0,200000	0,321212	-0,212121	-0,672727
Casp-3	-0,006061	-0,321212	0,369697	0,236364
CD3	0,163636	0,212121	0,224242	-0,296970
CD7	-0,090909	-0,187879	-0,212121	-0,296970
CD10	0,321212	0,236364	0,636364	0,636364

Таблица № 65.

Значения коэффициентов корреляций в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в зависимости от морфометрических показателей биомаркеров в группе 2 подгруппе 4.

Морфометри-ческие параметры биомаркеров в инфильтративных очагах	CD34	МПО	Bcl-2	BAX	Casp-3	CD3	CD7	CD10
CD34	1,000	0,503	0,018	-0,006	0,078	-0,078	0,466	-0,260
МПО	0,503	1,000	0,103	-0,454	0,224	-0,806	0,090	0,151
Bcl-2	0,018	0,103	1,000	0,587	-0,187	-0,006	0,066	-0,624
BAX	-0,006	-0,454	0,587	1,000	-0,054	0,563	0,054	-0,696
Casp-3	0,078	0,224	-0,187	-0,054	1,000	-0,333	0,066	0,078
CD3	-0,078	-0,806	-0,006	0,563	-0,333	1,000	0,018	-0,345
CD7	0,466	0,090	0,066	0,054	0,066	0,018	1,000	-0,139
CD10	-0,260	0,151	-0,624	-0,696	0,078	-0,345	-0,139	1,000

Таблица № 66.

Факторные значения коэффициентов корреляций в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в зависимости от морфометрических показателей казеозного некроза и специфического воспаления в группе 2 подгруппе 5.

Морфометри-ческие параметры в инфильтративных очагах	Средняя площадь казеозного некроза	Средний периметр казеозного некроза	Средняя площадь фокусов специфического воспаления	Средний периметр фокусов специфического воспаления
S некроза	1,000000	0,878788	-0,127273	-0,151515
P некроза	0,878788	1,000000	-0,066667	-0,369697
S воспаления	-0,127273	-0,066667	1,000000	0,151515
P воспаления	-0,151515	-0,369697	0,151515	1,000000
CD34	-0,030303	-0,139394	-0,490909	0,078788
МПО	0,018182	-0,200000	-0,503030	-0,393939
Bcl-2	-0,066667	-0,236364	0,563636	0,818182
BAX	0,430303	0,478788	-0,709091	-0,236364
Casp-3	-0,296970	-0,163636	-0,212121	0,103030
CD3	0,212121	0,224242	0,187879	-0,054545
CD7	0,115152	-0,066667	-0,236364	-0,515152
CD10	0,042424	0,296970	0,236364	-0,284848

Таблица № 67.

Значения коэффициентов корреляций в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в зависимости от морфометрических показателей биомаркеров в группе 2 подгруппе 5.

Морфометри-ческие параметры биомаркеров в инфильтративных очагах	CD34	МПО	Bcl-2	BAX	Casp-3	CD3	CD7	CD10
CD34	1,000	0,212	-0,345	0,030	-0,175	-0,624	0,333	0,272
МПО	0,212	1,000	-0,430	0,212	-0,248	0,090	0,757	-0,551
Bcl-2	-0,345	-0,430	1,000	-0,466	0,054	0,224	-0,575	-0,272
BAX	0,030	0,212	-0,466	1,000	0,236	-0,078	0,042	-0,090
Casp-3	-0,175	-0,248	0,054	0,236	1,000	-0,018	-0,636	0,115
CD3	-0,624	0,090	0,224	-0,078	-0,018	1,000	-0,187	-0,587
CD7	0,333	0,757	-0,575	0,042	-0,636	-0,187	1,000	-0,139
CD10	0,272	-0,551	-0,272	-0,090	0,115	-0,587	-0,139	1,000

Таблица № 68.

Факторные значения коэффициентов корреляций в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в зависимости от морфометрических показателей казеозного некроза и специфического воспаления в группе 2 подгруппе 6.

Морфометри-ческие параметры в инфильтративных очагах	Средняя площадь казеозного некроза	Средний периметр казеозного некроза	Средняя площадь фокусов специфического воспаления	Средний периметр фокусов специфического воспаления
S некроза	1,000000	0,321212	0,418182	0,054545
P некроза	0,321212	1,000000	-0,260606	-0,333333
S воспаления	0,418182	-0,260606	1,000000	0,515152
P воспаления	0,054545	-0,333333	0,515152	1,000000
CD34	0,539394	-0,090909	0,600000	0,527273
МПО	0,309091	-0,042424	0,042424	0,321212
Bcl-2	0,030303	-0,103030	0,369697	-0,369697
BAX	-0,127273	0,430303	-0,248485	-0,078788
Casp-3	-0,357576	-0,563636	-0,115152	0,200000
CD3	0,187879	-0,696970	0,636364	0,490909
CD7	-0,369697	-0,078788	-0,490909	0,006061
CD10	0,163636	0,272727	0,248485	0,442424

Таблица № 69.

Значения коэффициентов корреляций в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в зависимости от морфометрических показателей биомаркеров в группе 2 подгруппе 6.

Морфометри-ческие параметры биомаркеров в инфильтративных очагах	CD34	МПО	Bcl-2	BAX	Casp-3	CD3	CD7	CD10
CD34	1,000	-0,115	-0,078	-0,418	-0,393	0,296	-0,224	-0,054
МПО	-0,115	1,000	-0,563	-0,127	0,527	0,248	0,381	0,696
Bcl-2	-0,078	-0,563	1,000	0,175	-0,406	0,151	-0,587	-0,296
BAX	-0,418	-0,127	0,175	1,000	-0,296	-0,139	0,042	0,296
Casp-3	-0,393	0,527	-0,406	-0,296	1,000	0,418	0,248	0,054
CD3	0,296	0,248	0,151	-0,139	0,418	1,000	-0,127	0,078
CD7	-0,224	0,381	-0,587	0,042	0,248	-0,127	1,000	0,333
CD10	-0,054	0,696	-0,296	0,296	0,054	0,078	0,333	1,000

Отмечается корреляционная зависимость между экспрессией МПО и CD10 (r= -0,793939394) и Bob.1 (r= -0,76969697); экспрессия BAX коррелирует с CD7 (r=0,757575758); Bob.1 с CD10 (r= 0,757575758) (табл. 71).

Таблица № 70.

Факторные значения коэффициентов корреляций в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в зависимости от морфометрических показателей казеозного некроза и специфического воспаления в группе 2 подгруппе 3.

Морфометри-ческие параметры в инфильтративных очагах	Средняя площадь казеозного некроза	Средний периметр казеозного некроза	Средняя площадь фокусов специфического воспаления	Средний периметр фокусов специфического воспаления
S некроза	1,000000	0,781818	0,345455	-0,200000
P некроза	0,781818	1,000000	0,490909	-0,503030
S воспаления	0,345455	0,490909	1,000000	-0,212121
P воспаления	-0,200000	-0,503030	-0,212121	1,000000
CD34	0,200000	0,272727	0,600000	0,393939
МПО	0,236364	-0,006061	-0,127273	0,369697
Bcl-2	0,515152	0,478788	-0,066667	0,139394
BAX	0,296970	0,345455	-0,260606	-0,503030
Casp-3	-0,090909	0,127273	-0,127273	-0,515152
CD3	-0,478788	-0,187879	0,418182	-0,066667
CD7	0,575758	0,418182	0,066667	-0,515152
CD10	-0,406061	-0,054545	0,236364	-0,369697
Bob.1	-0,321212	-0,163636	0,018182	-0,527273
PAX-5	0,018182	0,200000	-0,103030	-0,357576

Таблица № 71.

Значения коэффициентов корреляций в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в зависимости от морфометрических показателей биомаркеров в группе 2 подгруппе 3.

Морфометри-ческие параметры биомаркеров в инфильтративных очагах	CD34	МПО	Bcl-2	BAX	Casp-3	CD3	CD7	CD10	Bob.1	PAX-5
CD34	1,000	-0,018	0,163	-0,357	-0,454	0,442	-0,078	0,006	-0,175	-0,527
МПО	-0,018	1,000	0,018	-0,393	0,066	-0,296	-0,272	-0,793	-0,769	-0,030
Bcl-2	0,163	0,018	1,000	0,418	-0,078	-0,551	0,163	-0,418	-0,539	0,345
BAX	-0,357	-0,393	0,418	1,000	-0,151	-0,551	0,757	-0,042	0,309	0,369
Casp-3	-0,454	0,066	-0,078	-0,151	1,000	0,175	-0,224	0,163	0,018	0,296
CD3	0,442	-0,296	-0,551	-0,551	0,175	1,000	-0,296	0,515	0,393	-0,309
CD7	-0,078	-0,272	0,163	0,757	-0,224	-0,296	1,000	-0,115	0,406	-0,018
CD10	0,006	-0,793	-0,418	-0,042	0,163	0,515	-0,115	1,000	0,757	-0,151
Bob.1	-0,175	-0,769	-0,539	0,309	0,0181	0,393	0,406	0,757	1,000	-0,236
PAX-5	-0,527	-0,030	0,345	0,369	0,296	-0,309	-0,018	-0,151	-0,236	1,000

Таблица № 72.

Значения коэффициентов корреляций в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в зависимости от уровня $CD4^+$ периферической крови.

Морфометрические параметры в инфильтративных очагах/уровень CD4+	Средняя площадь казеозного некроза	Средний периметр казеозного некроза	Средняя площадь фокусов специфического воспаления	Средний периметр фокусов специфического воспаления	Уровень CD4 Т-лимфоцитов
S некроза	1,000000	0,706921	-0,647530	-0,318623	-0,547571
P некроза	0,706921	1,000000	-0,506439	-0,378289	-0,380870
S воспаления	-0,647530	-0,506439	1,000000	0,595357	0,769135
P воспаления	-0,318623	-0,378289	0,595357	1,000000	0,488149
CD4 +	-0,547571	-0,380870	0,769135	0,488149	1,000000

При проведении корреляционного анализа увеличение средней площади казеозного некроза во 2 группе по отношению к группе 1 характеризовалось достоверной обратной корреляционной связью с уровнем CD4+Т-лимфоцитов периферической крови (r=-0,547571241) и сопровождалось также прямой корреляционной зависимостью по отношению к средней площади фокусов специфического воспаления (r= 0,769134636) (табл. 72), что свидетельствует об увеличении выраженности альтеративных процессов при ТБ по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции на фоне снижения интенсивности продуктивного воспаления. Обнаруженная закономерность может быть обусловлена ухудшением антигенной презентации дендритными клетками и снижением ими продукции провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1β в результате их ко-инфицирования МБТ и ВИЧ [354], а также за счет увеличения экспрессии относительной площади ИРМ при исследовании каспазы-3 и Bax в подгруппе 5 (прямая корреляционная зависимость со средней площадью казеозного некроза r=0,509520494, r=0,43030303), т.е. за счет активации инициаторных и эффекторных этапов апоптоза [334].

Данные о влиянии ко-инфицирования ВИЧ/ТБ на активацию апоптоза и аутофагии различных клеток иммунной системы противоречивы [389, 383].

Так, в работе I. Sauzullo (2014) не обнаружено значимого влияния ко-инфицирования ВИЧ/ТБ на апоптоз Т-клеток [351].

Однако имеются данные об активации апоптоза в незрелых макрофагах за счет отсутствия костимулирующих факторов их созревания [59] . Данную гипотезу подтверждает обнаруженное нами увеличение уровня экспрессии МПО в макрофагах при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, что сопровождается появлением значимой прямой корреляционной связи между возрастанием уровня экспрессии каспазы-3 и МПО (r=0,524827) в нашем исследовании. Кроме того, считается, что именно за счет активации Fas-зависимого апоптоза происходит гибель CD4+ клеток, однако МБТ может модулировать экспрессию Fas и чувствительность инфицированных макрофагов к FasL-индуцированной клеточной смерти посредством снижения экспрессии инициаторной каспазы-8 [383] и, возможно, за счет увеличения экспрессии Bcl-2, обнаруженного нами при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, причем рост уровня экспрессии Bcl-2 характеризовался прямой значимой корреляционной связью с возрастанием уровня экспрессии Bax (r=0,702184874).

Отмеченное в нашем исследовании увеличение экспрессии CD7 при ко-инфекции может свидетельствовать об усилении реактивности Т-лимфоцитов, которое наблюдается при стимуляции микобактериальными антигенами посредством ко-стимуляции сигналов, в т.ч. через CD7-рецепторы [281]. В отличие от лиц с бессимптомным носительством ВИЧ, у которых сигнальная лимфоцитарная активирующая молекулярная экспрессия в основном ассоциировалась со снижением экспрессии CD7 на поверхности CD4(+) лимфоцитов, у лиц с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ количество экспрессирующих CD7 Т-лимфоцитов повышалось, что может способствовать увеличению продукции противовоспалительного IL-10 в качестве компенсаторного механизма [314].

При проведении корреляционного анализа обнаружено наличие значимых сильных прямых корреляционных связей между увеличением МПО и CD10 (r=0,69696969) у лиц с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ в подгруппе 6 с

АРВТ, что может быть связано с увеличением содержания в зонах продуктивного воспаления незрелых макрофагов и В-лимфоцитов, а также развитием IRIS при котором отмечается также увеличение дегрануляционной способности NK-клеток [336].

Отмечено появление значимой прямой корреляционной связи между количеством CD3 и площадью воспаления (r=0,636364), которая увеличивалась при увеличении количества CD3, что также, возможно, отражает активацию тканевой воспалительной при развитии ВСВИС. Выявлена прямая корреляционной зависимость между количеством CD3 и периметром казеозного некроза (r= 0,69697), размеры которого уменьшались при возрастании количества CD3 лимфоцитов. Данная тенденция отражает увеличение количества Т-лимфоцитов в ответ на АРВТ, что соответствует литературным данным [267], однако количество CD3 достоверно не коррелирует с изменением площади казеозного некроза, что, по-видимому, связанно с изменением формы фокусов казеозного некроза.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на снижение показателей по туберкулёзу в РФ и в частности в Волгоградской области, распространение ВИЧ-инфекции остановить до настоящего времени не удалось, что влечёт за собой рост сочетанной ко-инфекции ВИЧ/ТБ [132, 133, 166, 167, 241, 385]. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ/ТБ ко-инфекции расценивается как угрожающая населению, в т.ч. Волгоградской области, так как туберкулёз на фоне ВИЧ-инфекции, плохо поддаётся лечению и может распространяться не только среди ВИЧ-инфицированных но и среди жителей, не имеющих ВИЧ статуса [132, 133, 166, 167]. За период с 2004 по 2014 год взято под диспансерный учёт 1511 больных туберкулёзом на фоне ВИЧ-инфекции из них 70% взято на учёт в последние 5 лет. На конец 2014 года на диспансерном учёте в ГКУЗ «Волгоградский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» состояло 1014 человек с ко-инфекцией

ВИЧ/ТБ, из них с активным туберкулёзом 781 больной. Пораженность туберкулёзом ВИЧ-инфицированных, состоящих на диспансерном учёте, выросла с 3,2% в 2004 до 14,06% с увеличением абсолютного количества больных в 13 раз, что отражает существующие эпидемиологические тенденции в РФ [2, 7, 9, 133, 167]. Ко-инфекция ВИЧ/ТБ присутствует во всех 33 районах области, преобладает у городского населения, 73,5% всех состоявших на учёте больных относятся к проживающим в городе, 73% это жители Волгограда и Волжского что, по-видимому, связано с высокой распространенностью наркомании среди городского населения [89, 115, 164], в гендерном распределении преобладают мужчины (74,7%) трудоспособного возраста 38 ± 6,5 лет. По нашим данным в настоящее время охват пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ получающих ВААРТ+ПТП составляет 55,4%, что сопоставимо с данными по РФ [165, 166, 167].

Как моно-инфекция ТБ, так и ВИЧ-инфекция проявляются нарушениями в большей степени клеточного звена иммунитета, что необходимо учитывать при клинико-морфологическом прогнозе при ВИЧ/ТБ ко-инфекции. Нормальные значения $CD4^+$ Т-лимфоцитов у здоровых лиц по данным различных исследователей варьируют от 600 до 1200 кл/мкл, а % соотношение составляет 40% среди всей популяции лимфоцитов [71, 202, 123], при моно-инфекции туберкулёз во время прогрессирования происходит их снижение меннее 600 кл/мкл, а при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с учётом собственных наблюдений количество CD4+ снижалось до 1 кл/мкл. Ещё одним важным иммунологическим показателем является, количество $CD8^+$ цитотоксических лимфоцитов. Условная норма $CD8^+$ равна 500 кл/мкл, количество которых при моно-инфекции туберкулёз увеличивается при прогрессировании, а при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с учётом собственных наблюдений изначально на стадиях 4А,Б увеличивается, а в более поздние стадии 4В,5 уменьшается одновременно с $CD4^+$ Т-хелперами и общим показателем зрелых Т-лимфоцитов $CD3^+$. Ведущее значение в оценке эффективности проведённой АРВТ и лечения ПТП, а также в оценке

реабилитационного потенциала, имеет иммуно-регуляторный индекс CD4/CD8, нормальный показатель которого по различным данным равен от 1,2 до 2,2, при моно-инфекции ТБ в ряде исследований показано его снижение до 0,8 при остропрогрессирующих формах [71, 128, 202, 123].

При анализе форм туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией наиболее выраженные иммунологические нарушения обнаружены при генерализованном туберкулёзе, среднее количество $CD4^+$ составило 151 клетка в мкл, процентное соотношение Т-лимфоцитов хелперов 18,1%, а также наблюдалась высокая вирусная нагрузка 351517 РНК ВИЧ в исследуемом материале крови. Второй по значимости клинико-морфологической формой туберкулёза с иммунологической недостаточностью являлась казеозная пневмония, при которой $CD4^+$ лимфоциты в среднем составили 171 клетку в мкл с уменьшением процентного соотношения Т-хелперов до 20%, с этой формой туберкулёза сочеталась самая высокая вирусная нагрузка. Необходимо отметить, что при диссеминированных и милиарных лёгочных формах среднее количество $CD4^+$ лимфоцитов превышало 200 клеток в мкл, но обнаруживалось самое низкое процентное содержание Т-лимфоцитов хелперов.

Из внелёгочных форм наиболее выраженная иммунная депрессия наблюдалась при туберкулёзном поражении головного мозга. Изолированные внелёгочные формы абдоминального туберкулёза характеризовались снижением $CD4^+$ Т-лимфоцитов ниже 200 клеток в мкл, снижением процентного состава Т-хелперов до 16,9%, а также сравнительно лёгочных форм не высоким уровнем вирусной нагрузки. Особенно хотелось бы отметить, что наибольшее количество $CD4^+$ клеток было выявлено при фиброзно-кавернозных формах туберкулёза и медиана составляла 483,4 клетки в мкл. Самая низкая вирусная нагрузка определялась у пациентов с туберкулёзом костей и суставов 10138 копий ВИЧ в исследуемом материале, а самый большой процент Т-хелперов у больных с клинически излеченным туберкулёзом 30,8%. В общем, характеристика форм туберкулёза при ВИЧ-

инфекции в нашем исследовании сопоставима с результатами работ Пантелеева А.М. (2012) и Михайловского А.М. (2011) [127,146].

Ко-инфекция ВИЧ/ТБ сопряжена с высокой летальностью больных. За период с 2004 по 2014 гг. умерло 556 человек, что составляет 26% от всех умерших ВИЧ-инфицированных в Волгоградской области. Прирост летальных случаев при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в среднем за последние несколько лет увеличился в 20 раз по сравнению с 2004 годом.

Настораживает тот факт, что 48,2% летальных случаев произошло на фоне лечения АРВТ, из них у 32,2% смерть наступила в первые шесть месяцев, что можно связать с развитием IRIS [103, 336].

В 414 случаях 74,5% у больных ко-инфекцией ВИЧ/ТБ туберкулёз играл ведущую роль в механизмах танатогенеза, в т.ч. с учетом клинико-морфологических форм: генерализованный 245 случаев в 59%. Результаты нашего исследования демонстрируют сопоставимые доли генерализованных форм туберкулёза у ВИЧ-инфицированных, выявленных в 59% случаев, с данными Михайловского А.М. (2011) по Оренбургской области [126,127].

На основании результатов анализа 556 посмертных патологоанатомических исследований (аутопсий) в Волгоградской области нами было выявлено, что в 91,4% случаях основным заболеванием была указана болезнь, вызванная ВИЧ.

При сличении клинического и патологоанатомического диагнозов в 98% случаев установлено совпадение диагнозов. В 2 % случаев выявлены расхождения заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов I и II категорий. В качестве причин расхождения диагнозов были указаны объективные причины: трудность диагностики заболевания, кратковременность пребывания больного в медицинском учреждении; субъективные причины: недостаточное обследование больного, неправильное построение или оформление заключительного клинического диагноза, недоучет или переоценка данных лабораторных, рентгенологических и других дополнительных методов исследования.

В структуре патологоанатомического диагноза в подавляющем большинстве случаев болезнь, вызванная ВИЧ-инфекцией, и туберкулез фигурировали в рубрике основного заболевания. В качестве первоначальной причины смерти выступала болезнь, вызванная ВИЧ-инфекцией. Непосредственные причины смерти были обусловлены поражением кардиореспираторной системы, а также головного мозга и его оболочек.

При изучении медико-социального статуса умерших установлено, что контингент составляли лица с отсутствием приверженности к лечению 52 %, лица с хронической наркотической зависимостью 44%, с хронической алкогольной зависимостью 28%, а также лица получающие высокоактивную антиретровирусную терапию 48%, инвалидность на момент смерти имели 89% умерших.

Абсолютное количество случаев признанных инвалидами в результате ко-инфекции ВИЧ/ТБ за исследуемый период выросло в 15 раз с 12 до 182 случаев в год, со средней ежегодной прибавкой в 28 случаев за последние 5 лет. Интенсивный показатель первичной инвалидности при ко-инфекции ВИЧ/ТБ вырос с 2004 года в 14 раз и укрепился на уровнях 0,25-0,28 на 10 тыс. трудоспособного населения Волгоградской области.

В связи с повсеместным внедрением МКФ в здравоохранение РФ, для патологоанатома на современном этапе необходимо учитывать сведения о наличии инвалидности. Анализ показателей, причин выхода на инвалидность очень актуален для врача-патологоанатома, проводящего аутопсийное патологоанатомическое исследование, что позволяет полнее охарактеризовать механизмы пато- и танатогенеза, связав их с функциональными нарушениями и структурой нетрудоспособности, а в случаях прижизненных патологоанатомических исследований выявить подходы к дальнейшей реабилитации и абилитации больных. Инвалидность, как и смерть пациента, является исходом заболевания, дает возможность глубже понять сущность болезни с учетом проведённых прижизненно реабилитационных мероприятий, социальных условий жизни, что позволяет

анализировать результаты лечения, выявлять случаи расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов, ятрогении, возникающие на фоне лечебных мероприятий, а также структурные признаки патоморфоза болезни. Поскольку под инвалидностью подразумевают стойкое нарушение категорий жизнедеятельности в результате морфо-функциональных изменений, которые полностью не устраняются после проведения реабилитационных мероприятий, для патологоанатома имеет важное значение выявление прижизненных и посмертных структурных изменений в органах различных систем (дыхательной и иммунной) при ко-инфекции ВИЧ/ТБ.

Исходя из вышеизложенного, считаем, что в пункте 17 «Основные клинические данные» протокола патолого-анатомического вскрытия согласно Приложения №2 к приказу МЗ РФ от 06.06.2013 г. №354 необходимо указывать сведения о группе инвалидности, причине заболевания, о нарушениях функций организма и степени ограничения категорий жизнедеятельности, а в описании результатов патолого-анатомического вскрытия указывать выявленные структурные изменения соответствующие функциональным нарушениям и ограничениям категорий жизнедеятельности.

Современное течение туберкулёзного процесса зависит от сочетания медико-социальных факторов, которые характеризуют условия жизни и лечения, способствуют изменению клинической картины заболевания, патогенетических и патоморфологических особенностей [89, 115, 143, 164, 247]. В последние годы часто отмечается поражение схожих социальных групп туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, что ведет к развитию эпидемии ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз. ВИЧ-инфекция выступает как биологический фактор и обуславливает атипичное течение туберкулёза, так как по мере прогрессии нарастает иммунодефицитное состояние с уменьшением CD 4^+ клеток которые играют ключевую роль в реакции гиперчувствительности IV

типа (ГЗТ) и сдерживании роста микобактерий с формированием туберкулёзной гранулёмы.

Изучение патоморфогенеза туберкулеза при ВИЧ-инфекции с учетом иммунологических стадий, позволяет выявить новые закономерности в течении ко-инфекционного процесса, а также использовать полученные данные в диагностике и тактике лечения двойной патологии.

При комплексном анализе воспалительных изменений при ВИЧ-ассоциированном туберкулёзе легких на аутопсийном материале продемонстрирована взаимосвязь между иммунологическими показателями (количество $CD4^+$ лимфоцитов) и характерными клеточно-тканевыми реакциями. Установлено, что у лиц с содержанием $CD4^+$ лимфоцитов более 200 кл/мкл в периферической крови преобладала типичная гранулематозная реакция в 82% случаев. У лиц с уровнем $CD4^+$ клеток в диапазоне 200 -100 кл/мкл обнаружен экссудативно-продуктивный тип клеточно-тканевых реакций в 57,4% случаев, а при снижении $CD4^+$ лимфоцитов менее 100 кл/мкл доминировал альтеративно-некротический тип в 92,8%, что, по-видимому, связано с глубоким нарушением взаимодействий между клетками лимфоидного ряда и моноцитарного происхождения. Рассматриваемый механизм ВИЧ-индуцированного патоморфоза туберкулеза подтверждается литературными данными о нарушении созревания различных субпопуляций Т-лимфоцитов при ко-инфекции ВИЧ/ТБ [307, 332], уменьшением числа макрофагов, экспрессирующих Fc-, TLR-, CLR-, NLR-, SR- рецепторов необходимых для захвата микобактерий туберкулёза и вирусов [240, 275].

Выявленные в настоящем исследовании морфологические признаки преобладания альтеративно-некротического типа воспалительной реакции рассматривается нами как, проявление ГНТ с потерей биологического смысла ГЗТ, что по мнению большинства исследователей данной проблемы, связано с резко выраженной иммуносупрессией с лимфогематогенной диссеминацией микобактерий туберкулёза по типу туберкулёзного сепсиса

Ландузи и морфологией первичного прогрессирующего туберкулёза [37, 38, 59, 74, 118].

Анатомо-патоморфологические особенности туберкулёзного процесса на фоне ВИЧ-инфекции широко обсуждаются в современной мировой научной литературе и связанны с различными ко-факторами. Известны факторы девиантного характера, такие как прием психоактивных веществ, в том числе алкоголя, которые выявляются у социально-дезадаптивных слоев населения с ко-ифекцией ВИЧ/туберкулёз. Поражение бронхо-легочной системы обусловлено непосредственным воздействием паров алкоголя и продуктов его распада на бронхиальные и респираторные отделы легочной системы, а также на компоненты клеточной иммунной защиты обусловленные снижением функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, αTNF с нарушением хемотаксиса, что приводит к формированию предрасположенности к инфекциям органов дыхания, в том числе к туберкулёзу у лиц с алкогольной зависимостью [317]. Кроме того, имеются данные о влиянии злоупотребления алкоголем на прогрессию ВИЧ-инфекции и туберкулёза [289].

При исследовании легких у лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом на фоне алкогольной зависимости обнаружено умеренное снижение CD 4^+ лимфоцитов с сохранением количества CD 8^+ клеток и инверсией отношения CD4/CD8, что морфологически сопровождается формированием массивных казеозных некрозов и острых полостей распада, наличием в стенке значительного количества лимфоцитов, макрофагов, что связанно с изменением процессов гиперчувствительности замедленного типа и продуктивной воспалительной реакции с преобладанием фиброза. Клинико-морфологические формы были представлены: деструктивными процессами в легких в 97% случаев: фиброзно-кавернозный - 74%, инфильтративный с распадом - 14%, казеозная пневмония - 9%, инфильтративный без распада - 3%.

Одним из самых известных и распространенных источников передачи ВИЧ-инфекции является инъекционное употребление психотропных веществ. ВИЧ поражает дезадаптивнные группы лиц и по мере прогрессии приводит к вторичному иммунодефициту. Развитию иммунодефицита способствует и сам факт воздействия наркотических средств на макроорганизм: иммунные нарушения с инверсией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 наблюдаются в 98% случаев наркоманий без ВИЧ-инфекции [32, 65, 112, 328].

При исследовании лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом на фоне инъекционной наркомании в лабораторных данных обнаружено значительное снижение CD 4^+ лимфоцитов с сохранением количества CD 8^+ клеток и значительной инверсией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, что сопровождалось двусторонней милиарной диссеминацией в легких (определяя гематогенный тип диссеминации МБТ), формированием массивных очагов казеозного некроза и острых «очковых» полостей распада без формирования полноценных туберкулёзных гранулем, что характеризует прогрессирование туберкулёзного процесса на фоне иммунной анергии. Наличие в просвете альвеол смешанного серозно-гемморагического экссудата, содержащего фибрин в сочетании с отеком межальвеолярных перегородок, появлением значительного количества альвеолярных макрофагов и слущенных эпителиоцитов свидетельствует о развитии синдрома острого повреждения легких [126,127], который наблюдался чаще у лиц с ВИЧ-ассоциированной липодистрофией. Клинико-морфологические формы были представлены: генерализованными формами туберкулёза с множественными локализациями в 66% (n=31), диссеминированным туберкулёзом легких - в 13% (n=6), фиброзно-кавернозным - в 13% (n=6), казеозной пневмонией - в 4% (n=2) инфильтративным туберкулёзом - в 4% (n=2).

Особенностью продуктивного воспаления при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных является снижение реакций гиперчувствительности

замедленного типа на стадии СПИДа, однако внутри изучаемой когорты находятся представители различных социальных групп, подверженные влиянию дополнительных медико-социальных факторов, способствующих индуцированному патоморфозу заболевания. Использование количественных морфологических методов позволяет сопоставить выраженность изменений в очагах воспаления, а также оценить тканевые и клеточные компоненты при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с позиций объективной доказательной базы [141].

При патоморфологическом исследовании обнаруживаются особенности продуктивного воспаления, вызванного m. tuberculosis, у ВИЧ-инфицированных лиц, характеризующегося снижением количества лимфоцитов, гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса в эпителиоидных гранулемах. При сочетании вышеуказанной ко-инфекции с наркотической или алкогольной зависимостью было выявлено уменьшение ширины зоны клеточного инфильтрата в участках специфического продуктивного воспаления, сочетавшегося с расширением площади фокусов казеозного некроза наиболее выраженное у лиц с наркотической зависимостью. Клеточный состав инфильтрата также претерпевал выраженные изменения и характеризовался более выраженным снижением количества лимфоцитов на фоне сохранения или менее значимого уменьшения количества эпителиоидных клеток и макрофагов. Подобные качественные морфометрические изменения в структуре аутопсий связывают с отсутствием приверженности к ВААРТ на фоне прижизненных девиант [170].

Поражение эндотелия является важным звеном патогенеза различных инфекционных заболеваний [58, 163, 361, 197]. До настоящего времени отсутствует единая точка зрения о механизмах развития повреждений легких при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с учетом роли эндотелия сосудов.

При исследовании аутопсийного материала легких лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом, выявлена различная выраженность экспрессии биомаркера CD34, которая носила резко выраженный характер в стенках

формирующихся каверн, что может говорить о степени васкуляризации в патологическом субстрате, морфогенезе каверны, а также служить морфологически-диагностическим признаком прогрессии туберкулёза при ВИЧ-инфекции. Выявленная мозаичность распределения иммунореактивного материала или его отсутствие при иммуногистохимическом изучении биомаркера CD34 в очагах продуктивного воспаления (преимущественно, в виде незрелых эпителиоидно-клеточных гранулем) свидетельствует о гетерогенности изменений иммунофенотипа эндотелия кровеносных сосудов легких при ВИЧ/ТБ ко-инфекции [58, 197].

Важнейшим фактором защиты развивающегося специфического воспаления при ТБ являются макрофаги, осуществляющие различные функции (фагоцитарная, антигенпрезентирующая, секреторная, бактерицидная, репаративная и т.д.) и поддерживающие с другими иммунными клетками необходимый баланс между контролем инфекции, разрушением собственных тканей, а также микобактерий туберкулеза [380]. Фагоцитарной активности гистиоцитов при ВИЧ и ТБ в последнее время посвящен ряд исследований [120, 277] особое значение в которых имеет изучение роли миелопероксидазы (МПО), являющейся основой бактерицидной системы гистиоцитов, гранулоцитов и осуществляющей начальное разрушение микобактерий, без чего невозможно их дальнейшее переваривание.

Продуктивное воспаление в легких у умерших при ВИЧ/ТБ ко-инфекции характеризуется резким снижением количества эпителиоидных клеток, макрофагов, лимфоцитов и гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса в составе гранулём и лимфо-гистиоцитарных инфильтратов легочной ткани. Поскольку гранулематозный воспалительный процесс рассматривается рядом исследователей не только как повреждение, но и как защитная реакция, направленная на элиминацию возбудителя [156], а в условиях снижения Т-клеточных реакций у больных ВИЧ-инфекцией [118] возрастает роль фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов

[59, 258], нами проведено исследование экспрессии МПО в легких при ВИЧ/ТБ ко-инфекции.

Результаты качественного и программного морфометрического анализа иммунофенотипа демонстрируют достоверное увеличение уровня экспрессии антител к МПО в макрофагах и гранулоцитах более выраженное в фокусах воспаления в легких, что свидетельствует с одной стороны о возрастании доли функционально незрелых клеток моноцитарного ряда у лиц с генерализованными формами ТБ при ВИЧ-инфекции, учитывая биологическое значение исследуемого фермента [59], а с другой стороны о большем вовлечении гранулоцитов в реализацию воспалительных и иммунологических реакций в условиях ко-инфекции. Кроме того, отмеченное нами увеличение размеров МПО+ макрофагов и наличие фрагментов иммунопозитивных клеток в зонах казеозного некроза, свидетельствует, на наш взгляд, о массовой гибели незрелых в функциональном отношении клеток, в которых, в условиях сосуществования с ВИЧ-инфекцией, увеличивается репликация M. tuberculosis в цитоплазме [162, 240 258].

Одним из ведущих механизмов гибели клеток при сочетании туберкулёза и ВИЧ-инфекции является апоптоз [162]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные регуляции апоптоза [109, 275], роль белков Bc1-2 и Bax при ко-инфекции ВИЧ/ТБ остается малоизученной.

В настоящем исследовании выявлено увеличение уровня Bc1-2 в различных зонах легких при ВИЧ/ТБ ко-инфекции с максимальной экспрессией в фокусах воспаления. Наиболее выраженное увеличение экспрессии данного биомаркера отмечено в подгруппах 4, 5, т.е. у умерших лиц с диагнозом хроническая алкогольная зависимость и лиц с хронической наркотической зависимостью. Минимальный уровень экспрессии определялся у умерших в 6-й подгруппе (ко-инфекции ВИЧ/ТБ с АРВТ). При этом при ко-инфекции ВИЧ/ТБ отмечено возрастание уровня экспрессии Bax в клетках, как в зонах продуктивного воспаления, так и в стенках альвеол.

Наиболее выраженное увеличение экспрессии данного биомаркера отмечено в подгруппах 4, 5. Значительной меньший уровень экспрессии Bax также был обнаружен у умерших в 6-й подгруппе (ко-инфекции ВИЧ/ТБ с АРВТ).

Сопоставление уровней экспрессии антиапоптозного белка Bc1-2 и проапоптозного протеина Bax при моно-инфекции туберкулёз и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ свидетельствует о большей выработке обоих регуляторных белков в зонах продуктивного воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, что может быть связано с изменением регуляции механизмов клеточной гибели при сочетанной инфекции.

Отмеченное увеличение Bax как в макрофагах, содержащих ядра, так и в гибнущих эпителиоидных клетках в очагах казеозного некроза рассматривается нами как фактор, способствующий расширению зон тканевой деструкции за счет активации Bax-зависимых механизмов апоптоза. Альвеолярные макрофаги относят к быстро гибнущим клеткам моноцитарного происхождения, и при отсутствии их активации Т-лимфоцитами, количество которых резко снижено на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, процесс запуска апоптоза наступает раньше [57, 59, 72, 109, 162, 328), что, возможно, ведет к гибели незрелых макрофагов в формирующихся очагах казеозного некроза [268]. Данная гипотеза подтверждает полученные нами результаты, демонстрирующие расширение площади фокусов казеозного некроза в очагах продуктивного воспаления при ВИЧ/ТБ у лиц с наркотической зависимостью по данным морфометрического исследования и значительным снижением числа CD 4^{+}-лимфоцитов в периферической крови.

Выявленное в исследовании увеличение экспрессии Bc1-2 в зонах гранулематозного воспаления и в паренхиме легких при ко-инфекции ВИЧ/ТБ сочетается с увеличением экспрессии Bax, что свидетельствует о большей активации про- и антиапоптозных механизмов при ВИЧ/ТБ. При ВИЧ/ТБ отмечены более высокие значения соотношения уровней экспрессии Bc1-2/Bax особенно в фокусах продуктивного воспаления (коэффициент апоптоза изменялся в сторону снижения выраженности апоптоза), что

свидетельствует об более выраженной активации антиапоптозных механизмов при ВИЧ/ТБ по сравнению с ТБ [255, 327]. Данные изменения могут сочетаться с активацией других Bax-независимых механизмов клеточной гибели, что может способствовать расширению площадей казеозного некроза [109, 162].

Обнаружено, что при ко-инфекции ВИЧ/ТБ увеличивается интенсивность и количество Bax-позитивных клеток. Выраженность апоптоза, зависящая от баланса про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2, определяющих чувствительность клетки к проапоптозным стимулам, выше в фокусах продуктивного воспаления в легких при ко-инфекции ВИЧ/ТБ. Обнаруженные нами изменения иммунофенотипа согласуются с данными о резко выраженном нарушении регуляция экспрессии генов, кодирующих Bcl-2 и каспазу-3 в лимфоцитах, при туберкулезе на фоне снижения активности митохондриальных ферментов дыхательной цепи [255]. При ко-инфекции нарушения регуляции клеточного иммунитета быстро нарастают, касаются выработки цитокинов Т $CD8^+$- лимфоцитами, в частности гамма-интерферона, что коррелирует с уровнем вирусной нагрузки [327].

При туберкулёзе, запуск механизма программированной гибели клеток – апоптоза, различных иммунокомпетентных единиц, участвующих в гиперчувствительности замедленного типа (лимфоциты, моноциты/макрофаги и др.), в большей степени зависит от индукции микобактериями туберкулёза провоспалительного цитокина TNF-α, который также секретируется активированными макрофагами, нейтрофилами, Т-лимфоцитами, NK-клетками. Также установлено, что дефект Fas-индуцированного апоптоза макрофагов, дендритных клеток и стимуляция экспрессии на макрофагальных клетках анти-апоптозного белка bcl-2 являются ключевыми факторами латенции МБТ инфекции [388]. Кроме того, обнаружено, что иммунокомпетентные клетки, не получившие порогового ко-стимулирующего сигнала при презентации антигена от антиген

представляющих клеток, также подвергаются апоптозу [181]. Реализация программы апоптоза происходит при помощи активации каскада белков семейства каспаз, одним из ключевых ферментов которого является каспаза-3 [4]. Изучение активности про-апоптотического сигнального белка каспазы-3 и выявление особенностей апоптоза при ВИЧ/ТБ ко-инфекции имеет особую актуальность, поскольку полученные данные могут служить основой для патоморфологической характеристики тканевого повреждения, а также использоваться при определении эффективности терапии, выборе стратегии лечения и реабилитации [203].

При исследовании экспрессии проапоптозной финализирующей каспазы-3 установлено, что наиболее выраженные изменения относительной площади ИРМ наблюдались в подгруппе 5 (ВИЧ/ТБ на фоне инъекционной наркомании) как, в зонах казеозно-некротических изменений, так и вне фокусов воспаления, которые достоверно увеличивались как при сравнении с моно-инфекцией ТБ, так и в сравнении с ВИЧ/ТБ ко-инфекцией без указания на хроническую алкогольную и наркотическую зависимость. Полученные данные, по-видимому, связаны с гиперактивацией апоптоза при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в сочетании с героиновой наркотической зависимостью, что может также зависеть от генотипа МБТ, степени иммуносупрессии и межклеточных взаимоотношений в очагах туберкулёзного воспаления, которые характеризуются дефицитом субпопуляционного клона $CD3^{+}$ с резким уменьшением процентного соотношения [221]. Выявлено достоверное увеличение относительной площади иммунопозитивного материала (каспаза-3) в зонах воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в подгруппе 4 (ВИЧ/ТБ на фоне хронического алкоголизма) по сравнению с моно-инфекцией ТБ, что подтверждает предполагаемый механизм гиперактивации апоптоза при ВИЧ/ТБ ко-инфекции, но при сравнении с группой 2 и подгруппой 5, мы обнаружили достоверное снижение относительной площади ИРМ в казеозно-некротических фокусах, что, возможно, связано с регуляцией апоптоза ферментными системами, например, связанными с матриксными

металлопротеиназами [178, 276, 320, 353, 388], которые участвуют в разрушении коллагенового каркаса с формированием полостей распада, фиброза, эмфиземы, что сопровождается явлениями клеточной пролиферации и гипертрофии, увеличением выработки цитокинов, развитием респираторного дистресс-синдрома и легочно-сердечной недостаточности [65, 178, 193, 237, 238, 239, 276, 353].

Проведенный иммуноморфологический анализ и выявленные различия в экспрессии каспазы-3 в настоящем исследовании подтверждают полученные нами данные морфометрического анализа в зонах специфического воспаления со значимым увеличением площади казеозного некроза, с уменьшением продуктивной воспалительной реакции у лиц с наркотической зависимостью и снижение площади фокусов казеозно-некротических изменений с более выраженной продуктивной реакцией у лиц на фоне хронического алкоголизма [29].

При сочетании ВИЧ/ТБ ко-инфекции с наркотической зависимостью было выявлено увеличение относительной площади иммунореактивного материала по отношению как к моно-инфекции ТБ, так и к группе ко-инфекции без указания в анамнезе на прижизненные аддикции. При сочетании ВИЧ/ТБ ко-инфекции с хронической алкогольной зависимостью наблюдалось менее выраженная экспрессия каспазы-3 в лёгких по сравнению с лицами ВИЧ/ТБ с героиновой наркозависимостью и без указания на употребление психически активных веществ, хотя в очагах продуктивного воспаления экспрессия биомаркера была значительно выше по сравнению с группой моно-инфекции ТБ.

Иммунный ответ макроорганизма на внедрение в него микобактерий туберкулеза включает клеточное и гуморальное звенья с взаимодействием Т-лимфоцитов, макрофагов, иммуноглобулинов. Иммуноглобулины G участвуют в образовании иммунных комплексов, в активации системы комплемента, оседают на микробных клетках, чем усиливают фагоцитоз [237, 238, 239]. Повреждение $CD4^+$ вследствие тропности ВИЧ к лимфоцитам

с последующим цитопатическим эффектом со снижением иммунокомпетентных клеток предрасполагает к изменению клеточных и тканевых реакций [142]. Т-лимфоциты CD 4^+, CD 8^+ выполняют главную роль в иммунопатогенезе туберкулёза, контролируют процессы миграции макрофагов, нейтрофилов, Т и В лимфоцитов [113]. CD 4^+, CD 8^+ лимфоциты посредством секреции ФНО-α оказывают цитотоксическое действие на МБТ, находящихся внутри макрофагов [58, 197].

Изучение экспрессии CD3, CD7, CD10 в тканях легких при ВИЧ/ТБ ко-инфекции представляет особый интерес, т.к. может охарактеризовать взаимоотношения между клеточными и гуморальными звеньями иммунитета непосредственно в очагах воспалительного ответа.

Считается, что при иммуносупрессии происходит изменение межклеточных взаимоотношений в очагах туберкулёзного воспаления и снижение количества $CD3^+$ [203, 317]. Нами выявлено уменьшение уровня экспрессии биомаркера $CD3^+$ в очагах продуктивного воспаления и в ткани легких при ВИЧ/ТБ ко-инфекции, свидетельствующее о снижении количества Т-лимфоцитов по сравнению с группой моно-инфекции ТБ, что сопоставимо с литературными данными [203, 317, 331, 341].

Считается, что белок $CD7^+$ экспрессируется на тимоцитах и незрелых Т-клетках, играет существенную роль в Т-клеточных взаимодействиях, а также во взаимодействии Т-клеток и В-клеток при лимфопоэзе [348]. Результаты проведенного нами исследования демонстрируют возрастание уровня экспрессии биомаркера $CD7^+$ как в казеозно-некротических очагах, так и вне зон воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции по сравнению с группой моно-инфекции ТБ, что свидетельствует о нарушении характера межклеточных взаимоотношений между лимфоидными клетками и увеличением количества незрелых клеток. Поскольку отсутствие (исчезновение с поверхности) необходимого для межклеточного взаимодействия белка случит сигналом для активации процессов апоптоза [130], то обнаруженное нами увеличение количества клеток, вступивших и

завершающих апоптоз при ВИЧ/ТБ ко-инфекции, можно объяснить нарушением процессов дифференцировки и увеличением числа незрелых лимфоцитов. Результаты нашего исследования не позволяют утверждать о наличии изменения экспрессии CD7 в эндотелии альвеолярных капилляров при ВИЧ/ТБ ко-инфекции.

Отмеченное снижение уровня экспрессии $CD10^+$ в зонах воспаления при ВИЧ/ТБ ко-инфекции по сравнению с моно-инфекцией ТБ свидетельствует о нарушениях гуморального звена иммунитета при сочетанной патологии, так как экспрессия рецептора $CD10^+$ на поверхности незрелых В-лимфоцитов является этапом их дифференцировки, которые в результате бластной трансформации превращаются в плазматические клетки, синтезирующие различные типы иммуноглобулинов и поддерживающие Т-хелперную, макрофагальную активность в инициации и согласовании адаптивного иммунного ответа [283].

Выявленное в иммуноморфологическом исследовании снижение количества $CD3^+$лимфоцитов и возрастание числа $CD7^+$лимфоцитов в паренхиме легких и в фокусах продуктивного воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ свидетельствует о глубоком угнетении иммунного ответа при ВИЧ-инфекции на терминальных стадиях приобретенного иммунодефицита, с развитием туберкулеза, и характеризуется снижением количества морфологически зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$) на фоне возрастания числа незрелых $CD7^+$лимфоцитов, преимущественно, в очагах продуктивного воспаления. Кроме того, обнаруженное при ко-инфекции ВИЧ/ТБ уменьшение количества $CD10^+$ лимфоцитов в фокусах продуктивного воспаления в легких свидетельствует о нарушении процессов дифференцировки В-лимфоцитов, что способствует глубокому угнетению гуморального звена иммунитета и гипоэргическому ответу на микобактерии туберкулёза и может отражать активность процесса [27].

Нарушение гомеостаза системы иммунитета при ВИЧ/ТБ ко-инфекции приводит к иммунодефициту и зависит от межклеточных взаимодействий,

между Т-лимфоцитами, В- лимфоцитами, макрофагами и другими клетками, участвующими в иммунной защите, а также от степени их дифференцировки и созревания. Белок BOB.1 является специфическим ко-активатором необходимым для последовательных стадий развития В-лимфоцитов, а в комбинации факторов BOB.1 и OCT-2 происходит регуляция транскрипции генов иммуноглобулинов, при этом BOB.1 является белком необходимым для формирования транскрипционного комплекса, экспрессия BOB.1 при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в лимфоидных клетках свидетельствует об активации регуляторных механизмы синтеза иммуноглобулинов в условиях иммунодефицита. Учитывая, что PAX-5 это продукт гена, который играет роль не только в В-клеточной дифференцировки, но и является важным транскрипционным фактором семейства белков PAX, выявленные изменения в лимфатических узлах могут свидетельстватьт о важной роли в созревании и дифференцировки различных лимфоидных клеток, а также о появлении новых транскрипционных факторов характерных для незрелых лимфоидных клеток, которые демонстрируют глубокие нарушения иммунитета при ВИЧ/ТБ ко-инфекции [249,264, 355].

При исследовании экспрессии биомаркеров BOB.1 и PAX-5 в парабронхиальных лимфатических узлах выявлено однонаправленное увеличение иммунореактивного материала, что свидетельствует о нарушении характера межклеточных взаимодействий в лимфоидной ткани при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз, с изменением дифференцировки В-лимфоцитов за счет усиления экспрессии транскипционных факторов, что косвенно подтверждается морфологическими признаками активации гуморального звена иммунитета.

При электронной микроскопии, нами выявлены ультраструктурные особенности протекания продуктивного воспаления при ко-инфекции ВИЧ-туберкулёз, сопровождающегося повреждением альвелоцитов 1-го типа и эндотелиоцитов капилляров межальвеолярных перегородок, как в очагах гранулематозного воспаления, так и в окружающих тканях легких, а также

установлена функциональная лабильность макрофагов к МБТ в результате преобладания незрелых клеток, по-видимому, с уменьшением секреторной способности и появлением промежуточных форм, названных нами «малые эпителиоидные клетки при ВИЧ/ТБ ко-инфекции». Кроме того, обнаруженные макрофаги с сохранными митохондриями и апоптозные тельца свидетельствуют о существенных отличиях в регуляции процессов клеточной гибели в различных популяциях иммунокомпетентных клеток и о роли в возникновения иммунодефицита при ко-инфекции ВИЧ/ТБ как $CD4^{+}$лимфоцитов, так и механизмом нарушения функционирования иммунокомпетентных клеток под влиянием микобактерий [59, 65, 75, 193, 287, 253, 312, 329, 359, 371].

При проведении корреляционного анализа увеличение средней площади казеозного некроза во 2 группе по отношению к группе 1 характеризовалось достоверной обратной корреляционной связью с уровнем CD4+Т-лимфоцитов периферической крови (r=-0,547571241) и сопровождалось также прямой корреляционной зависимостью по отношению к средней площади фокусов специфического воспаления (r= 0,769134636) (таблица 75), что свидетельствует об увеличении выраженности альтеративных процессов при ТБ по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции на фоне снижения интенсивности продуктивного воспаления. Обнаруженная закономерность может быть обусловлена ухудшением антигенной презентации дендритными клетками и снижением ими продукции провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1β в результате их ко-инфицирования МБТ и ВИЧ [294, 354], а также за счет увеличения экспрессии относительной площади ИРМ при исследовании каспазы 3 и Bax в подгруппе 5 (прямая корреляционная зависимость со средней площадью казеозного некроза r=0,509520494, r=0,43030303), т.е. за счет активации инициаторных и эффекторных этапов апоптоза [334, 383].

Данные о влиянии ко-инфицирования ВИЧ/ТБ на активацию апоптоза и аутофагии различных клеток иммунной системы противоречивы [389, 383].

Так, в работе I. Sauzullo (2014) не обнаружено значимого влияния ко-инфицирования ВИЧ/ТБ на апоптоз Т-клеток [351]. Однако имеются данные об активации апоптоза в незрелых макрофагах за счет отсутствия костимулирующих факторов их созревания [59]. Данную гипотезу подтверждает обнаруженное нами увеличение уровня экспрессии МПО в макрофагах при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, что сопровождается появлением значимой прямой корреляционной связи между возрастанием уровня экспрессии каспазы-3 и МПО (r=0,524827) в нашем исследовании. Кроме того, считается, что именно за счет активации Fas-зависимого апоптоза происходит гибель $CD4^+$ клеток, однако МБТ может модулировать экспрессию Fas и чувствительность инфицированных макрофагов к FasL-индуцированной клеточной смерти посредством снижения экспрессии инициаторной каспазы-8 [383] и, возможно, за счет увеличения экспрессии Bcl-2, обнаруженного нами при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, причем рост уровня экспрессии Bcl-2 характеризовался прямой значимой корреляционной связью с возрастанием уровня экспрессии Bax (r=0,702184874).

Отмеченное в нашем исследовании увеличение экспрессии CD7 при ко-инфекции может свидетельствовать об усилении реактивности Т-лимфоцитов, которое наблюдается при стимуляции микобактериальными антигенами посредством ко-стимуляции сигналов, в т.ч. через CD7-рецепторы [281]. В отличие от лиц с бессимптомным носительством ВИЧ, у которых сигнальная лимфоцитарная активирующая молекулярная экспрессия в основном ассоциировалась со снижением экспрессии CD7 на поверхности CD4(+) лимфоцитов, у лиц с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ количество экспрессирующих CD7 Т-лимфоцитов повышалось, что может способствовать увеличению продукции противовоспалительного IL-10 в качестве компенсаторного механизма [314].

При проведении корреляционного анализа обнаружено наличие значимых сильных прямых корреляционных связей между увеличением МПО и CD10 (r=0,69696969) у лиц с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ в подгруппе 6 с

АРВТ, что может быть связано с увеличением содержания в зонах продуктивного воспаления незрелых макрофагов и В-лимфоцитов, а также IRIS при котором отмечается также увеличение дегрануляционной способности NK-клеток [336].

Отмечено появление значимой прямой корреляционной связи между количеством CD3 и площадью воспаления (r=0,636364), которая увеличивалась при увеличении количества CD3, что также, возможно, отражает активацию тканевой воспалительной при развитии ВСВИС. Выявлена прямая корреляционной зависимость между количеством CD3 и периметром казеозного некроза (r= 0,69697), размеры которого уменьшались при возрастании количества CD3 лимфоцитов. Данная тенденция отражает увеличение количества Т-лимфоцитов в ответ на АРВТ, что соответствует литературным данным [267], однако количество CD3 достоверно не коррелирует с изменением площади казеозного некроза, что, по-видимому, связанно с изменением формы фокусов казеозного некроза.

Алгоритм посмертной патолого-анатомической диагностики ко-инфекции ВИЧ/туберкулез.

Результаты проведенного исследования позволили нам обосновать и предложить к использованию апробированный алгоритм патолого-анатомической диагностики ко-инфекции ВИЧ/туберкулез.

Согласно предложенному диагностическому алгоритму (рис. 52) при работе патологоанатома или судебно-медицинского эксперта с аутопсийным материалом, полученным в результате вскрытия по поводу ко-инфекции ВИЧ/туберкулез, первым этапом является изучение и оценка медицинской документации, клинических данных, включающих социальный статус, характеристику прижизненного функционального состояния, результатов реабилитации, результатов биохимических, лучевых, прижизненных морфологических методов исследования (в т.ч. результатов цитологического исследования мазков мокроты, окрашенных по методу Циля-Нильсена для выявления кислотоустойчивых бактерий), характеристики иммунного

статуса (в т.ч. количественное определение количества CD4(+)-лимфоцитов в 1 мкл крови), а также данных о вирусной нагрузке РНК HIV (ПЦР), бактериологических анализов мокроты в динамике и проведенном лечении.

Вторым этапом является проведение патолого-анатомического вскрытия и оформление предварительного патолого-анатомического диагноза, в рамках которого проводится макроскопическое исследование аутопсийного материала с описанием морфологических особенностей строения органов и тканей, забор и фиксация материала из различных органов в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 354н от 6 июня 2013 года «О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 179н от 24 марта 2016 года «О правилах проведения патолого-анатомических исследований». Для установления непосредственной и первоначальных причин смерти и оформления медицинского свидетельства о смерти рекомендуется использование предложенных нами схем патоморфоза ко-инфекции ВИЧ/туберкулез (рис. 53, 54, 55), поскольку имеется определенное соответствие ряда медико-социальных параметров, клинических данных, в т.ч. степени клинико-лабораторной выраженности иммунодефицита, с частотой тех или иных форм туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и распространенностью деструктивных изменений в органах.

На третьем этапе проводится микроскопическое исследование аутопсийного материала с описанием морфологических особенностей строения органов и тканей, дифференциальная диагностика и оформление окончательного патолого-анатомического диагноза на основе комплексной оценки результатов макро- и микроскопических методов исследования, в т.ч. иммуногистохимических, сопоставление патолого-анатомических данных и результатов клинико-лабораторных, в т.ч. микробиологических и молекулярно-биологических, методов диагностики ко-инфекции ВИЧ/туберкулез.

Для дифференциальной диагностики заболеваний, характеризующихся развитием гранулематозного воспаления: моно-инфекция – туберкулез, микобактериозы, саркоидоз, грибковые инфекции, а также для характеристики оппортунистических инфекций, требуется учет данных прижизненных исследований (микробиологические исследования, ИФА, ПЦР), традиционное окрашивание срезов аутопсийного материала гематоксилином и эозином, методом серебрения, окрашивание срезов из участков гранулематозного воспаления по методу Циля-Нильсена, проведение гистохимических и иммуногистохимических реакций с широкой панелью антител, в т.ч. против миелопероксидазы, каспазы-3, CD7, CD10, МБТ (дополненное количественным исследованием), а также в отдельных случаях – электронно-микроскопическое исследование. Важной составляющей патолого-анатомической диагностики ко-инфекции ВИЧ/туберкулез является исследование результатов, как правило, прижизненного молекулярно-биологического исследования (ИФА, иммунный блоттинг, ПЦР), подтверждающего наличие ВИЧ и выраженность иммунодефицита, а также результатов микробиологических исследований, подтверждающих наличие микобактерий туберкулеза. Считаем необходимым при дифференциальной диагностике и оформлении клинико-патолого-анатомического эпикриза указывать результаты всех проведенных микробиологических исследований, результаты исследований цитокинового профиля, характеристику и эффективность проводимого лечения (принципиально важной является указание информации о проведении антиретровирусной терапии и противотуберкулезной химиотерапии), реабилитационных мероприятий, что может влиять на результаты сопоставления заключительного клинического диагноза и патолого-анатомического диагноза, обнаружение дефектов оказания медицинской помощи.

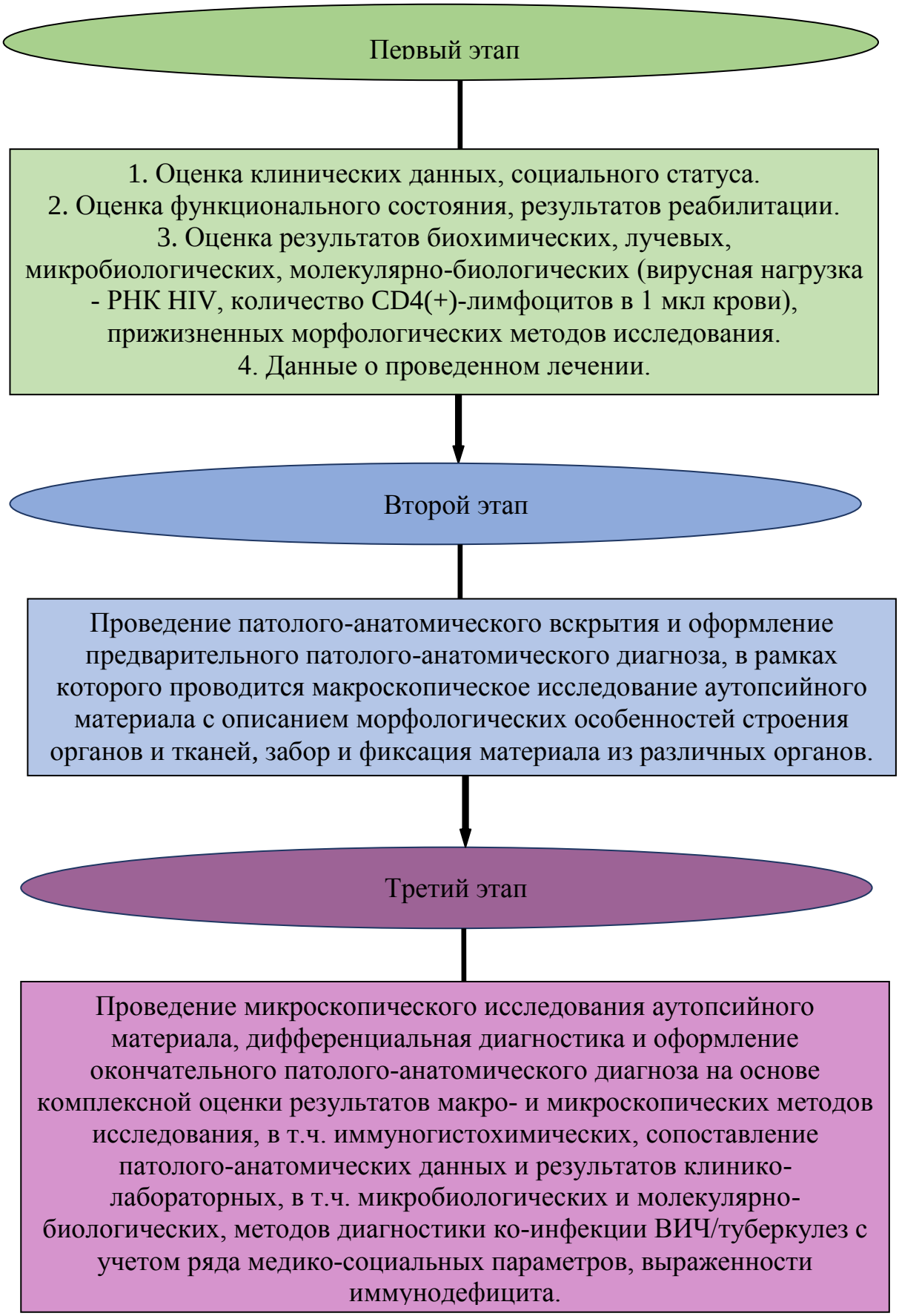


Рис. 52. Схема алгоритма посмертной патолого-анатомической диагностики ко-инфекции ВИЧ/туберкулез.

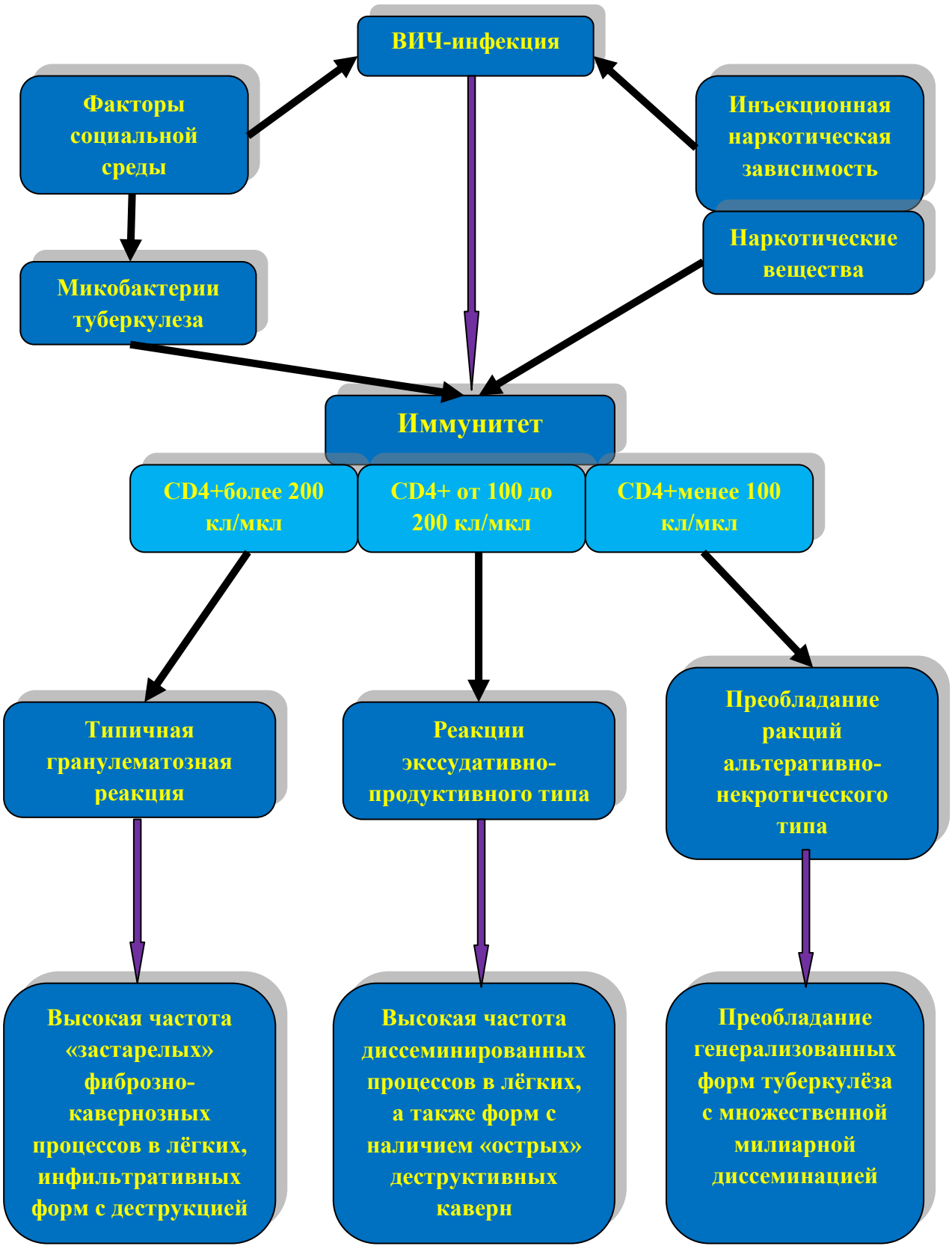


Рис. 53. Схема патоморфоза ВИЧ/ТБ ко-инфекции у лиц с инъекционной наркотической зависимостью.

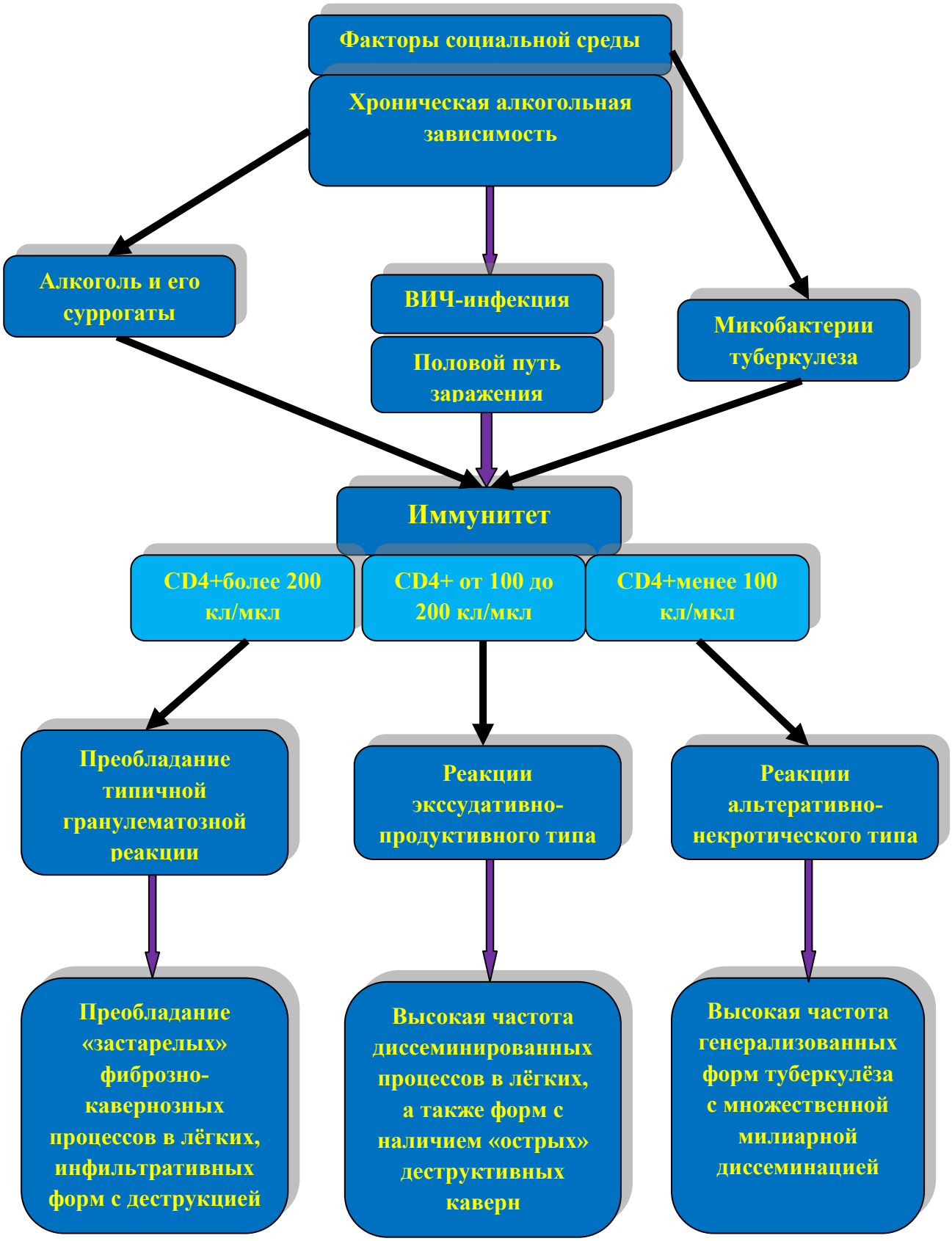


Рис. 54. Схема патоморфоза ВИЧ/ТБ ко-инфекции у лиц с хронической алкогольной зависимостью.

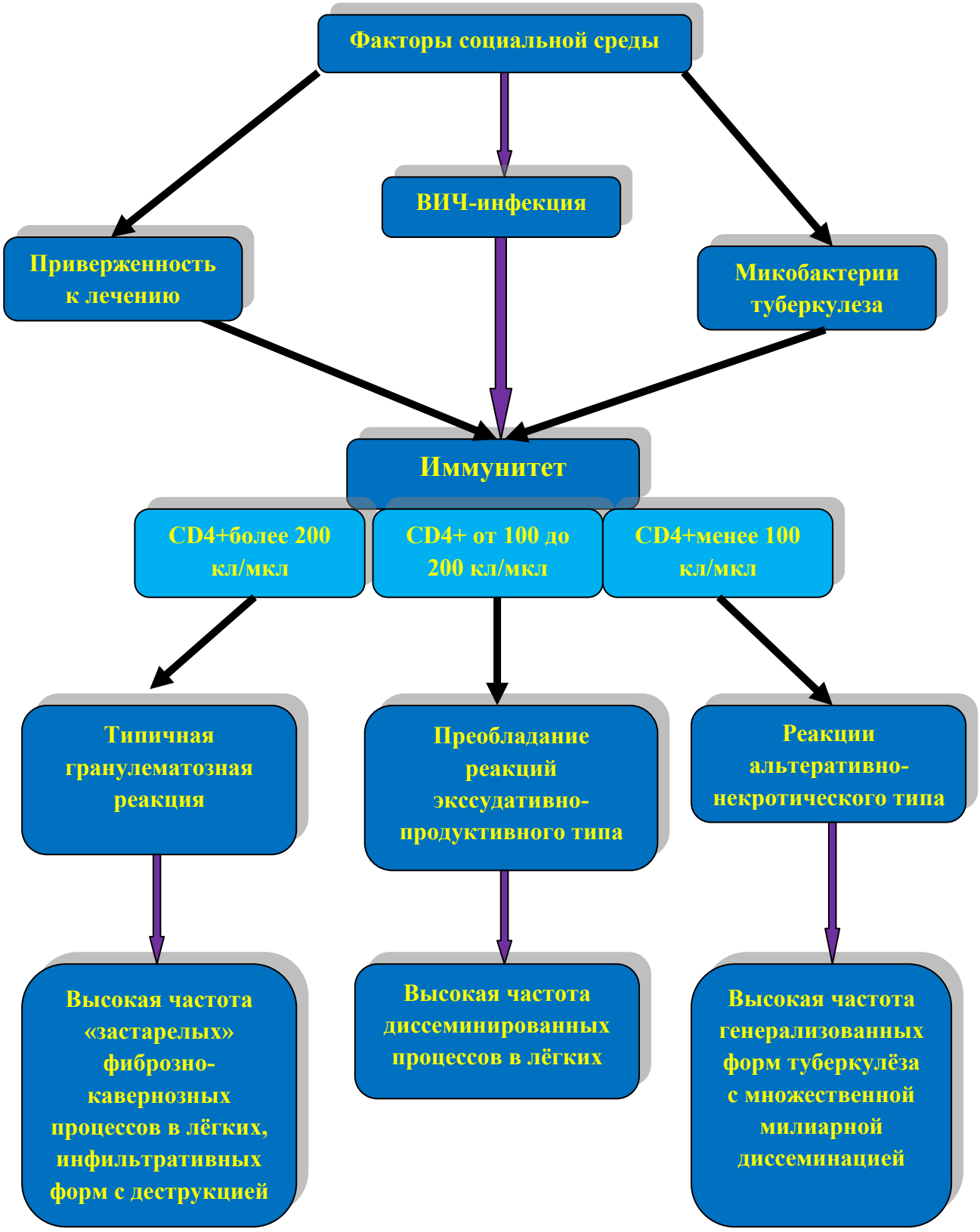


Рис. 55. Схема патоморфоза ВИЧ/ТБ ко-инфекции у лиц на фоне АРВТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увелиличение количесва ВИЧ-инфицированных в мире и в различных регионах Российской Федерации, в частности в Волгоградской области, способствует замедлению темпов снижения заболеваемости туберкулезом. Распространение ко-инфекции ВИЧ/туберкулез привело к увеличению количества больных с данной патологией в Волгоградской области за исследуемый период (с 2004 по 2014 гг.) в 13 раз, инвалидов - в 15 раз, увеличению числа умерших (по данным патолого-анатомических вскрытий) - в 20 раз. Увеличение летальных случаев обусловлено ростом генерализованных форм туберкулёза при ВИЧ-инфекции, которые играли ведущую роль в танатогенезе в 59,2%. Среди заболевших и умерших от ко-инфекции ВИЧ/туберкулез по результатам изучения медицинской документации и патолого-анатомических вскрытий в Волгоградской области, в 89% случаев составили лица, имевшие инвалидность, в 52 % - лица с отсутствием приверженности к лечению, в 44% - лица с хронической наркотической зависимостью, в 28% - с хронической алкогольной зависимостью, а также лица получающие высокоактивную антиретровирусную терапию - 48%.

Проведённое многоуровневое патоморфологическое исследование умерших при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, дополненное результатами ИГХ-исследования с последующим проведением программного морфометрического анализа выявило наличие структурно-функциональных, в т.ч. иммунофенотипических различий, как в клеточном составе в зонах продуктивного гранулематозного воспаления, так в окружающих тканях, в частности появление функционально незрелых МПО-позитивных гистиоцитов, при уменьшении количества $CD3^+$ Т-лимфоцитов и возрастании количества $CD7^+$ функционально незрелых клеток, что носит, по-видимому, адаптивную направленность и подтверждено наличием значимых корреляционных связей. Полученные результаты свидетельствуют о дизрегуляции вторичного иммунного ответа, что проявляется в ослаблении

клеточного иммунитета, а также в резком уменьшении содержания $CD10^{+}$-лимфоцитов в тканях, отражающем снижение гуморального иммунитета.

Результаты проведенного исследования позволили нам обосновать и предложить к использованию алгоритм патолого-анатомической диагностики ко-инфекции ВИЧ/туберкулез, предусматривающий изучение и оценку медицинской документации, клинических данных, включающих социальный статус, характеристику прижизненного функционального состояния, результатов реабилитации, результатов биохимических, лучевых, прижизненных морфологических методов исследования, характеристики иммунного статуса (в т.ч. количественное определение количества CD4(+)-лимфоцитов в 1 мкл крови), а также данных о вирусной нагрузке РНК HIV (ПЦР), бактериологических анализов мокроты в динамике и проведенном лечении. Для дифференциальной диагностики заболеваний, характеризующихся развитием гранулематозного воспаления: моно-инфекция – туберкулез, микобактериозы, саркоидоз, грибковые инфекции, а также для характеристики оппортунистических инфекций, требуется учет данных прижизненных исследований (микробиологические исследования, ИФА, ПЦР), традиционное окрашивание срезов аутопсийного материала гематоксилином и эозином, методом серебрения, окрашивание срезов из участков гранулематозного воспаления по методу Циля-Нильсена, проведение гистохимических и иммуногистохимических реакций с широкой панелью антител.

Микобактерии туберкулеза являются наиболее частой ко-инфекцией у ВИЧ-инфицированных пациентов, что ведет к развитию эпидемии ко-инфекции ВИЧ/ТБ. Ключевым звеном патогенеза туберкулеза при ВИЧ-инфекции является состояние иммунной системы, характеризующееся с одной стороны прогрессированием СПИДа, а с другой стороны развитием воспаления и реакций гиперчувствительности замедленного типа, способствующих возникновению обратимых и необратимых повреждений в органах. При этом наблюдаются внутриклеточные взаимовлияния между

системой синтеза белков макрофага, микобактериями туберкулеза и ВИЧ, что ведет к выработке макрофагами новых белков, которые не образуются при моно-инфекции ТБ, способствующих угнетению регуляции протеинов токсин-антитоксинового семейства, стимуляции катионных транспортеров, белков, вовлеченных в процессы метаболизма липидов и протеинов клеточной стенки. Микобактериальные факторы, возможно, благодаря модулированию функций ультраструктур макрофага, способствуют увеличению титров вирусных частиц при ко-инфекции, что свидетельствует о синергизме ВИЧ и МБТ [280]. Отмеченное у ВИЧ-инфицированных пациентов снижение экспрессии регулона DosR в МБТ, критичное метаболическое и иммуномодулирующее переключение, индуцируемое NO, CO и гипоксией, может вести к включению альтернативного пути активации макрофагов с последующим снижением способности к формированию гранулемы [382]. Отмеченная перестройка метаболизма клеток моноцитарного происхождения при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, выражающаяся в т.ч. увеличении доли незрелых МПО-позитивных макрофагов, может являться важным фактором изменения иммунных реакций в виде нарушения процессов созревания и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, снижения выраженности реакций гиперчувствительности замедленного типа, преобладания тканевых реакций альтеративно-некротического и экссудативно-продуктивного типов и, как следствие, увеличения доли внелёгочных и генерализованных форм туберкулёза.

При изучении клинико-морфологических закономерностей ко-инфекции ВИЧ/ТБ обнаружено преобладание генерализованных форм туберкулеза, альтеративно-некротических реакций, сопровождавшихся снижением $CD4^+$ Т-лимфоцитов в периферической крови, $CD3^+$ Т-лимфоцитов в тканях на фоне уменьшения продуктивного воспаления, что подтверждено наличием значимых корреляционных связей, у лиц с наркотической зависимостью.

У больных с ВИЧ-инфекцией на фоне хронической алкогольной зависимости было обнаружено преобладание деструктивных форм туберкулеза, меньшая выраженность экспрессии проапоптозных протеинов (каспаза-3, Bax), а также большая выраженность продуктивной воспалительной реакции.

При изучении патоморфоза ко-инфекции ВИЧ/ТБ при АРВТ (подгруппа 6) отмечено увеличение содержания количества незрелых макрофагов, количества $CD3^+$ Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов в зонах продуктивного воспаления, что, по нашему мнению, отражает развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета.

Таким образом, проведенный анализ на различных уровнях биосоциального исследования, дополненный для объективизации количественных данных программной компьютерной морфометрией, регрессионным анализом и определением иммунофенотипа клеток, позволяет выделить особенности патоморфоза ко-инфекции ВИЧ/ТБ под воздействием ряда медико-социальных факторов, а также закономерную смену преобладающего типа тканевых реакций: гранулематозного, экссудативно-продуктивного и альтеративно-некротического при туберкулезе по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и доминирование тканевых реакций альтеративно-некротического типа с генерализацией туберкулезного процесса, что сопровождается увеличением фокусов казеозного некроза на фоне уменьшения продуктивного воспаления и увеличения экспрессии белков регуляторов апоптоза в изучаемых тканях.

ВЫВОДЫ

1. За период с 2010 по 2014 гг. в Волгоградской области число заболевших туберкулёзом среди ВИЧ-инфицированных больных увеличилось в 13 раз. Ко-инфекция ВИЧ/ТБ регистрируется во всех 33 районах Волгоградской области, преобладает у мужчин (74,7%) трудоспособного возраста 38±6,5 лет, среди городского населения (73,5%), при этом доля пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ, получавших ВААРТ+ПТП составила 55,4%. Выявленные клинико-функциональные нарушения в иммунной, дыхательной, сердечно-сосудистой системах при ВИЧ/ТБ ко-инфекции сопровождались ограничением основных категорий жизнедеятельности, социальной дезадаптацией (хронический алкоголизм и наркомания) и инвалидностью, которая за исследуемый период выросла в 15 раз.

2. На различных стадиях инфекционного процесса при ко-инфекции ВИЧ/ТБ отмечаются различия в преобладании форм туберкулеза и выраженности клинико-морфологических параметров. На III-IV стадиях выявлено преобладание инфильтративного туберкулёза лёгких, доля которого на IVA стадии составляет 82,6%, на IVБ стадии - 53,7%, при этом обнаружено снижение числа $CD4^+$ лимфоцитов и отношения $CD4^+$лимфоцитов к общему количеству лимфоцитов в периферической крови, что сопровождается ростом вирусной нагрузки. Самое высокое число и доля $CD4^+$ лимфоцитов от общего количества лимфоцитов отмечается у ВИЧ-инфицированных с фиброзно-кавернозным туберкулёзом, при этом наблюдается наименьший уровень вирусной нагрузки. По мере прогрессирования иммунодефицитного состояния увеличивается доля внелёгочных и генерализованных форм туберкулёза, которые на V стадии ко-инфекции ВИЧ/ТБ составляют более половины случаев 53,8%, при этом наблюдается снижение абсолютного числа $CD4^+$ лимфоцитов и их доли от общего числа лимфоцитов в периферической крови.

3. Выявлено, что в Волгоградской области за исследуемый период количество летальных случаев, в которых различные формы туберкулеза сыграли ведущую роль в танатогенезе у ВИЧ-инфицированных больных, увеличилось в 20 раз. Доля умерших от туберкулёза среди ВИЧ-инфицированных в исследуемый период составила 26% при этом прогрессирование туберкулеза явилось непосредственной причиной смерти в 74,5% случаев. При лечении антиретровирусными препаратами зарегистрировано 48,2% летальных случаев, при этом в 32,2% смерть наступила в первые шесть месяцев. При анализе патолого-анатомических исследований умерших в Волгоградской области от ВИЧ-инфекции с различными формами туберкулеза (2004- 2014 гг.) генерализованный туберкулёз занимает первое место и составляет 59,2 % в структуре летальности и характеризуется тенденцией неуклонного роста.

4. В ткани легких у умерших при сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ на фоне алкогольной зависимости обнаружено менее выраженное снижение числа $CD4^+$ лимфоцитов с сохранением числа CD 8^+ клеток и инверсией отношения CD4/CD8, что сопровождается формированием массивных казеозных некрозов и острых полостей распада, наличием в стенках каверн значительного числа лимфоцитов, увеличением доли незрелых макрофагов, экспрессирующих миелопероксидазу, что свидетельствует о преобладании тканевых реакций альтеративно-некротического и гранулематозного типов.

5. При исследовании лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом у наркотически зависимых пациентов обнаружена двусторонняя милиарная диссеминация в легких, формирование массивных очагов казеозного некроза, острых «очковых» полостей распада без образования полноценных туберкулёзных гранулем, что характеризует прогрессирование туберкулёзного процесса на фоне иммунной анергии, о чем также свидетельствует значительное снижение CD 4^+ лимфоцитов с сохранением количества CD 8^+ клеток, значительная инверсия иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. Кроме того, наличие в просвете альвеол смешанного

серозно-геморрагического экссудата с фибрином, увеличение числа макрофагов, десквамированных эпителиоцитов свидетельствует о преобладании тканевых реакций альтеративно-некротического типа в сочетании с диффузным альвеолярным повреждением.

6. Морфологически продуктивное воспаление, вызванное m. tuberculosis, у ВИЧ-инфицированных лиц 2 группы, подгруппа 3, характеризуется снижением числа лимфоцитов, эпителиоидных клеток, гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса в фокусах продуктивного воспаления в сочетании с расширением площади фокусов казеозного некроза, что свидетельствует о преобладании альтеративно-некротического типа тканевых реакций.

7. О пневмониогенном механизме формирования острых каверн, играющих ведущую роль в морфогенезе туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, свидетельствует наличие вкраплений CD34-позитивного ИРМ в разрушенных эндотелиоцитах межальвеолярных перегородок среди погибших клеток гистиоцитарного и лимфоидного рядов. Выраженная экспрессия CD34-позитивного ИРМ подтверждает наличие кровеносных сосудов в стенках остро прогрессирующих каверн и высокую степень васкуляризации при ко-инфекции ВИЧ/ТБ.

8. При генерализации туберкулезного процесса с преобладанием тканевых реакций альтеративно-некротического типа отмечено увеличение уровня экспрессии иммунореактивного материала при использовании антител к миелопероксидазе в макрофагах и гранулоцитах в фокусах воспаления в легких у лиц с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ с хронической наркотической зависимостью, что свидетельствует о возрастании доли функционально незрелых клеток моноцитарного ряда и сохранении экссудативных явлений при резко выраженном иммунодефиците.

9. При ко-инфекции ВИЧ/ТБ в зонах гранулематозного воспаления в ткани легких и в фокусах продуктивного воспаления выявлено увеличение уровня экспрессии Bc1-2 в сочетании с возрастанием экспрессии Bax и

увеличение соотношения экспрессии Bc1-2/Bax, что свидетельствует о большей активации про- и антиапоптозных механизмов при ВИЧ/ТБ по сравнению с ТБ.

10. Наиболее выраженные изменения относительной площади иммунореактивного материала при исследовании биомаркера каспаза-3 наблюдались при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, на фоне инъекционной наркомании, а также на фоне АРВТ как вне фокусов воспаления, так и в казеозно-некротических зонах, площадь которых достоверно увеличивались при сравнении с моно-инфекцией ТБ. Увеличение уровня экспрессии каспазы-3 особенно в фокусах продуктивного воспаления в сочетании с возрастанием экспрессии Bc1-2 и Bax, свидетельствует об активации Bax-зависимых и Bax-независимых путей клеточной гибели, что способствует расширению площадей казеозного некроза. При сочетании ВИЧ/ТБ ко-инфекции с хронической алкогольной зависимостью наблюдалась менее выраженная экспрессия каспазы-3 в лёгких по сравнению с лицами ВИЧ/ТБ с инъекционной наркозависимостью и без указания на употребление психически активных веществ, хотя в очагах продуктивного воспаления экспрессия биомаркера была значительно выше по сравнению с группой моно-инфекции ТБ.

11. Снижение количества CD3+лимфоцитов и возрастание числа CD7+лимфоцитов как в паренхиме легких, так и в фокусах продуктивного воспаления при ко-инфекции ВИЧ/ТБ свидетельствует о глубоком угнетении клеточного иммунного ответа при ВИЧ-инфекции на терминальных стадиях приобретенного иммунодефицита с развитием туберкулеза, что характеризуется снижением количества морфологически зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) на фоне возрастания числа незрелых (CD7+) лимфоцитов, преимущественно, в очагах продуктивного воспаления. Уменьшение количества CD10+ лимфоцитов в фокусах продуктивного воспаления в легких свидетельствует о нарушении процессов дифференцировки В-лимфоцитов, что способствует глубокому угнетению

гуморального звена иммунитета и развитию гипоэргического ответа на микобактерии туберкулёза.

12. Однонаправленное увеличение экспрессии биомаркеров BOB.1 и PAX-5 в лимфатических узлах свидетельствует о нарушении характера межклеточных взаимодействий в лимфоидной ткани при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз, изменении характера дифференцировки В-лимфоцитов за счет усиления экспрессии транскипционных факторов, что косвенно подтверждается признаками активации гуморального иммунитета на фоне угнетения Т-клеточного звена.

13. При электронно-микроскопическом исследовании при ВИЧ/ТБ ко-инфекции группа 2, подгруппа 5 выявлены ультраструктурные признаки повреждения альвелоцитов 1-го типа и эндотелиоцитов капилляров межальвеолярных перегородок. Установлено преобладание незрелых макрофагов, что способствует снижению их фагоцитарной активности и появлением промежуточных форм фагоцитов, обозначаемых как «малые эпителиоидные клетки при ВИЧ/ТБ ко-инфекции». В популяции макрофагов обнаруживаются незрелые клетки со слаборазвитым лизосомальным аппаратом и без выраженных признаков фагоцитоза, а также клетки с незавершенным фагоцитозом с сохранными митохондриями, многочисленные апоптозные тельца, что свидетельствует об активации туберкулезного процесса при иммунодефицитном состоянии.

14. Проведенный многоуровневый анализ с программной компьютерной морфометрией и определением иммунофенотипа клеток позволяет выделить закономерную смену преобладающего типа тканевых реакций при туберкулезе по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и доминирование тканевых реакций альтеративно-некротического типа с генерализацией туберкулезного процесса, что наиболее выражено у лиц с наркотической зависимостью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Патоморфологические изменения, полученные в результате исследования показывают различные виды патоморфоза туберкулёза, на фоне ВИЧ-инфекции, девиантных состояний, лечебных мероприятий, что может быть использовано в лечебно-диагностическом процессе.
- Выявленные морфологические, иммунологические, изменения в различных органах при ВИЧ/ТБ ко-инфекции существенно расширяют представление о структурных и функциональных нарушениях при двойной инфекции, а применённые инновационные методы исследования позволяют прогнозировать течение патологического процесса, а также выбирать тактику лечения.
- При патологоанатомической диагностике туберкулеза у ВИЧ-инфицированных рекомендуется проводить иммуногистохимическую верификацию клеточных популяций, с их количественной оценкой, что позволяет выявить нарушения в процессах дифференцировки и клеточной гибели макрофагов, лимфоцитов.
- Полученные данные о патоморфологических изменениях в различных органах при ВИЧ/ТБ ко-инфекции можно использовать в учебном процессе для преподавания патологической анатомии в высших медицинских учебных заведениях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимова А.А. Анемия в стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции: автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва. – 2012. – С.24.
2. Аболь А.В. Состояние и динамика инвалидности вследствие туберкулеза в Ростовской области и современные подходы к медико-социальной экспертизе и реабилитации инвалидов: дисс. канд. мед. наук. – Москва. – 2015. – 197с.
3. Авцын А.П., Пермяков Н.К., Казанцева И.А., Пархоменко Ю.Г. Патологическая анатомия СПИДа (инфекции ВИЧ) Методические рекомендации / М.: НИИ Морфологии человека. – 1989. – 18 с.
4. Аксененко М.Б., Шестакова Л.А., Рукша Т.Г. Экспрессия каспазы-3 в тканях экспериментальной меланомы и ее метастазов при ингибировании матриксной металлопротеиназы-9 // Архив патологии. – 2013. – №1. – С. 19 - 23.
5. Александрова А.Е., Вшкмрадова Т.И. Иммунотропная активность противомикробных средств, используемых во фтизиатрии // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. 1996. - № 10. – С. 43-45.
6. Алексеева Л.П., Мартынова М.В., Мухин А.С., Корнилова З.Х. Туберкулез у бездомных - актуальная правовая и медико-социальная задача // Медицинский альянс. – 2014. – № 1. – С. 55-65.
7. Бабаева И.Ю. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в новых эпидемиологических условиях: дисс. докт. мед. наук. – Краснодар. – 2007. – С.262.
8. Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г., Гедымин Л.Е., Чумаченко Г.В., Адамчик Н.Ю. Морфологические изменения печени у больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией на фоне хронического гепатита С Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 6. – С. 4-8.

9. Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калуженина А.А., Попкова Н.Л. Туберкулез легких в Волгоградской области в 1997-2014 гг // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – №2. – С. 78-80.
10. Батыров Ф.А., Фролова О.П., Жукова Г.Н. и др. Контингент больных ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезном стационаре // Проблемы туб. - 2003. – № 5. – С. 6-8
11. Батыров Ф.А. Лечебно-диагностическая помощь больным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в условиях многопрофильной специализированной больницы: автореф. дис. доктора мед. наук. – Москва. – 2005. – С.37.
12. Берестова А.В. Туберкулез: медико-социальные аспекты // Арх. пат. – 1999. – №5. – С. 81-84.
13. Билоус В.К. Цели-ценности и медико-социальные параметры здоровьесберегающего поведения молодежи: дис. канд. соц. наук. – Волгоград – 2008. – С.157.
14. Бобкова М.Р. Иммунитет и ВИЧ_инфекция (популярные лекции) / М.Р. Бобкова. - Москва: Олимпия Пресс, 2006. – 240 с.
15. Богородская Е. М. Больные туберкулезом: мотивация к лечению // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 9. – С. 3-11.
16. Борзенко А.С., Попкова Н.Л., Особенности диагностики туберкулеза у ВИЧ инфицированных и больных СПИД // Материалы VII Российского съезда фтизиатров. – Москва. –- 2003. – С.227.
17. Борзенко А.С., Гагарина С.Г. Эффективность лечения туберкулеза легких с лекарственно-устойчивыми микобактериями в Волгоградской области // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. –- №4. – С. 14-17.
18. Борзенко А.С., Гагарина С.Г., Самойлова И.В., Калуженина А.А. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза среди больных туберкулезом легких и ее влияние на стойкую утрату

трудоспособности в Волгоградской области // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – №12. – С. 28-30.

19. Борзенко А.С., Гагарина С.Г. Социальный статус больных туберкулезом легких в Волгоградской области // Альманах. – Волгоград, 2006. – С. 212 – 216.
20. Борзунова Е.М., Сасаров А.В. Практические аспекты контроля ко-инфекции ВИЧ/ТБ среди уязвимых групп населения. – М., 2009. – 152 с.
21. Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Е.И. Скачкова, Сон И.М., Данилова И.Д. Смертность больных туберкулезом в Российской Федерации /Туберкулез в Российской Федерации 2008 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. М. – 2009. – С. 54-64.
22. Бурнашева Л.С., Яковлев А.А., Игнатьева М.Е. Эпидемиологическая оценка факторов, способных повлиять на развитие сочетанных форм ВИЧ-инфекции и туберкулеза среди населения республики Саха (Якутия) Якутский медицинский журнал. – 2015. № 1.– С. 28-30.
23. Вайсман Д.Ш. Руководство по использованию Международной классификации болезней в практике врача: в 2-х томах, том 1-й. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2013.
24. Васильева И.А., «Стратегия развития фтизиатрической службы в РФ» Материалы X съезда фтизиатров России с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации», Воронеж, 27-29 мая 2015 г. URL: http://roftb.ru/publication/
25. Васильева И.А., Кузьмина Н. В., Мусатова Н. В. Эффективность химиотерапии больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких – Сургут: Изд. «Таймер», 2011. – С. 136
26. Вигриянов В.Ю., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П., Поляков А.Н. Туберкулезный менингоэнцефалит на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 83-84.

27. Вишневский А.А., Бурлаков С.В., Гусева В.Н., Журавлёв В.Ю., Кноринг Б.Е., Ница Н.А., Потапенко Е.И., Решетнева Е.В., Соловьева Н.С., Чурилов Л.П., Яблонский П.К. О клеточном и гуморальном иммунитете при туберкулёзном спондилите // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2012. – №4. – С. 56-65.
28. Воронцова М.В. Патоморфологические особенности туберкулезной инфекции у лиц с наркотической зависимостью и хроническим алкоголизмом в иркутской области: дис. канд. мед. наук. – Новосибирск – 2008 – С.131.
29. Воронцова М.В., Солодун Ю.В. Редкие формы туберкулёза как причина смерти ВИЧ-инфицированных наркоманов и алкоголиков // Вестник Бурятского государственного университета – 2009. – №2. – С. 229 – 231.
30. Волгоградский областной центр медицинской профилактики: Аналитическая справка по эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Волгоградской области 2012-2013 годы на сайте http://vocmp.oblzdrav.ru
31. Войтковская К.С., Черняев А.Л. Синдром острого повреждения легких: определение, патогенез, экспериментальные модели и роль мезенхимальных стволовых клеток при лечениии животных // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – № 2. – С. 60-67.
32. Гасанов А.Б. Функциональная морфология органов иммунной системы при хронической наркотической зависимости: автореф. докт. мед.наук. – Москва. – 2010. – С.40.
33. Гаджикулиева М.М. Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов: распространеннось и клинико-морфологическая характеристика //Автореф. дисс. дмн. – М. – 2013. – С. 47.
34. Гиллер Д.Б., Папков А.В., Гедымин Л.Е., Сигаев А.Т., Садовникова С.С., Бижанов А.Б., Гаврилова С.А., Волынкин А.В., Гиллер Г.В. Клинико-морфологическое обоснование медиастинальной лимфаденэктомии в хирургическом лечении распространенного деструктивного туберкулёза легких. Проблемы туберкулёза и болезней легких. – 2008. №10. – С. 21-25.

35.Горлова Е.Е. Патология иммунитета при туберкулёзе (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 35. – С. 37-44.

36.Гостева Л.З., Полевая Н.М. Технологии социальной работы с различными группами населения: Учебное пособие. - Благовещенск: Изд-во АмГУ, 2015.

37.Гринберг Л.М. Актуальные проблемы патологии микобактериальных инфекций. Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – №1. – С. 102-109.

38.Гринберг Л.М., Бердников Р.Б., Кондрашов Д.Л. Патоморфоз туберкулеза и алгоритмы построения патологоанатомического диагноза // Медицинский альянс. – 2013. – № 4. – С. 11-17.

39.Гринь Е.Н. Патоморфоз туберкулёза лёгких и современные аспекты его выявления в закрытом административно-территориальном образовании: дис. канд. мед. наук. - Новосибирск – 2011 – С. 172.

40.Гришина Л.П., Аболь А.В. Анализ показателей заболеваемости взрослого населения активным туберкулезом в Российской Федерации // Медико-социальные проблемы инвалидности. 2015 – № 1. – С. 101-104.

41.Гришина Л.П., Запарий Н.С. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация инвалидов в Томской области: итоги, задачи и новые решения : Материалы научно-практической конференции – Томск. – 2011. – С. 12-14.

42.Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П., Гармаш Ю.Ю., Матвеева М.В. Клинико-морфологическая характеристика микобактериозов легких // Архив патологии. – 2011. – № 5. – С. 12-16.

43.Гуцол А.А., Кондратьева Б. Ю. Практическая морфометрия органов и тканей / Под ред. Г. Г. Автондилова. – Томск. – 1988.

44.Данциг И.И., Ивашкина Т.Г., Лодыгин А.В., Алешков А.В., Цинзерлинг В.А. Тяжелое поражение кишечника при генерализованном туберкулезе у больного в стадии СПИДа // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – № 3. – С. 59-62.

45. Даминов Э. А., Агафарова Р. К., Мингазова Г. Ш. Социальная поддержка больных туберкулезом легких // Туб.: материалы IX съезда фтизиатров России. – 2011 – № 4. – С. 118.
46. Двораковская И.В., Майская М.Ю., Насыров Р.А., Баранова О.П., Ариэль Б.М. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза // Архив патологии. 2014. Т. 76. № 1. С. 27-31.
47. Дружинин И. А., Каспарова Л. С., Ясинецкая Н. В. Методы повышения эффективности лечения больных туберкулезом // Туб.: материалы IX съезда фтизиатров России. – 2011. – № 4. – С. 132-133.
48. Дорожкова И.Р. Формы персистирования микобактерий туберкулёза в организме человека: Автореф. дис. докт. мед. наук. М. – 1974. – 24с.
49. Дунаева С.Э., Гагарина С.Г. Ускоренная культуральная диагностика туберкулеза с использованием автоматизированных систем BACTEC // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 65 научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолГМУ с международным участием. – Волгоград. – 2007. – С. 134.
50. Дудко Т.Н., Райзман Е.М., Белокрылов И.В., Круговых Н.Ф., Котельникова Л.А., Казутина Е.А., Папырин В.Д., Бондаренко С.Н., Храмов Е.Ю. Реабилитация наркологических больных в условиях стационаров //Институт реабилитации ФГУ ННЦ наркологии Росздрава. Методические рекомендации. Москва. – 2005. – С.42.
51. Дымочка М.А. Основные принципы оценки трудоспособности инвалида» / М.А. Дымочка, С.Н. Пузин, Д.И. Лаврова // Материалы НПК «Современные проблемы медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов». М. – 2008. – С. 6-7.
52. Дымочка М.А. Составляющие компоненты трудоспособности инвалида / М.А. Дымочка, С.Н. Пузин, Д.И. Лаврова // Материалы НПК «Современные проблемы медико-социальной экспертизы и реабилитации на современном этапе». Чебоксары. – 2008. – С. 97-100.

53. Ермилов В. В., Смирнов А. В., Редькина Н. А., Шманёва Т. А., Почепцов А. Я., Великородная Ю. И., Евсюков О. Ю. // Генерализованное течение криптококкоза у ВИЧ-инфицированных.- Вестник Волгоградского гос. мед.ун-та. – 2012. – №1. – С. 38-40.
54. Ерохин, В.В. Функциональная морфология легких / В.В. Ерохин. — М.: Медицина, 1987. – 272 с.
55. Ерохин В.В., Ельцинская М.П. Синдром приобретенного иммунодефицита (клинико-морфологические аспекты) //Проблемы туберкулеза. – 1987. – №5. – С. 63-70.
56. Ерохин В.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П. Особенности выявления, клиничеких проявлений и лечения- туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Пробл. туб. – 2005. – №10. – С. 20-28.
57. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Жилин Ю.Н., Карпина Н.Л. Морфологические признаки острого повреждения легких у больных казеозной пневмонией. // Пробл. туб. и бол. легких. – 2006. – № 10. – С. 43–47.
58. Ерохин В.В. Молекулярные, субклеточные и клеточные механизмы патогенеза туберкулезного воспаления легких. Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 267–269.
59. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Гедымин Л.Е., Двораковская Л.В. // Клеточная биология легких в норме и при патологии / под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. – М. – 2000. – 496 с.
60. Ерохин В.В., Алексеева Л.П., Мартынова М.В., Корнилова З.Х. Социально-психологическая реабилитация больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, ранее пребывавших в местах лишения свободы // Туберкулёз и болезни легких. – 2014. – №4. – С. 25-34.
61. Ерохин Ю.А. Патологическая анатомия алкогольной болезни: Автореф. дис. док. мед. наук. – Москва. – 2009. – С. 28.
62. Ерохин Ю.А., Пауков В.С., Кириллов Ю.А. Причины смерти больных при пьянстве и алкоголизме // Архив патологии. – 2012. – № 3. – С. 33-36.

63. Запарий Н.С. научное обоснование программы профилактики и снижения заболеваемости и инвалидности вследствие болезней, обусловленных ВИЧ-инфекцией: автореф. док. мед. наук. Москва. – 2012. – С. 39.
64. Зайратьянц О. В., Кактурский Л. В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов: Справочник. 2-е изд., перераб. и доп.– М.: МИА, 2011
65. Зайратьянц О.В., Гасанов А.Б. Морфология иммунной системы при опиатной, канабиоидной и полинаркомании. // Архив патологии. – 2009. – №5. – С. 35-40.
66. Зайцева Л.В., Гришина Л.П. Структура смертности от туберкулёза в лечебно профилактических учреждениях Иркутской области. // Актуальные вопросы патологической анатомии. Материалы III съезда Российского общества патологоанатомов Самара, 26-30 мая 2009 Том 2 с.182-184.
67. Земскова З.С., Уварова О.А., Ерохин В.В. Патологоанатомическая диагностика прогрессирующих форм туберкулеза легких в связи с новой клинической классификацией // Проблеммы туберкулёза – 1996. – № 4. – С. 32-37.
68. Зимина В.Н., Васильева И.А., Кравченко А.В., Зюзя Ю.Р., Самойлова А.Г. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 3-10.
69. Зимина В. Н., Кравченко А. В., Батыров Ф. А., Васильева И. А., Тощевиков М. В., Мальцев Р. В. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний // Инфекционные болезни. – 2010. – №3. – С.5-8.
70. Зимина В.Н., Кравченко А.В., Викторова И.Б., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Лечение туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 11. – С. 3-9.
71. Зимина В.Н., Кравченко А.В., Батыров Ф.А., Самойлова А.Г., Титюхина М.В., Васильева И.А. Комбинированная противотуберкулёзная и

антиретровирусная терапия у больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией: эффективность и переносимость // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – №2. – С. 37-43.

72. Зюзя Ю.Р., Лепеха Л.Н., Гедымин Л.Е. и др. Тканевые и клеточные реакции легких при лекарственно-устойчивом туберкулёзе. // Проблемы туберкулёза и болезней легких. – 2004. – №8. – С. – 53-57.
73. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А. Острая токсическая дистрофия печени на фоне противотуберкулезной терапии Архив патологии. – 2013. – №6. – С. 48-50.
74. Зюзя Ю.Р., Зимина В.Н., Альварес Фигероа М.В, Пархоменко Ю.Г., Долгова Е.А. Морфологическая характеристика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в зависимости от количества CD4+-лимфоцитов в крови // Архив патологии. – 2014 – №5. – С. 33-37.
75. Зюзя Ю.Р., Бархина Т.Г., Пархоменко Ю.Г., Черников В.П. Гистологические и ультраструктурные изменения в легких при ВИЧ-инфекции в сочетании с туберкулезом // Архив патологии. – 2015. – №1. – С. 23-29.
76. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зимина В.Н., Флигиль Д.М. Сочетанные ВИЧ-ассоциированные инфекции легких - особенности морфологической верификации и дифференциальной диагностики // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. –№ 1. – С. 21-25.
77. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Мозгалёва Н.В. Клинико-морфологическое наблюдение сочетанного туберкулезного и цитомегаловирусного поражения легких при ВИЧ-инфекции // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 117-119.
78. Ибикунле А.А., Максимов С.Л., Кравченко А.В., Зимина В.Н. Диагностика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц с синдромом генерализованной лимфаденопатии // Медицинский алфавит. – 2012. – № 16. – С. 17-20.

79. Иванов А.К., Сологуб Т.В., Суханов Д.С., Гельберг И.С., Вольф С.Б., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Туберкулез: особенности течения, возможности фармакотерапии / Учебное пособие для врачей. – СПб. – 2009. – 108 с.
80. Касаева Т.Ч., Габбасова Л.А., Москалев А.А., и др. Туберкулез в российской федерации 2012/2013/2014 гг // Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире / Москва. – 2015. – 312с.
81. Кактурский Л.В. Клиническая морфология алкогольной кардиомиопатии // Архив патологии. – 2009. – №5. – С. 21-22.
82. Калуженина А.А., Яицкий Ю.А. Сочетанное воздействие лекарственной устойчивости и других факторов на реабилитацию инвалидов вследствие туберкулеза // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – М. – 2010. – №2.– приложение 1. – С. 31 – 32.
83. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Оценка функционального состояния сосудистого эндотелия у больных туберкулёзом лёгких по результатам биохимического исследования Туберкулез и болезни легких. – 2013. – №2. – С.42-47.
84. Карачунский М.А. Туберкулез при ВИЧ-инфекции // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 1. – С. 47-52.
85. Кауфман, О.Я. Макрофаги / О.Я. Кауфман, А.Б. Шехтер // Воспаление / Под.ред. Серова В.В., Паукова В.С.. – М.:Медицина. – 1995. – С. 115.
86. Климов Г.В. Особенности лучевой диагностики у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: автореф. канд. мед. наук. – Москва. – 2015. – С. 27.
87. Козырев О.А., Горшкова Н.В., Дятлова Н.Н., Першина О.В. Дозорный надзор за ВИЧ-инфекцией в Волгоградской области в группах лиц с высоким рискованным поведением в 2012 году: методические рекомендации. ГКУЗ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ Волгоград. – 2012. – 48 с.

88. Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Воронкова О.В., Михеева К.О., Игнатов М.В., Филинюк О.В., Новосельцева О.И., Степанова Е.П. Показатели клеточного и гуморального иммунного ответа при туберкулезе легких, сопровождающемся эозинофилией // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – №1. – С. 39-45.
89. Колотилин М.Г. Сравнительный анализ клинико-психопатологических расстройств и качества жизни при формировании опиоидной наркомании для разработки дифференцированных подходов к терапии: дисс. канд. мед. наук. – Москва. – 2014. – С.146.
90. Конончук О.Н. Оптимизация выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и прогнозирование распространенности сочетанной патологии на примере кемеровской области: дисс. канд.мед. наук. – Новосибирск. – 2010. – С. 211.
91. Кондратьева М. Е., Стаханов В. А. Анализ отдаленных результатов лечения больных туберкулезом органов дыхания // Туб.: материалы IX съезда фтизиатров России. – 2011 – № 4. – С. 202-203.
92. Конторович А. К., Гусарев С. А. Особенности туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных // Молодой ученый. – 2016. – №15.2. – С. 17-19.
93. Кораблев В. Н. Модернизация организационно-экономической модели как основа повышения эффективности здравоохранения в современных условиях. – Из-во ГБОУ ВПО ДВГМУ. – 2011. – 275 с.
94. Коротецкая М.В., Авербах М.М., Апт А.С., Логунова Н.Н. Локус комлекса H2, участвующий в контроле туберкулёзной инфекции, локализуемый в области генов класса II // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 51-56.
95. Корнилова З.Х., Савин А.А., Вигриянов В.Ю., Зюзя Ю.Р., Алексеева Л.П., Савин Л.А. Особенности течения туберкулезного менингоэнцефалита у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – №12. – С. 13-18.

96. Корнилова З.Х., Луконина И.В., Алексеева Л.П. Туберкулёз в сочетании с ВИЧ-инфекцией. // Туберкулёз и болезни легких. – 2010. –№3. – С. 3-9.
97. Коробов М.В. Методы статистического исследования инвалидности // Социальное обеспечение. Серия вторая: «Врачебно-трудовая экспертиза и восстановление трудоспособности инвалидов», обзорная информация / ЦБНТИ МСО РСФСР. – Москва. – 1983. – №14. – С.68.
98. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терещенко С.Н. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / М.: РКНПК. – 2012. – 42с.
99. Кошечкин В.А., Иванова З.А. Туберкулёз. – Москва – 2007. – С. 35.
100. Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Гуртовенко В.М. Наркологическая помощь больным алкоголизмом в 2010 г. // Вопросы наркологии. – 2011. – – №6. – С. 12-25.
101. Кравченко А.В., Щелканова А.И., Ермак Т.Н. и др. Анализ больных туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Московском регионе // Проблемы туберкулёза и болезней легких – 2005. – №10. – С. 34-37.
102. Кравченко А.В., Юрин О.Т., Алексеева Л.П. и соавт. Туберкулёз у больных с ВИЧ-инфекцией // Тер. арх. – 1996. – №4. – С. 69-71.
103. Кравченко А.В., Зимина В.Н., Викторова И.Б., Ситдыкова Ю.Р. Проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы на фоне антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – №1. – С. 58-64.
104. Кузьмина Н. В., Мусатова Н. В. Результаты стационарного этапа лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в условиях Севера // Туб.: материалы IX съезда фтизиатров России. – 2011. – № 4. – С. 224.
105. Кучеров А.Л. Туберкулез среди социально-отягощенных групп населения // Проблемы туберкулеза – 1990. – №6. – С.20-23.

106. Латарцева Л.Н., Кривенко А.Н. Тальк-индуцированные гранулёмы у наркоманов // Архив патологии. – №4. – 2013. – С.24-27.

107. Лебедева О. Н. Формирование мотивации к лечению у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2006. – № 12. – С. 13-16.

108. Леликова В. Д., Корниенко С. В., Иконина И. В. Социальная поддержка в лечении больных МЛУ туберкулезом // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – №2. – С. 212.

109. Лепеха Л.Н. Макрофаги и дендритные клетки легких // Респираторная медицина. Руководство под редакцией академика РАМН А.Г. Чучалина. Том 1. – М. – 2007. – С. 75-79.

110. Лепеха, Л.Н. Макрофаги легких / Л.Н. Лепеха // Клеточная биология легких в норме и при патологии. / Под ред. В.В. Ерохина и Л.К. Романовой. – М.: Медицина. – 2000. – С. 234.

111. Линге И.А., Рубакова Э.И., Шепелькова Г.С., Апт А.С., Кондратьева Т.К. Исследование роли В-клеток в формировании противотуберкулезного иммунитета // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 4. – С. 39-41.

112. Лисин С.В., Рогов К.А., Михайлов Д.Ю., Корнилова В.И., Сафарян С.Л. Патоморфологическая трансформация тканей при парентеральной наркомании // Российский медицинский журнал. – 2012. – №6. – С. 39-43.

113. Литвинов В.И., Апт А.С., Еремеев В.В., Лядова И.В. Иммунология и иммуногенетика // Фтизиатрия: Национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. – М. – 2007. – С. 104-111.

114. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Учение Я.Л. Рапопорта о патоморфозе: прошлое и настоящее // Архив патологии. – 2013. – № 4. – С. 62-67.

115. Любаева Е.В., Кравченко А.В., Ениколопов С.Н.// Социально-демографический профиль пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом, в Москве// Эпидемиология и инфекционные болезни Москва. – 2010. – №3. – С. 27-31.

116. Майская М.Ю., Пантелеев А.М., Карев В.Е. Генерализованный пневмоцистоз при ВИЧ-инфекции // Архив патологии. – 2014. –№2. – С. 36-39.
117. Макарова М.В. Этико-правовые проблемы ВИЧ-инфекции (социально-эпидемиологическое исследование по материалам республики Татарстан): дисс. канд. мед. наук. – Казань. – 2003. – С. 145.
118. Макарова О.В., Михайлова Л.П. Иммуноморфология гранулематозного воспаления при ТХ1- и ТХ2- типе иммунного ответа. Архив патологии. – 2008. – №6. – С. 48-53.
119. Макашева Е.В., Конанчук О.Н., Морозова Е.В., Панасенко А.В. Изучение цитокинов в крови больных туберкулёзом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией // Журнал инфектологии. – 2009. – №2. – С. 31-35.
120. Маслов А.К. Роль пероксидазы в патогенезе заболеваний и реализация ее фармакологической активности на примере экспериментальной лепры. Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – №4. – С.161-165.
121. Матвеева Н. Ю. Проблемы приверженности к лечению в клинике туберкулеза // Бюллетень мед.интернет-конференций. – 2012. – № 2. – С. 75.
122. Матиевская Н.В. Воспалительный синдром восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов: факторы риска, клинические проявления, исходы, профилактика // Вестник Балтийского федерального университета. – 2012. – №7. – С. 44-51.
123. Меркулов С.А. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулёзом легких: оптимизация лечения и профилактики: дис. канд. мед. наук. – Волгоград – 2014 – С.169.
124. Министерство здравоохранения Российской Федерации: Министр Вероника Скворцова приняла участие в Четвертой конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://www.rosminzdrav.ru/news/2014/05/12/1828-ministr-veronika-

skvortsova-prinyala-uchastie-v-chetvertoy-konferentsii-po-voprosam-vich-spida-v-vostochnoy-evrope-i-tsentralnoy-azii (дата обращения 24.09.2014)

125. Мишин В.Ю., Григорьев Ю.Г., Митронин А.В. и др. Фтизиопульмонология: учебник. – М. – 2010. – 504 с.

126. Михайлова Н.Р., Михайловский А.М., Вяльцин С.В., Калинина Т.Н. характеристика летальных случаев больных с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа в городе Оренбурге в 2012 г // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2014. – №1. – С. 130-135.

127. Михайловский А.М. Особенности клинико-морфологических проявлений туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в оренбургской области: дис. канд. мед. наук. – Москва. – 2011. – С. 198.

128. Мошкович Г.Ф., Минаева С.В., Варлова Л.В. и др. Эффективность антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – №3. – С. 31-35.

129. Мустафин И.Г. Роль апоптоза лимфоцитов в патогенезе ВИЧ-инфекции: автореф. дис. д-ра мед.наук. – Казань. – 2005.– 39 с.

130. Мушкамбаров И.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. – 2003. – Москва. – МИА. – 554с.

131. Неволин А.Н., Гринберг Л.М., Кондрашов Д.Л. Патоморфология тальк-ассоциированных изменений внутренних органов при интравенозной наркомании // Уральский медицинский журнал – 2011. – №1. – С. 39-43.

132. Нечаева О. Б., Скачкова Е. И., Кучерявая Д. А. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации // Туб. – 2013. – № 12. – С. 40-49.

133. Нечаева О. Б. Ситуация по туберкулезу и работе противотуберкулезной службы Российской Федерации в 2013 году. [Интернет]. URL: http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb_2013_rf.pdf. (Дата обращения 26.02.2015 г.).

134. Нечаева О.Б., Эйсмонт Н.В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. // Электронный научный журнал

«Социальные аспекты здоровья населения». – 2012. – №2. URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/399/30/lang,ru.

135. Нечаева О. Б. Ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России // Туберкулёз и болезни легких. – 2014. –№4. – С. 9-15.

136. Никитина И.Ю. Особенности дифференцировки лимфоцитов CD4 у больных туберкулезом легких. Автореферат дисс. на соискание степени к.м.н. Москва. – 2013. – 46с.

137. Новицкая О.Н., Филиппова Т.П., Быков Ю.Н., Загорская И.В. Факторы, влияющие на летальность больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом центральной нервной системы // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 6. – С. 63-66.

138. Новоселова О.А., Должанская Н.А., Фролова О.П., Корень С.В. Пути ограничения распространения туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией с зависимостью от наркотических веществ. Вопросы наркологии. – 2010. – №1. – С. 82-87.

139. Охтяркина В.В. Информированность больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией об их патологии // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – №1. – С. 21-24.

140. Охтяркина В.В., Новоселов П.Н. Некоторые особенности характеристики больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – №2-1. – С. 185.

141. Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия: национальное руководство. – М. – 2013.

142. Пантелеев А.М., Петров А.В, Колобов А.А., Симбирцев А.С. первый опыт применения иммуномодулятора бестим при лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2009. – №1. – С. 49 - 51.

143. Пантелеев А.М. Туберкулёз органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – №1. – С. 16-22.

144. Пантелеев А.М. Бактериовыделение и лекарственная устойчивость МБТ при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных людей в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – №2. – С. 57-61.

145. Пантелеев А.М. Рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 97-98.

146. Пантелеев А.М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией:: дис. доктора мед. наук. – Санкт-Петербург. – 2012. – С.236.

147. Паролина Л. Е., Баринбойм О. Н., Локторова Н. П. Приверженность к лечению впервые выявленных больных лекарственно-устойчивым туберкулезом // Туб. – 2011. – № 5. – С. 100-101.

148. Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И. Анализ аутопсий при ВИЧ-инфекции // Арх. патологии. – 2003. – № 3. – С. 24-29.

149. Пархоменко Ю.Г., Ерохин В.В., Зюзя Ю.Р. и соавт. Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе у умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИДА // Архив патологии. – 2007. – №3. – С.26-28.

150. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р. Основные принципы формулировки патологоанатомического диагноза при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // Архив патологии. – 2013. – №6. – С. 44-47.

151. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Флигиль Д.М. Дифференциальная диагностика деструктивных поражений легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // Архив патологии. – 2011. – № 5. – С. 9-12.

152. Пасечник О.А., Стасенко В.Л., Блох А.И. Эпидемиологические проявления туберкулезной инфекции в регионах Сибири с различной распространенностью ВИЧ-инфекции Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – № 5. – С. 31-35.

153. Пасечник О.А., Руднева С.Н., Татаринцева М.П., Шахова Т.А. Динамика заболеваемости и факторы риска развития ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в омской области Здравоохранение Российской Федерации. – 2015. – № 2. – С. 29-32.

154. Патологическая анатомия: национальное руководство / Под ред. М.А.Пальцева, Л.В.Кактурского, О.В.Зайратьянца. - М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013.

155. Пауков В.С., Ерохин Ю.А. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма // Архив патологии. – 2004. – № 4. – С. 3-9.

156. Пауков В.С., Коган Е.А. Иммунное гранулематозное воспаление как приспособительная реакция организма. Архив патологии. – 2014. – №4. – С. 39-44.

157. Перельман М.И., Богадельникова И.В. Фтизиатрия: учебник. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. – 2013. – 446 с.

158. Перфильев А.В. Климов Г.В., Батыров Ф.А., Сигаев А.Т., Эргешов А.Э., Амансахедов Р.Б. Роль ядерной медицины в оценке выраженности воспалительных изменений у больных туберкулезом легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2013 – № 2. URL: http://www.rejr.ru/archiv.html

159. Петров В.И., Белан Э.Б. Противовирусные средства. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 244 с.

160. Петровская М.В., Мартынова М.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П. Нарушение эмоционально-волевой сферы у больных ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ+ВИЧ) // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №5. С. 107.

161. Пивник А.В., Туманова М.В., Серегин Н.В., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Ковригина А.М., Ликунов Е.Б. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы // Клиническая онкогематология. – 2014. – №3. – С. 264-277.

162. Пичугина А.В., Апт А.С. Апоптоз клеток иммунной системы при туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких. – 2005. – №12. – С. 3-7.

163. Повещенко О.В., Повещенко А.Ф., Коненков В.И. Эндотелиальные прогениторные клетки и неоваскулогенез // Успехи современной биологии. – 2012. – № 1. – С.69‑76.

164. Покровская А.В. Факторы, влияющие на течение ВИЧ-инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – №3. – С. 60-64.

165. Покровский В.В. Социально значимые инфекции в XXI веке // Народонаселение. – 2004. –№3. – С. 93-96.

166. Покровский В.В. «ВИЧ-инфекция: 25 лет в России» Материалы X съезда фтизиатров России с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации», Воронеж, 27-29 мая 2015 г. URL: http://roftb.ru/publication/

167. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. ВИЧ-инфекция и туберкулез в России: «оба хуже» // Туберкулёз и болезни легких. – 2014. – №4. – С. 3-8.

168. Поляков А.А., Корнилова З.Х., Демихова О.В., Оприщенко С.А. Социальная характеристика больных с наличием коинфекции (туберкулез и ВИЧ-инфекция) // Туберкулёз и болезни лёгких». – 2015. – №7. – 112-120.

169. Попова А.А. Клинико-патогенетическое значение динамики иммунологических показателей у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом: дисс. канд. мед. наук. – 2010. – Москва. – С.124.

170. Привалихина А.В., Спицын П.С., Архипов Д.О., Рутковский В.С., Винжега Д.Ю., Лепилов А.В., Гервальд В.Я., Пашков А.Ю. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: особенности морфологической картины у пациентов, не получающих противовирусную терапию. Причины смерти // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №6.

URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25987 (дата обращения: 01.02.2017).

171. Пузик В.И. Патоморфология современных форм легочного туберкулеза / В.И. Пузик, О.А. Уварова, М.М. Авербах. – М.: Медицина. – 1973. – 216с.

172. Пьянзова Т. В. Психологические предикторы низкой комплаентности больных впервые выявленным туберкулезом легких // Бюллетень сиб. мед. – 2012. – № 6. – С. 216-217.

173. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция / А.Г. Рахманова, Е.Н. Виноградова, Е.Е. Воронин, А.А. Яковлев. – С-Пб: ССЗ. – 2004. – 687 с.

174. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Комарова Д.В., Малашенков Е.А., Власова Ю.В., Козлов А.А. Характеристика летальных исходов от туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – №2. – С. 120-123.

175. Рогов К.А., Ивашнева И.Л., Гришина А.В. Легочный криптококкоз // Архив патологии. – 2009. – №5. – С. 55-56.

176. Романенко, И.А. Анализ реализации индивидуальных программ реабилитации инвалидов вследствие туберкулеза в Краснодарском крае / И.А. Романенко // Ж. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии, М. – 2011. – №1. – С.147.

177. Романенко, И.А. Закономерности формирования общего контингента инвалидов вследствие туберкулеза в Краснодарском крае / Ю.И. Захарченко, И.А. Романенко // Ж. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии, М. – 2011. – №1. – С. 62-65.

178. Сагиндикова Г.Е., Коган Е.А., Флигель Д.М., Телеуов М.К. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе и морфогенезе фиброзно-кавернозного туберкулеза легких у лиц, длительное время проживающих

в Семипалатинской области Казахстана // Архив патологии. – 2007. – № 3. – С. 28-32.

179. Саркисов Д.С., Перов Ю.Л. Руководство по гистологической технике. - М.: Медицина. – 1996. – 242 с.

180. Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Роль различных фенотипов макрофагов в развитии заболеваний человека // Вестник РАМН. – 2015. – № 1. – С. 26–31.

181. Сахно Л.В., Черных Е. Р. Антигенпрезентирующие клетки при туберкулезе легких // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – №1. – С. 3-10.

182. Самсонова М.В., Кудрявцев Ю.В., Черняев А.Л. Пневмоцистная пневмония // Архив патологии. – 2012. – № 3. – С. 30-32.

183. Семченко В.В., Барашкова С.А., Артемьев В.Н. Гистологическая техника. – Омск. – 2003. – 152 с.

184. Сборник нормативно-методических документов и стандартов по патологоанатомической службе. Система добровольной сертификации процессов выполнения патологоанатомических исследований и патологоанатомических услуг в здравоохранении. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ. – М., Росздравнадзор. – 2007.

185. Серов В.В. Учение о патоморфозе: прошлое и настоящее // Арх. патол. – 1997. – №4. – С. 3-6.

186. Сивокозов И.В., Шмелев Е.И., Ловачева О.В. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных процессов в легких // Медицинский совет. – 2013. – № 11. – С. 58-61.

187. Свистунова В. А. Анализ факторов, определяющих приверженность к лечению больных туберкулезом // Бюллетень мед.интернет-конференций. – 2013. – № 2. – Т. 3.

188. Свистунов В.В. Молекулярно-биологическая характеристика возбудителя и патологоанатомические аспекты летальных исходов от

туберкулеза в Иркутске в 2008-2011 гг // Архив патологии. – 2014. – №1. – С. 10-15.

189. Свистунов В.В., Цинзерлинг В.А. Структурные изменения при туберкулезе, вызванном различными генотипами микобактерий. // Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов. – Белгород, 2013. – С. 127-128.

190. Скачкова Е.И., Матинян Н.С., Шестаков М.Г.. Кучерявая Д.А., Владимиров С.К. Оценка влияния социальных факторов на заболеваемость туберкулезом. Характеристика социально-профессионального состава впервые выявленных больных туберкулезом // Проблемы управления здравоохранением. – 2009. – № 3. – С. 34-39.

191. Скопин М.С., Корнилова З.Х., Зюзя Ю.Р., Мальцев Р.В., Батыров Ф.А. Клинико-морфологические особенности абдоминального туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 51-58.

192. Смердин С. В. Опыт работы по предупреждению преждевременного прекращения лечения больными туберкулезом в Кемеровской области // Пробл. туб. – 2008. – № 3. – С. 11-13.

193. Смирнов А.В., Писарев В.Б., Мищенко В.А., Быхалов Л.С., Великородная Ю.И. Структурные особенности легких неполовозрелых крыс в условиях длительной этаноловой интоксикации // Морфологические ведомости. – 2006. – №1-2, приложение №1.- С. 264-266.

194. Смирнов А.В., Самусев Р.П., Попов В.А., Быхалов Л.С., Агеева В.А. Изменения лимфоидной ткани в легких растущих крыс в условиях хронической этаноловой интоксикации // Фундаментальные исследования. – 2006. – №8. – С. 82.

195. Смирнов В.С., Фрейдлин И.С. Иммунодефицитные состояния. - С-Пб: Фолиант, 2000. – 556 с.

196. Сотниченко С.А. Особенности иммунопатогенеза и иммунологические аспекты эффективности терапии при ВИЧ-сочетанном туберкулёзе: автореф. дисс. докт. мед. наук. – Владивосток. – 2009. – С.47.

197. Сотниченко С.А., Маркелова Е.В., Сафронов А.Е. Особенности цитокиновой регуляции при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе // Российский иммунологический журнал. – 2008. – № 4. – С. 185.

198. Сотниченко С.А., Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В. Влияние антиретровирусной терапии на продукцию цитокинов у больных с ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – №1. – С. 20-23.

199. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. - 2 изд.- М.: Медицина, 1986. - 232 с.

200. Таран Д. В., Гельманова И.Е., Соловьева А.В. и др. Организация контролируемого лечения больных туберкулезом в Томской области при помощи программы «Спутник» // Туб. – 2013. – № 1. – С. 21-27.

201. Теплова Н. В. Иммуномодулирующее действие клеточной аутотерапии при туберкулезе легких: дис. канд. мед. наук. – Томск. – 2012. – С.147.

202. Титюхина М.В., Барсуков А.А., Ловачева О.В., Батыров Ф.А., Климова Е.Г. Комплексное лечение остропрогрессирующего туберкулёза лёгких под контролем иммунологического статуса // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 9. – С. 59-62.

203. Токин И.И., Токин И.Б., Сологуб Т.В., Филимонова Г.Ф., Хуссар П. Иммуногистохимический анализ активности каспазы-3 в биопсиях печени пациентов при моно- и смешанных инфекциях // Клиницист. – 2014. – № 2. – С. 29-32.

204. Ульянова Л.И. Нарушение функции иммунной системы при острой алкогольной интоксикации и алкоголизме: автореф. докт. биол. наук. – Москва. – 2013. – С.50.

205. Умпелева Т.В. Молекулярно-генетическая характеристика клинических изолятов mycobacterium tuberculosis, выделенных от больных

туберкулезом в уральском федеральном округе Российской Федерации.: дисс. канд. биол. нук. – Екатеринбург. – 2014. – С.146.

206. Федеральная служба Российской Федерации по контролю за оборотом наркотиков [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://www.fskn.gov.ru/includes/periodics/events_main/2016/0311/093143099/detail.shtml (дата обращения 26.09.2014).

207. Федеральная служба государственной статистики: Социально экономическое положение России [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://www.gks.ru/bgd/regl/b14_01/Main.htm (дата обращения 24.09.2014).

208. Федеральная служба исполнения наказаний: Ситуация по туберкулезу в учреждениях ФСИН России. - Режим доступа: http://фсин.рф/structure/medicine/msock/tbc_UIS/index.php (дата обращения 14.08.2016).

209. Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом данные на 31.12.2014 http://hivrussia.metodlab.ru/files/spravkaHIV2014.pdf

210. Филиппова Т.П., Новицкая О.Н., Быков Ю.Н., Загорская И.В. Современные проблемы эпидемиологии, клиники и диагностики ВИЧ-ассоциированного туберкулеза центральной нервной системы // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – №6. – С. 152-155.

211. Фирсова В.А., Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Ловачева О.В., Коржева И.Ю. Дифференциальная диагностика неспецифической пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких // Вестник лимфологии. – 2011. – № 1. – С. 35-38.

212. Флигель Д.М. Патоморфоз и морфологическая характеристика диссеминированного туберкулеза легких по материалам фтизиопатологоанатомического центра г. Москвы: дис. канд. мед. наук. – Москва. – 2006 – С. 147.

213. Фролова О.П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические и эпидемиологические аспекты // Проблемы туберкулеза. – 2002. – №6. – С.30-33.

214. Фролова О.П., Полесский В.А., Казенный А.Б. Совершенствование порядка оказания противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Здравоохранение Российской Федерации. – 2013. – №3. – С.17-21.

215. Фролова О.П., Новоселова О.А., Щукина И.В. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации, выявление и профилактика в современных условиях // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2013. – №4. – С. 44-48.

216. ФСИН РФ: Ситуация по туберкулёзу ФСИН России [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://фсин.рф/structure/medicine/msock/tbc_UIS/index.php (дата обращения 24.09.2014).

217. Хаертынова И.М. «Совершенствование ранней диагностики туберкулеза и особенности его течения у больных ВИЧ-инфекцией» дисс. доктора мед. наук. – Казань. – 2008. – С. 216.

218. Хамзина Р.В. «Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом»: дисс. канд. мед. наук. – Санкт-Петербург. – 2005. – С. 146.

219. Ханин А. Л., Долгих С. А., Викторова И. Б. Проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза. Возможные пути решения на примере крупного промышленного города Сибири // Вестн. совр. клин.мед. – 2011. –№ 1. – С. 425.

220. Хафизов А.Б. Изучение состояния неспецифической резистентности организма при туберкулёзе легких // Современные наукоёмкие технологии – 2005. – №8. – С.73-74.

221. Хаитова З.К., Уразова О.И., Хасанова Р.Р., Есимова И.Е., Новицкий В.В., Воронкова О.В. Особенности иммунофенотипа дендритных клеток и т-лимфоцитов у больных туберкулезом легких // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12-2. – С. 386-390.

222. Хоменко А.Г. Туберкулез. Руководство для врачей. – Москва. – 1996. – С.496.

223. Целищева П.В., Егоров О.Н., Шиман И.Н. Патоморфологическая характеристика остропрогрессирующего туберкулеза легких с позиций современного учения о патоморфозе // Медицинская наука и образование Урала. – 2008. – №4. – С. 120-121.

224. Целищева П.В. Особенности патогенеза и клинико-морфологическая характеристика туберкулезной (казеозной) пневмонии в аспекте учения о патоморфозе туберкулеза // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 66-70.

225. Целищева П.В. Морфологическая характеристика и патоморфоз казеозной пневмонии: автореф. дис. канд. мед. наук. – Челябинск. – 2010. – С. 23.

226. Цинзерлинг В.А. Важнейшие проблемы морфологической диагностики при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2009. – №2. – С. 31-37.

227. Цинзерлинг В.А. Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы // Архив патологии. – 2014. – № 1. – С. 3-9.

228. Цинзерлинг В.А., Свистунов В.В., Карев В.Е., Семенова Н.Ю. Морфологическая диагностика туберкулеза в современных условиях // Архив патологии. – 2015. – №3. – С. 3-9.

229. Цинзерлинг В.А. ВИЧ-инфекция и туберкулёз. Проблемы клинико-морфологических сопоставлений. Медицинский академический журнал. – 2013. – №4. – С. 87-91.

230. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. Руководство для врачей. – СПб.: 2011. – 584 с.

231. Цинзерлинг В.А., Комарова Д.В., Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Леонова О.Н. Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфоз ВИЧ-инфекции // Архив патологии. – 2010. – № 2. – С. 26-30.

232. Цыбикова Э.Б. Структура впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и ее влияние на динамику показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции.//Социальные аспекты здоровья населения [Электронный научный журнал] 2012;26(4). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/422/30/lang,ru/

233. Цыбина Е.А., Лебединская О.В. Морфологические изменения органов гемиммунопоэза при ВИЧ-инфекции // Успехи современного естествознания. – 2011. – №8. – С. 142.

234. Чернобровкина Т.В. Мониторинг наркоситуации: явные и скрытые проблемы скрин-тестового контроля и клинической лабораторной диагностики // Материалы Научно-практической конференции «Наркология-2010», посвященной 25-летию ФГУ ННЦ наркологии Минздравсоцразвития России. Москва. – 2010. – С. 164-166.

235. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия пневмонии // Практическая пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 46-49.

236. Чикова Р.С., Макаров А.Ю., Гусак Ю.Л., Дубровская Н.В., Попова Н.В. Опыт освидетельствования неврологических больных с ВИЧ инфекцией // Вестник всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе реабилитации и реабилитационной индустрии. – Москва. – 2001. – С.184-190.

237. Чурина Е.Г. Роль регуляторных Т-клеток в иммунопатогенезе туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью: автореф. докт. мед. наук. – Томск. – 2012. – С.45.

238. Чурина Е.Г., Новицкий В.В., Уразова О.И., Колосова А.Е., Воронкова О.В., Филинюк О.В., Некрасов Е.В., Есимова И.Е., Хасанова Р.Р. Особенности иммунорегуляции у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Медицинская иммунология. – 2011. – №2-3. – С. 267-272.

239. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Воронкова О.В., Новицкий В.В., Наследникова И.О., Колосова А.Е., Никулина Е.Л. Роль Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 3-7.

240. Шепелькова Г.С., Евстифеев В.В., Апт А.С. Исследование молекулярных механизмов патогенеза туберкулёза на экспериментальных моделях. Туберкулез и болезни легких. – 2012. – №7. – С. 3-11.

241. Шилова М. В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. // Туб. – 2010. – № 5. – С. 14-21.

242. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Константинова А.В., Франчук И.М. Дифференциально-диагностические признаки инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции (продуктивной или экссудативной) // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – №2. – С.79-81.

243. Шурыгин А. А., Матасова Е. В., Степанова Е. А. Оценка эффективности работы дневного противотуберкулезного стационара // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 57.

244. Щелканова А.И. Особенности клинического течения и эффективность химиотерапии туберкулёза у ВИЧ-инфицированных лиц: дисс. канд. мед. наук. – Москва. – 2003. – С.186.

245. Щелканова А.И., Чуканов В.И. Клинические особенности больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией // Материалы VII Российского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 231.

246. Эйсмонт Н.В. К обоснованию повышения эффективности стационарозамещающих технологий во фтизиатрии // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 73-74.

247. Юдин С.А. Влияние медико-социальных факторов на развитие рецидивов туберкулёза (По данным социологического исследования) // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – №8. – С.101-103.

248. ЮНЭЙДС информационный бюллетень 2014 http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20140716_FactSheet_ru_0.pdf

249. Ярилин А.А. Контактные межклеточные взаимодействия при иммунном ответе // Медицинская иммунология. – 1999. – №.1-2. – С. 37-46.

250. Aboja L. Radiologie manifestation of pulmonary tuberculosis in HIV-1 and HIV-2 infected patientsin Abigjan // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1995. – №5. – P. 436-440.

251. Ansari A.W., Kamarulzaman A., Schmidt R.E. Multifaceted impact of host C–C chemokine CCL2 in the immuno-pathogenesis of HIV-1/M. tuberculosis co-infection // Frontiers in Immunology. – 2013. – 4;4:312. doi: 10.3389/fimmu.2013.00312.

252. Awodele O., Agbaje E., Adesina E., Akintonwa A. Hepatoprotective role of neutrosecR on hepatic damage induced by combination of zidovudine and combined anti-tuberculous agents in rats // The Tokai journal of experimental and clinical medicine. - 2011 Jul 20;36(2):31-6.

253. Baghaei P., Esmaeili S., Farshidpour M., Javanmard P., Marjani M., Moniri A., Nemati K., Tabarsi P. Diagnosing active and latent tuberculosis among Iranian HIV-infected patients // Clin Respir J. 2016 Apr 5. doi: 10.1111/crj.12479.

254. Benjamin R., Banerjee A., Sunder S.R., Gaddam S., Valluri V.L., Banerjee S. Discordance in CD4+T-cell levels and viral loads with co-occurrence of elevated peripheral TNF-α and IL-4 in newly diagnosed HIV-TB co-infected

cases // PLoS One. 2013 Aug 1;8(8):e70250. doi: 10.1371/journal.pone.0070250. Print 2013.

255. Bhargava A., Khare N.K., Bunkar N., Lenka R.K., Mishra P.K.. Role of mitochondrial oxidative stress on lymphocyte homeostasis in patients diagnosed with extra-pulmonary tuberculosis. Cell Biol Int. 2016 Feb;40(2):166-76. doi: 10.1002/cbin.10549.

256. Bolduc P., Roder N., Colgate E., Cheeseman SH. Care of Patients With HIV Infection: Medical Complications and Comorbidities. // FP Essent. 2016 Apr;443:16-22.

257. Borgdorff M.W., van Soolingen D. The re-emergence of tuberculosis: what have we learnt from molecular epidemiology? // Clinical Microbiology & Infection. – 2013. – T.19. – №10. – P.889-901.

258. Bozzano F., Marras F., De Maria A. Immunology of tuberculosis. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014;6(1):e2014027.

259. Brambilla C., Llorens-Fons M., Julián E., Noguera-Ortega E., Tomàs-Martínez C., Pérez-Trujillo M., Byrd T.F., Alcaide F., Luquin M. Mycobacteria Clumping Increase Their Capacity to Damage Macrophages // Front Microbiol. 2016 Oct 4;7:1562. eCollection 2016.

260. Brenchley J.M., Price D.A., Douek D.C. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? // Nat Immunol. 2006 Mar;7(3):235-9.

261. Brites D., Gagneux S. Old and new selective pressures on Mycobacterium tuberculosis // Infection, Genetics and Evolution. 2012. T. 12. № 4. C. 678-685.

262. Budu V.A., Bulescu I.A., Schnaider A., Popp C.G., Toma C.L., Mogoantă C.A., Mühlfay G. A rare case of concomitant tuberculosis of the nose, paranasal sinuses and larynx: clinical, histological and immunohistochemical aspects. A case report // Rom J Morphol Embryol. 2015;56(2 Suppl):833-6.

263. Burmester, G., Pezzutto A. Color atlas of immunology: пер. с англ. // Москва: БИНОМ, 2014. – 320 с.

264. Busslinger M. Transcriptional control of early B cell development. // Annual review of immunology. 2004;22:55-79.

265. Caccuri F., Rueckert C., Giagulli C., Schulze K., Basta D., Zicari S., Marsico S., Cervi E., Fiorentini S., Slevin M., Guzman C.A., Caruso A. HIV-1 matrix protein p17 promotes lymphangiogenesis and activates the endothelin-1/endothelin B receptor axis // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 Apr;34(4):846-56.

266. Chetty S., Govender P., Zupkosky J., Pillay M., Ghebremichael M., Moosa M.Y., Ndung'u T., Porichis F., Kasprowicz V.O. Co-infection with Mycobacterium tuberculosis impairs HIV-Specific CD8+ and CD4+ T cell functionality // PLoS One. 2015 Mar 17;10(3):e0118654. doi: 10.1371/journal.pone.0118654. eCollection 2015.

267. Cingolani A., Cozzi Lepri A., Castagna A., Goletti D., De Luca A., Scarpellini P., Fanti I., Antinori A., d'Arminio Monforte A., Girardi E. Impaired CD4 T-cell count response to combined antiretroviral therapy in antiretroviral-naive HIV-infected patients presenting with tuberculosis as AIDS-defining condition // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 54, N 6. – P. 853–861.

268. Cooper A.M., Torrado E. Protection versus pathology in tuberculosis: recent insights // Current Opinion in Immunology. – 2012. – № 4. – P. 431-437.

269. Cooper AM, Kipnis A, Turner J et al. Mice lacking bioactive IL-12 can generate protective, antigen-specific cellular responses to mycobacterial infection only if the IL-12 p40 subunit is present. J. Immunol., 2002, 168(3):1322-1327.

270. Cox J.A., Lukande R.L., Lucas S., Nelson A.M., Van Marck E., Colebunders R. Autopsy causes of death in HIV-positive individuals in sub-Saharan Africa and correlation with clinical diagnoses // AIDS Rev. 2010 Oct-Dec;12(4):183-94.

271. Das G., Vohra H., Saha B., Agrewala J.N., Mishra G.C. Apoptosis of Th1-like cells in experimental tuberculosis (TB) // Clin Exp Immunol. 1999 Feb;115(2):324-8.

272. Dharmadhikari A.S. Six degrees of separation: use of social network analysis to better understand outbreaks of nosocomial transmission of

extensively drug-resistant tuberculosis // Journal of Infectious Diseases. 2013. T. 207. № 1. P. 1-3.

273. Dettmeyer R.V. Histopathology and drug abuse. In: Dettmeyer R.V. Forensic histopathology. Berlin; Heidelenberg: Springer-Verlag; 2011: 67-94.

274. Dias S., Gama A., Fuertes R., Mendão L., Barros H. Risk-taking behaviours and HIV infection among sex workers in Portugal: results from a cross-sectional survey // Sex Transm Infect. 2015 Aug;91(5):346-352.

275. Downing J.Z., Pasula R., Wright J.R., Twigg H.L. Surfactant protein a promotes attachment of Mycobacterium to alveolar macrophages during invection high human immunodeficiency virus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1995. - Vol. 92. - 11. - P. 4848 - 4852.

276. Elkington P.T., Ugarte-Gil C.A., Friedland J.S. Matrix metalloproteinases in tuberculosis // European respiratory journal.- 2011.-Vol.38, №2. http://pulmonolog.com/journal/erj/2011/38/2.

277. Elkayam O., Bendayan D., Segal R., Shapira Y., Gilburd B, Reuter S, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. The effect of anti-tuberculosis treatment on levels of anti-phospholipid and anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies in patients with active tuberculosis. Rheumatology International. 2013; 33(4): 949-953. doi: 10.1007/s00296-012-2487-0.

278. Falvo J.V., Ranjbar S., Jasenosky L.D., Goldfeld A.E. Arc of a vicious circle: pathways activated by Mycobacterium tuberculosis that target the HIV-1 long terminal repeat // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2011. – №6. – С. 1116-1124.

279. Foreman T.W., Mehra S., LoBato D.N., Malek A., Alvarez X., Golden N.A., Bucşan A.N., Didier P.J., Doyle-Meyers L.A., Russell-Lodrigue K.E., Roy C.J., Blanchard J., Kuroda M.J., Lackner A.A., Chan J., Khader S.A., Jacobs W.R .Jr., Kaushal D. CD4+ T-cell-independent mechanisms suppress reactivation of latent tuberculosis in a macaque model of HIV coinfection // Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Sep 6. pii: 201611987.

280. Ganji R., Dhali S., Rizvi A., Rapole S., Banerjee S. Understanding HIV-Mycobacteria synergism through comparative proteomics of intra-phagosomal mycobacteria during mono- and HIV co-infection. Sci Rep. 2016 Feb 26;6:22060.

281. González-Amaro R., Portales-Pérez D.P., Baranda L., Moncada B., Toro C., López-Briones S., Espitia C., Mancilla R. Co-stimulatory signals increase the reactivity of gammadelta T cells towards mycobacterial antigens // Clin Exp Immunol. 2000 Jun;120(3):468-75

282. Gesesew H, Tsehaineh B, Massa D, Tesfay A, Kahsay H, Mwanri L. The role of social determinants on tuberculosis/HIV co-infection mortality in southwest Ethiopia: a retrospective cohort study. // BMC Res Notes. 2016 Feb 12;9:89. doi: 10.1186/s13104-016-1905-x.

283. Gujer C., Sundling C., Seder R.A., Karlsson Hedestam G.B., Loré K. Human and rhesus plasmacytoid dendritic cell and B-cell responses to Toll-like receptor stimulation // Immunology. 2011 Nov;134(3):257-69.

284. Harries A.D., Maher D., Mvula B. et al. An audit of HIV testing and HIV serostatus in tuberculosis patients, Blantyr, Malawi // Tubercle Lung Dis. – 1995. – Vol. 76, N 5. – P. 413-417.

285. Harries A.D., Hargreaves N.J., Gausi F., Kwanjana J.H., Salaniponi F.M. High early death rate in tuberculosis patients in Malawi. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(11):1000–1005

286. Hirsch C.S., Toossi Z., Vanham G., Johnson J.L., Peters P., Okwera A., Mugerwa R., Mugyenyi P., Ellner J.J. Apoptosis and T cell hyporesponsiveness in pulmonary tuberculosis // J. Inf. Dis. - 1999. - Vol. 179. - P. 945-953.

287. Jamwal S., Midha M.K., Verma H. N., Basu A., Rao K.V.S, Manivel V. Characterizing virulence-specific perturbations in the mitochondrial function of macrophages infected with mycobacterium tuberculosis // Sci. Rep. 3, 1328; DOI:10.1038/srep01328 (2013).

288. Janin-Mercier A., Mignot P., Delage J., Molina C Tissue immunopathology methods for the diagnosis of bronchopulmonary diseases // Rev. Pneumol. Clin. -1985. - Vol. 41, N 4. - P. 238-244.

289. Kader R., Seedat S., Govender R., Koch J.R., Parry C.D. Hazardous and Harmful use of Alcohol and / or Other Drugs and Health Status Among South African Patients Attending HIV Clinics. // AIDS Behav.-2014.-Vol. 18, №3.-P. 525-534.

290. Karimi S., Shamaei M., Pourabdollah M., Sadr M., Karbasi M., Kiani A., Bahadori M. Histopathological findings in immunohistological staining of the granulomatous tissue reaction associated with tuberculosis // Tuberc Res Treat. 2014;2014:858396. doi: 10.1155/2014/858396. Epub 2014 Jan 5.

291. Karpas A., Gilson W., Bevar P.C., Oates J.K. Lytic ifection by British AIDS virus and the development of rapid cell test for antiviral antibodies // Lancet. - 1985. - №3. - P. 695-697.

292. Kautako-Kiambi M., Aloni-Ntetani M., Pululu P., Luyinduladio L., Ezinga-Atshitsha F., Lema-Landu P., Ekila-Bothale M. Socio-demographic, biological and clinical profile of patients living with HIV during screening in a voluntary counselling and screening centre in a rural area of Mbanza-Ngungu, Democratic Republic of Congo, in 2006-2011 // Bull Soc Pathol Exot. 2013 Aug;106(3):180-3. doi: 10.1007/s13149-013-0297-6. Epub 2013 Jul 1.

293. Kerkhoff A.D., Meintjes G., Burton R., Vogt M., Wood R., Lawn S.D. Relationship Between Blood Concentrations of Hepcidin and Anemia Severity, Mycobacterial Burden, and Mortality Among Patients With HIV-Associated Tuberculosis // J Infect Dis. 2016 Jan 1;213(1):61-70.

294. Khalil S., Mirdha B.R., Sinha S., Panda A., Singh Y., Joseph A., Deb M. Intestinal Parasitosis in Relation to Anti-Retroviral Therapy, CD4(+) T-cell Count and Diarrhea in HIV Patients // Korean J Parasitol. 2015 Dec;53(6):705-12. doi: 10.3347/kjp.2015.53.6.705.

295. Khoo S.H., Pepper L., Snowden N., Hajeer A.H., Vallely P., Wilkins E.G., Mandal B.K., Ollier W.E. Tumour necrosis factor c2 microsatellite allele is

associated with the rate of HIV disease progression // AIDS. 1997 Mar 15;11(4):423-8.

296. Kirk O., Gatell J.M., Mocroft A., Pedersen C., Proenca R., Brettle R.P., Barton S.E., Sudre P., Phillips A.N. Infections with Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. EuroSIDA Study Group JD. // Am J Respir Crit Care Med. 2000 Sep;162(3 Pt 1):865-72.

297. Koo M.S., Subbian S., Kaplan G. Strain specific transcriptional response in Mycobacterium tuberculosis infected macrophages. Cell Commun Signal. 2012 Jan 26;10(1):2. doi: 10.1186/1478-811X-10-2.

298. Korzeniewska-Koseła M. Tuberculosis in Poland in 2012 // Przegl Epidemiol. 2014;68(2):295-300, 389-93.

299. Kouassi B., N'Gom A., Horo K., Godé C., Ahui B., Emvoudou N.M., Koffi N., Anon J.C., Konaté K.F., Itchi M., Koffi M.O., Ano A., Manewa S.F., Gro Bi A., Aka-Danguy E., Gnazé A., Touré K. Correlation of the manifestations of tuberculosis and the degree of immunosuppression in patients with HIV // Rev Mal Respir. 2013 Sep;30(7):549-54. doi: 10.1016/j.rmr.2013.01.003. Epub 2013 Jan 30. French.

300. Lai F.M., Liam C.K., Paramsothy M., George J. The role of 67gallium scintigraphy and high resolution computed tomography as predictors of disease activity in sputum smear-negative pulmonary tuberculosis, Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:563-9.

301. Lane H.C., Masur H., Edgar L.C., Whalen G., Rook A.H., Fauci A.S. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // New England journal of Med. 1983 Aug 25;309(8):453-8.

302. Lawn S.D., Zumla A.I. Tuberculosis. Lancet. 2011; 378:57–72. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62173-3.

303. Leung C.C., Chan K., Yam W.C., Lee M.P., Chan C.K., Wong K.H., Ho P.L., Mak I., Tam C.M. Poor agreement between diagnostic tests for latent

tuberculosis infection among HIV-infected persons in Hong Kong. // Respirology. 2016 Apr 28. doi: 10.1111/resp.12805.

304. Levy Jay A. HIV and the Pathogenesis of AIDS. 3rd edition. ASM Press, 2007, 643 p. (Russ. Ed. Levy J.A. VICh i patogenez SPIDa. Moscow: Nauchnyi Mir Publ., 2010. pp. 16.)

305. Levy Y., Durier C., Krzysiek R. et.al. Effects of interleukin-2 therapy combined with highly active antiretroviral therapy on immune restoration in HIV-1 infection: a randomized controlled trial. // AIDS. - 2003. - Vol.17. - p. 343-351.

306. Lichterfeld M., Spengler U., Rockstroh J. Hepatotoxizität der antiretroviralen Therapie. Arzneimitteltherapie. 2001, 19:250 - 258.

307. Lin P.L., Rutledge T., Green A.M., Bigbee M., Fuhrman C., Klein E., Flynn J.L. CD4 T cell depletion exacerbates acute Mycobacterium tuberculosis while reactivation of latent infection is dependent on severity of tissue depletion in cynomolgus macaques. AIDS Res Hum Retroviruses. 2012; 28(12):1693-702. doi: 10.1089/AID.2012.0028.

308. Liu P., Overman R.G., Yates N.L., Alam S.M., Vandergrift N., Chen Y., Graw F., Freel S.A., Kappes J.C., Ochsenbauer C., Montefiori D.C., Gao F., Perelson A.S., Cohen M.S., Haynes B.F., Tomaras G.D. Dynamic antibody specificities and virion concentrations in circulating immune complexes in acute to chronic HIV-1 infection // J Virol. 2011 Nov;85(21):11196-207. doi: 10.1128/JVI.05601-11.

309. Lucas S., Nelson A.M. Pathogenesis of tuberculosis in HIV-infected people. In: Tuberculosis, pathogenesis, protection, and control. // American Society for Microbiology, 1994: 503-513.

310. Ma J., Mandelin J., Ceponis A. Regulation of macrophage activation // Cellular and Molecular Life Sciences. - 2000. - Vol. 60. - P. 2334 – 2346

311. McCune Joseph M. The dynamycs of CD4+ T-cell depletion in HIV disease // Nature. - 2001. - Vol. 410. - P. 974 - 979.

312. Mahamed D., Boulle M., Ganga Y., Mc Arthur C., Skroch S., Oom L., Catinas O., Pillay K., Naicker M., Rampersad S., Mathonsi C., Hunter J., Sreejit G., Pym A.S., Lustig G., Sigal A. Intracellular growth of Mycobacterium tuberculosis after macrophage cell death leads to serial killing of host cells // Elife. 2017 Jan 28;6. pii: e22028. doi: 10.7554/eLife.22028.

313. Matthay M.A., Ware L.B., Zimmerman G.A. The acute respiratory distress syndrome // J Clin Invest. 2012 Aug 1;122(8):2731-40.

314. Meroni L., Fusi M.L., Varchetta S., Biasin M., Rusconi S., Villa M.L., De Vries J.E., Aversa G., Galli M., Clerici M. Altered signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) expression in HIV infection and redirection of HIV-specific responses via SLAM triggering // Clin Immunol. 1999 Sep;92(3):276-84.

315. Mitku A.A., Dessie Z.G., Muluneh E.K., Workie D.L. Prevalence and associated factors of TB/HIV co-infection among HIV Infected patients in Amhara region, Ethiopia //Afr Health Sci. 2016 Jun;16(2):588-95.

316. Mocroft A., Kirk O., Barton S.E., Dietrich M., Proenca R., Colebunders R., Pradier C., dArminio Monforte A., Ledergerber B., Lundgren J.D. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group // AIDS. 1999 May 28;13(8):943-50.

317. Molina P.E., Happel K.I., Zhang P., Kolls J.K., Nelson S. Focus on: alcohol and the immune system. // Alcohol Res Health.-2010.-Vol. 33, №1. – P. 97-108.

318. Moodley Y., Govender K. A systematic review of published literature describing factors associated with tuberculosis recurrence in people living with HIV in Africa // Afr Health Sci. – 2015. – №4. – P. 1239-1246.

319. Moolphate S, Aung MN, Nampaisan O, et al. Time of highest tuberculosis death risk and associated factors: an observation of 12 years in northern Thailand. Int J Gen Med. 2011;4:181–190.

320. Morén C., Bañó M., González-Casacuberta I., Catalán-Garcia M., Guitart-Mampel M., Tobías E., Cardellach F., Pedrol E., Peraire J., Vidal F., Domingo P., Miró Ò., Gatell J.M., Martínez E., Garrabou G. Mitochondrial and apoptotic in vitro modelling of differential HIV-1 progression and antiretroviral toxicity // Jornal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2015. – Apr 28. pii: dkv101.

321. Morini S., Musumeci G., Bon I., Miserocchi A., Alviano F., Longo S., Bertoldi A., Velati C.V., Gibellini D., Re M.C. HIV-1 gp120 impairs the differentiation and survival of cord blood CD34+ HPCs induced to the erythroid lineage // New Microbiol. 2016 Jan;39(1):13-23.

322. Murray J.F. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated pulmonary disease. Clin Chest Med. 2013 Jun;34(2):165-79. doi: 10.1016/j.ccm.2013.02.004

323. Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K., Fisher E.A., Gilroy D.W. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines // Immunity. — 2014-07-17. — Т. 41, вып. 1. — С. 14–20. — ISSN 1097-4180. — DOI:10.1016/j.immuni.2014.06.008

324. Naidoo P., Peltzer K., Louw J., Matseke G., McHunu G., Tutshana B. Predictors of tuberculosis (TB) and antiretroviral (ARV) medication non-adherence in public primary care patients in South Africa: a cross sectional study. // BMC Public Health. 2013 Apr 26;13:396. doi: 10.1186/1471-2458-13-396.

325. Neri M., Panata L., Bacci M., Fiore C., Riezzo I., Turillazzi E., Fineschi V. Cytokines, chaperones and neuroinflammatory responses in heroin-related death: what can we learn from different patterns of cellular expression? Int J Mol Sci. 2013 Sep 30;14(10):19831-45. doi: 10.3390/ijms141019831.

326. Neuman M.G., Monteiro M., Rehm J. Drug interactions between psychoactive substances and antiretroviral therapy in individuals infected with human immunodeficiency and hepatitis viruses // Subst Use Misuse. 2006;41(10-12):1395-1463.

327. Ndhlovu Z.M., Kamya P., Mewalal N., Kløverpris H.N., Nkosi T., Pretorius K., Laher F., Ogunshola F., Chopera D., Shekhar K., Ghebremichael M., Ismail N., Moodley A., Malik A., Leslie A., Goulder P.J., Buus S., Chakraborty A., Dong K., Ndung'u T., Walker B.D. Magnitude and Kinetics of CD8+ T Cell Activation during Hyperacute HIV Infection Impact Viral Set Point // Immunity. 2015 Sep 15;43(3):591-604.

328. Nikonenko B.V., Apt A.S. Drug testing in mouse models of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections // Tuberculosis. – 2013. – №3. – P. 285-290.

329. Niller H.H., Masa R., Venkei A., Mészáros S., Minarovits J. Pathogenic mechanisms of intracellular bacteria // Curr Opin Infect Dis. 2017 Jan 27. doi: 10.1097/QCO.0000000000000363.

330. Nishimura M., Takanashi M., Okazaki H., Satake M., Nakajima K. Role of CD7 expressed in lung microvascular endothelial cells as Fc receptor for immunoglobulin M. Endothelium. 2006 Jul-Aug;13(4):287-92.

331. Orme I.M., Roberts A.D., Griffin J.P., Abrams J.S. Cytokine secretion by CD4 T-limphocytes. Acquired in Response to Mycobacterium tuberculosis infection // J. Immunol. -1993. -Vol. 151. - N 1.- P. 518-525.

332. Ongaya A., Huante M.B., Mwangi P., Keiser P.H., Amukoye E., Endsley J.J. Mycobacterium tuberculosis-specific CD8+ T cell recall in convalescing TB subjects with HIV co-infection. Tuberculosis (Edinburgh). 2013;93 Suppl:S60-5. doi: 10.1016/S1472-9792(13)70012-X.

333. Pagán A.J., Ramakrishnan L. Immunity and Immunopathology in the Tuberculous Granuloma // Cold Spring Harb Perspect Med. 2014 Nov 6;5(9). pii: a018499. doi: 10.1101/cshperspect.a018499.

334. Pandey R.K., Bhatt K.H., Dahiya Y., Sodhi A. Mycobacterium indicus pranii supernatant induces apoptotic cell death in mouse peritoneal macrophages in vitro // PLoS One. 2011 Feb 11;6(2):e17093. doi: 10.1371/journal.pone.0017093.

335. Pantaleo G., Graziosi C., Fauci A. Virologic and immunologic events in primary HIV infection // Springer Semin Immunopathol. 1997;18(3):257-66.

336. Pean P., Nerrienet E., Madec Y., Borand L., Laureillard D., Fernandez M., Marcy O., Sarin C., Phon K., Taylor S., Pancino G., Barré-Sinoussi F., Scott-Algara D. Natural killer cell degranulation capacity predicts early onset of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected patients with tuberculosis // Blood. 2012 Apr 5;119(14):3315-20.

337. Pedroza-Gonzalez A, Garcia-Romo G.S., Aguilar-Leon D. et.al. Insituanalysis of lung antigen presenting cells during murine pulmonary infection with virulent Mycobacterium tuberculosis/ // Int. J. Exp. Pathol.-2004. - Vol.85 (3) - P. 135-145.

338. Perlman D.C., el-Sadr W.M., Nelson E.T., Matts J.P., Telzak E.E., Salomon N., Chirgwin K., Hafner R. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immuno suppression. The Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG) Clin Infect Dis 1997;25:242-6.

339. Pithie A.D., Chicksen B. Fine-needle extrathoracic lymphnode aspiration in HIV-associated sputum-negative tuberculosis // Lancet. -1992. - Vol. 340. – N 8834-8835. - P. 1504-1505.

340. Press N., Montessori V., Bai T.R., Montaner J. Respiratory failure associated with the lipodystrophy syndrome in an HIV-positive patient with compromised lung function // Can. Respir. J. – 2001.- V.8(4). – P. 279-282.

341. Prezzemolo T., Guggino G., La Manna M.P., Di Liberto D., Dieli F., Caccamo N. Functional Signatures of Human CD4 and CD8 T Cell Responses to Mycobacterium tuberculosis. Frontiers in Immunology. 2014;5:180. doi: 10.3389/fimmu.2014.00180.

342. Quijano G, Siminovich M, Drut R. Histopathologic findings in the lymphoid and reticuloendothelial system in pediatric HIV infection: a postmortem study// Pediatr Pathol Lab Med. 1997 Jul-Aug;17(4):569-76.

343. Rangel A.L., Coletta R.D., Almeida O.P., Graner E., Lucena A., Saldiva P.H., Vargas P.A. Parotid mycobacteriosis is frequently caused by Mycobacterium tuberculosis in advanced AIDS // J Oral Pathol Med. 2005 Aug;34(7):407-12.

344. Ranjbar S., Goldfeld A.E., Ly N., Reynes J.-M., Thim S. Mycobacterium tuberculosis recall antigens suppress HIV-1 replication in anergic donor cells via CD8+ T cell expansion and increased IL-10 levels // Journal of Immunology. 2004. – Т. 172. – № 3. – P. 1953-1959.

345. Ranjbar S., Jasenosky L.D., Chow N., Goldfeld A.E. Regulation of Mycobacterium tuberculosis-dependent HIV-1 transcription reveals a new role for NFAT5 in the toll-like receptor pathway // PLoS Pathogens. 2012.- Vol. 8, №4. e1002620.

346. Ranjbar S., Haridas V., Jasenosky L.D., Falvo J.V., Goldfeld A.E. A Role for IFITM Proteins in Restriction of Mycobacterium tuberculosis Infection // Cell Rep. 2015 Nov 3;13(5):874-83. doi: 10.1016/j.celrep.2015.09.048. Epub 2015 Oct 22.

347. Rieder H.L. The dynamics of tuberculosis epidemiology // Indian J Tuberc. 2014 Jan;61(1):19-29.

348. Röhrs S., Scherr M., Romani J., Zaborski M., Drexler H.G., Quentmeier H.J. CD7 in acute myeloid leukemia: correlation with loss of wild-type CEBPA, consequence of epigenetic regulation. Hematol Oncol. 2010 Apr 14;3:15. doi: 10.1186/1756-8722-3-15.

349. Rodriguez M.E., Loyd C.M., Ding X., Karim A.F., McDonald D.J., Canaday D.H., Rojas R.E. Mycobacterial phosphatidylinositol mannoside 6 (PIM6) up-regulates TCR-triggered HIV-1 replication in CD4+ T cells. PLoS One. 2013;8(11):e80938.

350. Sagwa E., Ruswa N., Musasa J.P., Mantel-Teeuwisse A.K. Adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: a comparison between patients with or without human immunodeficiency virus co-infection // Drug Saf. 2013 Nov;36(11):1087-1096.

351. Sauzullo I., Mengoni F., Ermocida A., Massetti A.P., D'Agostino C., Russo G., Salotti A., Falciano M., Vullo V., Mastroianni C.M. Interferon-γ release assay in HIV-infected patients with active tuberculosis: impact of antituberculous drugs on host immune response // New Microbiol. 2014 Apr;37(2):153-61.

352. Sharma S.K., Mohan A., Sharma A. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. // Indian J Med Res. 2012 May;135(5):703-30.

353. Seddon J., Kasprowicz V., Walker N.F., Yuen H.M., Sunpath H., Tezera L., Meintjes G., Wilkinson R.J., Bishai W.R., Friedland J.S., Elkington P.T. Procollagen III N-terminal propeptide and desmosine are released by matrix destruction in pulmonary tuberculosis. // J Infect Dis. 2013. – Vol. 208, №10.- P. 1571-1579.

354. Singh S.K., Andersson A.M., Ellegård R., Lindestam Arlehamn C.S., Sette A., Larsson M., Stendahl O., Blomgran R. HIV Interferes with Mycobacterium tuberculosis Antigen Presentation in Human Dendritic Cells // Am J Pathol. 2016 Dec;186(12):3083-3093.

355. Seet C.S., Brumbaugh R.L., Kee B.L. Early B cell factor promotes B lymphopoiesis with reduced interleukin 7 responsiveness in the absence of E2A. // The Journal of experimental medicine. 2004 Jun 21;199(12):1689-700.

356. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA et at. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1989;320:545-50.

357. Semvua H.H., Kibiki G.S., Kisanga E.R., Boeree M.J., Burger D.M., Aarnoutse R. Pharmacological interactions between rifampicin and antiretroviral drugs: challenges and research priorities for resource-limited settings // Ther Drug Monit. 2015 Feb;37(1):22-32.

358. Shi Q., Rafi i S., Wu M.H., Wijelath E.S., Yu C., Ishida A., Fujita Y., Kothari S., Mohle R., Sauvage L.R., Moore M.A., Storb R.F., Hammond W.P. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells // Blood. – 1998. – V.92. – № 2. – P. 362-367.

359. Silva-Torres L.A., Vélez C., Lyvia Alvarez J., Ortiz J.G., Zayas B. Toxic effects of xylazine on endothelial cells in combination with cocaine and 6-monoacetylmorphine. Toxicol In Vitro. 2014 Oct;28(7):1312-9. doi: 10.1016/j.tiv.2014.06.013.

360. Sotrel A., Multani P. // AIDS and other manifestations of HIV – infections. – New York, 1992. – Chapt. 34. – P. 543 – 584.

361. Smirnov A.V., Pisarev V.B., Bykhalov L.S Morphological alteration in the Lung during West Nile virus infection // European Journal of Natural History. – 2007. – №2. – P. 64-65

362. Speirs R.S., Speirs E.E., Ponzio N.M. A Role for eosinophils in adaptive humoral immunity // The Open Immunology Journal. 2009. № 2. P. 168 – 186.

363. Subbian S., Tsenova L., O'Brien P., Yang G., Koo M.-S., Peixoto B., Fallows D., Kaplan G., Zeldis J.B., Muller G. Phosphodiesterase-4 inhibition combined with isoniazid treatment of rabbits with pulmonary tuberculosis reduces macrophage activation and lung pathology // American Journal of Pathology. – 2011. – V.179. – №1. – С.289-301.

364. Sulis G, Roggi A, Matteelli A, Raviglione M.C. Tuberculosis: Epidemiology and Control // Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014; 6(1): e2014070. Published online 2014 Nov 1. doi: 10.4084/MJHID.2014.070

365. Sumenkova D.V., Russkikh G.S., Poteryaeva O.N., Polyakov L.M., Panin L.E. Activity of matrix metalloproteinases during antimycobacterial therapy in mice with simulated tuberculous inflammation // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2013. – №1. – С.34-36.

366. Swaminathan S., Ramachandran R., Baskaran G., Paramasivan CN., Ramanathan U., Venkatesan P., Prabhakar R., Datta M. Risk of development of tuberculosis in HIV-infected patients. // Int J Tuberc Lung Dis. 2000 Sep;4(9):839-44.

367. Swan Z.D., Wonderlich E.R., Barratt-Boyes S.M. Macrophage accumulation in gut mucosa differentiates AIDS from chronic SIV infection in rhesus

macaques // Eur J Immunol. 2016 Feb;46(2):446-54. doi: 10.1002/eji.201545738.

368. Swigut T.,Shohdy N., Skowronski J. Mechanism fordown-regulation of CD28 by Nef/ // EMBOJ. - 2001. - Vol. 20. - p. 1593-1604.

369. Small P.M. Treatment of tuberculosis inpatients with advanced human immunodeficiency virus infection II New Eng. J.Med. -1991. -Vol.324.- P.289-292.

370. Sued O., Quiroga M.F., Socías M.E., Turk G., Salomón H., Cahn P. Acute HIV seroconversion presenting with active tuberculosis and associated with high levels of T-regulatorycells. Viral Immunol. 2011 Aug;24(4):347-9. doi: 10.1089/vim. 2010.0101. Epub 2011 Jul 20.

371. Tailleux L., Pham-Thi N., Bergeron-Lafaurie A., Herrmann J.L., Charles P., Schwartz O., Scheinmann P., Lagrange P.H., de Blic J., Tazi A., Gicquel B., Neyrolles O. DC-SIGN induction in alveolar macrophages defines privileged target host cells for mycobacteria in patients with tuberculosis // PLoS Med. 2005 Dec;2(12):e381. Epub 2005 Nov 15.

372. Tan H.Y., Yong Y.K., Andrade B.B., Shankar E.M., Ponnampalavanar S., Omar S.F., Narendran G., Kamarulzaman A., Swaminathan S., Sereti I., Crowe S.M., French M.A. Plasma interleukin-18 levels are a biomarker of innate immune responses that predict and characterize tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. // AIDS. – 2015;29(4):421-431.

373. Tandon V.R., Sadiq S., Khajuria V., Mahajan A., Sharma S., Gillani Z. Zidovudine-induced nail hyper-pigmentation in 45-year-old women prescribed for HIV/tuberculosis co-infection // J Midlife Health. 2016 Jan-Mar;7(1):38-40.

374. Tsirogianni A.K., Moutsopoulos N.M., Moutsopoulos H.M. Wound healing: immunological aspects // Jujury. - 2006. - Vol. 37. - P. 5 – 12

375. Xiao J, Gao G, Li Y, Zhang W, Tian Y, Huang Y, Su W, Han N, Yang D, Zhao H. Spectrums of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected patients in tertiary care hospital, China. // PLoS One. 2013 Oct 25;8(10):e75915. doi: 10.1371/journal.pone.0075915. eCollection 2013.

376. Vanham G., Edmonds K., Qing L., Hom D., Toossi Z., Jones B., Daley C.L., Huebner B., Kestens L., Gigase P., Ellner J.J. Generalized immune activation in pulmonary tuberculosis: co-activation with HIV infection // Clin Exp Immunol. 1996 Jan;103(1):30-4.

377. Vanham G., Toossi Z., Hirsch C.S., Wallis R.S., Schwander S.K., Rich E.A., Ellner J.J. Examining a paradox in the pathogenesis of human pulmonary tuberculosis: immune activation and suppression / anergy // Tuber Lung Dis. 1997;78(3-4):145-58.

378. Van Nhi L., Thy Qui L., Viet Co N. Preliminary results of the relationship between clinical features, chest X-ray and T CD4+ count among HIV+ patients with tuberculosis II Int. J. Tuberc. Lung Dis. –2001. –Vol.5, №1 l.-Suppl.l.-P.35.

379. Walker T.M., Peto T.E.A., Monk P., Smith E.G. Contact investigations for outbreaks of Mycobacterium tuberculosis: advances through whole genome sequencing // Clinical Microbiology & Infection. – 2013. – T.19. – №9. – P.796-802.

380. Wiker H.G., Mustafa T., Målen H., Riise A.M. Vaccine approaches to prevent tuberculosis. Scandinavian journal of immunology. 2006; 64(3):243-50.

381. Wiktor S.Z., Sassan-Morokro M., Grant A.D., Abouya L., Karon J.M., Maurice C., Djomand G., Ackah A., Domoua K., Kadio A., Yapi A., Combe P., Tossou O., Roels T.H., Lackritz E.M., Coulibaly D., De Cock K.M., Coulibaly I.M., Greenberg A.E. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1 infected patients with tuberculosis in Abidjan, Cote d'lvoire: a randomized controlled trial. Lancet 1999;353:1469-75.

382. Walter N.D., de Jong B.C., Garcia B.J., et.al. Adaptation of Mycobacterium tuberculosis to Impaired Host Immunity in HIV-Infected Patients. J Infect Dis. 2016 Oct 15;214(8):1205-11.

383. Wanchu A., Bhatnagar A., Kumar B., Bambery P., Singh S. Caspase 1 and caspase 8 in HIV infected patients with and without tuberculosis // J Postgrad Med. 2004 Apr-Jun;50(2):98-101.

384. WHO/TB: A Deadly partnership tuberculosis in the Era of HIV-1996.-35 p.

385. World Health Organization. Global tuberculosis control 2013. Accessed on 21.12.14 at:http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html.

386. World Health Organization. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/

387. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Accessed on 14.08.2016 URL: http://www.who.int/classifications/icf/en/

388. Yorsangsukkamol J., Chaiprasert A., Palaga T., Prammananan T., Faksri K., Palittapongarnpim P., Prayoonwiwat N. Apoptosis, production of MMP9, VEGF, TNF-alpha and intracellular growth of M. tuberculosis for different genotypes and different pks5/1 genes // Asian Pac J Allergy Immunol. 2011 Sep;29(3):240-51.

389. Zhang B.C., Zhang C.W., Wang C., Pan D.F., Xu T.D., Li D.Y. Luteolin Attenuates Foam Cell Formation and Apoptosis in Ox-LDL-Stimulated Macrophages by Enhancing Autophagy // Cell Physiol Biochem. 2016;39(5):2065-2076.

390. Zverev V.V., Boychenko M.N., Volchkova Ye.V., Briko N.I., Sokolova T.V. HIV infection A Clinical Overview of HIV Disease and, Related Diagnosis, Treatment, and Prevention: A Training Manual for HIV/AIDS Elective Course for international Medical Students ; Min. of health a. social development of the Russ. Federation, I.M. Sechenov Moscow med. acad 2010. Accessed on 10.07.2013. URL: http://www.mma.ru/articles/71915