

***КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗА В
СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ***

Быхалов Л.С. д.м.н., доцент
кафедры патологической
анатомии ВолгГМУ

Введение

Туберкулёз – это заболевание с внутриклеточным паразитированием возбудителя, имеющее хроническое течение и социальную зависимость.

Сегодня туберкулёз – глобальная проблема и ведущая причина смерти среди всех инфекций. В ближайшие десятилетия около 90 млн. человек заболеют туберкулёзом, а не менее трети из них умрут (Снайдер Д.Е., Равильене М., Кочи А.)

В 1882 году, Роберт Кох, выступая с докладом на Берлинском медицинском обществе, посвященном открытию возбудителя туберкулёза, сказал:

«Если число жертв является показателем значительности болезни, то туберкулез оставит далеко позади такие инфекционные болезни как чума, холера и другие инфекции».

Слова сказанные Робертом Кохом в конце XIX века сохраняют свою актуальность и в XXI веке.

Введение

Эпидемия ВИЧ, начиная с 80-х годов XX века и по настоящее время, затрагивает различные социальные слои населения, приобрела характер пандемии (Покровский В.В., 2004). По данным ЮНЭЙДС в настоящее время 37 млн. страдают ВИЧ-инфекцией и уже более 40 млн. человек умерло от ВИЧ-ассоциированных заболеваний (ЮНЭЙДС информационный бюллетень 2014).

Туберкулез - вторая по значимости причина смерти от какого-либо одного инфекционного агента, уступая лишь ВИЧ/СПИДу (WHO. Global tuberculosis control, 2013). 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 (WHO. Global tuberculosis control, 2013).

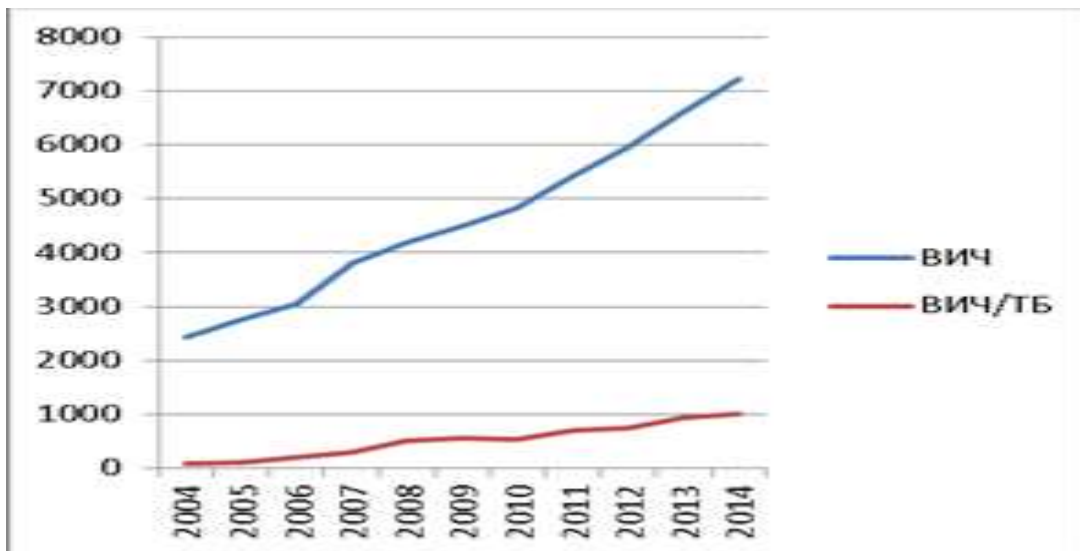
Эпидемиология ко-инфекции ВИЧ/ТБ в Волгоградской области

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 (диагр.1), из них с активным туберкулёзом 781 больной. Поражённость 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 [Нечаева О. Б., 2015; Покровский В.В., 2015].

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 распространённостью наркомании среди городского населения [Колотилин М.Г., 2014; Любаева Е.В, 2010], в гендерном распределении преобладают мужчины (74,7%) трудоспособного возраста $38 \pm 6,5$ 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 [Покровский В.В., 2015].

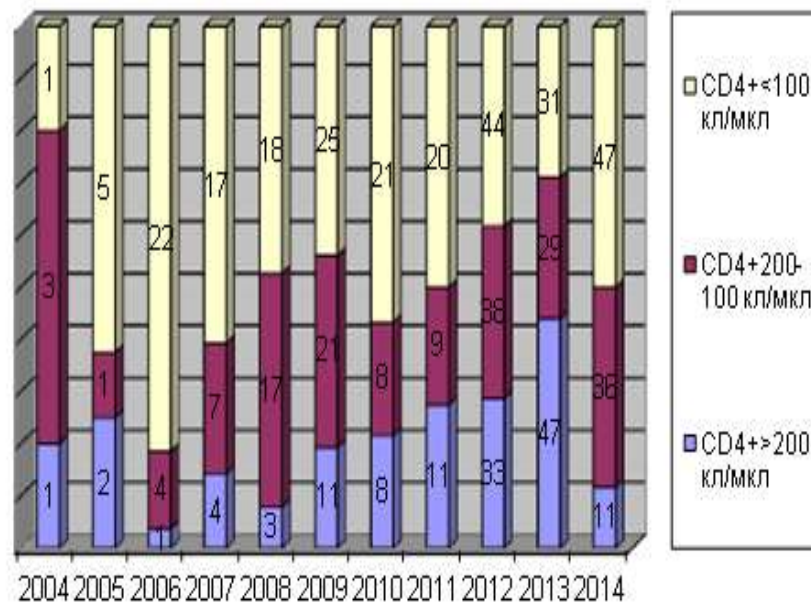
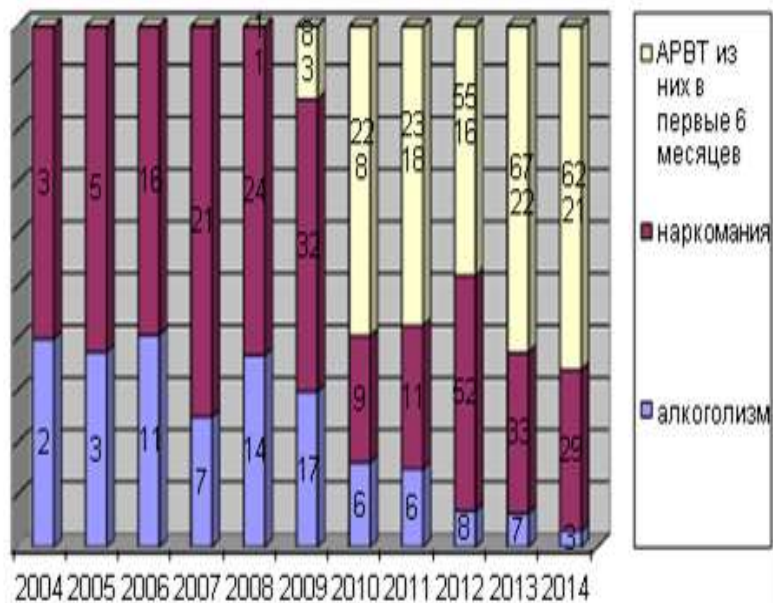
Эпидемиология ко-инфекции ВИЧ/ТБ в Волгоградской области

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 ВИЧ/ТБ ко-инфекции в среднем за последние несколько лет увеличился в 20 раз по сравнению с 2004 годом (диагр.). Настораживает тот факт, что 48,2% летальных случаев произошло на фоне лечения АРВТ, из них у 32,2% смерть наступила в первые шесть месяцев (диагр.), что можно связать с развитием IRIS [Кравченко А.В., 2011; Pean P., 2012].



Эпидемиология ко-инфекции ВИЧ/ТБ в Волгоградской области

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% (диагр.), инвалидность на момент смерти имели 89% умерших.



Этиология

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%. , кроме того имеются латентные «дроматные» L-формы. Для выявления МБТ производят окраску материала по по Цилю — Нильсену, ИГХ, ПЦР .

В качестве стандартной среды для культивирования микобактерий туберкулёза является среда Левенштейна — Йенсена.

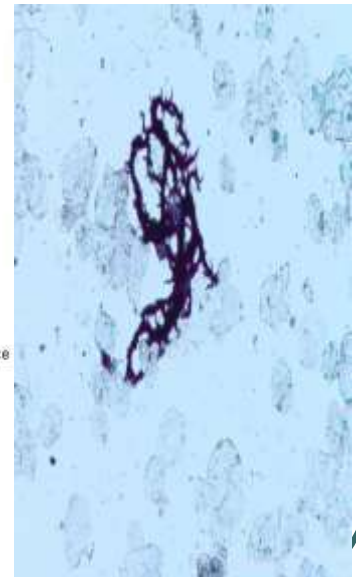
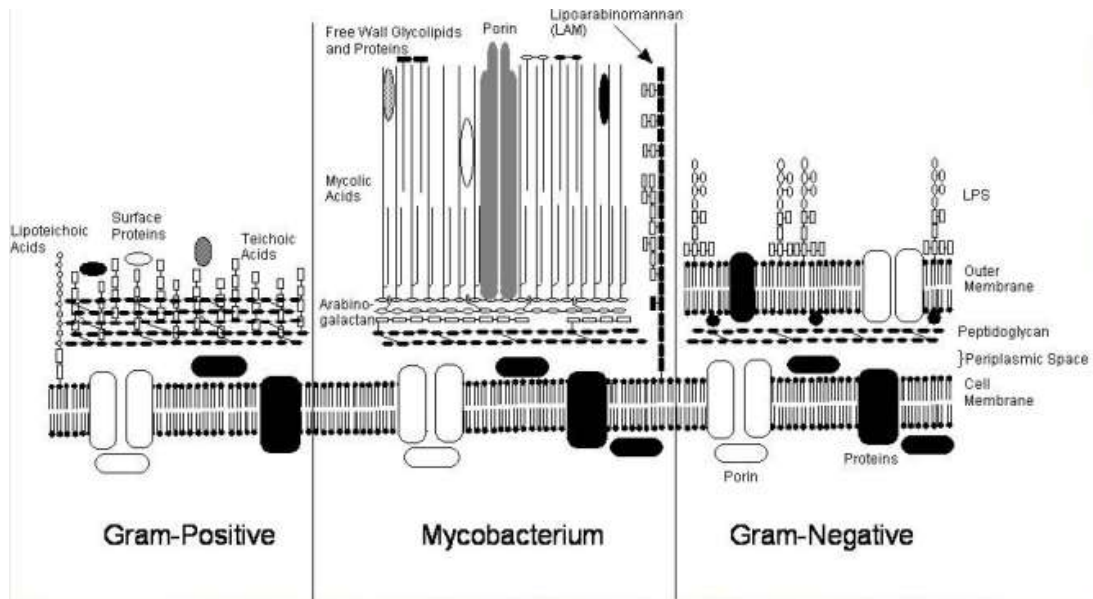
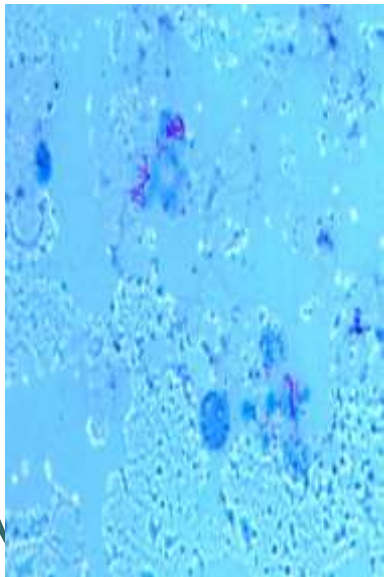
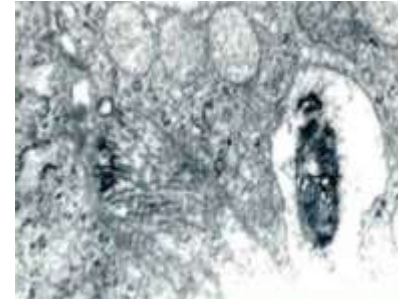
По морфологии МБТ сильно различаются в зависимости от возраста и условий существования.

Форма — слегка изогнутая или прямая палочка 1—10 мкм диаметром 0,2—0,6 мкм. Клетки с характерным свойством кислото- и спиртоустойчивой

Этиология

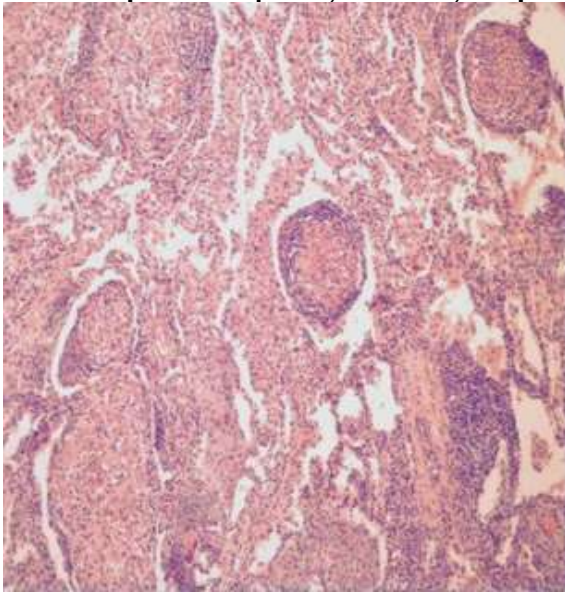
В ультраструктуре МБТ различают: клеточную стенку, которая содержит специфические воска миколовые кислоты, цитоплазматическую мембрану, которая включает липопротеиновые комплексы, ферментные системы, формирует внутрицитоплазматическую мембранную систему (мезосому), цитоплазму, нуклеотид. На поверхности клеточной стенки МБТ содержится корд-фактор, который препятствует разрушению микобактерий в макрофаге, что обуславливает её вирулентность.

Этиология

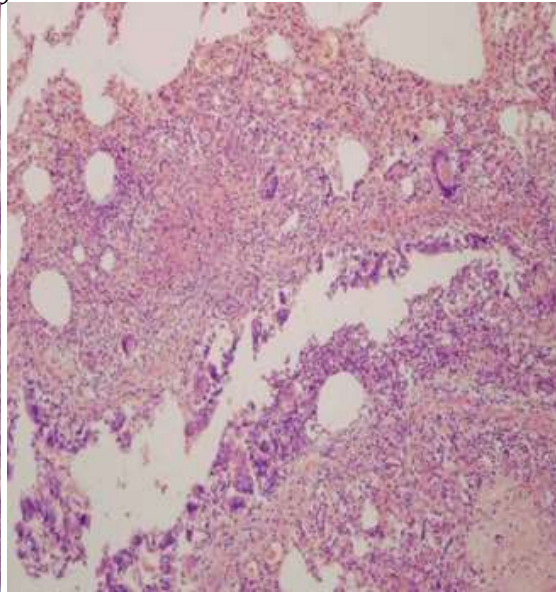


Патогенез

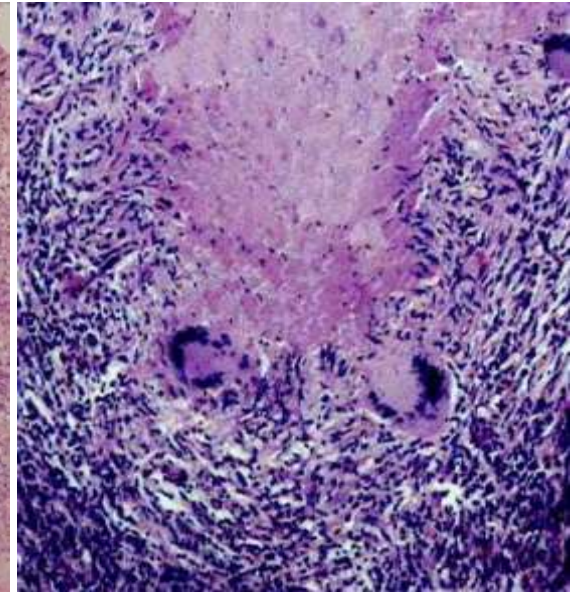
Патогенез туберкулёза характеризуется тремя периодами доочаговым - параспецифическим, очаговым - с формированием гранулёмы и прогрессированием туберкулёзного процесса с формированием некроза и обширных фокусов туберкулёзного воспаления.



Экссудативно-продуктивная клеточная реакция. Эпителиоидно-клеточная гранулёма в просвете альвеол, серозная жидкость, фибрин, лейкоциты, мононуклеары

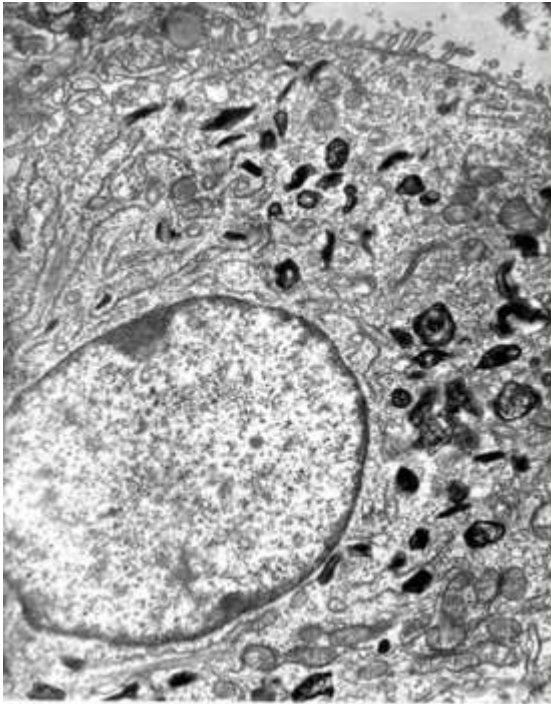


Продуктивный специфический панбронхит – во всех слоях стенки бронха гигантские эпителиоидно-клеточные гранулёмы

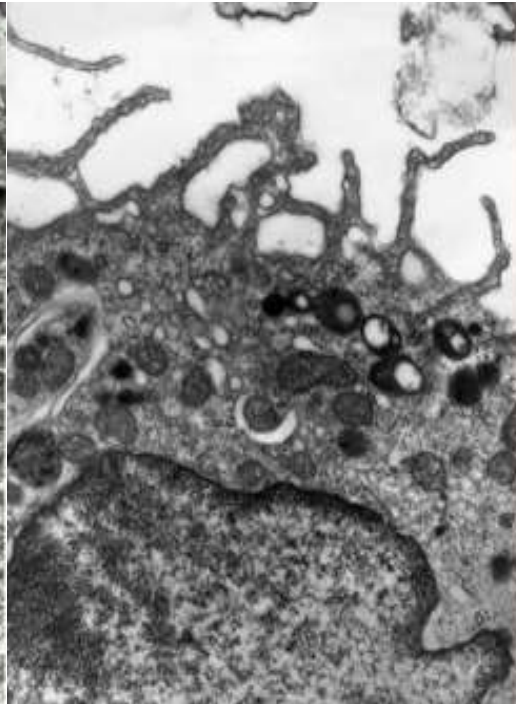


Классическая туберкулёзная гранулёма с казеозно-некротическим очагом в центре

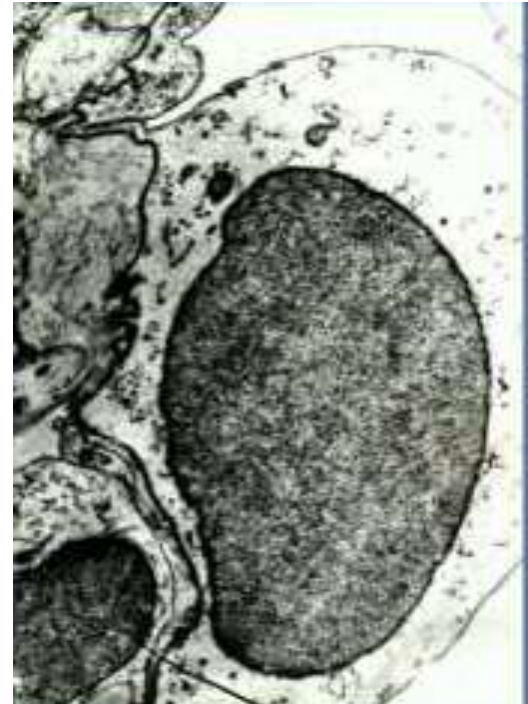
Патогенез



Гипертрофия альвеолоцита II типа как признак параспецифической реакции

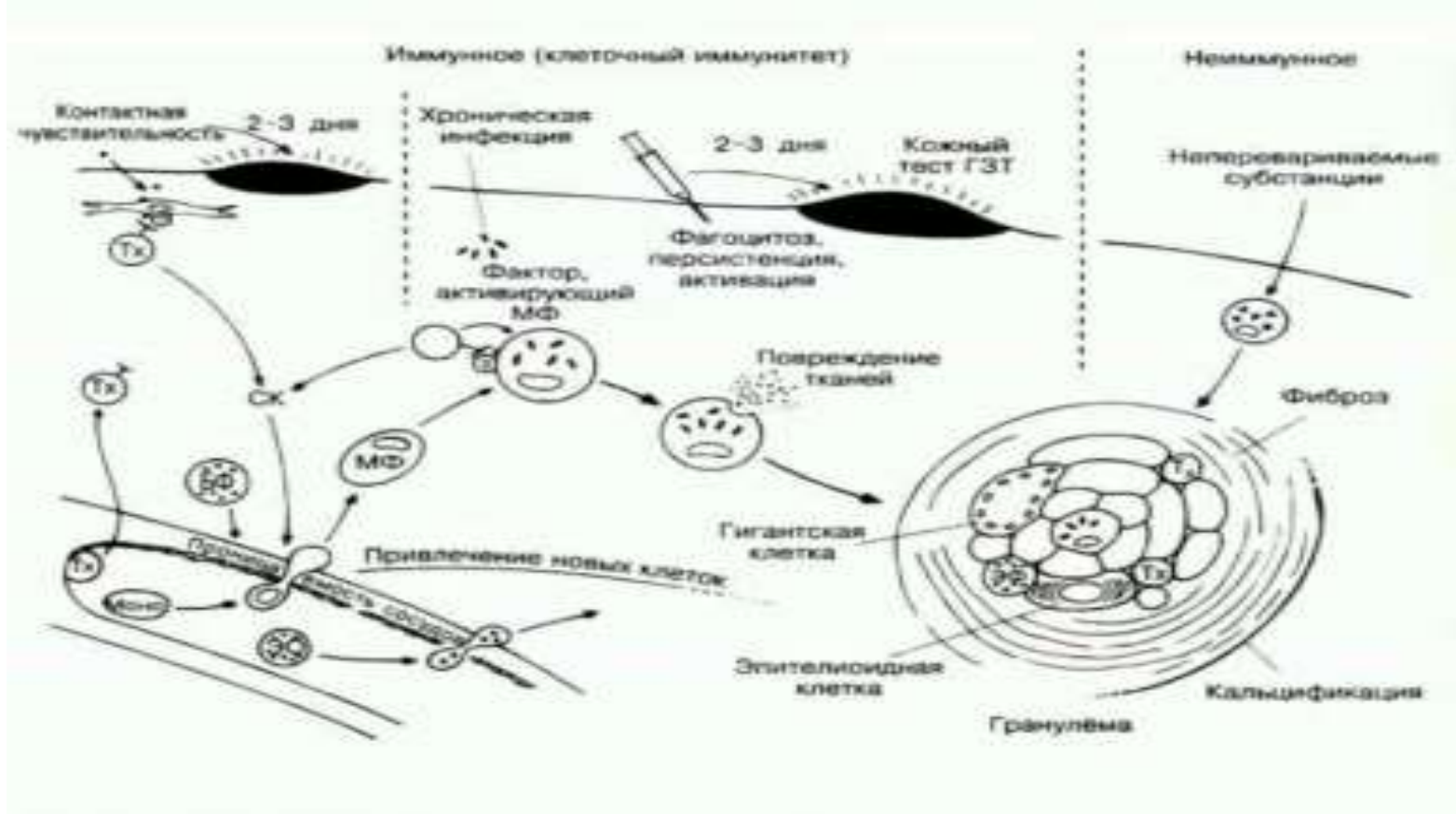


Активированный альвеолярный макрофаг



Отек интерстиция и цитоплазмы альвеолоцита I типа (пневмоцита)

Патогенез



Патогенез

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-1 β , ИЛ-2, ИЛ-12, ФНО- α , ИФН- γ .

Альтеративный тип воспалительной реакции при туберкулёзе характеризуется преобладанием повреждения и формированием обширных казеозных очагов сливающихся между собой. Примером альтеративного воспаления являются остро прогрессирующие формы туберкулёза - казеозная пневмония, диссеминированный туберкулёз и др. Преобладание альтерации связано 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.

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, снижением концентрации ИФН- γ и повышением уровня провоспалительных цитокинов, что приводит к нарушениям клеточных коопераций. 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.

Анализ аутопсий при ко-инфекции ВИЧ/ТБ в Волгоградской области с учетом медико-социальных факторов

При анализе форм туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией наиболее выраженные иммунологические нарушения обнаружены при генерализованном туберкулёзе, среднее количество CD4+ составило 151 кл/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 среднее количество CD4+ лимфоцитов составило 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.

Анализ аутопсий при ко-инфекции ВИЧ/ТБ в Волгоградской области с учетом медико-социальных факторов

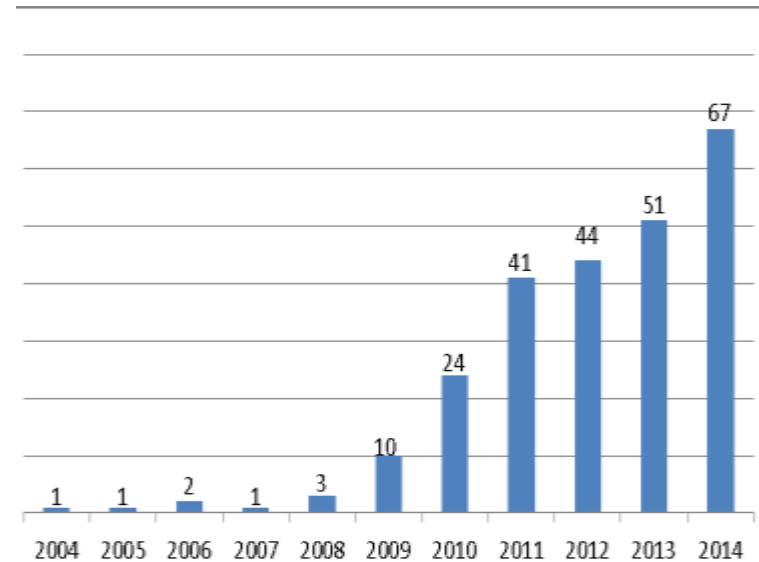
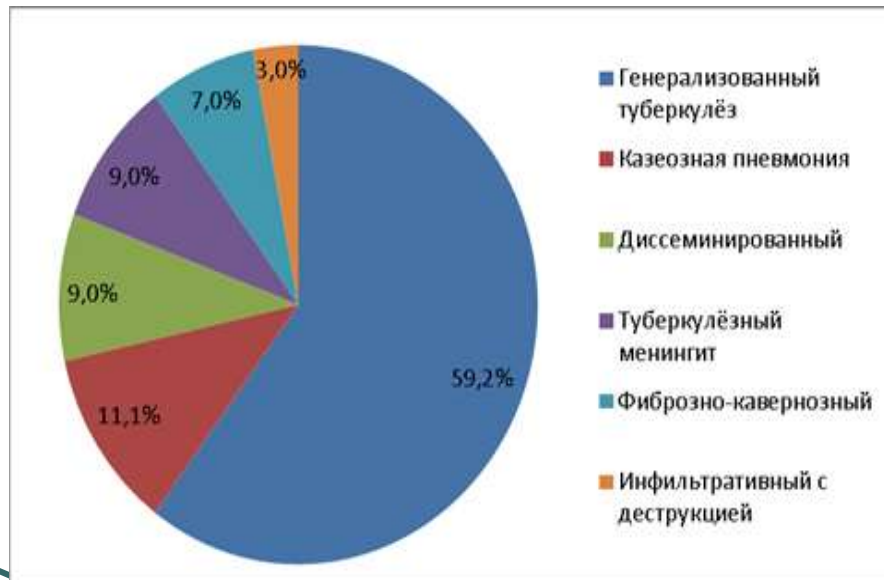
Клинико-морфологические, иммунологические и вирусологические показатели при сочетании ВИЧ и ТБ с учётом форм туберкулёза.

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

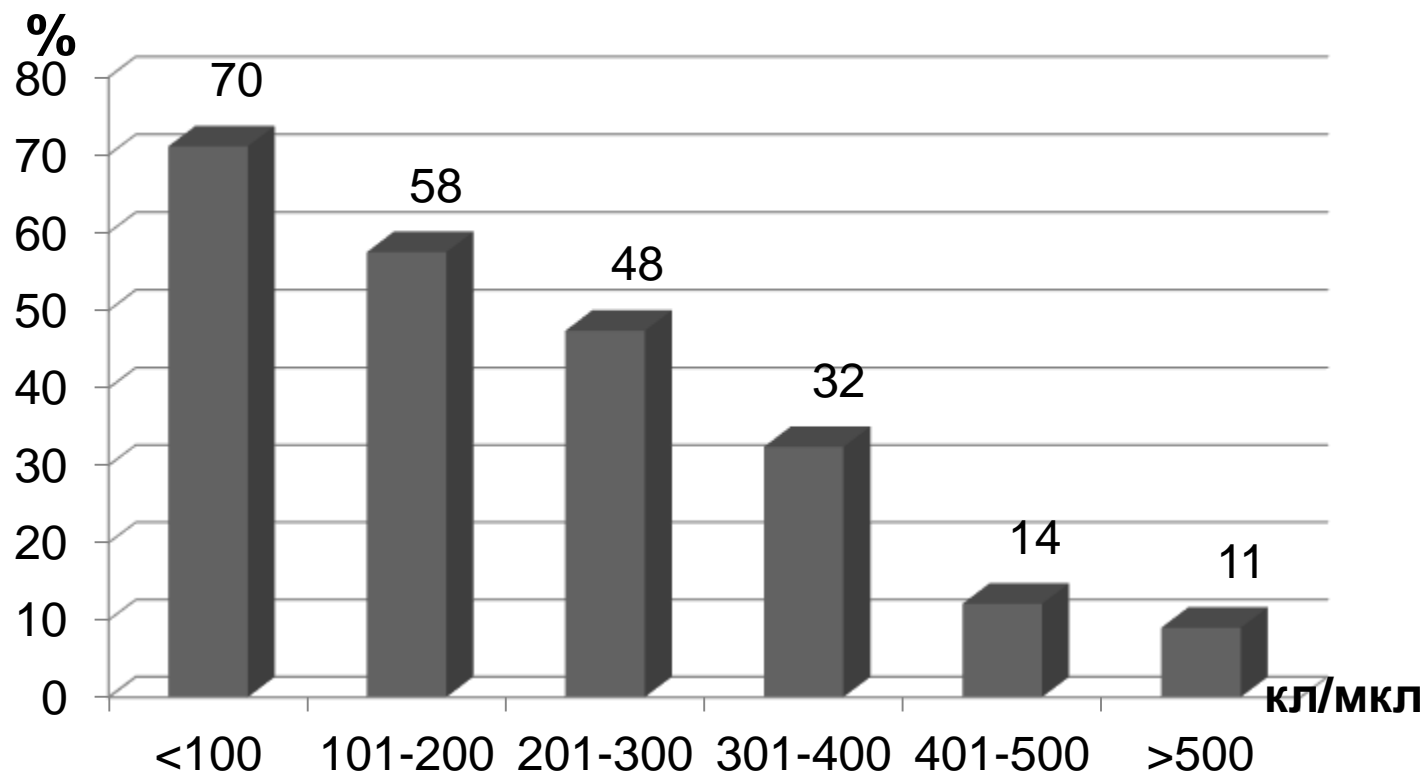
Анализ аутопсий при ко-инфекции ВИЧ/ТБ в Волгоградской области

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.

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%, количество случаев которого в динамике с 2004 по 2014 гг. неуклонно росло (диагр).



**Частота генерализованного туберкулеза
в зависимости от уровня CD4 в крови больных ко-
инфекцией ВИЧ/ТБ**



Анализ структуры патологоанатомического диагноза и сравнение с клиническими данными

При сравнении клинического и патологоанатомического диагнозов в 98% случаев установлено совпадение диагнозов. 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.

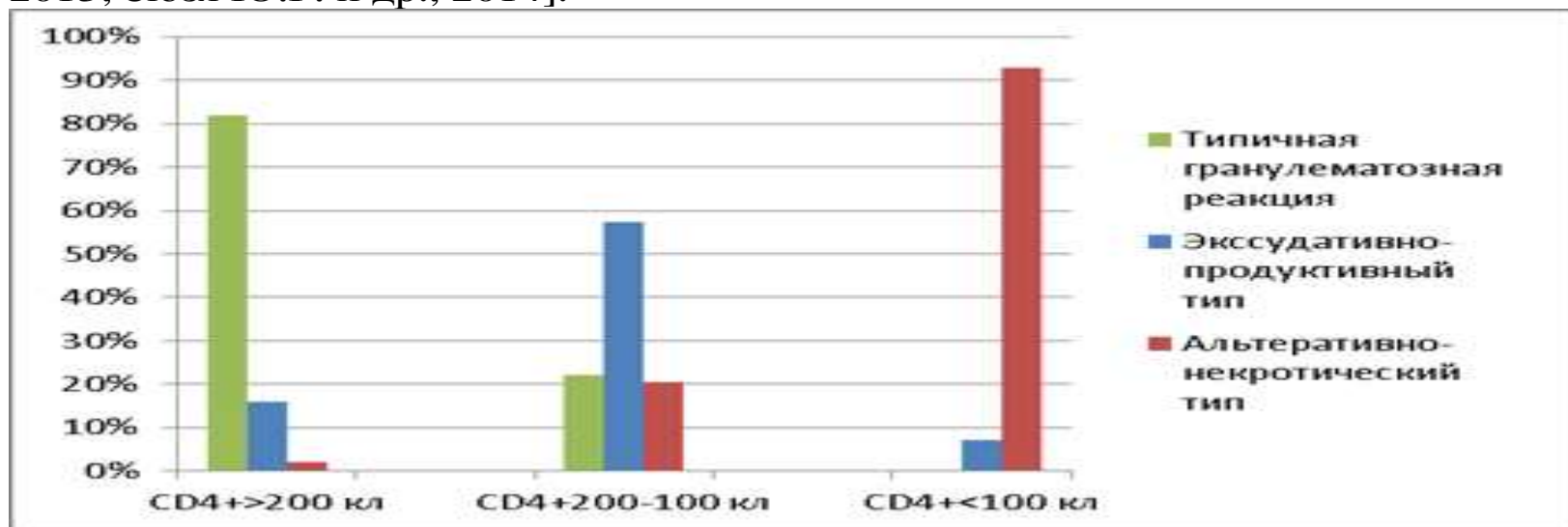
В структуре патологоанатомического диагноза в подавляющем большинстве случаев болезнь, вызванная ВИЧ-инфекцией, и туберкулез фигурировали в рубрике основного заболевания. В качестве первоначальной причины смерти выступала болезнь, вызванная ВИЧ-инфекцией. Непосредственные причины смерти были обусловлены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

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

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% (диагр.), 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 [Lin P.L. et al., 2012; Ongaya A. et al., 2013], уменьшением числа макрофагов, экспрессирующих Fc-, TLR-, CLR-, NLR-, SR- рецепторов необходимых для захвата микобактерий туберкулёза и вирусов [Шепелькова Г.С. и др., 2012; Downing J.Z. et al., 1995].

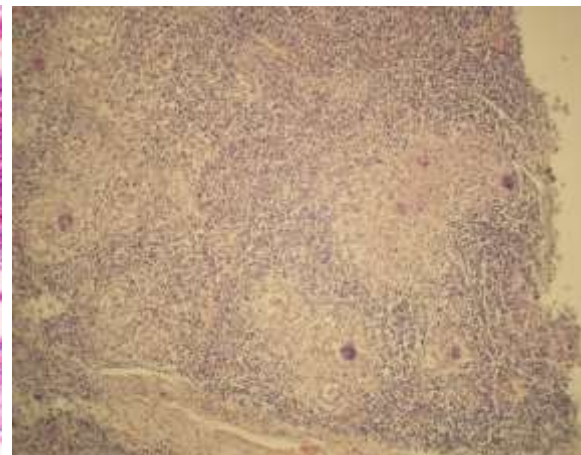
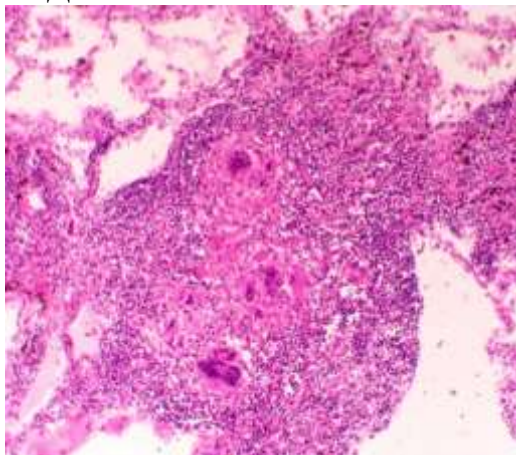
Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

Выявленные в нашем 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 [Гринберг Л.М. и др., 2013; Зюзя Ю.Р. и др., 2014].



Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

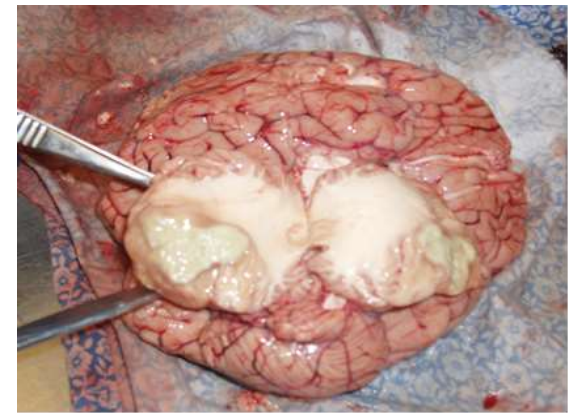
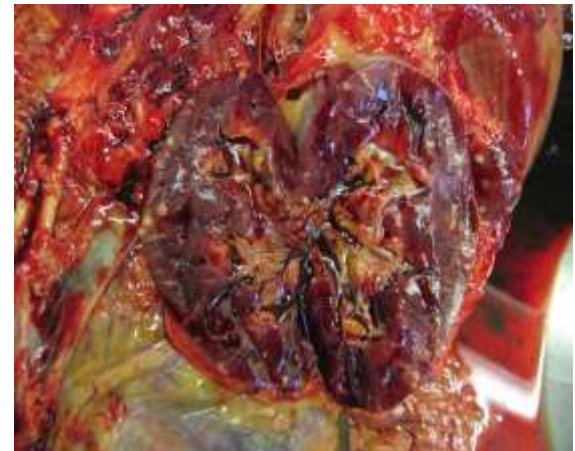
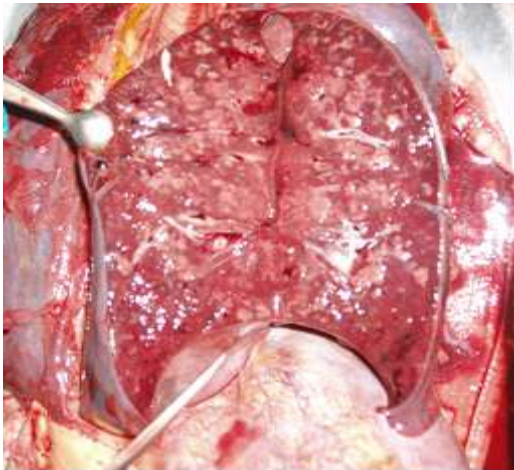
При исследовании легких у лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом на фоне алкогольной зависимости обнаружено умеренное снижение CD 4+ лимфоцитов с сохранением количества CD 8+ клеток и инверсией отношения CD4/CD8, что морфологически сопровождается формированием массивных казеозных некрозов и острых полостей распада, наличием в стенке значительного количества лимфоцитов, макрофагов, что связано 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%.



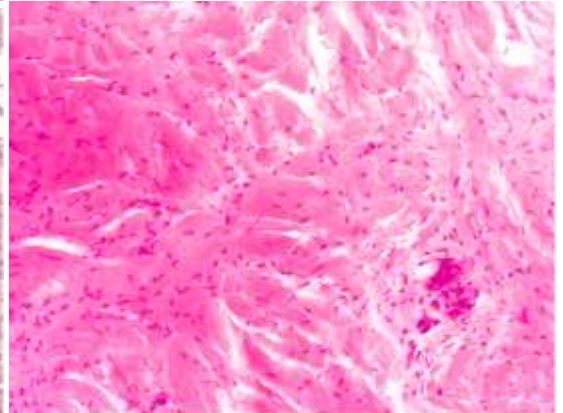
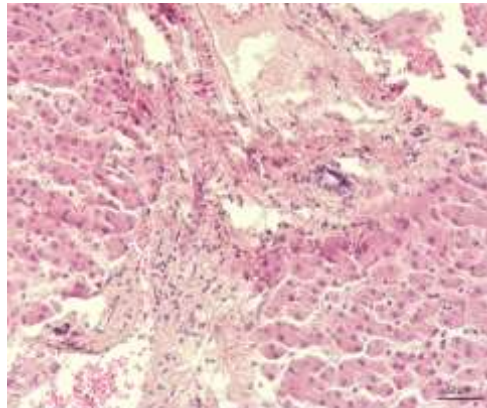
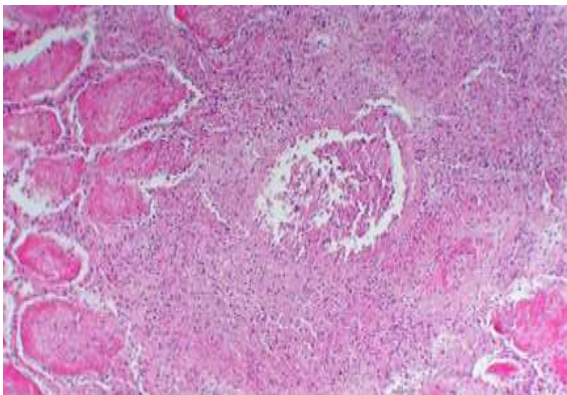
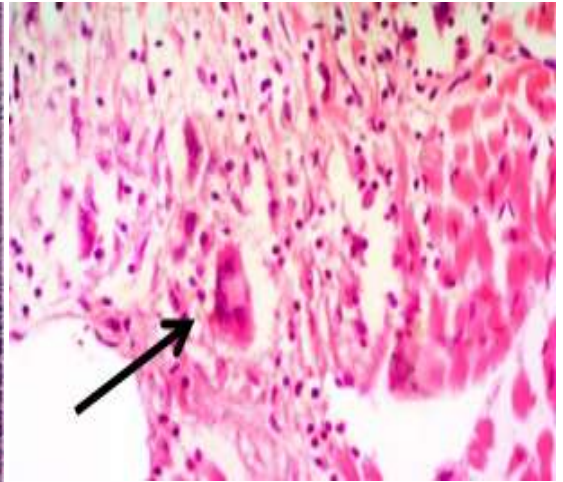
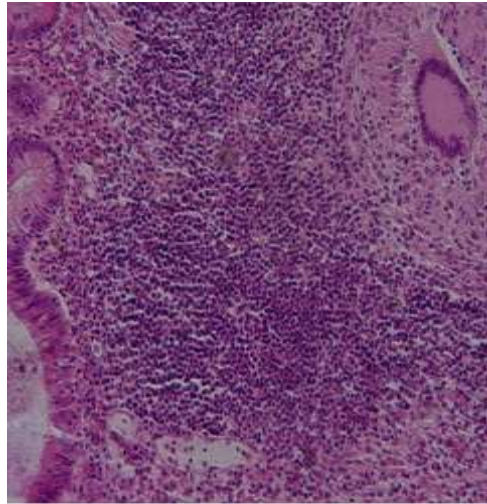
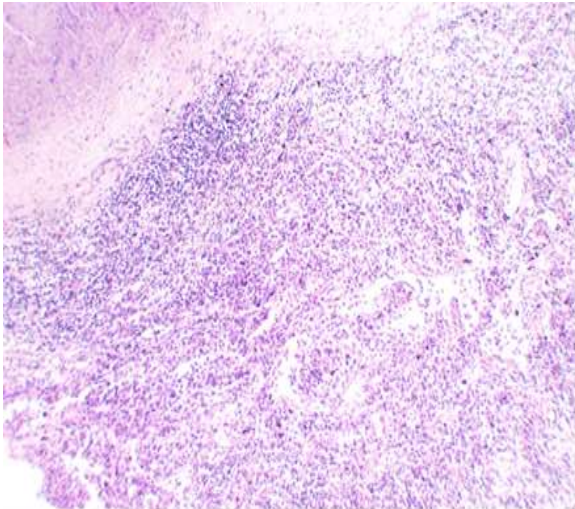
Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

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 гранул, 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 [Михайлова Н.Р., 2014], 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).

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции



Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции



Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

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 (табл.). 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 [Привалихина А.В. и др., 2016].

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

Морфометрические параметры	Моно-инфекция ТБ (1 гр.)	Ко-инфекция ВИЧ/туберкулёз					
		подгр. 1 CD4>200 кл/мкл	подгр. 2 CD4 100-200 кл/мкл	подгр. 3 CD4>200 кл/мкл	подгр. 4 алкоголики	подгр. 5 героиновые наркоманы	подгр. 6 умершие на фоне АРВТ
Средняя площадь казеозного некроза, мкм ²	326801,0 ±27914,7	348818,1 ±27004,4	441569,5 ±98291,0	1126506,1 ±133163,0 ***	530908,4 ±140871,7 ###	1437511,1 ±338231,2	1228093,2±180702,7
Средний периметр казеозного некроза, мкм	2783,5 ±241,2	2764,1 ±291,6	4430,6 ±780,9	5819,6 ±1204,4 ***	4538,7 ±812,8	4799,4 ±518,9	6414,4 ±1113,8
Средняя площадь фокусов специфич. воспаления, мкм ²	259363,5 ±10372,9	239698,2 ±25913,7	147334,2 ±22461,7 ***	25718,9 ±4371,6 ***	133008,9 ±7016,7 ###	34032,1 ±8737,7	59083,3 ±9268,8 #
Средний периметр фокусов специфич. воспаления, мкм	2895,8 ±301,2	2211,8 ±203,6	1893,4 ±378,1 p=0,052	1075,6 ±174,0 ***	2332,6 ±420,8 ###	2358,3 ±588,6	1364,9 ±166,6

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

Поражение эндотелия является важным звеном патогенеза различных инфекционных заболеваний. До настоящего времени отсутствует единая точка зрения о механизмах развития повреждений легких при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с учетом роли эндотелия сосудов.

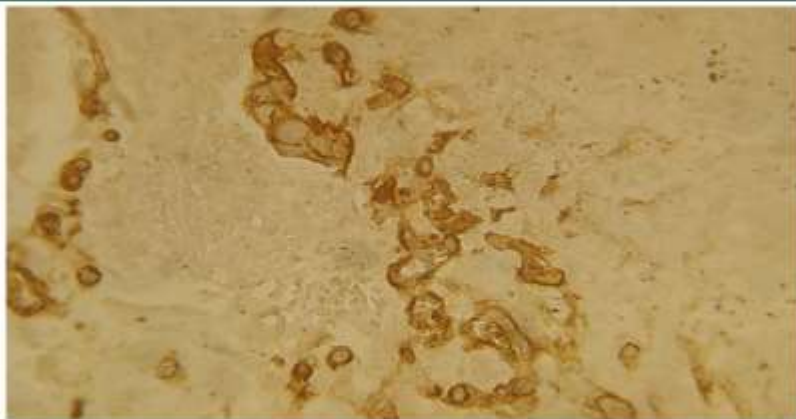
При исследовании аутопсийного материала легких лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, выявлена различная выраженность экспрессии биомаркера CD34, которая носила резко выраженный характер в стенках формирующихся каверн, что может говорить о степени васкуляризации в патологическом субстрате, морфогенезе каверны, а также служить морфологически-диагностическим признаком прогрессии туберкулеза 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 гранул) свидетельствует о гетерогенности изменений иммунофенотипа эндотелия кровеносных сосудов легких при ВИЧ/ТБ ко-инфекции [Ерохин В.В., 2009; Сотниченко С.А., 2009].

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

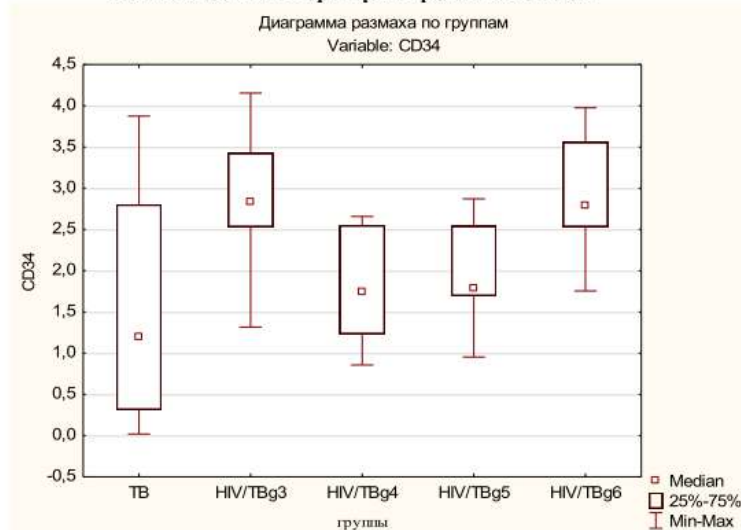
Поражение эндотелия является важным звеном патогенеза различных инфекционных заболеваний. До настоящего времени отсутствует единая точка зрения о механизмах развития повреждений легких при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с учетом поли эндотелия сосудов.

экспрессия иммунореактивного материала в эндотелии капилляров в стенке формирующейся каверны при ко-инфекции ВИЧ/ТБ

*ПАП-метод с антителами к CD34,
Ув. X400*



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



Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

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 [Пауков В.С., Коган Е.А., 2014], а в условиях снижения Т-клеточных реакций у больных ВИЧ-инфекцией [Макарова О.В., Михайлова Л.П., 2008] возрастает роль фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов [Bozzano F. et al., 2014], 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, 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 [Bozzano F. et al., 2014].

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

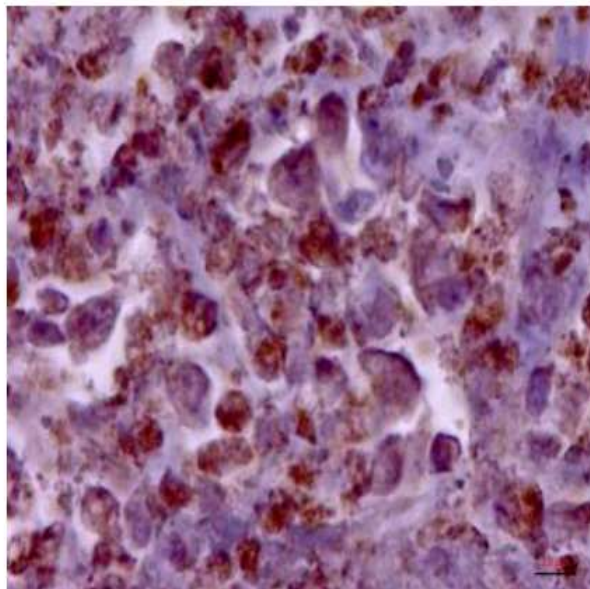
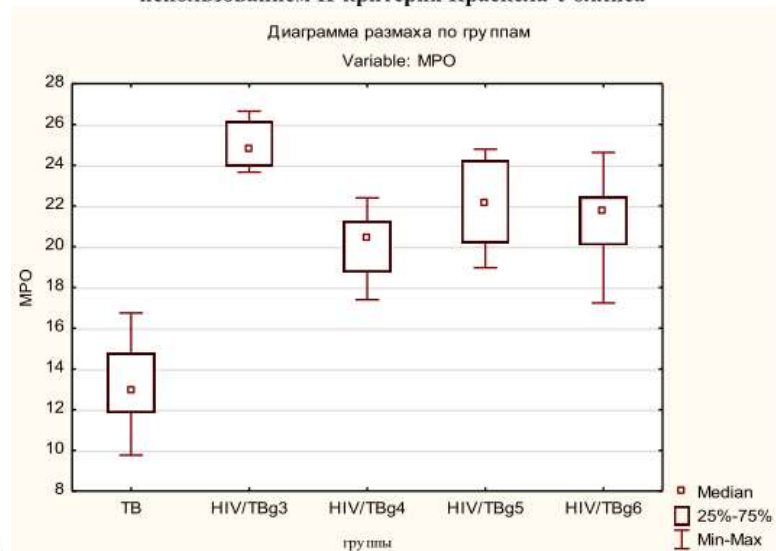


Рис. 26. Генерализованный туберкулёз множественных локализаций: диссеминированный туберкулёз легких, МБТ(+). ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4+ 36 кл/мкл). Средняя доля правого легкого. Умерший К., 28 лет. Цитоплазматическая экспрессия МПО в очаге воспаления. ПАП-метод с антителами к МПО, докраска гематоксилином. Ув. X400.

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



Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

Одним из ведущих механизмов гибели клеток при сочетании туберкулёза и ВИЧ-инфекции является апоптоз. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные регуляции апоптоза, роль белков Bcl-2 и Bax при ко-инфекции ВИЧ/ТБ остается малоизученной.

В настоящем исследовании выявлено увеличение уровня Bcl-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 меньшей уровень экспрессии Bax также был обнаружен у умерших в 6-й подгруппе (ко-инфекции ВИЧ/ТБ с АРВТ).

Сопоставление уровней экспрессии антиапоптозного белка Bcl-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.

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

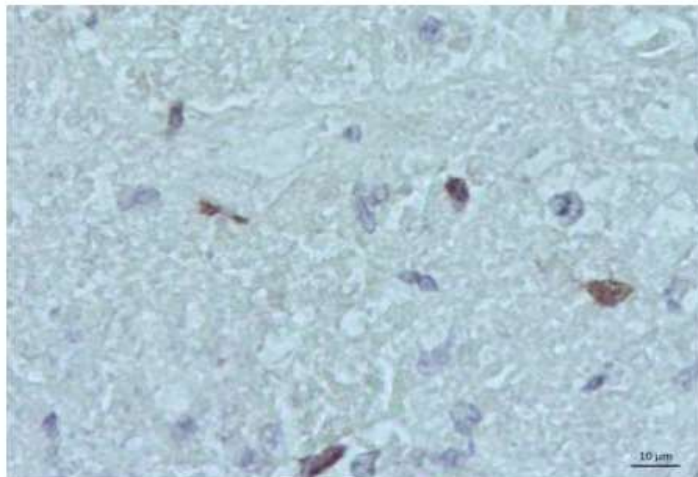


Рис. 30. Диссеминированный туберкулёз легких, МБТ(+). Группа 1 Верхняя доля правого легкого. Умерший И., 34 года. Цитоплазматическая экспрессия Bcl-2 в макрофагах в очаге продуктивного воспаления. ПАП-метод с антителами к Bcl-2, докраска гематоксилином. Ув. X400.

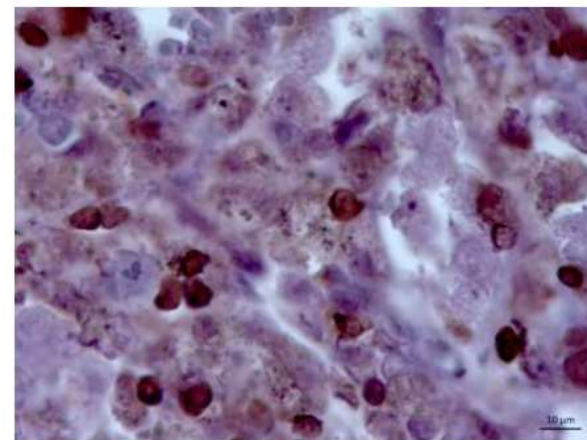


Рис. 31. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в легких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4+ - 22 кл/мкл). Верхняя доля правого легкого. Умерший К., 35 лет. Цитоплазматическая экспрессия Bcl-2 в макрофагах в очаге продуктивного воспаления. ПАП-метод с антителами к Bcl-2, докраска гематоксилином. Ув. X400.

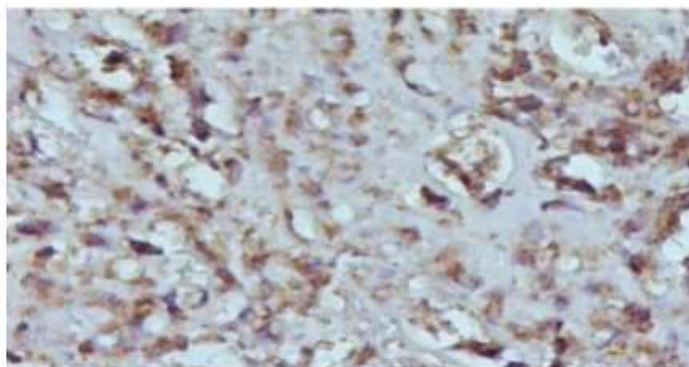


Рис. 32. Диссеминированный туберкулёз легких, МБТ(+). Группа 1. Верхняя доля правого легкого. Умершая К., 33 года. Цитоплазматическая экспрессия Bax в макрофагах в очаге продуктивного воспаления. ПАП-метод с антителами к Bax, докраска гематоксилином. Ув. X400.

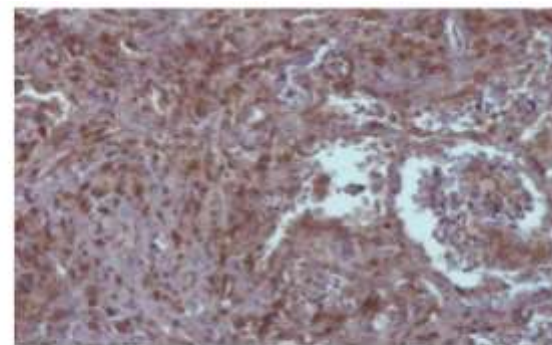


Рис. 33. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в легких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4+ - 48 кл/мкл). Верхняя доля правого легкого. Умерший П., 36 лет. Цитоплазматическая экспрессия Bax в макрофагах в очаге продуктивного воспаления. ПАП-метод с антителами к Bax, докраска гематоксилином. Ув. X400.

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

Отмеченное увеличение Вах как в макрофагах, содержащих ядра, так и в гниущих эпителиоидных клетках в очагах казеозного некроза рассматривается нами как фактор, способствующий расширению зон тканевой деструкции за счет активации Вах-зависимых механизмов апоптоза. Альвеолярные макрофаги относят к быстро гниущим клеткам моноцитарного происхождения, и при отсутствии их активации Т-лимфоцитами, количество которых резко снижено на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, процесс запуска апоптоза наступает раньше, что, возможно, ведет к гибели незрелых макрофагов в формирующихся очагах казеозного некроза [Cooper A.M., Torrado E., 2012]. 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.

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

Изучение активности проапоптотического 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 [Титюхина М.В. и др., 2011].

При исследовании экспрессии проапоптотической 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 (диагр. 12).

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 [Хаитова З.К. и др., 2012].

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

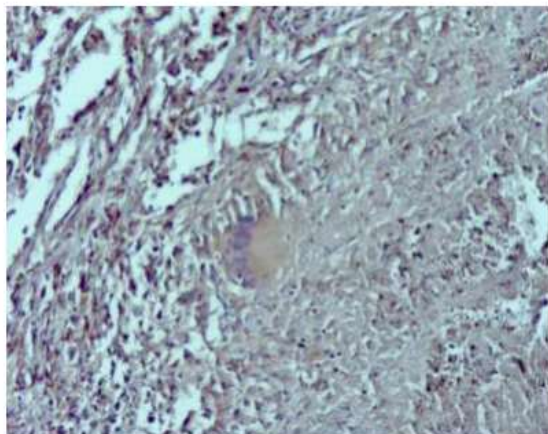


Рис. 34. Казеозная пневмония, МБТ(+). Группа 1. Верхняя доля правого легкого. Умерший С., 55 лет. Цитоплазматическая экспрессия каспазы-3 в клетках в очаге продуктивного воспаления.

ПАП-метод с антителами к каспазе-3, докраска гематоксилином. Ув. X100.

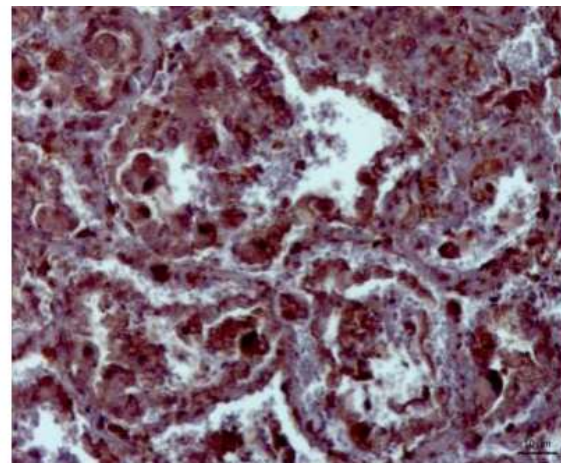
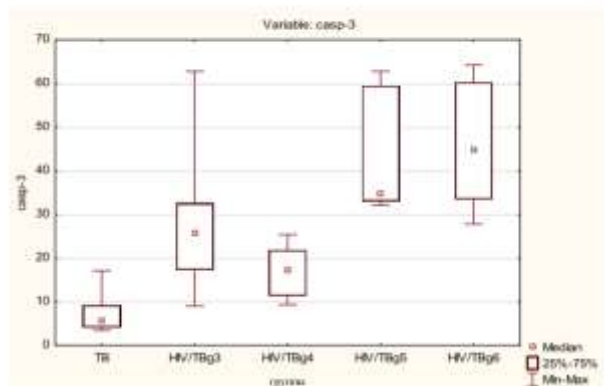


Рис. 35. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в легких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4+ - 48 кл/мкл). Верхняя доля правого легкого. Умерший Ж., 37 лет. Цитоплазматическая экспрессия каспазы-3 в клетках в очаге продуктивного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

ПАП-метод с антителами к Вах, докраска гематоксилином. Ув. X400.

Размах значений интервалов относительной площади экспрессии каспазы-3 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с использованием H-критерия Краскала-Уоллиса



Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

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 снижением площади фокусов казеозно-некротических изменений с более выраженной продуктивной реакцией у лиц на фоне хронического алкоголизма.

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.

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

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+. 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 (диагр. 13), что сопоставимо с литературными данными [Токин И.И. и др., 2014; Molina P.E. et al., 2010].

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

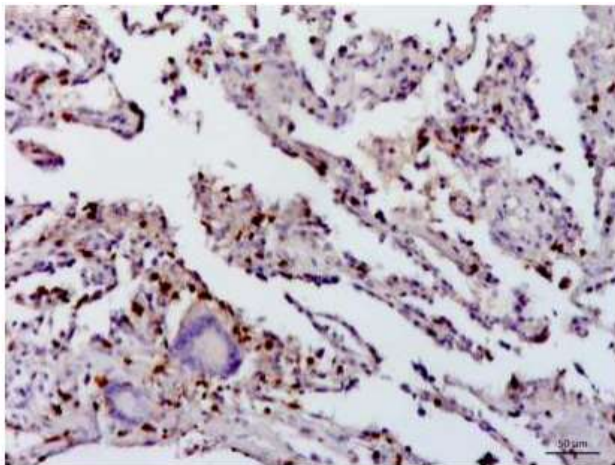


Рис. 36. Диссеминированный туберкулёз легких, МБТ(+). Группа 1. Верхняя доля правого легкого. Умерший С., 49 лет. Цитоплазматическая экспрессия CD3 в лимфоцитах в очаге продуктивного воспаления и вне зон воспаления.

ПАП-метод с антителами к CD3, докраска гематоксилином. Ув. X400.

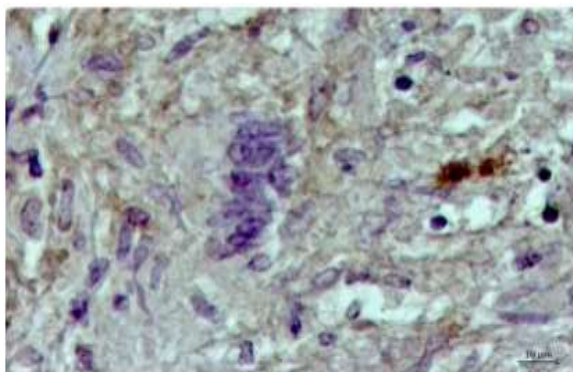


Рис. 37. Фиброзно-кавернозный туберкулёз легких, МБТ(+). Группа 1. Верхняя доля правого легкого. Умерший С., 49 лет. Цитоплазматическая экспрессия CD7 в лимфоцитах в очаге продуктивного воспаления.

ПАП-метод с антителами к CD7, докраска гематоксилином. Ув. X400.

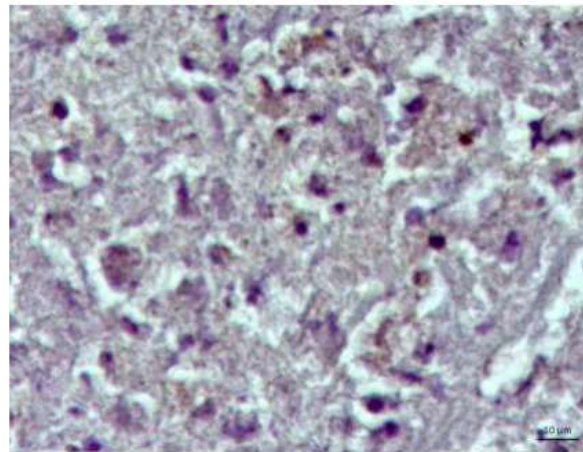


Рис. 39. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в легких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит ($CD\ 4^+$ - 67 кл/мкл). Верхняя доля правого легкого. Умерший К., 33 года. Цитоплазматическая экспрессия CD3 в лимфоцитах в очаге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

ПАП-метод с антителами к CD3, докраска гематоксилином. Ув. X400.

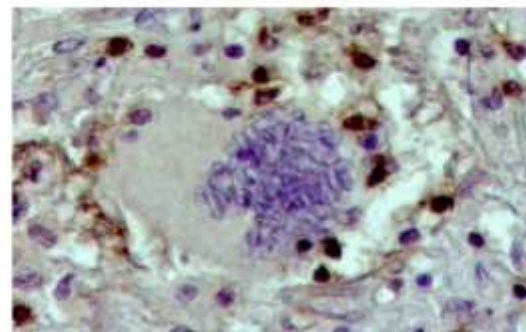


Рис. 40. Генерализованный туберкулёз: милиарная диссеминация в легких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит ($CD\ 4^+$ - 96 кл/мкл). Верхняя доля правого легкого. Умерший К., 32 года. Цитоплазматическая экспрессия CD7 в лимфоцитах в очаге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

ПАП-метод с антителами к CD7, докраска гематоксилином. Ув. X400.

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

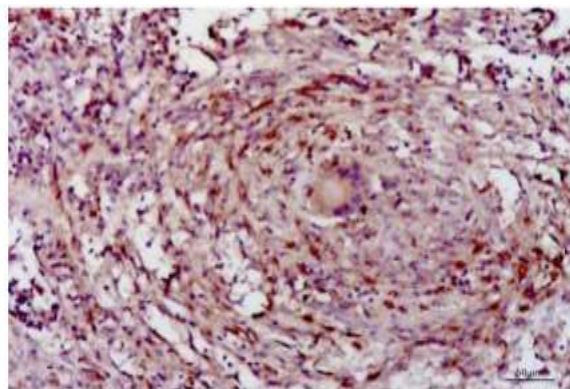


Рис. 38. Фиброзно-кавернозный туберкулёз легких, МБТ(+). Группа 1. Верхняя доля правого легкого. Умерший Д., 56 лет. Цитоплазматическая экспрессия CD10 в лимфоцитах в очаге продуктивного воспаления. ПАП-метод с антителами к CD10, докраска гематоксилином. Ув. X400.

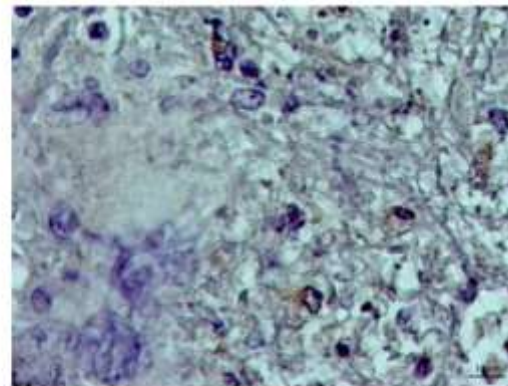
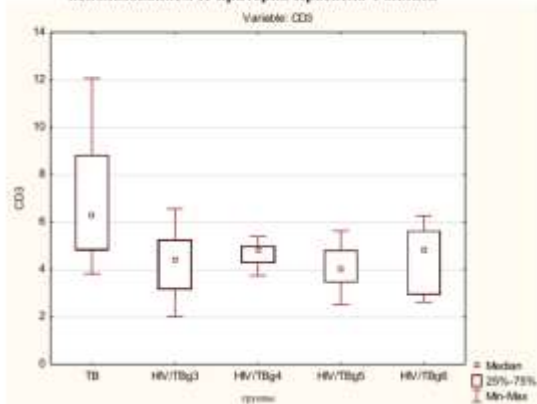
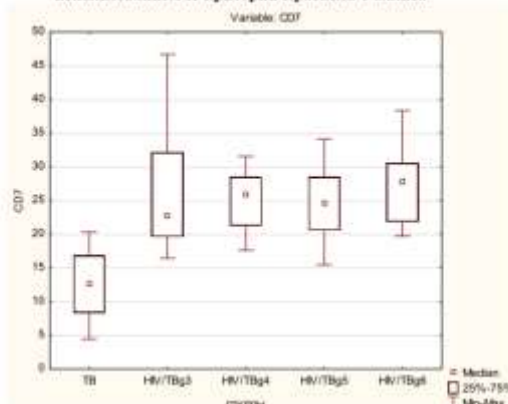


Рис. 41. Генерализованный туберкулёз: мiliaryная диссеминация в легких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4+ - 78 кл/мкл). Верхняя доля правого легкого. Умерший С., 34 года. Цитоплазматическая экспрессия CD10 в лимфоцитах в очаге продуктивного воспаления. ПАП-метод с антителами к CD10, докраска гематоксилином. Ув. X400.

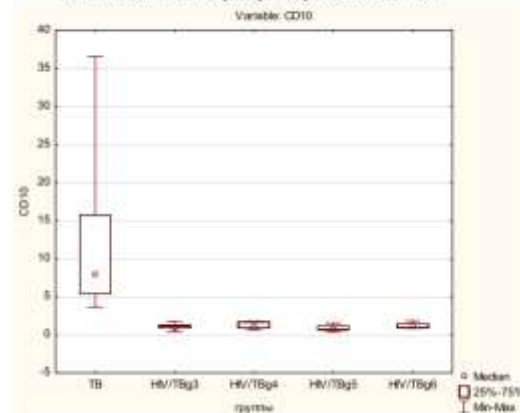
Размах значений интервалов относительной площади экспрессии CD3 в очагах воспаления при моно-инфекции ТБ и при ко-инфекции ВИЧ/ТБ с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса



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



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



Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

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 [Röhrs S., 2010].

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 моноинфекции 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 служит сигналом для активации процессов апоптоза [Мушкамбаров И.Н., 2003], 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.

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-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 [Gujer C. et al., 2011].

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

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 [Вишневский А.А. и др., 2012].

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

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 ВОВ.1 является специфическим ко-активатором необходимым для последовательных стадий развития В-лимфоцитов, а в комбинации факторов ВОВ.1 и ОСТ-2 происходит регуляция транскрипции генов иммуноглобулинов, при этом ВОВ.1 является белком необходимым для формирования транскрипционного комплекса, экспрессия ВОВ.1 при ВИЧ/ТБ ко-инфекции в лимфоидных клетках свидетельствует об активации регуляторных механизмы синтеза иммуноглобулинов в условиях иммунодефицита. Учитывая, что РАХ-5 это продукт гена, который играет роль не только в В-клеточной дифференцировки, но и является важным транскрипционным фактором семейства белков РАХ, выявленные изменения в лимфатических узлах могут свидетельствовать 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 ко-инфекции ВИЧ/ТБ [Ярилин А.А., 1999; Busslinger M., 2004; Seet C.S. et al., 2004].

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

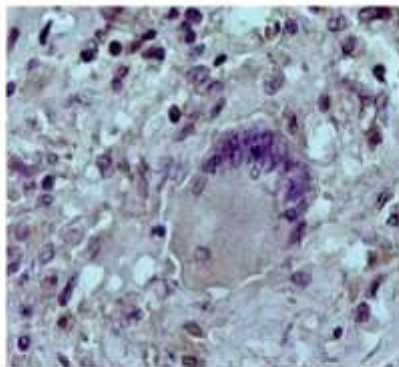


Рис. 42. Диссеминированный туберкулёз с поражением паратрахеальных лимфатических узлов Группа 1. Лимфатический узел. Умерший З., 44 года. Цитоплазматическая экспрессия VOV.1 в лимфоцитах в очаге продуктивного воспаления.

ПАП-метод с антителами к VOV.1, докраска гематоксилином. Ув. X400.

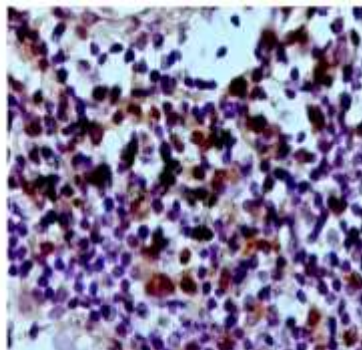


Рис. 43. Генерализованный туберкулёз: поражение паратрахеальных лимфатических узлов, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4+ - 51 кл/мкл). Умерший С., 34 года. Цитоплазматическая экспрессия VOV.1 в лимфоцитах.

ПАП-метод с антителами к VOV.1, докраска гематоксилином. Ув. X400.

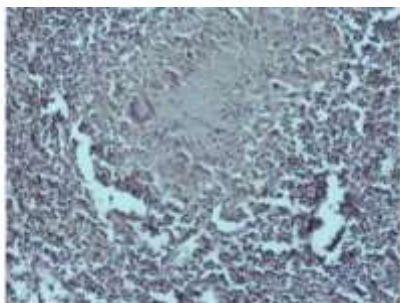


Рис. 44. Диссеминированный туберкулёз с поражением паратрахеальных лимфатических узлов. Группа 1. Лимфатический узел. Умерший З., 44 года. Цитоплазматическая экспрессия PAX-5 в лимфоцитах в очаге продуктивного воспаления.

ПАП-метод с антителами к PAX-5, докраска гематоксилином. Ув. X100.

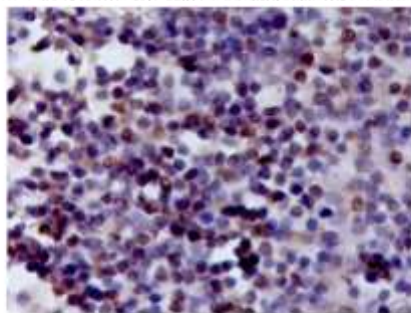
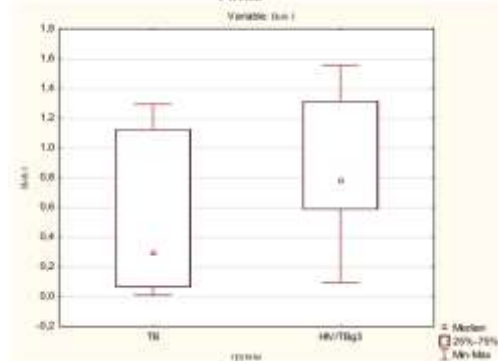


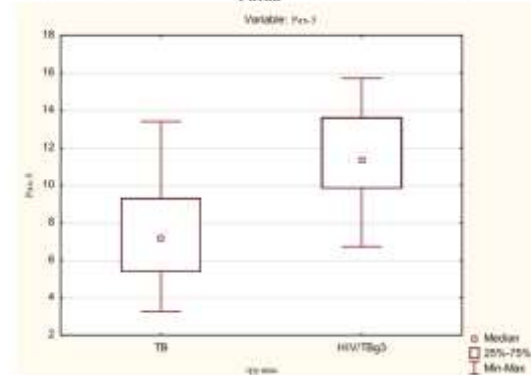
Рис. 45. Генерализованный туберкулёз: поражение паратрахеальных лимфатических узлов, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3, резко выраженный лабораторный иммунодефицит (CD 4+ - 51 кл/мкл). Умерший С., 34 года. Лимфоузел. Цитоплазматическая экспрессия PAX-5 в лимфоцитах.

ПАП-метод с антителами к PAX-5, докраска гематоксилином. Ув. X400.

Значимые различия значений интервалов относительной площади экспрессии VOV.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



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



Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции

При электронной микроскопии нами выявлены ультраструктурные особенности продуктивного воспаления при ко-инфекции ВИЧ-туберкулёз, сопровождающегося повреждением альвеолоцитов 1-го типа и эндотелиоцитов капилляров межальвеолярных перегородок как в очагах гранулематозного воспаления, так и в окружающих тканях легких. 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 возникновении иммунодефицита при ко-инфекции ВИЧ/ТБ как CD4+лимфоцитов, так и механизмом нарушения функционирования иммунокомпетентных клеток под влиянием микобактерий [Silva-Torres L.A. et al., 2014; Niller H.H. et al., 2017].

Патоморфоз туберкулеза при ВИЧ-инфекции



Рис. 46. Генерализованный туберкулёз: мiliaryная 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 ретикулаума. В межклеточном веществе тканевой детрит. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. X 10000.

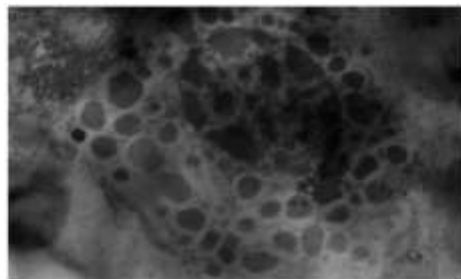


Рис. 47. Генерализованный туберкулёз: мiliaryная диссеминация в лёгких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 5. Умерший М., 38 лет. Макрофаги в очаге гранулематозного воспаления в лёгком. Конденсация гетерохроматина в периферических отделах ядра. В цитоплазме в значительном количестве содержится электроноплотные гранулы, окруженные материалом тонкой электронной плотности, расположенные в центральных и периферическом компартаментах клетки. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. X 10000.

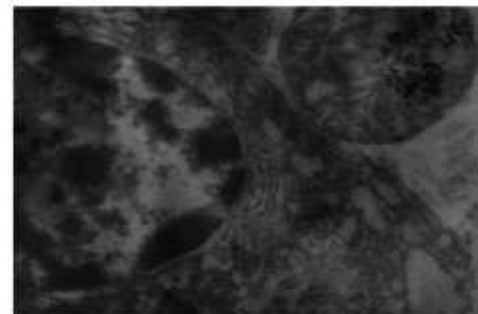


Рис. 48. Генерализованный туберкулёз: мiliaryная диссеминация в лёгких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 5. Умерший М., 35 лет. Ультраструктура «малые эпителиоидные клетки» со слабо развитым лизосомальным аппаратом и без выраженных признаков фагоцитоза. Трансмиссионная электронная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

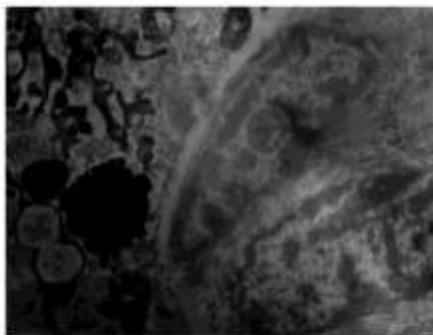


Рис. 49. Генерализованный туберкулёз: мiliaryная диссеминация в лёгких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 5. Умерший М., 38 лет. Макрофаг и фибробластоподобная клетка. В цитоплазме митохондрии с признаками разрушения крист и отёка. В межклеточном веществе тканевой детрит. Трансмиссионная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



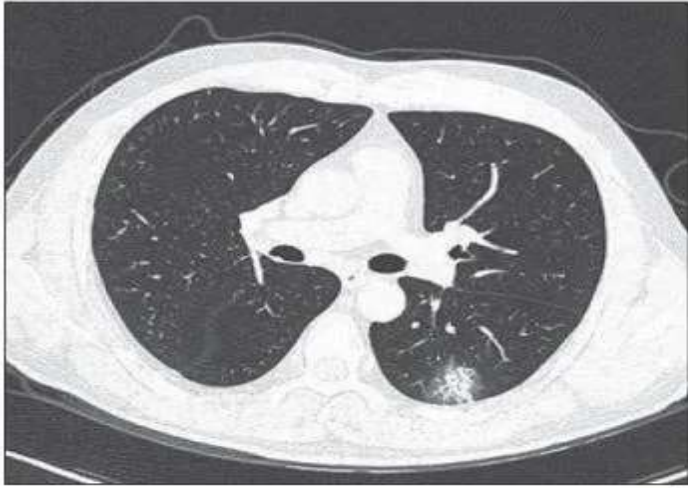
Рис. 50. Генерализованный туберкулёз: мiliaryная диссеминация в лёгких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 3. Умерший С., 39 лет. Сохранившая ультраструктура микобактерии туберкулёза, тканевой детрит в очаге гранулематозного воспаления. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. X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



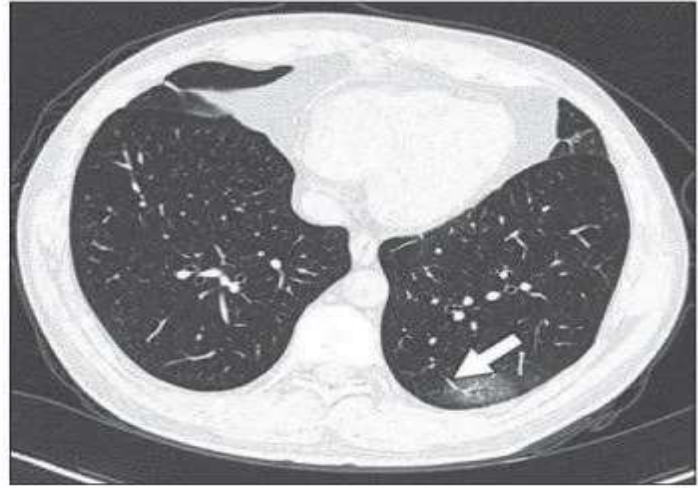
Рис. 51. Генерализованный туберкулёз: мiliaryная диссеминация в лёгких, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, стадия 4В, группа 2, подгруппа 5. Умерший М., 32 лет. Эндотелий капилляра в зоне продуктивного воспаления в состоянии отёка, разволокнение базальной мембраны. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. X 10000.

Вывод:

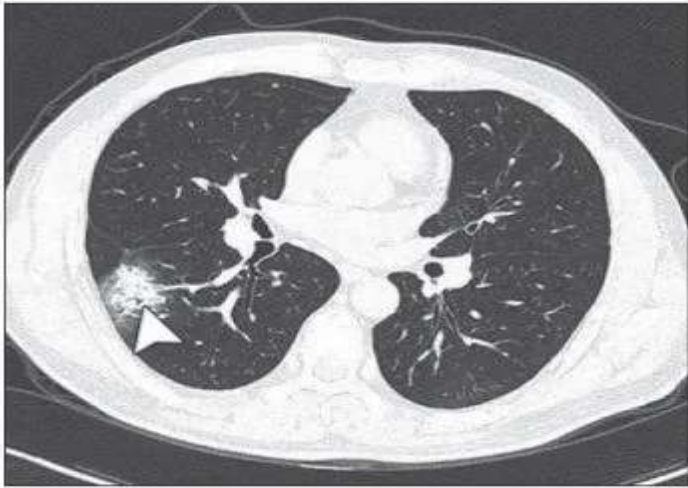
- нами выявлены клинические и патоморфологические специфические и неспецифические поражения органов при ВИЧ/ТБ ко-инфекции, на фоне угнетения иммунитета, преимущественно у лиц с инъекционной наркоманией, алкоголизмом и на фоне предполагаемого синдрома IRIS.



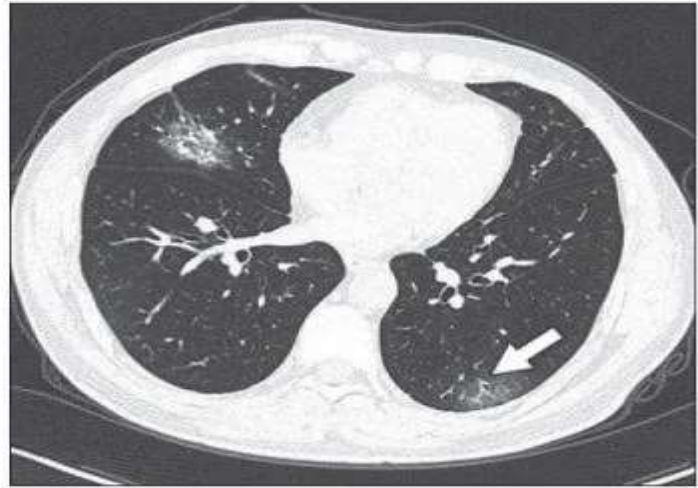
A



B



C



D

A large, powerful ocean wave is crashing, creating a massive plume of white foam. The water is a deep, vibrant blue, and the sky above is a clear, bright blue. The wave is the central focus of the image, with its crest curling over and breaking. The overall scene is dynamic and energetic.

**Спасибо за
внимание!**