

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE SMALL INTESTINE IN PATIENTS WITH CO-INFECTION HIV/PULMONARY TUBERCULOSIS

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Pidverbetska O.V. / Підвербецька О.В.

Вищий державний навчальний заклад України

«Буковинський державний медичний університет»

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovynian State Medical University"

Анотація. У статті наведено результати морфологічного дослідження стінки тонкої кишки при ВІЛ-асоційованому туберкульозі легень у порівнянні із випадками туберкульозу легень без супутньої ВІЛ-інфекції та групою контролю (особи без ознак туберкульозу та ВІЛ-інфекції).

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, туберкульоз, морфологія, кишечник

Вступ

Ряд досліджень свідчить про те, що у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз (ВІЛ/ТБ) доволі часто спостерігається синдром мальабсорбції (СМ) [5]. Окремі автори стверджують, що у ВІЛ-позитивних осіб порушення всмоктування зустрічається до 70% випадків [3]. У своїх дослідженнях Јого Vento та ін. продемонстрували, що при ко-інфекції може спостерігатись порушення всмоктування кількох протитуберкульозних препаратів (ПТП) одночасно при повній відсутності клініки мальабсорбції [4, 5]. За даними досліджень ВІЛ-інфекція та глибокий імунодефіцит є вагомими чинниками ризику розвитку СМ [5].

В основі патогенезу СМ при ВІЛ-інфекції може лежати прямий цитотоксичний вплив ВІЛ на ентероцити тонкої кишки (ТК) та спричинене вірусом порушення їх нормальної диференціації [2]. Вірус імунодефіциту містить протеїн Tat, який інгібує поглинання ентероцитами глюкози, зменшуючи таким чином субстрат для енергетичного запасу, а білок gp120 спричиняє зростання кальцію в ентероцитах, що призводить до деполімеризації тубуліну та зниження спроможності ентероцитів підтримувати іонний баланс [2], внаслідок чого порушується проникність слизової оболонки. Окрім того, ВІЛ стає причиною активації локального імунітету у вигляді зростання концентрації прозапальних цитокінів у власній пластинці ТК, що корелює з вірусним навантаженням ВІЛ [2]. ВІЛ-опосередкована втрата Th-17 з лімфоїдної тканини шлунково-кишкового тракту порушує захист слизової оболонки та її цілісність через порушення усіх процесів, у яких дані клітини беруть участь: процеси регенерації, стимуляція синтезу муцину та індукція синтезу компонентів щільних контактів [1]. Дані патогенетичні моменти можуть пояснити розвиток порушення всмоктування при ВІЛ/ТБ.

Однак на сьогодні практично немає інформації щодо морфологічних змін слизової оболонки ТК при ВІЛ/ТБ, які могли б слугувати субстратом для СМ.

Мета

Встановити особливості морфологічних змін слизової оболонки тонкої кишки при ко-інфекції ВІЛ/ТБ.

Матеріали та методи

Проведено проспективне патоморфологічне дослідження осіб із різними причинами смерті, у яких в заключному клінічному та патологоанатомічному діагнозах в якості основного захворювання було встановлено ТБ легень. На основі ВІЛ-статусу було сформовано групи: група 1 – 23 випадки чутливого ТБ легень без ВІЛ-інфекції, група 2 – 24 випадки ко-інфекції ВІЛ/ТБ. Окрім того, було сформовано контрольну групу із 20 осіб без патології ШКТ та морфологічних ознак туберкульозної інфекції.

З метою об'єктивізації кількісних досліджень проводили комп'ютерну морфометрію об'єктів у гістологічних та гістохімічних препаратах. Для цього спочатку отримували цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів за допомогою цифрового фотоапарата Olympus C740UZ при використанні різних об'єктивів мікроскопа залежно від мети аналізу. Морфометричний аналіз цифрових копій зображення проводили в 10 полях зору з використанням ліцензійної копії комп'ютерної програми ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W.Rasband, National Institute of Health, USA, 2015).

При проведенні мікроморфометричного дослідження тонкої кишки визначали: товщину слизової оболонки, мкм; висоту ворсинок (від основи до верхівки), мкм; ширину ворсинок, мкм; глибину крипт, мкм; питому площу сполучної тканини, %; відстань від базальної мембрани епітеліоцитів до стінки капіляра, мкм; обраховували співвідношення висоти ворсинок до глибини крипт.

Результати дослідження.

Мікроскопічне дослідження дозволило встановити наявність атрофічних та склеротичних змін в стінці ТК у всіх групах хворих на ТБ легень. Атрофічні зміни полягали у стоншенні слизової оболонки, зміні форм та розмірів ворсин, зменшення їх густини, ніж в групі порівняння. Глибина крипт не відрізнялась від нормальної. Епітелій був високим призматичним. Епітеліоцити були неоднорідним, містили вакуолі в цитоплазмі та на окремих ділянках були відокремлені від власної пластинки.

У ряді випадків спостерігалися ознаки регенерації епітелію, що зберігся, а саме - збільшення ядер та поява мітозів. Нами був виявлений склероз власної пластинки слизової оболонки, осередкове заміщення власної пластинки і ділянок м'язового шару фіброзною тканиною.

Базальна мембрана епітелію на окремих ділянках потовщена та розшарована.

У групі 2 у всіх випадках головними морфологічними ознаками ураження поряд з вираженими атрофічними та склеротичними змінами були значне зменшення кількості плазматичних клітин та скупчення лімфоцитів у вигляді лімфоїдних фолікулів у власній пластинці слизової оболонки. Фолікули були великими з вираженими світлими центрами та широкою крайовою зоною або мали вигляд агрегатів лімфоїдних клітин, без виражених гермінативних центрів.

Подібна динаміка знайшла своє відображення у змінах морфометричних показників стану слизової тонкого кишечника (таблиця 1).

Установлено, що у хворих на чутливий ВІЛ-негативний ТБ мікроморфометричні показники тканини достовірно не відрізнялись від

показників групи порівняння ($p > 0,05$). Натомість у хворих на ВІЛ/ТБ виявлено наступні зміни: достовірне зменшення товщини слизової оболонки ($p < 0,05$) з одночасним зменшенням середньої висоти та ширини ворсинок відповідно у 1,5 рази порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Глибина крипт у групах достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$), при цьому співвідношення висоти ворсинок до глибини крипт було вірогідно нижче у 2 групі ($p < 0,05$). Подібні зміни свідчать про атрофічні процеси у слизовій оболонці ТК хворих на ВІЛ/ТБ. Потрібно зазначити, що фактично зменшувалась не вся товщина слизової оболонки, а тільки її всмоктувальна поверхня за рахунок атрофії ворсинок.

Таблиця 1

Морфометрична характеристика тканини тонкого кишечника хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз ($X \pm Sx$)

Показники	Група порівняння (n=20)	Група 1 (n=23)	Група 2 (n=24)
Товщина слизової оболонки, мкм	767,8±15,19	751,8±12,44	489,6±13,12*
Висота ворсинок, мкм	482,9±21,66	475,7±19,07	319,6±12,71*
Ширина ворсинок, мкм	145,6±8,41	139,1±5,18	95,6±4,39*
Глибина крипт, мкм	123,1±2,01	124,2±3,92	120,4±2,92
Співвідношення висоти ворсинок до глибини крипт	3,92±0,013	3,83±0,024	2,65±0,002*
Питома площа сполучної тканини, %	11,9±1,12	12,3±1,32	35,2±2,18*
Відстань від базальної мембрани епітеліоцитів до стінки капіляра, мкм	8,4±0,41	8,6±0,63	18,9±0,94*

Примітка: *Достовірно в порівнянні з групою порівняння при $p < 0,05$.

Виявлені зміни були значно більш вираженими у хворих з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ порівняно із хворими на ТБ без ВІЛ-інфекції. У хворих на ВІЛ/ТБ вірогідно збільшувалась площа сполучної тканини, колагенові волокна дифузно пронизували слизову оболонку ТК та мали більш грубу структуру. Показник відносної площі сполучної тканини складав 12,3±1,32 % у групі хворих на ТБ без ВІЛ-інфекції та 35,2±2,518 % при ко-інфекції ($p < 0,05$), що вказує на виражене склерозування стінки ТК. За рахунок вираженої колагенізації слизової оболонки ТК відстань між базальною мембраною епітеліоцитів та стінкою капіляра достовірно збільшилась при ВІЛ/ТБ порівняно із групою контролю та ВІЛ-негативними хворими ($p < 0,05$), що, цілком імовірно, може призводити до порушення всмоктування.

Висновки

У хворих на ВІЛ/ТБ були виявлені наступні морфологічні зміни стінки ТК: виражена атрофія ворсинок слизової оболонки, збільшення питомої площі сполучної тканини та збільшення відстані від базальної мембрани епітеліоцитів до стінки капіляра, що призводить до зменшення всмоктувальної поверхні та може бути причиною порушення активності процесу всмоктування.

Література:

1. Brenchley J.M. HIV infection and the gastrointestinal immune system / J.M. Brenchley, D.C. Douek // *Mucosal Immunol.* – 2008. – № 1 (1). – P. 23-30.
2. Downs J.H. The gastrointestinal tract and HIV pathogenesis / J.H. Downs // *S Afr J Clin Nutr.* – 2010. – № 23 (1). – P. 65-68.
3. Intestinal Barrier Function and Serum Concentrations of Rifampin, Isoniazid and Pyrazinamide in Patients with Pulmonary Tuberculosis / Mônica C. Façanha, Argina M.B. Gondim, Valéria G.F. Pinheiro [et al.] // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* – 2009. – № 13 (3). – P. 210-217.
4. Malabsorption of antimycobacterial drugs as a cause of treatment failure in tuberculosis / Joro Bento, Raquel Duarte, Maria Ceu Brito [et al.] // *BMJ Case Reports.* – 2010. – doi:10.1136/bcr.12.2009.2554.
5. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis / Prema Gurumurthy, Geetha Ramachandran, A.K. Hemanth Kumar [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2004. – № 38. – P. 280-283.

Abstract. *The article presents the results of morphological examination of the small intestine wall in patients with HIV-associated pulmonary tuberculosis in comparison with cases of pulmonary tuberculosis without concomitant HIV-infection and the control group (persons without signs of tuberculosis and HIV-infection).*

Key words: *HIV-infection, tuberculosis, morphology, intestinet*