

ОБЗОР

УДК [616] (09-002-018)/[612](085-086)

ПАТОМОРФОЗ ТУБЕРКУЛЕЗА И АЛГОРИТМЫ ПОСТРОЕНИЯ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА

*Л.М. Гринберг^{1,2,3}, Р.В. Бердников², Д.Л. Кондрашов⁴*¹Уральский государственный медицинский университет,²Уральский НИИ фтизиопульмонологии,³Свердловский областной противотуберкулёзный диспансер,⁴Свердловское областное бюро судебно-медицинской экспертизы,

Екатеринбург, Россия

PATHOMORPHISM OF TUBERCULOSIS AND PATHOLOGY DIAGNOSIS FORMULATION

L.M. Grinberg, R.V. Berdnikov, D.L. Kondrashov

Резюме

В работе представлены новые данные о патоморфозе туберкулеза и алгоритмы построения диагноза в случаях смерти больных туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и при их сочетании. Подчеркивается, что в современных условиях такие случаи часто встречаются в патологоанатомической и судебно-медицинской практике, что отражает негативную фазу патоморфоза туберкулеза. При этом единого мнения в отношении построения диагнозов при ВИЧ-инфекции и ко-инфекции ВИЧ/туберкулез нет. Предлагается использовать понятие «вторичные» заболевания», которые включены в структуру «основного заболевания». Вводится новое понятие «ведущее вторичное заболевание», что позволяет упростить проведение сопоставления клинического и патологоанатомического диагнозов. Алгоритм построения диагноза при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез строится с учетом стадии ВИЧ-инфекции, формы и распространенности туберкулезного процесса и наличия других вторичных заболеваний. Ассоциация туберкулеза с ВИЧ-инфекцией, алкоголизмом, наркоманией и другими ВИЧ-ассоциированными заболеваниями делает клиническую и патологоанатомическую диагностику заболеваний и патологических процессов, а также построение диагноза в этих случаях, весьма сложной проблемой.

Ключевые слова: туберкулез, патоморфоз, ВИЧ-инфекция, структура диагноза.

Pathomorphism of tuberculosis and pathology diagnosis formulation

L.M. Grinberg^{1,2,3}, R.V. Berdnikov², D.L. Kondrashov⁴

1Ural state medical University, 2Ural Research Institute of Phthisiopulmonology, 3Sverdlovsk regional tuberculosis dispensary, 4Sverdlovsk regional Bureau of a forensic medical examination, Yekaterinburg, Russia

Resume

New data on tuberculosis pathomorphism and pathology diagnosis formulation in cases of death of tuberculosis and HIV patients and patients with co-infection are presented. Such cases are common in pathology and forensic medical examination practices, reflecting TB pathomorphism negative phase. At the same time, there is no unified opinion regarding diagnosis formulation in HIV-infection and tuberculosis co-infection. The term “secondary diseases” is ordered to be used being included in the structure of “main disease”. The new concept “leading main disease” is introduced, which allow simplifying the comparison of clinical and pathomorphological diagnosis. The algorithm of diagnosis construction in HIV/tuberculosis co-infection to be done with regard to the stage of HIV-infection, type and prevalence of tuberculosis process and the presence of other secondary diseases. Tuberculosis association with HIV-infection, alcoholism, drug addiction and other HIV-associated diseases make the clinical and pathomorphological diagnostics of the diseases and pathological processes to be quite complicated issue.

Key words: tuberculosis, pathomorphism, HIV infection, structure of the diagnosis.

В современных условиях в России эпидемиологическая ситуация по туберкулезу остается достаточно напряженной, несмотря на то, что основные эпидемиологические показатели в последние несколько лет имеют тенденцию к снижению. Это положение обусловлено многими причинами, среди которых можно выделить две основные позиции. Во-первых, отмечается прогрессирующий рост заболеваемости и смертности, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, алкоголизмом и наркоманией, которые являются социально обусловленными заболеваниями. Эти заболевания, сочетаясь в различных комбинациях, существенно влияют на здравоохранение и общество в целом, что, безусловно, уже определяет и будет определять,

особенности работы фтизиатров, инфекционистов, патологоанатомов, судебно-медицинских экспертов и врачей других специальностей в ближайшие десятилетия в России. Во-вторых, имеет место продолжающееся увеличение доли туберкулеза, вызванного устойчивыми формами микобактерий, что определяет существенные трудности в проведении адекватной терапии и ухудшает прогноз. В целом, следует отметить усложнение патологии туберкулеза и ассоциированных с ним заболеваний, что делает многие вопросы патологии во фтизиатрии в нашей стране весьма актуальными в современных условиях [1-4 и др.].

Цель настоящей публикации - предложить основные принципы построения диагноза при туберкулезе и ассоциированных с ним заболеваний в современных условиях негативного патоморфоза болезни.

Патоморфоз вообще, и туберкулеза в частности, понятие динамическое. Мы выделили три фазы патоморфоза туберкулеза: фаза положительной динамики (50-70-е годы), фаза стабилизации (80-е годы) и негативная фаза – с начала 90-х годов и по настоящее время [5, 6].

Мы полагаем, что в негативной фазе патоморфоза туберкулеза сегодня можно выделить две стадии. Первая стадия характеризуется ростом остро прогрессирующих форм туберкулеза (казеозная пневмония, генерализованный и диссеминированный туберкулез, туберкулезный менингоэнцефалит прогрессирующий первичный туберкулез у детей), снижением доли хронических форм (фиброзно-кавернозного туберкулеза), а также практически полным исчезновением силикотуберкулёза в структуре смертности. Следует подчеркнуть, что в этих случаях специфическая клеточная реакция выражена слабо, возможны диагностические ошибки, возрастает роль гистобактериоскопии (окраска по Циль-Нильсену), микробиологических и молекулярно-генетических (ПЦР) методов исследования патологического материала [2-4, 6-8].

Вторая стадия негативной фазы патоморфоза, начавшаяся, можно полагать, в период 2003-2005 годов, характеризуется резким ростом случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. При этом определяется существенное омоложение контингента больных, умерших от туберкулёза. Еще менее выражены (нередко практически отсутствуют) специфические клеточные реакции, что сочетается с поликауальностью патологических процессов, прежде всего в легких.

Патоморфоз туберкулеза в современных условиях

характеризуется не только высоким уровнем основных количественных эпидемиологических показателей, но и глубокими качественными изменениями самого возбудителя (множественная лекарственная устойчивость и пр.), структуры форм заболевания, его осложнений, причин смерти и патоморфологических проявлений. [1, 5, 6]

Еще более отчетливо проявления негативного патоморфоза туберкулеза выявляются на судебно-медицинском материале. В наших исследованиях впервые на репрезентативном материале был показан существенный рост туберкулеза в структуре судебно-медицинских вскрытий. При этом почти половина умерших от туберкулеза больных, по данным судебно-медицинских вскрытий, не была известна при жизни противотуберкулезной службе [6].

В настоящее время негативную фазу патоморфоза туберкулеза во многом определяет продолжающаяся развитие эпидемия ВИЧ-инфекции, в терминальной стадии которой (СПИД) частота преимущественно генерализованных форм туберкулеза составляют до 90% и более в структуре причин смерти, что резко отягощает эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в России.

Весьма существенная проблема, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией – множественность и поликауальность поражений в этих случаях. Клиницист и патолог сталкиваются с целым набором вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции, включая микобактериальные инфекции (в том числе микобактериозы), пневмоцистную пневмонию, ЦМВ, герпес, токсоплазмоз, кандидоз, криптококкоз и другие инфекции, а также опухоли, среди которых встречаются преимущественно В-клеточные лимфомы и саркома Капоши. В большинстве случаев эти поражения развиваются у молодых людей на фоне наркомании и алкоголизма, что также накладывает свой отпечаток на течение патологических процессов [3, 4, 9, 10].

В современных условиях негативного патоморфоза большое значение имеет проблема построения диагноза при туберкулезе, ВИЧ-инфекции и при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез [2, 7, 8].

Нижеприведенные положения основаны на многолетнем опыте авторов и большом клинико-патологоанатомическом материале. В работе Vuchkov A., Yamashita S., Dorosevich A. [10] проведено сравнительное исследование опубликованных в литературе наблюдений аутопсий при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез и показано, что наша серия [1] из 264 случаев ВИЧ, включая 227 случаев ко-инфекции ВИЧ/

туберкулез, на период 2011года была максимальной. В настоящее время число летальных случаев ВИЧ-инфекции, находящихся в архиве ЦПАО СО ПТД, превышает 400, в том числе ко-инфекция ВИЧ/туберкулез составляет уже более 300 секционных наблюдений.

Для того чтобы стали понятны основные принципы формулировки диагноза при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез, сначала необходимо осветить предлагаемые подходы к построению диагноза при туберкулезе и ВИЧ-инфекции, в случаях, когда эти заболевания не сочетаются.

Принципы построения диагноза при туберкулезе отражены во многих руководствах прошлых лет, и основные положения в настоящее время сохраняют свое значение. Необходимо при этом отметить лишь некоторые особенности современного периода, связанные в первую очередь с негативным патоморфозом туберкулеза [1, 2, 5, 7, 8].

При построении диагноза в случае смерти больного туберкулезом необходимо использовать клиническую классификацию туберкулеза [11], которая основана на патологоанатомической классификации и не противоречит МКБ-10. Следует подчеркнуть, что только распространенные и/или прогрессирующие формы туберкулеза могут рассматриваться как основное заболевание и являться основной причиной смерти больного. При этом такие ограниченные и нередко малоактивные формы туберкулеза как очаговый туберкулез, туберкулома, инфильтративный туберкулез легких не могут явиться причиной смерти и, следовательно, не могут выступать в качестве основного заболевания даже в структуре комбинированного заболевания. Исключением являются крайне редкие случаи, когда инфильтративный туберкулез или ограниченный кавернозный туберкулез легких осложняется массивным легочным кровотечением.

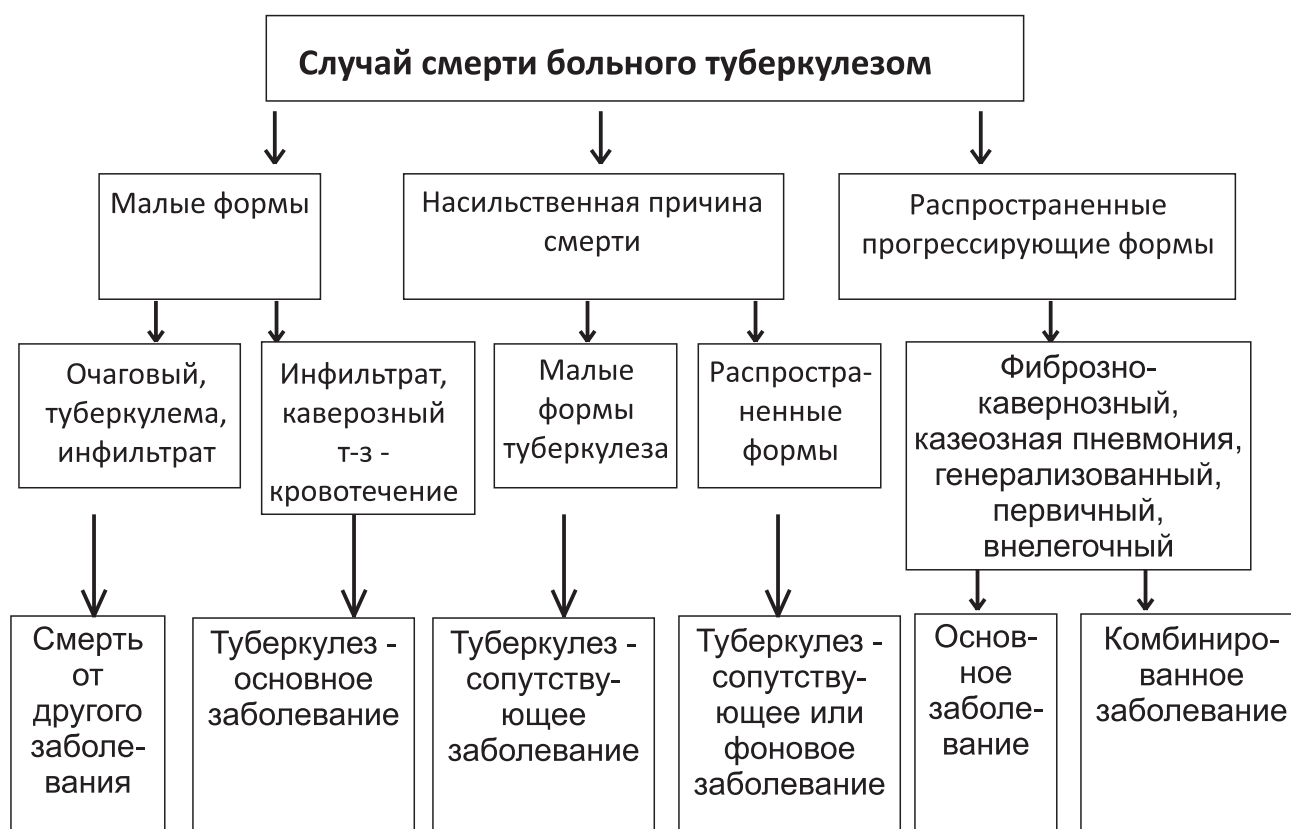


Рисунок 1. Алгоритм построения диагноза при туберкулезе

Туберкулез в диагнозе, в зависимости от его влияния на основную причину смерти больного, может быть основным заболеванием, сопутствующим заболеванием и входить в состав комбинированного основного заболевания. Кроме того, структура диагноза и основные осложнения несколько отличаются при намного чаще встречающемся туберкулезе легких у взрослых, к которому относятся

преимущественно вторичные формы туберкулеза, при туберкулезе у детей (первичный туберкулез) и при внелегочном туберкулезе (рисунок 1).

Структура диагноза при ВИЧ-инфекции имеет существенные особенности, что обусловлено, прежде всего, патогенезом заболевания. В терминальной стадии ВИЧ-инфекции (СПИД) у больного нередко выявляется такой разнообразный «букет»

нозологических форм, что правильно сформулировать диагноз оказывается довольно сложно (рисунок 2).

В зависимости от стадии развития заболевания ВИЧ-инфекция в диагнозе может быть в качестве

носительства, когда имеется только положительный лабораторный тест, а других объективных данных и признаков заболевания выявить не удалось.

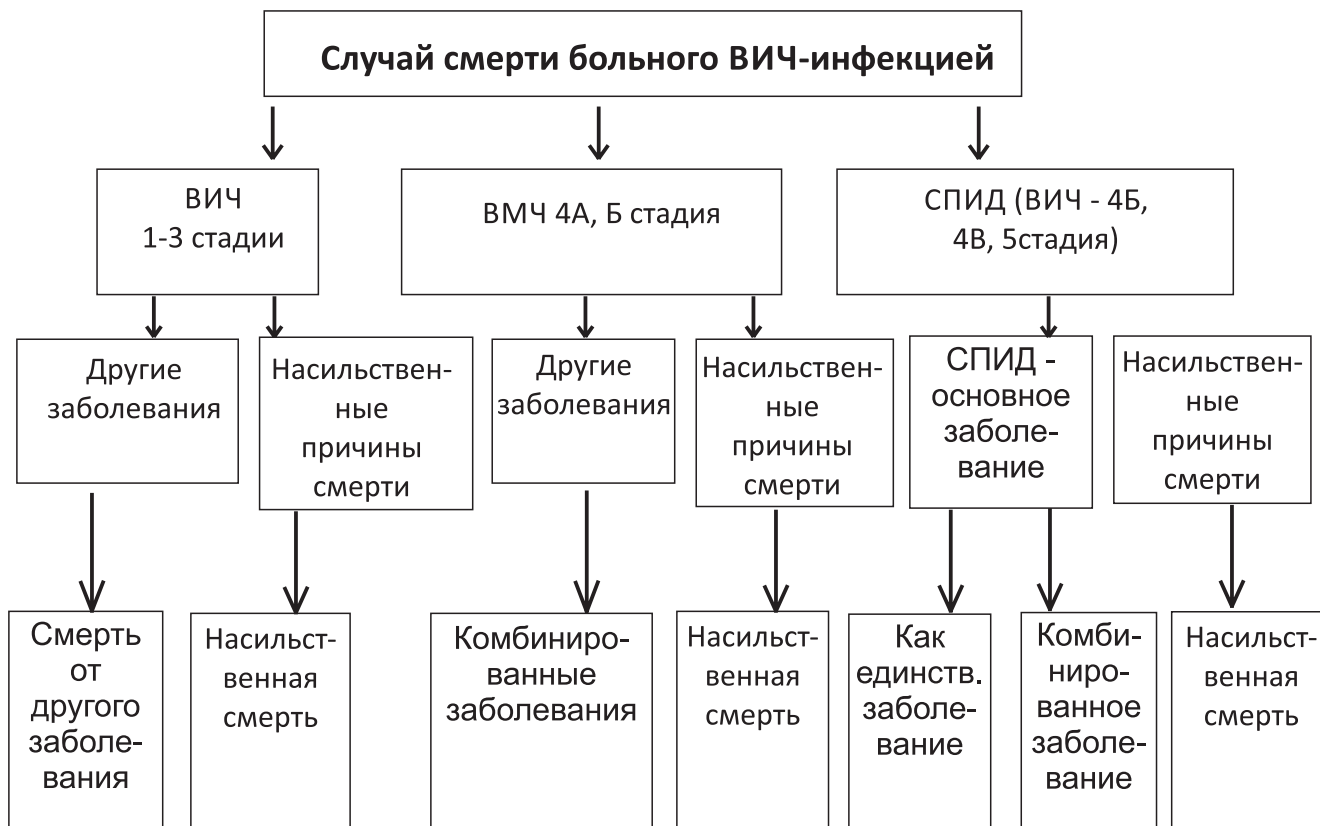


Рисунок 2. Алгоритм построение диагноза при ВИЧ/СПИД

В качестве сопутствующего заболевания ВИЧ-инфекция обычно выступает, когда заболевание находится на 1-3 стадии (по классификации В.В. Покровского). При этом из проявлений заболевания наблюдаются обычно только персистирующая лимфаденопатия и поверхностные микозы, а количество $CD4+TLX > 500$ клеток. В этих случаях основная причина смерти больного не связана с ВИЧ-инфекцией.

ВИЧ-инфекция становится основным заболеванием только в случаях, когда иммунодефицит уже существенно выражен, т.е. имеется картина 4в, 5 стадии (СПИД), при этом количество $CD4+TLX < 200$ клеток. Важно подчеркнуть, что больные ВИЧ-инфекцией, достигнув терминальной стадии заболевания, умирают в подавляющем большинстве случаев от других, так называемых «вторичных заболеваний». При этом создается сложная ситуация для формулировки диагноза, так как эти заболевания, учитывая нозологический принцип, не могут рассматриваться в качестве осложнений ВИЧ-инфекции. Ибо, одно заболевание (нозологическая единица) не может быть осложнением другого заболевания. С другой стороны,

все возможные формулировки с использованием различных вариантов комбинированного основного заболевания в этих случаях также не подходят. Так, нельзя в этой ситуации рассматривать ВИЧ-инфекцию в качестве фонового заболевания, так как тогда больные вообще не будут умирать от ВИЧ-инфекции. В МКБ-10 эта проблема решается с использованием словосочетания «ВИЧ-инфекция, проявляющаяся ...», например, микобактериальными инфекциями (B20.0) и пр. Конечно, это не очень четкая формулировка, особенно для России, где уже много лет принята строгая структура диагноза.

Предлагаемая схема диагноза предполагает, что при ВИЧ-инфекции в развернутых стадиях заболевания, включая терминальные (собственно СПИД), все выявленные ВИЧ-ассоциированные заболевания включаются в рубрику «вторичные заболевания». При этом данная рубрика входит в состав «основного заболевания», что не противоречит рекомендациям МКБ-10 и требованиям к структуре диагноза, принятым в отечественном учении о диагнозе.

Таким образом, структура диагноза при ВИЧ-инфекции, когда она является основным заболеванием,

имеет следующие разделы:

Основное заболевание: ВИЧ-инфекция в стадии 4в или 5 (СПИД): дата выявления, количество CD4TLX (<200 клеток), признаки иммунодефицита – атрофия лимфоидной ткани лимфатических узлов и селезенки.

Вторичные заболевания: (например) пневмоцистная пневмония (распространенность, локализация), кандидоз пищевода, саркома Капоши и пр.

Осложнения: кахексия, легочное кровотечение и пр.

Фоновые и/или сопутствующие заболевания: хроническая инъекционная наркомания, алкоголизм и пр.

По нашим данным до 70% умерших больных ВИЧ-инфекцией имеют в анамнезе данные о хронической интравенозной наркомании. Однако эти сведения редко имеют документальное подтверждение. Поляризационная микроскопия показала, что при интравенозной наркомании в интерстиции и сосудах лёгких, печени, а также в пульпе селезенки, определяются анизотропные тальк-содержащие кристаллы, которые являются «метками» героиновой инъекционной наркомании и которые необходимо дифференцировать с ингалированными пылевыми частицами [1].

Макроскопическая диагностика у секционного стола большинства вторичных заболеваний при ВИЧ-

инфекции весьма сложна, особенно, учитывая их обычную множественность. Поэтому в большинстве случаев следует рекомендовать формулировать окончательный патологоанатомический (судебно-медицинский) диагноз после проведения тщательного гистологического исследования.

Определенные затруднения могут возникать при сличении посмертного клинического и патологоанатомического (судебно-медицинского) диагнозов в случаях смерти больных ВИЧ-инфекцией. Поскольку, как мы уже отмечали, рубрика «вторичные заболевания» включена в рубрику «основное заболевание», возникает вопрос о порядке сличения вторичных заболеваний. Допустим, при правильной диагностике ВИЧ-инфекции и стадии заболевания, клинически не диагностировано одно из нескольких вторичных заболеваний, которые имели место в данном конкретном случае. Следует ли считать такой случай расхождением по 2 группе (по основному заболеванию)? Для решения этого вопроса целесообразно ввести понятие «ведущего вторичного заболевания», под которым следует понимать вторичное заболевание, сыгравшее основную роль в танатогенезе. При ошибке в диагностике этого заболевания случай следует рассматривать как расхождение по 2 группе.

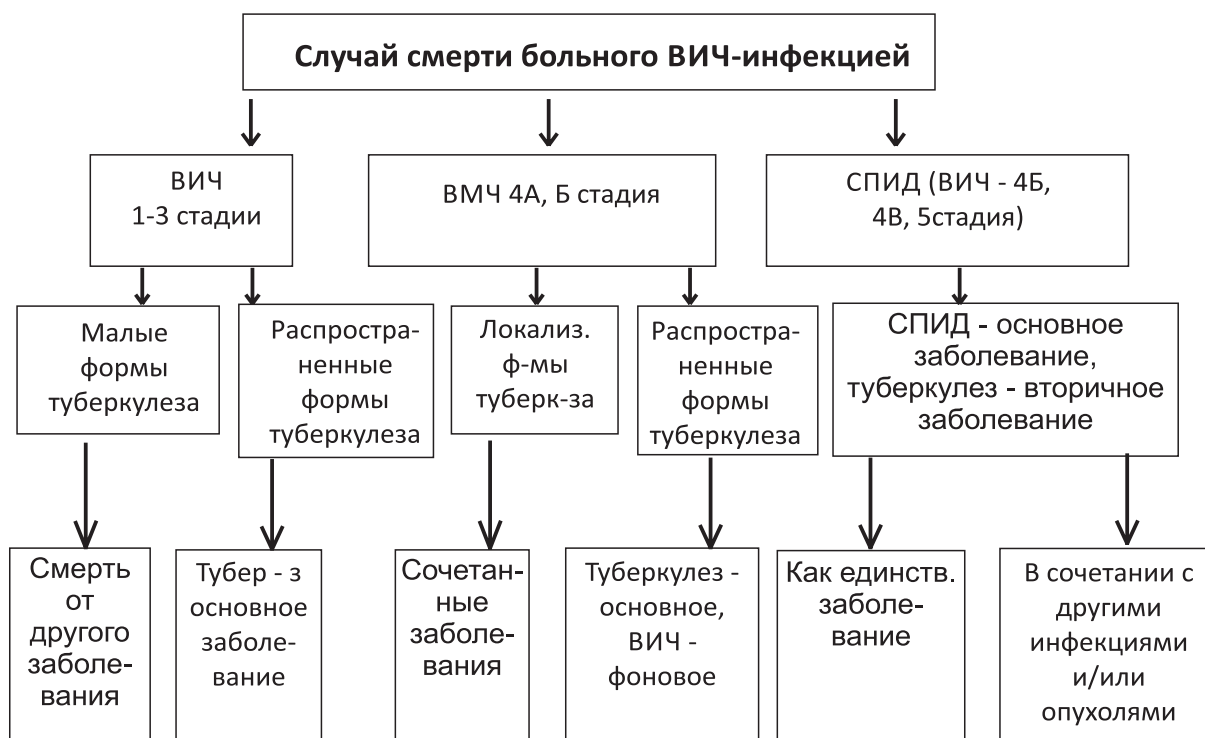


Рисунок 3. Алгоритм построения диагноза при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез

Конкретные примеры формулировки диагнозов и заполнения медицинского свидетельства о смерти мы не приводим во всех вариантах в данной статье, полагая, что это есть предмет для более объемного текста. Приведем лишь три варианта. При правильно составленном диагнозе заполнение свидетельства о смерти не представляет существенных трудностей и должно основываться на рубриках, имеющих в МКБ-10. При заполнении свидетельства о смерти в подавляющем большинстве случаев используются рубрики раздела «Болезнь, вызванная ВИЧ». При этом следует учитывать закон о сохранении врачебной тайны в приложении его к ВИЧ-инфекции, и мы полагаем целесообразным не указывать в письменной форме диагноз ВИЧ-инфекции в документе, выдаваемом родственникам и близким умершего. В свидетельстве указывается ведущее вторичное заболевание (сыграло основную роль в танатогенезе), а в шифре приводится соответствующая рубрика МКБ-10, относящаяся к ВИЧ-инфекции.

При сочетании ВИЧ-инфекции и туберкулеза структура диагноза зависит от стадии ВИЧ-инфекции и формы туберкулеза. Здесь следует рассмотреть несколько вариантов, которые представлены в виде алгоритма на рисунке 3.

ВИЧ-инфекция в 1-3 стадии (количество CD4+TLX>400 клеток) не может быть причиной смерти больного и основным заболеванием. В этих случаях при распространенных и/или прогрессирующих формах туберкулеза – туберкулез основное заболевание, ВИЧ-инфекция – сопутствующее или фоновое заболевание. Если туберкулез представлен ограниченными формами – смерть больного наступила от другого заболевания или является насильственной.

При ВИЧ-инфекции в стадии 4в, 5 (собственно СПИД) туберкулез независимо от формы является вторичным заболеванием. Чаще при этом выявляются генерализованные формы, и туберкулез становится первым, а в ряде случаев, единственным вторичным заболеванием, приведшим больного к смерти. Генерализация туберкулезной инфекции в терминальной стадии ВИЧ-инфекции протекает чрезвычайно тяжело и сопровождается лимфо-гематогенным прогрессированием с поражением легких, различных групп лимфатических узлов, печени, селезенки, других внутренних органов, включая ЦНС, с развитием распространенных форм туберкулезного менингоэнцефалита. В этих случаях мы рекомендуем использовать в диагнозе термин «генерализованный

туберкулез», так как морфологическая картина при таких поражениях не укладывается в рамки классических форм гематогенно-диссеминированного туберкулеза. Термин «генерализованный туберкулез» требует дальнейшего уточнения и по нашему мнению соответствует понятию «туберкулезный сепсис».

При ограниченных формах туберкулеза в качестве «ведущего вторичного заболевания» могут выступать другие ВИЧ-ассоциированные инфекционные заболевания и опухоли.

Заключение

В современных условиях в России наблюдается негативная фаза патоморфоза туберкулеза, которая вступила во вторую стадию, характеризующуюся стабилизацией и даже снижением основных эпидемиологических показателей, что происходит наряду с увеличением доли лекарственно устойчивых форм заболевания и дальнейшим развитием эпидемии ВИЧ-инфекции, наркомании и алкоголизма. В этой ситуации формулировка диагноза при ВИЧ-инфекции и туберкулезе, а также при их сочетании, является весьма непростой задачей и требует достоверной диагностики стадии ВИЧ-инфекции, формы и распространенности туберкулезного процесса, выявления ВИЧ-ассоциированных заболеваний нетуберкулезной природы. В построении диагноза в этих случаях помогает знание вышеизложенных принципов (алгоритмов) построения диагноза.

Список литературы

1. Бердников Р.Б., Гринберг Л.М., Сорокина Н.Д. и соавт. // ВИЧ-инфекция и туберкулез по данным патологоанатомических вскрытий.- Уральский медицинский журнал.-2011.-№1.- С.67-72.
2. Гринберг Л.М., Бердников Р.Б.// Структура диагноза при туберкулезе, ВИЧ-инфекции и при их сочетании. – Уральский медицинский журнал.- 2012.- №13.- С.73-76.
3. 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.
4. Цинзерлинг В.А., Комарова Д.В., Рахманова А.Г. и соавт. //Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфоз ВИЧ-инфекции.- Архив патологии.-2010.-№2.- С.26-30.
5. Гринберг Л.М., Шулуто М.Л., Казак Т.И. Отрицательные тенденции патоморфоза туберкулеза современного периода// Пульмонология

(специальный выпуск): Труды V национального конгресса по пульмонологии.- Москва.- 1995.-N 695.

6. Гринберг Л.М., Баранова Е.Ю., Кондрашов Д.Л. Актуальные вопросы патологии и патоморфоза микобактериальных инфекций// Уральский медицинский журнал. Спец. выпуск.- 2005.- С.44-48

7. Патологоанатомическая диагностика основных форм туберкулеза (по данным секционных исследований). Методические рекомендации/под ред. В.В. Ерохина.- Москва, 2008.- 78 с.

8. Зайратьянц О.В, Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов.- М.,2008.- 420с.

9. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р. Патологоанатомическая диагностика ВИЧ-ассоциированных инфекций. Методические рекомендации//М, 2012.-80с.

10. Bychkov A, Yamashita S, Dorosevich A. Pathology of HIV/AIDS: Lessons from Autopsy Series HIV and AIDS. In: Dumais N., ed. HIV and AIDS - Updates on Biology, Immunology, Epidemiology and Treatment Strategies. 2011: 373-392

11. Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 г №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Приложение 2 «Инструкции по применению клинической классификации туберкулеза»