



И.В. Лискина<sup>1</sup>, Л.М. Загаба<sup>1</sup>, О.Д. Николаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последидипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

## Патология легких и причины смерти среди госпитализированных взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией: патологоанатомический анализ

**Цель работы** — проанализировать истории болезни, данные клинико-лабораторных исследований и материалы аутопсий умерших в стационаре ВИЧ-инфицированных взрослых, оценить уровень совпадений и несоответствия клинического и патологоанатомического диагнозов.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование летальных исходов в клинике Национального института фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины с верифицированным диагнозом ВИЧ-инфекции за 5-летний период. Всего за указанный период умерло 157 лиц, из них 20 (12,7%) с ВИЧ-инфекцией. Проанализирован ряд клинико-анамнестических данных и лабораторные показатели, приведенные в истории болезни пациентов, а также результаты макроскопического и микроскопического исследования при аутопсии согласно протоколам вскрытий. Выполнено сопоставление заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов. Установлена основная причина смерти в каждом случае. Учитывали стадию ВИЧ-инфекции на момент госпитализации пациентов и время ее выявления.

**Результаты и обсуждение.** Среди всех умерших пациентов с ВИЧ-инфекцией наиболее частым диагнозом основного вторичного заболевания была пневмоцистная пневмония — 12 (60,0) % случаев, причем она достаточно часто (10 случаев (83,3%)) сочеталась с другими инфекциями — грибковой, прижизненно не идентифицированной (2 случая), цитомегаловирусной инфекцией (4), микобактериозом (1), аспергиллезом (2), генерализованным туберкулезом (1). Только в 2 случаях без аутопсии был установлен диагноз пневмоцистной пневмонии без указания других значимых патологий легких. В остальных случаях диагностированы микобактериальная инфекция (5 случаев (25,0%)), в том числе по 2 случая верифицированного туберкулеза, криптококковой инфекции, инвазивного аспергиллеза, гепатита С и грибковой инфекции без лабораторной верификации конкретного инфекта. Летальный исход произошел на стадии СПИДа при уровне CD4<sup>+</sup>-клеток < 250 кл./мкл. Количество случаев несоответствия заключительного клинического и патологоанатомического диагноза по результатам аутопсии составило 6 (54,5%) из 11. В 5 случаях из 6 это было связано с развитием грибковой/микобактериальной инфекции. Практически у всех умерших больных было значительное количество как фоновых заболеваний, так и сопутствующей патологии, что весьма затрудняло их своевременную прижизненную диагностику.

**Выводы.** Патологоанатомический анализ летальных исходов у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией в высокоспециализированном стационаре показал, что в 70 % случаев имела место сочетанная или конкурирующая патология как основная причина смерти. В настоящее время удельный вес туберкулезного поражения как основного смертельного заболевания уменьшился, а возросло количество грибковых инфекций. Для дифференциальной диагностики поражений легких при ВИЧ-ассоциированных заболеваниях необходимо использовать широкий спектр современных методов исследования биологического материала для выявления одного или нескольких этиологических агентов и адекватной оценки активности воспалительных изменений, вызванных разными возбудителями.

### Ключевые слова

ВИЧ-инфекция, аутопсия, патология легких, сочетанные инфекции.

**В**ИЧ-инфекция по-прежнему остается актуальной проблемой для всего мирового сообщества [7]. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) стал причиной 35 млн смертей. В 2016 г. зарегистрировано почти 2 млн случаев инфекции [18]. ВИЧ-инфекция разрушает иммунную систему, что провоцирует у инфицированных лиц высокий риск развития вторичных инфекций и злокачественных новообразований. Использование антиретровирусной терапии способствовало превращению СПИДа из смертного приговора в хроническое управляемое заболевание, тогда как причины смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов становятся более разнообразными [26].

По оценкам экспертов, с 2014 г. эпидемиологическая ситуация в Украине стремительно ухудшается. Один из основных индикаторов, по которым отслеживают развитие эпидемии, — количество новых случаев ВИЧ-инфекции. За 2017 г. этот показатель вырос на 6,6% по сравнению с 2016 г., что соответствует динамике эпидемии примерно 10 лет назад.

Украина сохраняет лидерство в Европе по масштабам распространения ВИЧ-инфекции. По оценкам экспертов UNAIDS, в нашей стране с ВИЧ-инфекцией живут около 240 тыс. лиц, и только каждый второй знает о своем диагнозе. По состоянию на 1 мая 2018 г., на учете в Украине состояло 143 766 ВИЧ-позитивных пациентов [14].

С каждым годом увеличивается количество пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции с развитием вторичных заболеваний, требующих интенсивной стационарной медицинской помощи. Именно вторичные заболевания являются основной причиной летального исхода у больных на стадии СПИДа. Оппортунистические инфекции продолжают оставаться проблемой по нескольким причинам: пациенты, не зная об инфицировании, обращаются за медицинской помощью поздно, когда индикатором болезни уже становятся вторичные заболевания; некоторые пациенты отказываются от антиретровирусной терапии из-за психосоциологических или экономических факторов; некоторые пациенты не имеют приверженности к терапии. Полиморфизм клинических проявлений, полиорганность поражений, характерные для ВИЧ-инфекции, сочетание вторичных заболеваний, особенности их клинических проявлений на фоне выраженной иммуносупрессии существенно затрудняют своевременную диагностику этих инфекций, что является причиной неадекватного лечения и часто приводит к летальному исходу [7].

Иммуносупрессия у ВИЧ-инфицированных больных сопровождается активацией инфекций

с развитием вторичных ВИЧ-ассоциированных заболеваний с преимущественным поражением легких (до 80%). Их доля в структуре вторичных заболеваний в России достигает 89%. Среди ВИЧ-ассоциированных инфекций лидирует туберкулез (20,0—53,9%) [15]. Кроме того, все чаще клинически регистрируют сочетанное течение нескольких оппортунистических инфекций (от 8,0 до 28,7% случаев), а их клиническая диагностика обычно крайне затруднена. Данные о посмертном выявлении сочетанных инфекций у лиц с иммуносупрессией и особенностях их морфологического выявления немногочисленны [5].

Известно, что группу заболеваний системы органов дыхания составляют разные по происхождению и клинической картине патологические процессы, являющиеся в большинстве случаев непосредственной причиной смерти больных с ВИЧ-инфекцией. Частота данной патологии среди госпитализированных больных составляет более 60%. Как уже упоминалось, наиболее часто из вторичных заболеваний органов дыхания встречается туберкулез (до 66,5%), который может возникнуть на любой стадии ВИЧ-инфекции и при любом количестве CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. За последние 15 лет количество больных активным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, возросло в 50 раз, а частота инфицирования микобактериями туберкулеза органов дыхания среди пациентов с ко-инфекцией составила 90% [4, 20, 21]. У 58% больных с наличием сочетанной патологии ведущей причиной смерти явился туберкулез, а смертность от туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных более чем в 10 раз превышает аналогичный показатель среди всего населения [8]. Пневмоцистная, цитомегаловирусная пневмония и пневмонии другой этиологии встречаются значительно реже (до 7,1%) [6, 8—11]. Однако нередко причины летального исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией остаются неизвестными, что свидетельствует о низком уровне диагностики этой группы инфекций, частично обусловленном несовершенством лабораторной базы, а частично — недостаточным знанием врачами особенностей течения поражений легких у больных ВИЧ-инфекцией [3, 12, 13].

Этиологический спектр и тяжесть поражения нижних дыхательных путей у больных с ВИЧ-инфекцией, как правило, зависит от количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови. При количестве CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови более 500 кл./мкл чаще всего встречаются бактериальные бронхиты и пневмонии, от 500 до 200 кл./мкл — бактериальная пневмония и туберкулез легких, менее 200 кл./мкл — цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, пневмоцистоз, токсоплазмоз [1, 2]. Эти

данные свидетельствуют о необходимости продолжения как клинических, так и патологоанатомических исследований легочной патологии вторичного характера у ВИЧ-инфицированных пациентов с целью улучшения своевременной диагностики и предотвращения неблагоприятных исходов заболевания.

**Цель работы** — проанализировать истории болезни, данные клинико-лабораторных исследований и материалы аутопсий умерших в стационаре ВИЧ-инфицированных взрослых, оценить уровень совпадений и несоответствия клинического и патологоанатомического диагнозов.

### Материалы и методы

За 5-летний период (с 2014 по 2018 гг.) в клинике ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины» умерло 157 больных. Выполнено 93 аутопсии. Среди умерших было 20 (12,7%) пациентов с ВИЧ-инфекцией. Аутопсии были проведены в 11 (55,0%) случаях. Центральная нервная система не исследована в 7 (63,6%) случаях (в связи с отсутствием прижизненной клинической симптоматики). Проанализированы некоторые клинико-анамнестические данные и лабораторные показатели, приведенные в истории болезни пациентов. Кроме того, учитывали степень иммуносупрессии на момент госпитализации пациентов и время ее выявления. Длительность пребывания в стационаре составляла от 8 ч до 341 дня, в среднем —  $(40,55 \pm 17,46)$  дня.

Проведен макроскопический и микроскопический ретроспективный анализ материалов аутопсии по протоколам вскрытий, сопоставлены заключительный клинический и патологоанатомический диагнозы, установлены основная и непосредственная причины смерти в каждом случае.

Гистологическое исследование органов и тканей включало рутинную окраску гистопрепаратов гематоксилином и эозином, при необходимости использовали специфическую гистохимическую окраску некоторых пораженных тканей, в частности, проводили окрашивание по Циль—Нильсену на выявление кислотоустойчивых бактерий, ШИК-реакцию, окраску по Гомори—Грокоту для идентификации грибковых инфекций.

### Результаты и обсуждение

Среди умерших пациентов с ВИЧ-инфекцией наиболее частым диагнозом основного вторичного заболевания была пневмоцистная пневмония — 12 (60,0) % случаев, причем в большинстве случаев (10 (83,3%)) она сочеталась с другими инфекциями — грибковой, прижизненно не идентифицированной (2 случая), ЦМВ-инфекцией

(4), микобактериозом (1), аспергиллезом (2), генерализованным туберкулезом (1). В 2 случаях без аутопсии диагностирована только пневмоцистная пневмония (табл. 1). Можно предположить, что именно наличие сочетанной или конкурирующей патологии было причиной безуспешного лечения собственно пневмоцистной пневмонии.

Чаще всего нами выявлено сочетание пневмоцистной пневмонии с ЦМВ-инфекцией. Известно, что ЦМВ является распространенной сапрофитной инфекцией человека. Сообщается, что в разных популяциях инфицированность ЦМВ может составлять от 50 до 90 %.

Особую значимость как патология взрослых ЦМВ-инфекция приобрела после появления и широкого распространения в мире ВИЧ-инфекции. Клинически выраженная генерализованная ЦМВ-инфекция занимает одно из первых мест в структуре оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов. Данная патология встречается у 20—40 % больных СПИДом, не получающих антиретровирусную терапию, и является непосредственной причиной их смерти в 10—20 % случаев [16].

Обязательным условием для реактивации ЦМВ, находящегося в латентном состоянии, а также для интенсивной репликации вируса при первичном или повторном инфицировании, является наличие нарушений в клеточном звене иммунитета, прежде всего уменьшение количества CD4-лимфоцитов-хелперов.

Часто поражение легких, помимо ЦМВ, обусловлено другими возбудителями: РС-вирусом, пневмоцистами, микобактериями, грибами, бактериями. Изменения в легких, связанные с ЦМВ, могут быть предрасполагающим фактором для развития тяжелых пневмоний упомянутой этиологии. При проведении многофакторного анализа причин, повышающих летальность больных туберкулезом, установлена важная роль одновременного поражения легких ЦМВ.

Согласно ранее проведенным исследованиям, частота бактериальных и грибковых пневмоний у больных с ЦМВ-инфекцией достоверно выше по сравнению с пациентами, не имеющими этой вирусной инфекции. Наблюдали случаи сочетанного поражения легких ЦМВ и опухолевым процессом. Это свидетельствует о важной патогенетической роли ЦМВ при тяжелых поражениях легких у иммуносупрессивных больных [17].

Опубликовано много исследований [19, 25], в которых доказана роль ЦМВ-инфекции в развитии многих серьезных, как СПИД-индикаторных, так и других заболеваний, в частности

Таблица 1. Демографические данные пациентов с IV стадией ВИЧ-инфекции, время выявления ВИЧ-инфекции, длительность госпитализации и основное/вторичное заболевание

Возраст, лет	Пол	Время установления диагноза ВИЧ-инфекции (по отношению к госпитализации в клинику)	Количество CD4-клеток в 1 мкл периферической крови	Длительность пребывания в стационаре, сут	Основное вторичное заболевание
60*	Мужчина	При госпитализации	**	19	Конкурирующая патология: пневмоцистная пневмония; грибковая инфекция
41*	Мужчина	—//—	10	34	Сочетанная инфекция: пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусный энцефалит
26*	Женщина	—//—	80	21	Пневмоцистная пневмония
47	Мужчина	—//—	2	43	Сочетанная патология: генерализованные криптококковая и цитомегаловирусная инфекции
43*	Мужчина	—//—	**	5	Сочетанная инфекция: пневмоцистная пневмония; менингоэнцефалит
37*	Мужчина	1 мес	251	7	Микобактериальная инфекция
58	Мужчина	11 лет	360	7,5 ч	Сахарный диабет, 2 тип. Ишемическая болезнь сердца (повторный инфаркт)
33	Мужчина	6 мес	101	91	Генерализованная форма саркомы Капоши
39*	Мужчина	4 мес	77	9	Сочетанная патология: гепатит С; правосторонняя эмпиема плевры
31	Женщина	2 года	13	1	Сочетанная инфекция: пневмоцистная пневмония и генерализованный микобактериоз
44	Мужчина	При госпитализации	81	34	Цирроз печени
32	Мужчина	7 лет	1	5	Сочетанная инфекция: инвазивный бронхолегочный аспергиллез и пневмоцистная пневмония
47*	Мужчина	При госпитализации	**	13	Сочетанная инфекция: пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная и Эпштейна—Барр вирусная инфекции
57	Женщина	—//—	134	53	Сочетанная инфекция: пневмоцистная, аспергиллезная и кандидозная пневмония
27*	Женщина	5 мес	24	48	Конкурирующая патология: микобактериальная инфекция с преимущественным поражением легких; токсоплазмоз головного мозга
52*	Мужчина	При госпитализации	1	30	Пневмоцистная пневмония
55	Мужчина	—//—	**	28	Сочетанная инфекция: пневмоцистная и цитомегаловирусная пневмония
39	Мужчина	9 лет	65	341	Генерализованный милиарный туберкулез
33	Мужчина	При госпитализации	**	1	Конкурирующие заболевания: генерализованные туберкулез и криптококкоз. Пневмоцистная пневмония
64	Женщина	—//—	7	27	Сочетанная инфекция: пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная и респираторно-синцитиальная пневмония

Примечание. \* Аутопсия не проводилась; \*\* данные отсутствуют.

серьезной кардиоваскулярной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Второе место по частоте выявления занимает микобактериальная инфекция. Установлено 5 (25,0%) случаев, в том числе в 2 случаях — верифицированный туберкулез. В остальных случаях прижизненно верифицировать вид микобактерий не удалось по разным причинам.

С одинаковой частотой в качестве основной причины смерти установлены криптококковая

инфекция, инвазивный аспергиллез, гепатит С и грибковая инфекция без лабораторной верификации конкретного инфекта (по 2 случая каждой патологии). В одном из последних подобных исследований [26] проанализировано 954 случая ВИЧ-инфекции в стационаре за 2014–2015 гг. На фоне ВИЧ-инфекции диагностированы: бактериальные пневмонии (25,8%), кандидозная инфекция (18,3%), *Pneumocystis jirovecii*-пневмония (11,9%), туберкулез (11,5%),



инфекционная диарея (9,3%), криптококковая инфекция (7,3%), ЦМВ-инфекция (4,9%), токсоплазмоз (4,6%), гепатит С (4,0%), микобактериоз (2,2%) и *Penicillium marneffei*-инфекция (0,3%). Авторы установили, что наиболее значимыми факторами риска госпитальной смертности были уровень CD4<sup>+</sup> Т-клеток < 100 кл./мкл и отсутствие адекватной антиретровирусной терапии. Кроме того, выяснено, что антибиотикорезистентность разных бактерий встречается достоверно чаще у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Большинство упомянутых заболеваний и факторов риска отмечены и в нашем исследовании. Однако обращает внимание, что диагноз аспергиллезной инфекции редко встречается в публикациях о роли оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных больных [22, 23], хотя хорошо известно, что эта грибковая инфекция широко распространена в природе и, как правило, возникает у человека на фоне иммуносупрессии разной степени и генеза [27]. Сообщается, что хотя изначально *Aspergillus spp.* рассматривали как нетипичный возбудитель при ВИЧ-инфекции, в ряде исследований последних лет показано развитие аспергиллезных респираторных поражений у пациентов на поздних стадиях ВИЧ, особенно инвазивных форм заболевания.

Согласно данным, представленным в табл. 1, практически все пациенты с ВИЧ-инфекцией погибли на стадии СПИДа, с уровнем CD4<sup>+</sup>-клеток в крови < 250 кл./мкл (в 12 случаях — < 100 кл./мкл). В 5 случаях уровень CD4<sup>+</sup>-клеток не был установлен, так как ВИЧ-инфекция была диагностирована только при госпитализации пациентов, на поздних стадиях развития вторичных заболеваний. Обращает внимание, что в 3 (33,3%) из 9 летальных случаев без вскрытия был установлен клинический диагноз только одного ведущего вторичного заболевания. По результатам аутопсии в 8 (72,7%) случаях из 11 были установлены диагнозы конкурирующей/сочетанной вторичной патологии. Эти показатели косвенно свидетельствуют о неполной диагностике всех имеющихся заболеваний у таких пациентов прижизненно. Среди умерших в 14 (70,0%) случаях установлена сочетанная или конкурирующая вторичная патология, бывшая основной причиной летального исхода.

У большинства пациентов длительность госпитализации составила от 1 сут до 1 мес. Максимальный срок пребывания в стационаре (341 день) отмечен только у одного пациента с туберкулезом с расширенной резистентностью к химиопрепаратам на фоне ВИЧ-инфекции. Практически все пациенты, находившиеся в стационаре месяц и более, имели сочетанную ин-

фекцию, что усложняло как прижизненную диагностику, так и своевременное назначение наиболее адекватного лечения.

В табл. 2 на основании материалов аутопсии представлены отдельные выявленные заболевания с указанием органов, пораженных именно этим патологическим процессом, и количество случаев, когда данная нозологическая форма была ведущей причиной смерти больного или же выступала в качестве фоновой патологии. Чаще всего в качестве ведущей причины смерти установлены пневмоцистная пневмония, генерализованный туберкулез, инвазивный аспергиллез и генерализованный криптококкоз (в 9 (81,8%) из 11 случаев аутопсий). Цитомегаловирусная инфекция и ограниченные формы туберкулеза всегда были фоновым патологическим процессом. Также в качестве фоновой патологии часто диагностированы опухолевые процессы. Только в одном случае прогрессирующая генерализованная саркома Капоши была основным заболеванием в танатогенезе у ВИЧ-инфицированного пациента.

Приводим соответствующие показатели по смертельным случаям без вскрытий, полученные из истории болезни (табл. 3).

Проведен анализ частоты совпадений заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов по ведущему оппортунистическому заболеванию с учетом как данных истории болезни, так и результатов аутопсии (табл. 4).

Отмечен значительный удельный вес случаев несоответствия заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов по результатам аутопсии (6 (54,5%) из 11 случаев). В 5 случаях из 6 это было связано с развитием грибковой/микобактериальной инфекции, что свидетельствует о недостаточной информированности и настороженности врачей о высоком риске этих заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно на стадии СПИДа. Кроме того, постановку правильного диагноза крайне затрудняло отсутствие патогномичных признаков в клинической картине при этой патологии, особенно в случаях сочетанных инфекций. Как отмечено в публикации Ю.Р. Зюзи и соавт. (2012), чаще из инфекционных заболеваний выявляют туберкулез и пневмоцистную инфекцию, неспецифические пневмонии [5], тогда как в нашем исследовании в качестве ведущего вторичного заболевания прижизненно не установлены криптококкоз, аспергиллезная инфекция, в одном случае — микобактериоз. В литературе последних лет представлены данные о гораздо более высоком уровне несоответствия прижизненного и посмертного диагнозов у ВИЧ-инфи-

Таблица 2. Характеристика ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний: количество случаев отдельных заболеваний и пораженных органов, их роль в танатогенезе (данные аутопсии, 11 случаев)

Нозология	Вовлеченные органы, их количество	Количество случаев с патологией	Основная причина смерти/ фоновая патология
Пневмоцистная пневмония	Легкие — 7	7	Ведущая причина смерти — 3; фоновая патология — 4
Цитомегаловирусная инфекция	Легкие — 3, надпочечники — 2, желудочно-кишечный тракт — 2	3	Фоновая патология — 3
Генерализованный туберкулез	Легкие — 2, плевра — 1, лимфатические узлы — 2, печень — 2, почки — 2, селезенка — 2, позвоночник — 1, предстательная железа — 1	2	Ведущая причина смерти — 2
Туберкулез, ограниченные формы	Легкие — 1, почки — 1	1	Фоновая патология — 1
Микобактериальная инфекция (микобактериоз)	Легкие — 1, лимфатические узлы — 1, печень — 1, надпочечники — 1, селезенка — 1	1	Ведущая причина смерти — 1
Инвазивный аспергиллез	Ротоглотка — 1, трахея — 1, легкие — 2	2	Ведущая причина смерти — 2
Генерализованный криптококкоз	Легкие — 2, надпочечники — 1, пищевод — 1, кишечник — 1, желудочно-кишечный тракт — 1, головной мозг — 1	2	Ведущая причина смерти — 2
Саркома Капоши	Легкие — 1, селезенка — 1, желудочно-кишечный тракт — 1, кожа — 3	3	Ведущая причина смерти — 1; фоновая патология — 2
Злокачественные опухоли	Желудок — 1	1	Фоновая патология — 1
Доброкачественные опухоли	Головной мозг — 1	1	Фоновая патология — 1
Ишемическая болезнь сердца. Генерализованный атеросклероз	Миокард — 2, аорта — 1, коронарные сосуды — 1	2	Ведущая причина смерти — 1; фоновая патология — 1
Вирусный гепатит	Печень — 3	3	Ведущая причина смерти — 1; фоновая патология — 2

Таблица 3. Характеристика ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний: количество случаев отдельных заболеваний и пораженных органов, их роль в танатогенезе (клинические данные, 9 случаев)

Нозология	Вовлеченные органы, их количество	Количество случаев с патологией	Основная причина смерти/ фоновая патология
Пневмоцистная пневмония	Легкие — 6	6	Ведущая причина смерти — 6
Цитомегаловирусная инфекция	Легкие — 2, головной мозг — 2	2	Ведущая причина смерти — 1; фоновая патология — 1
Туберкулез? (не верифицированный лабораторными методами)	Головной мозг — 3, легкие — 2, лимфатические узлы — 3	3	Ведущая причина смерти — 2; фоновая патология — 1
Саркома Капоши	Кожа — 1	1	Фоновая патология — 1
Вирусный гепатит	Печень — 1	1	Ведущая причина смерти — 1
Микобактериальная инфекция, не уточненная	Легкие — 2, плевра — 1, лимфатические узлы — 1	2	Ведущая причина смерти — 2
Герпес-вирусная инфекция	Легкие — 1	1	Фоновая патология — 1

цированных детей (не менее 90 %), обусловленном как сложностями прижизненной диагностики патологии у детей, так и рядом социально-правовых особенностей страны исследования (Индия) [24].

Среди аутопсий с наличием ВИЧ-инфекции было 3 случая с диагностированным туберкулезным процессом, причем в одном из них при

аутопсии выявлены только остаточные изменения перенесенного в прошлом туберкулеза легких в виде единичных фиброзированных эпителиоидноклеточных гранул. Из анамнеза известно, что больной перенес туберкулезное воспаление более чем за 20 лет до смерти. Относительно небольшой удельный вес туберкулеза органов дыхания среди умерших ВИЧ-инфици-

Таблица 4. Частота совпадений заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов по вторичному заболеванию (основной причине смерти, 11 случаев)

Нозология	Заключительный клинический диагноз			Сопоставление патологоанатомического и клинического диагноза		Всего
	Верифицированный лабораторными исследованиями	Не верифицированный лабораторными исследованиями	Нет данных	Совпадение	Несоответствие	
Пневмоцистная пневмония		3		3		3
Криптококкоз			2		2	2
Генерализованный туберкулез	1	1		2		2
Инвазивный пульмональный аспергиллез			2		2	2
Вирусный гепатит с исходом в цирроз	1			1		1
Микобактериальная инфекция			1		1	1
Саркома Капоши		1		1		1
Ишемическая болезнь сердца			1		1	1

Таблица 5. Характеристика туберкулезного процесса по данным аутопсии

Орган	Количество случаев с поражением	Прижизненный диагноз (способ диагностики)	Патологоанатомический диагноз	Количество совпадений/ несоответствия
Легкие	3	Бактериологический — 1; рентгенологический — 2	Генерализованный туберкулез — 2; ограниченная форма туберкулеза — 1	2/1
Париетальная плевра	1	—	Генерализованный туберкулез — 1	0/1
Лимфатические узлы	2	Рентгенологический — 2	Генерализованный туберкулез — 2; ограниченная форма туберкулеза — 2	2/0
Печень	2	—	Генерализованный туберкулез — 2	0/2
Селезенка	3	—	Генерализованный туберкулез — 2	0/2
Почки	3	—	Генерализованный туберкулез — 2; ограниченная форма туберкулеза — 1	0/3
Позвоночник	1	Рентгенологический — 1	Генерализованный туберкулез — 1	1/0
Предстательная железа	1	—	Генерализованный туберкулез — 1	0/1
Головной мозг	2	Магнитно-резонансная томография головного мозга — 1; клинический — 1	Генерализованный туберкулез — 2	0/2

рованных пациентов можно объяснить прежде всего высокой настороженностью врачей именно в отношении этого СПИД-индикаторного заболевания, что приводит к ранней выявляемости и успешному лечению туберкулеза. Тем не менее анализ распространенности поражений туберкулезом на аутопсийном материале (табл. 5) показывает, что в клинике фтизиопульмонологического профиля основное внимание обращают на патологию органов грудной полости — легких, лимфатических узлов, плевральной полости, не учитывая, что для пациентов на стадии СПИДа характерны генерализованные формы туберку-

лезного поражения с вовлечением многих паренхиматозных органов брюшной полости (печени, почек, селезенки, прочее).

Данные о фоновой и сопутствующей патологии при основных вторичных заболеваниях приведены в табл. 6. Практически у всех умерших с ВИЧ-инфекцией установлено наличие значительного количества как фоновых заболеваний, так и сопутствующей патологии, что весьма затрудняло их своевременную прижизненную диагностику. Причем большинство этих заболеваний разного генеза при жизни имели хроническое течение. Как фоновая, так и сопут-

Таблица 6. Фоновая и сопутствующая патология умерших с ВИЧ-инфекцией

Нозология (основное вторичное заболевание), n	Фоновая патология, n	Сопутствующая патология, n
Пневмоцистная пневмония — 10	Кандидоз — 9; цитомегаловирусная инфекция — 4; герпес-вирусная инфекция — 3; грибковая инфекция — 2; саркома Капоши — 2; микобактериальная инфекция — 1; аспергиллез — 1; аденокарцинома желудка — 1; респираторно-синцитиальный вирус — 1	Ишемическая болезнь сердца — 4; гипертоническая болезнь — 2; желчнокаменная болезнь — 2; бронхиальная астма — 1; лейомиома матки — 1; вирусный гепатит С — 1; вирусный гепатит В — 1; катаральный гастрит — 1; хронический пиелонефрит — 1; тиреоидит — 1; неспецифический колит — 1; рефлюкс-эзофагит — 1; поликистоз яичников — 1; поликистоз почек — 1; узловой зоб — 1
Микобактериальная инфекция — 2	Кандидоз — 1; цитомегаловирусная инфекция — 1; туберкулез — 1; гистоплазмоз — 1; кокковая флора — 1; пневмоцистная пневмония — 1; саркома Капоши — 1	Атеросклероз аорты — 1; атрофический гастрит — 1; хронический панкреатит — 1
Генерализованный туберкулез — 2	Криптококковая инфекция — 1; пневмоцистная пневмония — 1; актиномикоз — 1; кокковая флора — 1	Цереброваскулярная болезнь — 1; гепатит С — 1; атрофический гастрит — 1; сифилис — 1
Вирусный гепатит с исходом в цирроз — 2	Пневмоцистная пневмония — 1; почечная недостаточность — 1	Хронический панкреатит — 1; хронический гастрит — 1; рефлюкс-эзофагит — 1
Инвазивный аспергиллез — 1	Пневмоцистная пневмония — 1	Менингиома головного мозга — 1; острый энтерит — 1
Криптококковая инфекция — 1	Цитомегаловирусная инфекция — 1; кандидоз — 1	Атеросклероз аорты — 1; хронический панкреатит — 1; атрофический гастрит — 1
Саркома Капоши — 1	Пневмоцистная пневмония — 1; цитомегаловирусная инфекция — 1	Атрофический гастрит — 1; хронический эзофагит — 1
Ишемическая болезнь сердца — 1	Сахарный диабет 2 типа — 1; генерализованный атеросклероз — 1; ожирение — 1	Микроаденома поджелудочной железы — 1; хронический панкреатит — 1; фолликулярный зоб — 1; киста почки — 1

ствующая патология значительно утяжеляли состояние больных, вызывали сложности при выборе тактики лечения.

## Выводы

Патологоанатомический анализ летальных исходов у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией высокоспециализированного стационара показал, что в 70 % случаев имела место сочетанная или конкурирующая патология в качестве основной причины смерти. Практически у всех умерших больных с известным уровнем CD4<sup>+</sup>-клеток прижизненно установлена IV стадия ВИЧ-инфекции. Обращает внимание, что в настоящее время удельный вес туберкулезного поражения как основного смертельного заболевания уменьшился, но стали преобладать грибковые инфекции. Часто диагностировали ЦМВ-инфекцию.

Тканевые реакции в легких и других паренхиматозных органах при терминальных стадиях ВИЧ-инфекции имеют полиморфный характер, что обусловлено тяжелым иммунодефицитом,

измененными морфологическими признаками каждой из сочетанных патологий, стертойю типичных признаков отдельных заболеваний. Это затрудняет прижизненную диагностику и приводит к посмертной морфологической диагностике патологических процессов.

Для дифференциальной диагностики поражений легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях, выявления одного или нескольких этиологических агентов и адекватной оценки активности воспалительных изменений, вызванных разными возбудителями, необходимо использовать широкий спектр современных методов исследования биологического материала (бактериологических, цитологического, гистобактериологического, иммунологических, молекулярной диагностики). Только индивидуальный комплексный подход позволяет наиболее точно и полно выполнить клинко-патологоанатомический разбор, что должно способствовать улучшению прижизненной диагностики в клинике ВИЧ-ассоциированной патологии легких.

**Конфликта интересов нет.**

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования — И.В. Лискина; сбор материала и его обработка — Л.М. Загаба, И.В. Лискина; анализ материала, написание текста — И.В. Лискина, О.Д. Николаева; редактирование текста — И.В. Лискина, О.Д. Николаева.



## Список литературы

- Боровицкий В.С. Пневмоцистная пневмония, этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение (лекция) // Проблемы медицинской микологии.— 2012.— Т. 14, № 1.— С. 13—20.
- Васильева Т.Е., Литвинова Н.Г., Шахгильдян В.И. и др. Легочная патология у больных ВИЧ-инфекцией // Тер. архив.— 2007.— № 11.— С. 31—35.
- Ермак Т.Н. Оппортунистические (вторичные) заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации: структура, клиническая диагностика, лечение. Часть 1. Туберкулез и пневмоцистная пневмония // Фарматека.— 2010.— № 4.— С. 52—56.
- Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Васильева И.А. и др. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний // Инфекционные болезни.— 2010.— Т. 8, № 3.— С. 5—8.
- Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зими́на 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.
- Комаровская Е.И., Павлов М.Е., Климова Е.А. Проблемы диагностики легочного криптококкоза. Клинический случай // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.— 2014.— № 3.— С. 72—76.
- Михайлова Н.Р., Михайловский А.М., Вяльцин С.В., Калинина Т.Н. Характеристика летальных случаев больных с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа в городе Оренбург в 2012 г. // Вестник ОГУ.— 2014.— № 1.— С. 130—135.
- Мордык А.В., Пузырева Л.В., Сотникова С.В., Иванова О.Г. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 год // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.— 2014.— Т. 6, № 2.— С. 106—109.
- Мордык А.В., Ситникова С.В., Пузырева Л.В., Радул В.В. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Омской области с 1996 по 2013 гг. // Медицинский альманах.— 2014.— Т. 32, № 2.— С. 62—64.
- Пантелеев А.М. Туберкулез органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.— 2010.— Т. 2, № 1.— С. 16—22.
- Пасечник О.А., Стасенко В.Л., Матущенко Е.В., Пиценко Н.Д. Клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в Омской области // Современные проблемы науки и образования.— 2015.— № 3.— С. 88—92.
- Пузырёва Л.В., Сафонов А.Д., Мордык А.В. Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции (обзор) // Журнал инфектологии.— 2016.— Том 8, № 2.— С. 17—25.
- Рассохин В.В. ВИЧ-инфекция и заболевания системы дыхания. Вирус иммунодефицита человека.— СПб: Балтийский медицинский образовательный центр.— 2011.— С. 126—134.
- Фонд Елены Пинчук СПИД в Украине: статистика на 01.05.2018.— режим доступа [http://www.antiids.org/news/aids\\_stat/spid-v-ukraine-statistika-na-01012018-11253.html](http://www.antiids.org/news/aids_stat/spid-v-ukraine-statistika-na-01012018-11253.html).
- Цинзерлинг В.А., Комарова Д.В., Рахманова А.Г. и др. Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфоз ВИЧ-инфекции // Арх. патологии.— 2010.— № 2.— С. 26—30.
- Шахгильдян В.И. Клиническая характеристика, диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции // Медицинская кафедра.— 2003.— № 1.— С. 51—59.
- Шахгильдян В.И., Тишкевич О.А., Шипулина О.Ю. Клинико-лабораторная характеристика, патоморфологические особенности, диагностика и лечение цитомегаловирусной пневмонии // Инфекционные болезни.— 2004.— Т. 2, № 1.— С. 73—80.
- Dabis F, Bekker L.G. We still need to beat HIV // Science.— 2017.— Vol. 357 (6349).— P. 335. doi: 10.1126/science.aao4197.
- Chakraborty A., Mahapatra T., Mahapatra S. et al. Distribution and determinants of cytomegalovirus induced end organ diseases among people living with HIV/AIDS in a poor resource setting: observation from India // PLoS One.— 2015.— Vol. 10 (2).— e0117466. doi: 10.1371/journal.pone.0117466.
- Corbett E.L., Watt C. J, Walker N. et al. The growing burden of tuberculosis. Global trends and interactions with the HIV epidemic // Arch. Intern. Med.— 2003.— Vol. 163.— P. 1009—1021. doi: 10.1001/archinte.163.9.1009.
- Cribbs S.K., Uppal K., Li S. et al. Correlation of the lung microbiota with metabolic profiles in bronchoalveolar lavage fluid in HIV infection // Microbiome.— 2016.— Vol. 4 (1).— P. 3—7. doi: 10.1186/s40168-016-0147-4.
- Eza D., Cerrillo G., Moore D.A.J. et al. Postmortem findings and opportunistic infections in HIV-positive patients from a public hospital in Peru // Pathol. Res. Pract.— 2006.— Vol. 202 (11).— P. 767—775. doi:10.1016/j.prp.2006.07.005.
- Kaur R., Mehra B., Dhakad M.S. et al. Pulmonary aspergillosis as opportunistic mycoses in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: Report from a tertiary care hospital in North India // Int. J. Health Sci.— 2017.— Vol. 11 (2).— P. 45—50.
- Lanjewar D.N., Bhatia V.O., Lanjewar S.D. Pathologic lesions in children with acquired immunodeficiency syndrome an autopsy study of 11 cases from Mumbai, India // Indian J. Pathol. Microbiol.— 2016.— Vol. 59.— P. 166—171. doi: 10.4103/0377-4929.182028.
- Lichtner M., Cicconi P., Vita S. et al. CMV co-infection is associated with increased risk of Severe non-AIDS events in a large cohort of HIV-infected patients // J. Infect. Dis.— 2015.— Vol. 211 (2).— P. 178—186. doi: 10.1093/infdis/jiu417.
- Pang W., Shang P., Li Q. et al. Prevalence of opportunistic infections and causes of death among hospitalized HIV-infected patients in Sichuan, China // Tohoku J. Exp. Med.— 2018.— Vol. 244.— P. 231—242. doi: 10.1620/tjem.244.231.
- Tunnicliffe G., Schomberg L., Walsh S. et al. Airway and parenchymal manifestations of pulmonary aspergillosis // Resp. Med.— 2013.— Vol. 107.— 1113e1123.— Moda access: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.03.016>.

І.В. Ліскіна<sup>1</sup>, Л.М. Загаба<sup>1</sup>, О.Д. Ніколаєва<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

## Патологія легень та причини смерті серед госпіталізованих дорослих пацієнтів з ВІЛ-інфекцією: патологоанатомічний аналіз

**Мета роботи** — проаналізувати історії хвороби, дані клініко-лабораторних досліджень та матеріали автопсій померлих у стаціонарі ВІЛ-інфікованих дорослих, оцінити рівень збігів і невідповідності клінічного та патологоанатомічного діагнозів.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективне дослідження летальних наслідків у клініці Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України з верифікованим діагнозом ВІЛ-інфекції за 5-річний період. Загалом за цей період часу померло 157 осіб, із них 20 (12,7%) з ВІЛ-інфекцією. Проаналізовано низку клініко-анамнестичних та лабораторних показників, наведених в історії хвороби пацієнтів, а також результати макроскопічного і мікроскопічного дослідження при автопсії згідно із протоколами розтину. Виконано зіставлення остаточного клінічного та патологоанатомічного діагнозів. Установлено основну причину смерті в кожному випадку. Враховували стадію ВІЛ-інфекції на момент госпіталізації пацієнтів і час її виявлення.

**Результати та обговорення.** Серед усіх померлих пацієнтів з ВІЛ-інфекцією найчастішим діагнозом основного вторинного захворювання була пневмоцистна пневмонія — 12 (60,0) % випадків, причому вона досить часто (10 випадків (83,3%)) поєднувалася з іншими інфекціями — грибовою, прижиттєво не ідентифікованою (2 випадки), цитомегаловірусною інфекцією (4), мікобактеріозом (1), аспергільозом (2), генералізованим туберкульозом (1). Лише в 2 випадках без автопсії було встановлено діагноз пневмоцистної пневмонії без зазначення інших значущих хвороб легень. В інших випадках діагностовано мікобактеріальну інфекцію (5 випадків (25,0%)), зокрема по 2 випадки верифікованого туберкульозу, криптококової інфекції, інвазивного аспергільозу, гепатиту С і грибової інфекції без лабораторної верифікації конкретного збудника. Летальний наслідок відбувся на стадії СНІДу з рівнем CD4<sup>+</sup>-клітин < 250 кл./мкл. Кількість випадків невідповідності остаточного клінічного і патологоанатомічного діагнозів за результатами автопсії становила 6 (54,5%) з 11 випадків. У 5 випадках із 6 це було пов'язано з розвитком грибової/мікобактеріальної інфекції. Практично в усіх померлих хворих була значна кількість як фонових захворювань, так і супутньої патології, що значно утруднювало їх своєчасну прижиттєву діагностику.

**Висновки.** Патологоанатомічний аналіз летальних наслідків у дорослих пацієнтів з ВІЛ-інфекцією у високоспеціалізованому стаціонарі показав, що у 70 % випадків мала місце поєднана або конкуруюча патологія як основна причина смерті. Нині питома вага туберкульозного ураження як основної смертельної хвороби зменшилася, а зросла кількість грибкових інфекцій. Для диференційної діагностики уражень легень при ВІЛ-асоційованих хворобах необхідно використовувати широкий спектр сучасних методів дослідження біологічного матеріалу для виявлення одного або кількох етіологічних чинників та адекватної оцінки активності запальних змін, спричинених різними збудниками.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, автопсія, патологія легень, поєднані інфекції.

I.V. Liskina<sup>1</sup>, L.M. Zagaba<sup>1</sup>, O.D. Nikolaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>P.L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv, Ukraine

## Lung pathology and causes of death among hospitalized adult patients with HIV infection: pathological analysis

**Objective** — to analyze medical records, clinical and laboratory research data and autopsies of deceased HIV-infected adults in the hospital, to assess the level of coincidences and discrepancies of clinical and pathologic diagnoses.

**Materials and methods.** A retrospective study of fatal outcomes was conducted at the NIFP NAMS of Ukraine clinic with a verified diagnosis of HIV infection over a 5-year period. In total, 157 people died during this period, 20 of them (12.7 %) had HIV infection. The analysis included a number of clinical and anamnestic data, laboratory parameters presented in the patient's case histories, as well as the results of macroscopic and microscopic examination at autopsy according to autopsy protocols. Comparison of the final clinical and pathologic diagnoses was made; the main cause of death was established in each case. We took into account the stage of HIV infection at the time of hospitalization of patients, the time of its detection.

**Results and discussion.** Among all the deceased patients with HIV infection, *Pneumocystis pneumonia* was the most frequent diagnosis — 12 (60.0) % of cases, and it was quite often (10 cases, 83.3 %) combined with other infections — fungal, not identified in vivo (2 cases), cytomegalovirus infection (4 cases), mycobacteriosis (1 case), aspergillosis (2 cases), generalized tuberculosis (1 case). Only in 2 cases without autopsy, pneumocystic pneumonia was diagnosed without indicating other significant lung pathologies. In other cases mycobacterial infection was diagnosed, 5 cases (25.0 %), including verified tuberculosis (2 cases), and two cases — cryptococcal infection, invasive aspergillosis, hepatitis C and fungal infection without laboratory verification of a specific infection. Fatalities with HIV infection occurred at the AIDS stage, with a CD4 cell count below 250/ $\mu$ L. The proportion of discrepancies in the final clinical and pathologic diagnoses was 6 (54.5 %) of 11 cases according to the autopsy results. Moreover, in 5 cases from all 6 discrepancies, this was associated with the development of a fungal/mycobacterial infection.

Almost all of the deceased patients had a significant amount of both background diseases and comorbidities, which made their timely intravital diagnostics very difficult.

**Conclusions.** Pathological analysis of fatal outcomes among adult patients with HIV infection in a highly specialized hospital showed that in the vast majority of cases (70 % of our data) there was a combined or competing pathology as the main cause of death. Currently, the proportion of tuberculosis lesions as the main fatal disease has decreased, and fungal infections predominate. In the differential diagnosis of lung lesions in HIV-associated diseases, there is an urgent need to use a wide range of modern various methods of studying biological material in order to identify one or more etiological agents and adequately assess the activity of inflammatory changes caused by different pathogens.

**Key words:** HIV infection, autopsy, lung pathology, combined infections.

---

### Контактна інформація:

Ліскіна Ірина Валентинівна, д. мед. н., ст. наук. співр., зав. лабораторії патоморфології  
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
E-mail: liskina@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 22 березня 2019 р.