

УДК 616.98

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-46-55>

ВТОРИЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ТАНАТОГЕНЕЗЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

*¹Е.Г.Кошечая, ^{1,2,3}В.А.Цинзерлинг*¹«Санкт-Петербургский государственный университет», Россия²Центр инфекционной патологии на базе СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П.Боткина», Россия³«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

© Кошечая Е.Г., Цинзерлинг В.А., 2018 г.

Проблема ВИЧ-инфекции не теряет своей актуальности, несмотря на прогресс и углубление наших знаний об этом заболевании за годы изучения. В работе отражена детализированная структура летальных исходов и вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции с учетом углубленных гистологических исследований в трех временных периодах (1996/97, 2006, 2016) на основании данных протоколов патологоанатомических вскрытий в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П.Боткина». Часть из полученных данных подтверждает факты известные из литературы, в то время как ряд других являются новыми и нуждаются в дальнейшем углубленном изучении. Важным аспектом работы стало проведение оценки значимости отдельных заболеваний в танатогенезе каждого случая с учетом всех клинических, лабораторных и морфологических данных. Спектр ВИЧ-ассоциированных заболеваний, встречавшихся в исследуемые годы, различался, хотя во многих случаях незначительно. В целом за исследованный 20-летний промежуток времени ВИЧ-инфекция претерпела значимый патоморфоз.

Ключевые слова: ВИЧ, СПИД, непосредственные причины смерти

SECONDARY DISEASES IN TANATOGENESIS IN HIV INFECTION

*¹E.G.Koshevaya, ^{1,2,3}V.A.Zinserling*¹Saint-Petersburg University, Russia²Center of Infectious Pathology at S.P.Botkin Clinical Infectious Hospital, Saint-Petersburg, Russia³Federal Research Scientific Medical Center named after V.A.Almazov, Saint-Petersburg, Russia

The problem of HIV infection has not lost its relevance, despite the progress and deepening of our knowledge about the disease over the years of study. The paper reflects the detailed structure of lethal outcomes and secondary diseases in HIV infection, taking into account in-depth histological studies in three time periods (1996/97, 2006, 2016) on the basis of these protocols of pathoanatomical autopsies in S.P.Botkin. Some of the data obtained confirms the facts known from the literature, while others are new and need further in-depth study. An important aspect of the work was the assessment of the significance of individual diseases in the tanatogenesis of each case, taking into account all clinical, laboratory and morphological data. The range of HIV-associated diseases varied in different time periods, although in many cases it was insignificant. In general, during the 20-year period of time HIV infection has undergone significant pathomorphosis.

Key words: HIV, AIDS, immediate cause of death

Для цитирования: Кошечая Е.Г., Цинзерлинг В.А. Вторичные заболевания в танатогенезе при ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 1. С. 46–55, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-46-55>.

Введение. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)-инфекция является одним из наиболее важных заболеваний, приводящих к смерти [1, 2]. Мировая статистика оценивает, как правило, либо общее число инфицированных умерших, либо распределяет их в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра [3]. Более детальный

анализ результатов патологоанатомических вскрытий обычно не проводится.

Материалы и методы. В ходе данной работы проанализированы протоколы патологоанатомических вскрытий СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П.Боткина», в которой на протяжении многих лет проводятся полноценные вскры-

тия ВИЧ-инфицированных с полным прижизненным и посмертным лабораторным и гистологическим исследованием. Методом сплошной выборки были проанализированы протоколы за разные годы с интервалом в десять лет: 1996 (10 протоколов из 363), 1997 (12 протоколов из 350), 2006 (61 протокол из 350), 2016 (401 протокол из 665). Ввиду сравнительно малого количества наблюдений в 1996 и 1997 годах и однородности выборки умерших, данные этих лет были объединены. При анализе каждого протокола учитывались пол, возраст, употребление инъекционных наркотиков, клиническая стадия ВИЧ-инфекции, количество CD4+ клеток/мкл, проведение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), клинический и патологоанатомический диагнозы (основное, вторичные и сопутствующие заболевания), зафиксированные макроскопические и микроскопические изменения, прижизненные и посмертные вирусологические и бактериологические данные.

Результаты и их обсуждение. Данные о возрасте и поле пациентов приведены в таблице 1.

а также появились пациенты, употребляющие внутривенные наркотики. В 2016 году отмечается незначительное уменьшение числа потребителей инъекционных наркотиков.

Доля пациентов с ВИЧ-инфекцией в качестве основного заболевания составила: 1996/97 годы — 100%, 2006 год — 68,9%, 2016 год — 83% (рис. 2).

Следует отметить, что подходы к формулировке основного патологоанатомического диагноза различаются в разные годы, что связано как с особенностями действовавших инструкций, так и с возможными субъективными моментами.

Графа «Вирусные гепатиты» (см. рис. 2) включала в себя один случай острого вирусного гепатита, во всех остальных было установлено обострение хронического вирусного гепатита. Категория «Другое» представляет собой разнородную группу — в 2006 году она была представлена преимущественно тяжелыми бактериальными инфекциями (поражение клапанного аппарата сердца на фоне приема инъекционных наркотиков, крупозная пневмония, сепсис), в 2016 году, помимо инфекционных

Таблица 1

Половозрастная структура пациентов исследуемых лет

Год	Мужчины, лет	Женщины, лет	Средний возраст (оба пола), лет
1996/97	35,72±3,2	33,7±6,02	35,36±2,76
2006	32,0±1,35	34,5±2,5	32,7±1,2
2016	38,9±0,48	36,8±0,65	38,0±0,4

В исследуемые годы происходит увеличение доли женщин с ВИЧ-инфекцией с 18,2% в 1996 и 1997 годах до 40,9% в 2016 году.



Рис. 1. Удельный вес пациентов — потребителей инъекционных наркотиков и пациентов с хронической алкогольной интоксикацией

Представленные на рисунке 1 данные свидетельствуют о том, что в сравнении с 1996/97 годами произошло значимое увеличение доли пациентов с хронической алкогольной интоксикацией,

заболеваний, в 25% случаев были выявлены злокачественные опухоли. В категорию «ВИЧ+другое» были включены комбинированные диагнозы и слу-

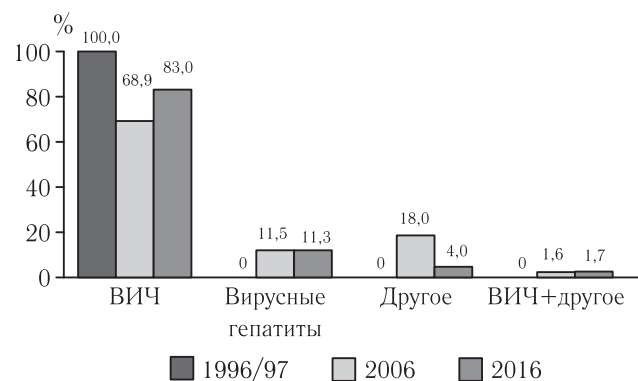


Рис. 2. Распределение пациентов по диагнозу основного заболевания

чаи, когда оба заболевания сыграли существенную роль в танатогенезе, но это не было отражено в диагнозе: в 2006 году — 1 случай (сочетание тромбоза трикуспидального клапана и ВИЧ);

в 2016 году — ВИЧ выступал в качестве конкурирующего заболевания с хроническими вирусными гепатитами, гриппом А/Н1N1, в составе сочетанной патологии с бактериальными инфекциями.

На рисунке 3 показано, как с течением времени менялись подходы к определению клинической стадии ВИЧ-инфекции, что привело в 2016 году к преобладанию 4В стадии, в то время как в 1996/97 годах преобладала 5 стадия.

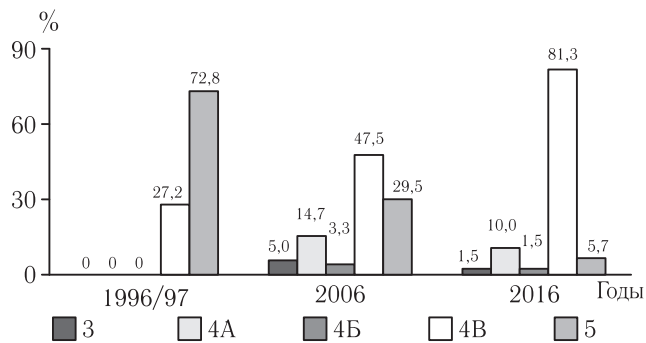


Рис. 3. Структура ВИЧ-инфекции в исследуемых годах по стадиям

Антиретровирусная терапия применялась в 2016 и 2006 годах, в 1996/97 годах специфической терапии не проводилось. В 2006 году специфическая терапия использовалась в 3,3% случаев. В 2016 году — применялась в 38,7% (предположительно в полном объеме проводилась в 13,3%, в 25,4% случаев специфическая терапия была оказана в неполном объеме по разным причинам — отказ, нерегулярный прием, начало терапии в течение данной госпитализации), в 61,3% случаев не проводилась.

Уровень CD4+ лимфоцитов оценивался в 2006 году в 4,9% случаев; средний уровень составил 135±183,4 клеток/мкл.

Уровень CD4+ лимфоцитов оценивался в 2016 году в 73,5% случаев (рис. 4); средний уровень составил 72,2±99,24 клеток/мкл. В 57% случаев уровень CD4+ был менее 50 клеток/мкл. Значимых различий в уровне CD4+ между пациентами, получавшими и не получавшими высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), не было выявлено.

Структура основных причин смерти в исследуемые годы. Динамика изменений в структуре причин смерти отражена на рисунке 5. В качестве основной причины смерти в 18,2–29,5% случаев отмечался генерализованный туберкулез с альтеративно-некротическими изменениями, кроме 1996/97 годов, когда основным заболеванием, ставшим причиной летальных исходов, был

вирусный менингоэнцефалит (преимущественно ВИЧ). В генезе смерти в ряде случаев ведущая роль принадлежала различным пневмониям (9,1–17,4%), преимущественно бактериальным и бактериально-вирусным, однако в 2016 году отмечается преобладание пневмоцистной пневмонии (9,4%). Доля вирусных энцефалитов колеблется в разные годы так же, как и преобладающие этиологические факторы. Доля пациентов с лимфомами (неходжкинские и ходжкинские) увеличивается, хотя различия недостоверны; в 2016 году были выявлены случаи первичных лимфом головного мозга, которые ранее выявлялись лишь эпизодически и в анализируемые годы не встречались. Удельный вес пациентов с ток-

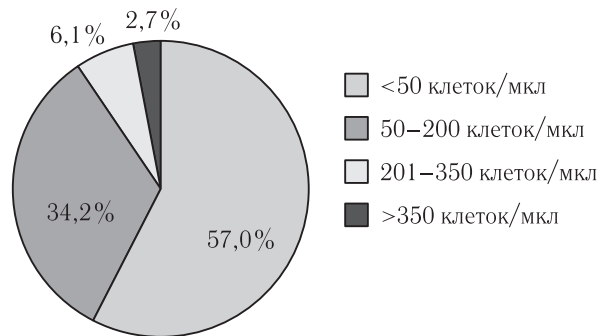


Рис. 4. Доля пациентов с разным уровнем CD4+ в 2016 году

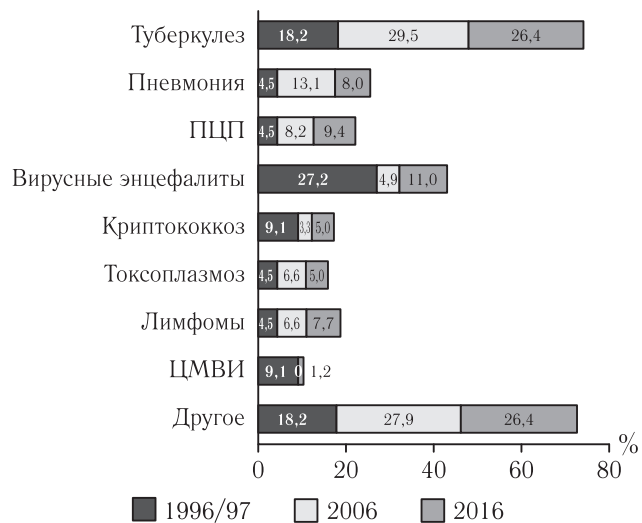


Рис. 5. Основные причины смерти в исследуемых годах

соплазмозом головного мозга и генерализованным криптококкозом/криптококкозом головного мозга незначительно изменяется в разные годы. Генерализованная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) достоверно регистрировалась в большем количестве случаев в 1996/97 годах, чем в последующие годы. К категории «Другое» были отнесены 3 группы заболеваний: 1) ВИЧ-ассоциированные

заболевания — генерализованная форма саркомы Капоши (единичные случаи), генерализованный атипичный микобактериоз (5 случаев в 2016 году), криптоспоридиоз и изоспоридиоз (единичные случаи в 1996/97 и 2016 годах), ВИЧ-ассоциированная нефропатия (единичные случаи в 2016 году); 2) заболевания или состояния, обусловленные развитием СПИДа или прогрессированием вторичных заболеваний — гнойно-септические осложнения (флегмоны мягких тканей, бактериальный менингит, язвенный колит смешанной этиологии), аррозийные кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); 3) заболевания, не связанные с ВИЧ-инфекцией — хронический вирусный гепатит с исходом в цирроз печени в стадии декомпенсации, тромбоэндокардиты клапанов сердца, не связанные с ВИЧ злокачественные опухоли.

В $43,6 \pm 5,8\%$ случаев на танатогенез влияло развитие двух заболеваний, взаимно отягчавших состояние пациента; в 1996/97 годах отмечалось наличие у больных нескольких заболеваний в большем количестве случаев (40,9%), чем в 2006 (6,5%) и 2016 годах (10,5%). Максимальное число выявленных дополнительных причин смерти достигало 5 (единичные случаи, встречавшиеся в разные годы). В 2016 году отмечалось 2 случая, где не было выявлено ни дополнительных причин смерти, ни оппортунистических заболеваний, что, вероятнее всего, связано с неполным выявлением изменений патологоанатомами.

Структура дополнительных причин смерти в исследуемые годы. Одним из заболеваний, в большей части случаев (от 21,3 до 54,5% в разные годы) утяжелявших течение основного, были различные пневмонии: бактериальные, бактериально-вирусные, в 2016 году — пневмоцистная пневмония (ПЦП). Вирусные энцефалиты выявлялись преимущественно в 1996/97 годах и были представлены только ВИЧ-энцефалитами; в 2006 и 2016 годах энцефалиты реже стали относиться к патологиям, отягчавшим танатогенез, этиология энцефалитов стала разнообразнее (помимо ВИЧ-энцефалита — герпес-вирусные энцефалиты, прогрессирующая многофокусная лейкоэнцефалопатия, неуточненной этиологии). Туберкулез в качестве дополнительной нозологической единицы был представлен как формами генерализованного туберкулеза с тяжелыми альтеративно-экссудативными изменениями, так и туберкулезом умеренной степени активности. Спектр заболеваний в категории «Другое» в 2006 и 2016 годах изменился

в сравнении с 1996/97 — уменьшилось количество ВИЧ-ассоциированных заболеваний (однако в 2016 году отмечается большее разнообразие), появилась группа заболеваний, не связанных с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ в качестве сопутствующей патологии), группа патологий, обусловленных ВИЧ не претерпела значимых изменений (рис. 6).

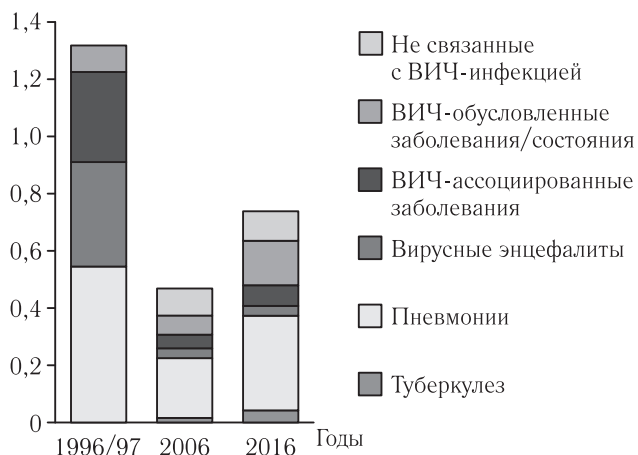


Рис. 6. Структура дополнительных причин смерти в исследуемые годы

Оппортунистические заболевания.

В 1996/97 годах оппортунистические заболевания встречались в 100% случаев, в 2006 году — 78,6%, в 2016 году — 62,3% (рис. 7).

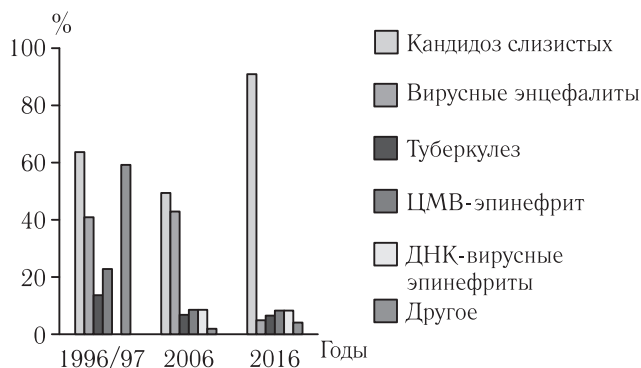


Рис. 7. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных в исследуемые годы

Как показано на рисунке 7, отмечается выраженное увеличение доли случаев с кандидозными поражениями слизистых, преимущественно желудочно-кишечного тракта (с 49,1 до 90,8%); в 2016 году количество вирусных энцефалитов значительно ниже, чем в предыдущие годы (4,5%, в то время как в предыдущие годы — 41–42,6%). Доля туберкулеза умеренной и минимальной степени активности мало менялась в разные годы. Группа вирусных эпинефритов в 2006 и 2016 годах была представлена ЦМВ-

эпинефритами и ДНК-вирусными эпинефритами, которые встречались в равных долях (8–8,2%). В 1996/97 годах данная группа была представлена только ЦМВ-эпинефритами (22,7%).

Спектр ВИЧ-ассоциированной патологии вне связи с влиянием на танатогенез в исследуемые годы. Как видно на рисунке 8, в разные годы

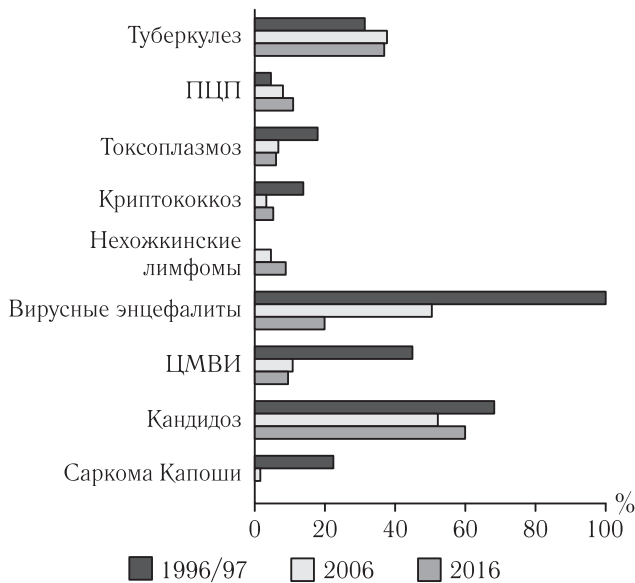


Рис. 8. Спектр ВИЧ-ассоциированных заболеваний в разные годы

наблюдается преобладание или снижение числа разных ВИЧ-ассоциированных заболеваний, однако достоверная разница показателей была выявлена лишь в отношении группы вирусных энцефалитов, ЦМВИ и саркомы Капоши. Безусловно, изменения в структуре заболеваний обуславливались в большинстве случаев не только вариантами течения ВИЧ-инфекции, но и естественной циркуляцией возбудителей, изменениями подходов к диагностике и лечению и многими другими факторами. Исключение представляет собой ВИЧ-энцефалит, развитие которого непосредственно связано с самим вирусом, однако причины выявленной динамики не ясны.

Доминирующими во все годы заболеваниями были кандидоз, туберкулез и вирусные энцефалиты; удельный вес кандидозных поражений различных локализаций (преимущественно слизистых ЖКТ) и туберкулеза разной степени активности практически не менялись, в отличие от вирусных энцефалитов. Отмечались значительные колебания удельного веса цитомегаловирусной инфекции в структуре заболеваний в разные годы: в 1996/97 годах ЦМВИ можно было отнести к доминирующим заболеваниям, были выявлены

генерализованные формы в большем, чем в последующие года, проценте случаев. В 2006 году доля ЦМВИ уменьшилась в 4 раза, была представлена только изолированными формами поражения (эпинефрит, гастрит); в 2016 году удельный вес изменился незначительно, но в структуре снова появились генерализованные формы и случаи поражения нескольких локализаций. Группа заболеваний, выявляемых в меньшем числе случаев, чем первая тройка наиболее часто встречающихся патологий, характеризуется большим разнообразием. Так, в 1996/97 годах к данной группе можно отнести саркому Капоши (кожные, кожно-висцеральные и генерализованные формы), токсоплазмоз (головного мозга (ГМ) и 1 случай токсоплазменной пневмонии), криптококкоз (ГМ и генерализованные формы с поражением ГМ), криптоспоридиоз и изоспоридиоз. В 2006 году, помимо уже упоминавшейся ЦМВИ, к данной группе можно отнести пневмоцистную пневмонию, лимфомы (генерализованные формы лимфогранулематоза и неходжкинских лимфом) и токсоплазмоз головного мозга. В 2016 году продолжила увеличиваться доля ПЦП, в том числе доля сочетанного поражения — ПЦП+ЦМВ-инфекция (поражение легких, надпочечников, в нескольких случаях — ЦМВ-энцефалит и ЦМВ-гепатит); также отмечается тенденция и к увеличению доли лимфом, преимущественно генерализованных неходжкинских, было выявлено несколько случаев лимфом центральной нервной системы; кроме токсоплазмоза ГМ, были случаи токсоплазменного миокардита; криптококкоз встречался как в генерализованной форме с поражением или без поражения ГМ, так и в виде изолированного поражения ГМ.

В 1996/97 годах были лишь единичные случаи пневмоцистной пневмонии и генерализованной лимфомы Ходжкина. В 2006 году было выявлено несколько случаев криптококкоза ГМ и один случай саркомы Капоши. В 2016 году обращает на себя внимание появление в структуре ВИЧ-ассоциированных заболеваний случаев микобактериоза, вызванного нетуберкулезными микобактериями, в том числе генерализованных форм; также было выявлено несколько случаев криптоспоридиоза и саркомы Капоши.

При оценке общего числа инфекционных заболеваний, выявляемых у пациентов, было выявлено следующее:

— максимальное число различных инфекций, отмеченных у одного пациента — 8;

— число инфекционных заболеваний у одного пациента в 1996+1997 год колебалось от 2 до 5, в 2006 и 2016 годах — от 2 до 4; среднее число во все годы составило 3;

— в 2016 году было выявлено два случая, где не было выявлено иных инфекций, кроме ВИЧ-инфекции; основным заболеванием в одном из них стала генерализованная неходжкинская лимфома, в другом — саркома Капоши.

Сопутствующая патология. В 1996/97 годах вирусные гепатиты встречались в достоверно меньшем количестве случаев (22,7%), чем в последующие годы (81–88,5%). Значимой разницы по этиологическому фактору хронического вирусного гепатита (ХВГ) между исследуемыми годами не выявлено (рис. 9); к категории «Другое» в 2006 году относится один случай острого вирусного гепатита В+С, в 2016 году — один случай ХВГ В+С+D.

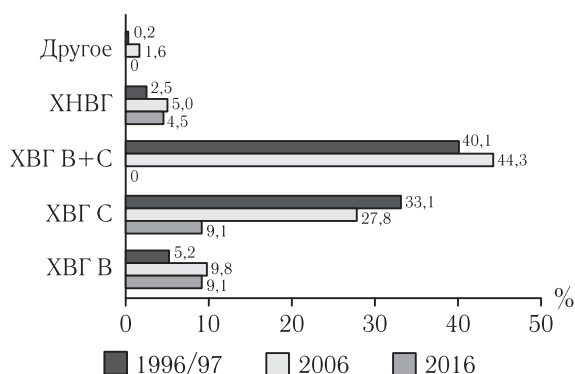


Рис. 9. Этиологическая структура вирусных гепатитов в исследуемых выборках (ХНВГ — хронический неverified вирусный гепатит)

Достоверных различий в распределении ХВГ по степени активности и влиянию на танатогенез по годам не было выявлено; в большей части слу-

гического исследования (выраженность некроза, воспалительных и фиброзных изменений). Вклад в генез летального исхода каждого наблюдения оценивался на основании данных клинического и патологоанатомического эпикризов, лабораторных исследований и выявленных макро- и микроскопических изменений.

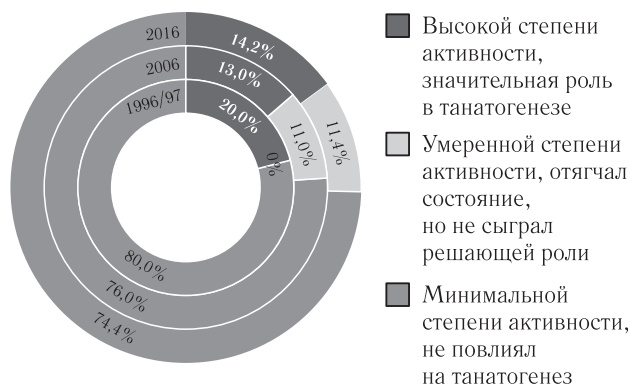


Рис. 10. Распределение ХВГ по степени активности и влиянию на танатогенез

Кроме заболеваний сердечно-сосудистой системы (преимущественно атеросклероз крупных сосудов и артериальная гипертензия) и желудочно-кишечного тракта (преимущественно панкреатит), были выявлены следующие хронические соматические заболевания, которые в ряде случаев усугубляли течение основного заболевания (табл. 2):

- 1996/97 — сахарный диабет (1 случай);
- 2006 — ожирение 2 степени (1 случай);
- 2016 — ожирение (2 и 3 степень; 2%), сахарный диабет (1 и 2 типы; 1,7%), алкогольная кардиомиопатия (1,7%), единичные случаи бронхиальной астмы и хронического бронхита.

В исследованных выборках разных лет происходили закономерные изменения, сходные с данными

Таблица 2

Сопутствующие заболевания, помимо вирусных гепатитов, в исследуемые годы

Заболевание	1996/97	2006	2016
Кахексия, %	26,2	60,6	47,8
Анемия тяжелой степени, %	18,2	1,6	13,4
Хронические заболевания, %:	50,0	34,4	44,6
— сердечно-сосудистой системы, %	13,6	6,5	9,0
— желудочно-кишечного тракта, %	18,2	27,8	38,1
— другое, %	4,5	1,6	6,0
Другое, %	27,2	27,8	22,7

чаев ХВГ оказывал минимальное влияние на танатогенез (рис. 10). Степень активности течения гепатита определялась согласно данным гистоло-

мировой литературы и российских источников — увеличилась доля женщин в структуре ВИЧ-инфекции; увеличился средний возраст пациентов с ВИЧ

[1, 3, 4]. Возраст пациентов в 1996 и 1997 годах составил $35,36 \pm 2,76$ лет (9–61 год), преимущественный путь заражения, по данным протоколов — половой (гомо- и гетеросексуальный). Также следует учитывать, что в данной группе больных отсутствовали потребители инъекционных наркотиков. В 2006 году средний возраст снизился до $32,7 \pm 1,2$ лет (19–58 лет), больше половины больных (55,7%) употребляли внутривенные наркотики. В 3,3% случаев пациенты получали ВААРТ. В 2016 году вновь произошло увеличение среднего возраста пациентов до $38 \pm 0,4$ лет (17–70 лет). Увеличился контингент пациентов, получавших ВААРТ (38,7%), хотя судить о достаточности или эффективности терапии достаточно сложно в большинстве случаев ввиду недостатка данных (оптимальное лечение, вероятнее всего, получали лишь единичные умершие), также произошло некоторое снижение доли больных, употребляющих инъекционные наркотики (47,4%).

Претерпевали изменения подходы к формулировке диагноза и стадированию ВИЧ-инфекции, что связано с изменением подходов к ней. Так, в 1996 и 1997 годах в 100% случаев ВИЧ считался основным заболеванием, и большая часть случаев трактовалась как «ВИЧ в стадии СПИД» либо ВИЧ 5 стадии (72,8%). В 2006 году изменился контингент больных, вследствие чего ВИЧ в ряде случаев (31,1%) трактовался как сопутствующая патология, нередко обнаруживаемая лишь посмертно. Действие такого нормативного документа, как «Правила постановки диагноза ВИЧ-инфекции. Методическое письмо», утвержденного Минздравсоцразвития РФ от 10.11.2006, обусловило увеличение доли ВИЧ-инфекции в качестве основного заболевания в 2016 году по сравнению с 2006 годом, помимо изменения состава больных. Также произошли значимые изменения в стадировании — подавляющее большинство пациентов обозначены как имеющие ВИЧ-инфекцию в стадии 4В (81,3%) при минимальном числе случаев 5 стадии (5,7%), что связано с действующими клиническими рекомендациями [2, 5].

Доля больных, получавших ВААРТ, составила меньше 40%, и из них лишь в 13,3% случаев, по данным, указанным в протоколе, можно было предполагать, что ВААРТ оказывалась в полном объеме соответственно клинической ситуации. Этого числа пациентов недостаточно, чтобы достоверно судить о возможном влиянии специфической терапии на танатогенез при ВИЧ-инфекции.

Определение наиболее значимого вторичного заболевания, ставшего основной причиной в генезе летального исхода, нередко было затруднено. Это могло быть связано с тем, что в ряде случаев у пациента могло быть несколько различных ВИЧ-ассоциированных заболеваний, а также с тем, что имевшиеся клинико-лабораторные и гистологические данные могли быть представлены в неполном объеме. Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что взаимодействие между различными инфекционными агентами у ВИЧ-инфицированных больных изучен недостаточно [6–10], равно как и отсутствуют унифицированные подходы к оценке значимости отдельной патологии в развитии летального исхода в каждом конкретном случае. Однако подобных подробных клинических рекомендаций, скорее всего, и не будет создано в ближайшее время ввиду сложности и неоднозначности процессов, протекающих на фоне резко сниженного иммунного статуса. Вопрос определения вклада того или иного заболевания в танатогенез при ВИЧ-инфекции всецело зависит от квалификации патолога.

Спектр ВИЧ-ассоциированных заболеваний, встречавшихся в исследуемые годы, различался, пусть и во многих случаях незначительно. Полученные данные отличны от сведений, приводимых другими исследовательскими группами, использовавшими материалы патологоанатомических протоколов различных больниц других регионов РФ или иных лет [11–17]. Это может быть связано с особенностями распространения типичных возбудителей и, возможно, в каких-то случаях — с подходами к диагностике.

Туберкулез разной степени активности выявлялся от 31,8 до 37,7% случаев, в большей части случаев — активно текущий, с преимущественно альтеративно-некротическими изменениями (18,2–29,5%). В то же время встречались и такие формы туберкулезного поражения, как туберкулез умеренной степени (4,7–9,1%) и минимальной активности (3,3–4,5%), обозначаемый в протоколах как «посттуберкулезные изменения». Данные за туберкулез в анамнезе в этих случаях отмечались в медицинской документации, и в ряде случаев на этом основании случай трактовался клиницистами как рецидив туберкулезного поражения, однако при патологоанатомическом исследовании выявлялось, что ведущей патологией было иное заболевание. Нередко на фоне туберкулезного поражения разных органов, в первую очередь легких, присутствовало и наложение бактериальной инфекции, реже —

грибковой (несколько случаев аспергиллезной суперинфекции в туберкулезных кавернах).

Число случаев пневмоцистной пневмонии увеличивается в исследуемых выборках с 4,5 до 11,2%. В 2006 и 2016 годах более чем в 50% случаев (60 и 68,8% соответственно) отмечалось развитие ЦМВ-поражения легких и/или надпочечников, в единичных случаях — ЦМВ-энцефалита и гепатита. То, что данные инфекции часто сопутствуют друг другу, упоминалось во многих работах, однако причины этого и взаимодействие возбудителей между собой мало изучены [12, 16, 18, 19].

Удельный вес неходжкинских лимфом незначительно увеличивается в 2016 году (8,7%) по сравнению с 2006 (4,9%). В 1996 и 1997 годах не было выявлено неходжкинских лимфом, только один случай болезни Ходжкина, связь которой с ВИЧ-инфекцией дискуссионная [20, 21]. В 2016 году было выявлено несколько случаев первичных лимфом головного мозга, число которых, по данным разных авторов [15, 20, 21], колеблется в разные годы.

Доля вирусных энцефалитов значительно уменьшается с 1996–1997 годов (100%) к 2016 году (19,2%), во многом за счет уменьшения числа ВИЧ-энцефалитов — их удельный вес уменьшился со 100 до 4% в 2016 году. Причины этого процесса неясны, но, скорее всего, связаны с генетическими особенностями ВИЧ и спецификой, вызываемых поражений центральной нервной системы. Группа вирусных энцефалитов установленной этиологии, представленная герпетическим и ЦМВ-энцефалитами, также незначительно уменьшается в 2006 и 2016 годах (3,3 и 1,7% соответственно) относительно 1996 и 1997 годов (9,1%). Значимые колебания в числе энцефалитов неустановленной этиологии — в 1996, 1997 и 2016 годах удельный вес составил 8,7–9,1%, а в 2006 году отмечается рост показателя до 26,2%, возможно, могли быть связаны с трудностями лабораторной диагностики или с преобладанием таких возбудителей, которые не имели ярко выраженных характерных морфологических изменений. В 2016 году появился новый тип вирусного энцефалита — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, вызываемая JC-вирусом. Следует отметить, что нередко наблюдалось сочетание изменений, вызываемых несколькими разными инфекционными агентами, как вирусной, так и иной природы — бактериальной, протозойной или грибковой.

Обращают на себя внимания изменения в структуре ВИЧ-ассоциированной патологии, связанные с цитомегаловирусной инфекцией. Доля случаев с ЦМВИ

достоверно уменьшилась в 2006 и 2016 годах (11,5 и 9,7% соответственно) в сравнении с 1996 и 1997 годами, когда ЦМВИ выявлялась в 45,5% случаев. Изменения в распределении ЦМВИ по локализации и степени тяжести поражения следующие: в 2006 году отсутствовали генерализованные формы и ЦМВ-энцефалиты, в 1996/97 годах тяжелой ЦМВ-инфекции было больше (18,2%), чем в 2016 году (1,7%). Доля изолированных поражений (преимущественно ЦМВ-эпинефрит) также уменьшилась в 2016 году (5,7%) относительно 1996 и 1997 годов (22,7%).

Из числа относительно редких заболеваний — криптоспоридиоз и изоспоридиоз (единичные случаи в 1996, 1997 и 2016 годах), саркома Капоши. Показано снижение удельного веса саркомы Капоши в структуре ВИЧ-ассоциированной патологии: в 1996 и 1997 годах — 22,7%, в 2006 и 2016 годах — 1,6 и 0,5% соответственно. В 2016 году появились случаи микобактериоза, вызванного нетуберкулезными микобактериями, причем в ряде случаев это было генерализованное поражение, ставшее основной причиной летального исхода.

В числе сопутствующей патологии значимое место занимают ХВГ (от 22,7 до 88,5% случаев). Обращает на себя внимание то, что этиологический спектр гепатитов мало изменялся за эти годы, равно как оставалась неизменной роль вирусных гепатитов в танатогенезе — примерно в 80% случаев минимальная. Различие лишь в числе случаев в 1996/97 (22,7%), в 2006 и 2016 годах (88,5 и 81% соответственно). Соматическая патология, такая как заболевания сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, гипертоническая болезнь) и заболевания органов желудочно-кишечного тракта (панкреатит, гастрит), встречалась от 34,4 до 50% случаев, в основном заболевания ЖКТ (18,2–38,1%). Во многих случаях эти патологии связывались с хронической алкогольной интоксикацией.

Заключение. В течение 20 лет произошел значимый патоморфоз ВИЧ-инфекции, о чем свидетельствуют полученные данные. Некоторые из выявленных изменений в целом согласуются с данными литературы и других исследований, как, например, динамика половозрастной структуры и преобладающих путей инфицирования. Вместе с тем ряд выявленных нами, частично впервые, фактов очевидных причин не имеет. Можно лишь предполагать, что снижение частоты ВИЧ-энцефалитов может быть связано с изменением генотипов циркулирующих вирусов. Данных о причинах существенных изменений частоты ряда вторичных заболеваний или даже их появления нет.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ВИЧ 2014/2015 / Под ред. К.Хоффмана и Ю.К.Рокштро. Гамбург: Medizin Fokus, 2014. 942 с. [HIV 2014/2015. Ed. K.Hoffman and J.K.Rockstroh. *Hamburg: Medizin Fokus, 2014, 942 p. (In Russ.)*].
2. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 608 с. [Pokrovsky V.V. HIV infection and AIDS: National leadership. *Moscow: GEOTAR-Media, 2013, 608 p. (In Russ.)*].
3. UNAIDS data 2017. *Geneva: UNAIDS, 2017 URL: <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knownyourepidemic/epidemiologypublications> (April 30, 2018)*.
4. Беляков Н.А., Виноградова Т.Н., Розенталь В.В., Сизова Н.В., Рассохин В.В., Лисицина З.Н., Пантелеева О.В., Дворак С.И. Эволюция эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге — снижение заболеваемости, старение и утяжеление болезни // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. Т. 7, № 2. С. 7–17. [Belyakov N.A., Vinogradova T.N., Rosenthal V.V., Sizova N.V., Rassokhin V.V., Lisitsyna Z.N., Panteleeva O.V., Dvorak S.I. Evolution of the epidemic of HIV infection in Saint-Petersburg — reduce illness, aging and aggravation of diseases. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders, 2015, Vol. 7, No. 2, pp. 7–17 (In Russ.)*].
5. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р. Основные принципы формулировки патологоанатомического диагноза при ВИЧ инфекции // Архив патологии. 2013. № 6. С. 44–47. [Parkhomenko Yu.G., Zyuzya Yu.R. Basic principles of formulation of pathoanatomical diagnosis of HIV infection. *Archives of Pathology, 2013, No. 6, pp. 44–47 (In Russ.)*].
6. Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Зюзя Ю.Р., Батыров Ф.А., Попова А.А., Пархоменко Ю.Г. Особенности течения туберкулеза в сочетании с другими вторичными заболеваниями у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011. Т. 3, № 3. С. 45–51. [Zimina V.N., Kravchenko A.V., Zyuzya Yu.R., Batyrov F.A., Popova A.A., Parkhomenko Yu.G. Features of the course of tuberculosis in combination with other secondary diseases in patients with HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders, 2011, Vol. 3, No. 3, pp. 45–51 (In Russ.)*].
7. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Мозгалева Н.В. Клинико-морфологическое наблюдение сочетанного туберкулезного и цитомегаловирусного поражения легких при ВИЧ-инфекции // Пульмонология. 2011. № 6. С. 117–119. [Zyuzya Yu.R., Parkhomenko Yu.G., Mozgaleva N.V. Clinical and morphological observation of combined tuberculosis and cytomegalovirus lung lesions in HIV infection. *Pulmonology, 2011, No. 6, pp. 117–119 (In Russ.)*].
8. Цинзерлинг В.А. Важнейшие проблемы морфологической диагностики при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2009. № 2. С. 31–37. [Tsinerling V.A. The most Important problems of morphological diagnosis of HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders, 2009, No. 2, pp. 31–37 (In Russ.)*].
9. Цинзерлинг В.А., Комарова Д.В., Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Леонова О.Н. Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфоз ВИЧ-инфекции // Архив патологии. 2010. № 2. С. 26–30. [Tsinerling V.A., Komarova D.V., Rakhmanova A.G., Yakovlev A.A., Leonova O.N. Actual problems of morphological diagnostics and pathomorphism of HIV infection. *Archives of Pathology, 2010, No. 2, pp. 26–30 (In Russ.)*].
10. Chang C.C., Crane M., Zhou J., Mina M., Post J.J., Cameron B.A., Lloyd A.R., Jaworowski A., French M.A., Lewin S.R. HIV and co-infections. *Immunol. Rev., 2013, Vol. 254, No. 1, pp. 114–142*.
11. Вяльцин С.В., Калинина Е.А. Анализ смертности ВИЧ-инфицированных в Оренбургской области в период 2006–2010 гг. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012. Т. 4, № 3. С. 87–91. [Vyaltsin S.V., Kalinina E.A. Analysis of mortality of HIV-infected in the Orenburg region in the period 2006–2010. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders, 2012, Vol. 4, No. 3, pp. 87–91 (In Russ.)*].
12. Голохвастова Е., Царенко С., Литвинова Н., Перегудова А., Леонова Т., Шахгильдян В., Ольшанский А., Мазус А. Спектр и частота оппортунистических инфекций у больных ВИЧ-инфекцией // Врач. 2012. № 6. С. 26–30. [Golokhvastova E., Tsarenko S., Litvinova N., Peregudova A., Leonova T., Shakhgildyan V., Olshansky A., Mazus A. Spectrum and frequency of opportunistic infections in patients with HIV infection. *Vrach, 2012, No. 6, pp. 26–30 (In Russ.)*].
13. Лиюзов Д.А., Дессау М.И., Антонова Т.В., Николаенко С.Л. Причины смерти больных ВИЧ-инфекцией в Ломоносовском районе Ленинградской области в 1999–2011 гг. // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7, № 3. С. 54–58. [Lioznov D.A., Dessau M.I., Antonova T.V., Nikolaenko S.L. Causes of death in HIV-infected patients in the Lomonosov district of the Leningrad oblast in 1999–2011. *Journal of Infectology, 2015, Vol. 7, No. 3, pp. 54–58 (In Russ.)*].
14. Михайлова Н.Р., Михайловский А.М., Вяльцин С.В., Калинина Т.Н. Характеристика летальных случаев больных с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа в городе Оренбурге в 2012 году // Вестник ОГУ. 2013. № 1 (162). С. 130–135. [Mikhailova N.R., Mikhailovsky A.M., Vyaltsin S.V., Kalinina T.N. Characteristics of deaths of patients with HIV infection at the AIDS stage in Orenburg in 2012. *Bulletin OGU, 2013, Vol. 1 (162), pp. 130–135 (In Russ.)*].
15. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Дмитриева М.И., Виноградова Т.Н., Козлов А.А. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008–2010 гг. по материалам клинической инфекционной больницы им. С.П.Боткина, г. Санкт-Петербург // Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93, № 2. С. 522–526. [Rakhmanova A.G., Yakovlev A.A., Dmitrieva M.I., Vinogradova T.N., Kozlov A.A. Analysis of the causes of death

- of HIV-infected in 2008–2010 based on the materials of the clinical infectious diseases hospital S.P.Botkin, Saint-Petersburg. *Kazan Medical Journal*, 2012, Vol. 93, No. 2, pp. 522–526 (In Russ.).
16. Югай О.Ю., Кытманова Л.Ю. Особенности регистрации летальных случаев у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Вестник молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2016. Т. 2, № 3 (14). С. 83–85. [Yugay O.Yu., Kytmanova L.Yu. Features of registration of lethal cases in patients with HIV infection. *Bulletin of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region*, 2016, Vol. 2, No. 3 (14), pp. 83–85 (In Russ.).]
17. Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Савченко М.А. Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусную терапию // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. Т. 7, № 1. С. 84–89. [Yakovlev A.A., Musatov V.B., Savchenko M.A. Causes of death in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2015, Vol. 7, No. 1, pp. 84–89 (In Russ.).]
18. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зимина В.Н., Тишкевич О.А. Морфологические особенности пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции // Пульмонология. 2012. № 5. С. 56–61. [Zyuzya Yu.R., Parkhomenko Yu.G., Zimina V.N., Tishkevich O.A. Morphological features of pneumocystic pneumonia in HIV infection. *Pulmonology*, 2012, No. 5, pp. 56–61 (In Russ.).]
19. Uno K., Konishi M., Yoshimoto E., Kasahara K., Mori K., Maeda K., Ishida E., Konishi N., Murakawa K., Mikasa K. Fatal cytomegalovirus-associated adrenal insufficiency in an AIDS patient receiving corticosteroid therapy. *Intern. Med.*, 2007, Vol. 46, No. 9, pp. 617–620.
20. Пивник А.В., Туманова М.В., Серегин Н.В., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Ковригина А.М., Ликунев Е.Б. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных: обзор литературы // Клиническая онкогематология. 2014. Т. 7, № 3. С. 264–277. [Pivnik A.V., Tumanova M.V., Seregin N.V., Parkhomenko Yu.G., Tishkevich O.A., Kovrigina A.M., Likunov E.B. Lymphoma in HIV: a literature review. *Clinical Oncohematology*, 2014, Vol. 7, No. 3, pp. 264–277 (In Russ.).]
21. Shiels M.S., Engels E.A. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Current opinion in HIV and AIDS*, 2017, Vol. 12, No. 1, pp. 6–11.

Статья поступила 23.07.2018 г.

Контактная информация: Цинзерлинг Всеволод Александрович, e-mail: zinserling@yandex.ru

Сведения об авторах:

Кошечкина Елена Григорьевна — студентка 6 курса медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9, e-mail: egk995@gmail.com;

Цинзерлинг Всеволод Александрович — д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Центр инфекционной патологии на базе СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П.Боткина», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, e-mail: zinserling@yandex.ru.

Уважаемые читатели журнала
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»

Сообщаем, что открыта подписка на 2019 год.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»
в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 2-е полугодие 2019 года (2 выпуска) — **950 руб.**