ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Медицинский факультет

Кафедра патологии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

Чурилов Л.П.

« » \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**ДИПЛОМНАЯ РАБОТА**

НА ТЕМУ: ВАРИАНТЫ ТАНАТОГЕНЕЗА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.

Выполнила студентка

609 группы

Кошевая Е.Г.

Научный руководитель

д.м.н., проф. Цинзерлинг В.А.

Санкт-Петербург

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений……………………………………………...4

Введение………………………………………………………………………...5

Глава 1. Литературный обзор………………………………………………...11

1.1. Определение понятия ВИЧ-инфекция…………………………………..11

1.2. Патогенез ВИЧ-инфекции……………………………………………….12

1.3.Естественное течение ВИЧ-инфекции…………………………………..14

1.4. Пути передачи ВИЧ……………………………………………………...15

1.5. Классификация ВИЧ-инфекции…………………………………………16

1.6. Некоторые вторичные заболевания, развивающиеся при ВИЧ-инфекции………………………………………………………………………21

1.6.1. Туберкулёз………………………………………………………………21

1.6.2. Пневмоцистная пневмония…………………………………………….22

1.6.3. Цитомегаловирусная инфекция……………………………………….23

1.6.4. Криптококкоз………………………………………………………...…24

1.6.5. Кандидоз………………………………………………………………...24

1.6.6. Токсоплазмоз…………………………………………………………...25

1.6.7. Прогрессирующая многофокусная лейкоэнцефалопатия…………...26

1.6.8. Хронические вирусные гепатиты……………………………………..27

1.6.9. Лимфомы………………………………………………………………..28

1.6.10. Саркома Капоши……………………………………………………....29

Глава 2.Материалы и методы………………………………………………...31

Глава 3. Результаты исследования…………………………………………...33

3.1.Представление сводных данных о пациентах…………………………..33

3.2.Структура основных причин смерти в исследуемые годы…………….38

3.3.Структура дополнительных причин смерти…………………………….42

3.4.Спектр оппортунистических заболеваний………………………………43

3.5.Спектр ВИЧ-ассоциированной патологии вне связи с влиянием на танатогенез…………………………………………………………………….44

3.6.Сопутствующая патология……………………………………………….48

3.7.Обсуждение полученных результатов…………………………………...51

3.8.Клинико-анатомические сопоставления………………………………...57

Заключение…………………………………………………………………….63

Выводы………………………………………………………………………...64

Список литературы……………………………………………………………67

Перечень условных обозначений

ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия

ВБЛУ – внутрибрюшные лимфатические узлы

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

НТМБ – нетуберкулёзные микобактерии

ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЦП – пневмоцистная пневмония

СПИД – синдром приобретённого иммунодефицита

ХВГ – хронический вирусный гепатит

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

**Введение**

Проблема ВИЧ-инфекции многогранна и не теряет своей актуальности, несмотря на все достижения в этой области [4]. Общемировым трендом является снижение первичной заболеваемости ВИЧ-инфекцией и снижение СПИД-обусловленной смертности [40]. Однако, в ряде регионов наблюдается иная ситуация. К основным очагам распространения ВИЧ-инфекции можно отнести страны Ближнего Востока и Африки, а также государства Восточной Европы и Центральной Азии. В государствах Западной, Центральной Европы и Северной Америки уровень первичной заболеваемости ВИЧ имеет тенденцию к снижению, а смертность, обусловленная вирусом иммунодефицита, уменьшилась с 43 000 [36000-52000] в 2000 году до 18000 [15000-20000] в 2016 году, что позволяет говорить о некоторой стабилизации ситуации и успехах в борьбе с вирусом [52]. В странах региона Восточной Европы и Центральной Азии отмечается обратная ситуация как в отношении уровня первичной заболеваемости, так и в отношении смертности, что связано со многими причинами, в числе которых низкий охват антиретровирусной терапией [40]. C начала эпидемии более 60 млн. людей в мире заразились ВИЧ и около 30 млн. из них умерли от заболеваний, обусловленных ВИЧ. По данным ЮНЭЙДС в мире в 2016 году число людей, живущих с ВИЧ, составило 36,7 млн [30,8 млн-42,9 млн] человек, число новых случаев было 1,8 млн [1,6 млн-2,1 млн] и умерших — 1 млн человек [830000-1,2 млн] [52].

По данным Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИДом кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан РФ на 30 июня 2017 года составило 1167581 человек . Из них умерло по разным причинам 259156 человек по данным формы мониторинга Роспотребнадзора «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных с ВИЧ». В настоящее время поражённость ВИЧ-инфекцией на территории страны достигает 618,8 в расчёте на 100 тыс. чел. населения [29]. На протяжении последних лет эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России характеризуется ежегодным приростом первичной заболеваемости, расширением её распространённости среди разных групп населения, а также ростом смертности вследствие ВИЧ и заболеваний, ассоциированных с ней (туберкулёз, гепатиты B и С) [40]. Выявляется тенденция к увеличению возраста ВИЧ-инфицированных. В 2000 г. 87% больных получали диагноз ВИЧ-инфекции до 30 лет. На долю подростков и молодежи в возрасте 15-20 лет в 2000 г. приходилось 25% вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции, в 2017 году эта группа составила лишь 1 %. В 2017 г. ВИЧ-инфекция преимущественно выявлялась у россиян в возрасте 30-40 лет (47%) и 40-50 лет (22%), доля молодежи в возрасте 20-30 лет сократилась до 20%. Увеличение доли новых выявленных случаев наблюдалось и в более старших возрастных группах, участились случаи заражения ВИЧ-инфекцией половым путем в преклонном возрасте [29]. Также отмечаются изменения в путях заражения ВИЧ-инфекцией. На первом этапе эпидемии ВИЧ в России преимущественным путём заражения был половой (гомосексуальный), что ограничивало быстрое распространение инфекции среди населения. Второй этап охарактеризовался тем, что ВИЧ-инфекция попала в среду инъекционных наркоманов, что привело к резкому увеличению первичной заболеваемости. На современном этапе вновь отмечается преобладание полового, преимущественно гетеросексуального, пути заражения [1, 16]. По предварительным данным среди впервые выявленных в 2017 г. ВИЧ-позитивных с установленными факторами риска заражения 50,3% инфицировались при гетеросексуальных контактах, 1,9% – при гомосексуальных контактах, 46,6% – при употреблении наркотиков нестерильным инструментарием. 382 детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями, в 2017 г. был впервые поставлен диагноз ВИЧ-инфекции. В первом полугодии 2017 г. в Российской Федерации умерло 14 631 больных ВИЧ-инфекцией (на 13,6% больше, чем за аналогичный период 2016 г. – 12 878) по данным формы мониторинга Роспотребнадзора «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» [29].

В первом полугодии 2017 г. в России получали антиретровирусную терапию 298 888 пациентов (включая больных, находившихся в местах лишения свободы), из них прервали ВААРТ в 2017 г. 12 280 пациентов. Охват лечением в 201 7 году в Российской Федерации составил 32,9% от числа зарегистрированных лиц с диагнозом ВИЧ-инфекция; среди состоявших на диспансерном наблюдении было охвачено антиретровирусной терапией 43,9% больных. Достигнутый охват лечением не выполняет роль профилактического мероприятия и не позволяет радикально снизить темпы распространения заболевания [1,29].

Полноценный охват ВААРТ влияет не только на скорость распространения ВИЧ-инфекции, но и изменяет структуру заболеваемости и смертности среди пациентов с ВИЧ. В странах, где антиретровирусная терапия проводится большому числу больным, в структуре смертности ВИЧ-инфицированных больных преобладают кардиоваскулярная патология, бактериальные пневмонии, злокачественные новообразования, не связанные с ВИЧ [4,46]. В странах, где охват ВААРТ ниже порогового, наблюдается иная картина ВИЧ-ассоциированной заболеваемости и смертности – отмечается более частое развитие СПИДа и разнообразных оппортунистических инфекций [48]. По данным некоторых зарубежных исследований, наиболее частыми патологиями являются кандидоз слизистой полости рта (19,1%), туберкулёз (10%) и герпетические поражения, вызванные герпес зостер (9,4%) либо вирусом простого герпеса (6,1%) [47]. Ведущими оппортунистическими поражениями у больных СПИДом в России являются туберкулез (более, чем в 60% случаев, причина смерти более 50% больных); цитомегаловирусная инфекция (в 13–15%, причина смерти 10–15% больных); церебральный токсоплазмоз (5–7%, причина смерти 16–17% больных); пневмоцистная пневмония (7–9%, причина смерти 16–17% больных); кандидозный эзофагит/висцеральный кандидоз (25–30%, причина смерти 10–13% больных) [18]. Спектр наиболее значимых ВИЧ-ассоциированных заболеваний несколько отличается в регионах страны и в разные годы наблюдения вследствие многих причин [15,18,27].

Не менее важной проблемой ВИЧ-инфекции является коморбидная патология, в частности – туберкулёз и хронические вирусные гепатиты. Благодаря общим путям передачи, сочетанное инфицирование ВИЧ и другими возбудителями, передающимися половым и парентеральным путями, отмечается часто [21,32,33]. Данные исследований свидетельствуют о росте заболеваемости сочетанными инфекциями, которые характеризуются высокой летальностью, значительно превышающей таковую при моноинфекциях, в частности, в 2,4 раза (туберкулез) и в 7,5 раз (хронические гепатиты) [21]. Вместе с тем, установление причин высокой летальности от сочетанных инфекций нуждается в проведении популяционных и специальных патоморфологических исследований. Трудности определения истинных причин смерти при хронических сочетанных инфекциях весьма велики, тем более, что они могут быть комбинированными. В современных условиях в России эпидемиологическая ситуация по туберкулезу остается достаточно напряженной, несмотря на то, что основные эпидемиологические показатели в последние несколько лет имеют тенденцию к снижению [8]. Это положение обусловлено многими причинами, среди которых можно выделить две основные позиции. Во-первых, отмечается прогрессирующий рост заболеваемости и смертности, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, алкоголизмом и наркоманией, которые являются социально обусловленными заболеваниями. Во-вторых, имеет место продолжающееся увеличение доли туберкулеза, вызванного устойчивыми формами микобактерий, что определяет существенные трудности в проведении адекватной терапии и ухудшает прогноз [10,21,26,28].

Немаловажно заметить, что большинство исследований, посвящённых анализу причин смерти при ВИЧ-инфекции, основываются либо на данных медицинских свидетельств о смерти (коды МКБ-10) [6], либо, в лучшем случае, на патологоанатомических диагнозах, формулируемых, как правило, после вскрытия [7,42,43]. Также следует отметить и то, что полнота патологоанатомических и судебно-медицинских исследований значительно варьирует как в разных регионах, так и в разных учреждениях. Получение достоверных представлений о летальных исходах при ВИЧ-инфекции, без учёта всего комплекса посмертных исследований невозможно.

Цель работы. Общая характеристика летальных исходов и установление непосредственных причин смерти и ведущих осложнений у умерших от ВИЧ-инфекции в интервале 1996-2016 на основании детального анализа протоколов патологоанатомических вскрытий.

Задачи.

1. Подбор клинических, макро- и микроскопических, прижизненных и посмертных лабораторных данных из патологоанатомических протоколов КИБ им. С.П. Боткина за 1996/97, 2006 и 2016 гг.
2. Оценка значимости разных вариантов течения ВИЧ и вторичных заболеваний в танатогенезе каждого наблюдения, принимая во внимание результаты подробного гистологического исследования.
3. Установление частоты ВИЧ-энцефалитов и вторичных заболеваний в структуре смертности соответственно рангу значимости в исследуемые годы.
4. Проведение сравнительного анализа между выборками разных лет.
5. Проведение клинико-анатомических сопоставлений по туберкулёзу в выборках разных лет.

Практическая и теоретическая значимость. В работе впервые показана детализированная структура летальных исходов и вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции с учётом углубленных гистологических исследований в трёх временных периодах (1996/97, 2006, 2016). Часть из полученных данных подтверждает факты известные из литературы, а часть является новыми и нуждается в специальном анализе.

В настоящем исследовании разработана методология изучения летальных исходов при ВИЧ-инфекции, которая может быть использована и при других заболеваниях. Полученные данные могут быть полезны для улучшения как прижизненной, так и посмертной диагностики вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции и оптимизации их лечения [3,24,35].

**Глава 1. Обзор литературы**

1.1. Определение понятия ВИЧ-инфекция и общее представление о возбудителе.

ВИЧ-инфекция – это медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным путём передачи, характеризующее поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретённого иммунодефицита (СПИД) [5,9]. Впервые как клиническое понятие СПИД был описан 1981 году, а в 1983 году был описан ВИЧ-1, в 1986 – ВИЧ-2.

ВИЧ относится к семейству ретровирусов, роду лентивирусов. Лентивирусы вызывают хронические инфекции с продолжительной латентной фазой, персистирующей репродукцией вируса и поражением ЦНС. Выделяют 2 серотипа ВИЧ: ВИЧ-1 и ВИЧ-2, считается, что ВИЧ-2 менее патогенен. С помощью электронной микроскопии показано, что ВИЧ-1 и ВИЧ-2 имеют сходную структуру. В то же время у них есть и отличия молекулярной массе белков и расположению регуляторного гена [4,9].

Вирусная частица ВИЧ-1 имеет диаметр 100 нм. Снаружи вирус окружен липопротеиновой оболочкой, в которую встроены 72 гликопротеиновых комплекса. Каждый из этих комплексов образован поверхностным (gp120) и трансмембранным гликопротеидом (gp41). Связь между gp120 и gp41 довольно слабая, и поверхностный гликопротеид может спонтанно отсоединяться от вируса. При «отпочковывании» ВИЧ от клетки организма-хозяина мембранные белки, такие как HLA I и II классов, и молекулы адгезии, в частности ICAM-1, встраиваются в липидную мембрану вируса. Эти белки облегчают адгезию вируса к клеткам-мишеням. Внутри к липопротеидной оболочке прилежит матричный белок p17. Сердцевину вируса составляет капсидный белок p24 («ядерный антиген»), который окружает белковонуклеиновый комплекс: две молекулы вирусной РНК, связанные с нуклеопротеином p7 и обратной транскриптазой p66. Вирус содержит все необходимые ферменты для репликации: обратную транскриптазу, интегразу p32 и протеазу p11 [4,5,9].

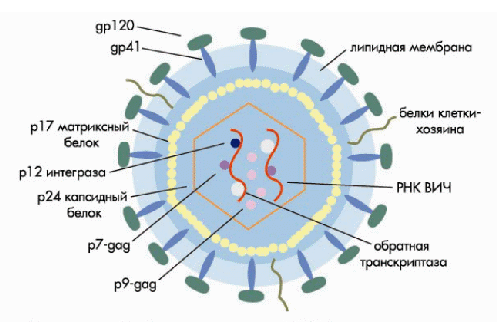
.

Рис.1. Схема строения ВИЧ [4].

1.2. Патогенез ВИЧ-инфекции

Жизненный цикл ВИЧ после проникновения в организм имеет последовательный характер, выделяют несколько этапов репликации ВИЧ в восприимчивых клетках инфицированного человека.

Проникновение ВИЧ в клетку-мишень связано с наличием рецептора CD4. Это мономерный гликопротеид массой 58 кДа, который обнаруживается на поверхности примерно 60% T-лимфоцитов, предшественников T-лимфоцитов в костном мозге и тимусе, а также моноцитов, макрофагов, эозинофилов, дендритных клеток и клеток микроглии ЦНС. В зависимости от тропизма к различным клеткам, имеющих на себе рецептор СD4+ , выделяют T-клеточные (Т-тропные) штаммы ВИЧ и моноцитотропные (М-тропные) штаммы. T-тропные штаммы ВИЧ заражают преимущественно активированные лимфоциты CD4 крови и клеточные линии, используя для входа в клетку рецепторы CD4 и CXCR4. M-тропные штаммы способны заражать лимфоциты CD4, моноциты и макрофаги и используют для входа в клетку CD4 и корецептор CCR5 [4,5].

Взаимодействие белков оболочки вируса и рецепторов клетки можно представить следующим образом: гликопротеид gp120 сначала связывается с определенными участками CD4. После этого gp120 претерпевает конформационные изменения, благодаря которым он приобретает способность взаимодействовать с корецептором, что обеспечивает слияние с клеточной мембраной. Трансмембранный гликопротеид gp41 играет ключевую роль в слиянии внешней оболочки вируса и клеточной мембраны подобно гемагглютинину вируса гриппа. После связывания gp120 с рецептором CD4, в gp41 происходят конформационные изменения, в результате которых гидрофобный N-концевой фрагмент gp41 внедряется в мембрану клетки-мишени.

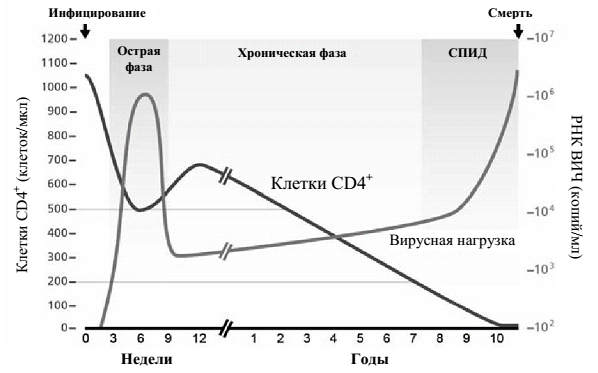
После слияния вирусной оболочки и клеточной мембраны происходит «раздевание» – проникновение внутрь клеткинуклеотида и геномной РНК вируса. Далее, наступает критический этап в жизненном цикле вируса – превращение провирусной РНК в ДНК с помощью обратной транскриптазы. ВИЧ проникает как в активированные T-лимфоциты, так и в покоящиеся, однако в покоящихся клетках не завершается синтез вирусной ДНК и образованная в результате обратной транскрипции провирусная ДНК не встраивается в геном клетки хозяина. Для того, чтобы клеточная ДНК встроилась в ДНК клетки-хозяина необходима активация клетки и перемещение вирусного преинтеграционного комплекса из цитоплазмы в ядро. In vitro активация клеток происходит, например, после стимуляции антигенами или митогенами, in vivo активация иммунной системы наблюдается после контакта с антигеном при оппортунистической инфекции.

Интеграция провирусной ДНК в ядро клетки предрасполагает к синтезу новых вирионов, для осуществления этого процесса необходим фермент интеграза. Затем при активации транскрипции с ДНК провируса и образования РНК вируса, происходит синтез всех необходимых белков-предшественников. Сборка вирионов происходит следующим образом: из вирусной РНК, белков Gag и ферментов Pol образуется нуклеокапсид, который перемещается к клеточной мембране. Крупные молекулы-предшественники расщепляются ВИЧ-протеазой, после чего завершается сборка зрелых вирусов и они «отпочковываются» от клетки. При отпочковывании в липидную оболочку вируса могут встраиваться различные белки клетки-хозяина, фосфолипиды и холестерин. В отличие от T-лимфоцитов, «отпочковывание» от которых происходит на поверхности клеток и приводит к выделению вирусов в межклеточное пространство, в моноцитах и макрофагах ВИЧ встраивается в клеточную мембрану и накапливается в вакуолях.

Репликация ретровирусов подвержена ошибкам, из-за чего высока частота спонтанных мутаций. В среднем при обратной транскрипции происходит приблизительно 10 ошибок при каждом цикле репликации генома. Таким образом, могут появляться и накапливаться мутации, в результате которых вирус приобретает устойчивость к антивирусным препаратам; также селекция мутантных видов происходит и под влиянием иммунной системы (цитотоксические Т-лимфоциты, нейтрализующие антитела).

1.3. Естественное течение ВИЧ-инфекции.

В течении ВИЧ-инфекции выделяют следующие стадии разной продолжительности: инкубационный период (от 2 недель до 6 месяцев), острая фаза или стадия первичных проявлений (обычно менее 4 недель), латентный период (может быть до 8-10 лет) и стадия вторичных проявлений [5,9]. Острая фаза ВИЧ-инфекции может протекать бессимптомно, проявляться неспецифическими симптомами (мононуклеозоподобный синдром, включающий в себя лихорадку, лимфаденопатию, эритематозно-папулёзную сыпь и др.) либо с появлением вторичных заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией и обусловленных нарушением клеточного иммунитета (кандидоз полости рта, волосатая лейкоплакия полости рта). Также эта стадия характеризуется высоким уровнем вирусной нагрузки, снижающейся с появлением антител к ВИЧ [3,7].

  
Рис. 2. Естественное течение ВИЧ–инфекции [4].

Следующая стадия – латентный период – может не иметь клинических проявлений, кроме персистирующей генерализованной лимфаденопатии. В этот период происходит постепенное снижение числа CD4+ лимфоцитов. Стадия вторичных проявлений характеризуется развитием различных СПИД-индикаторных заболеваний вследствие выраженных дефектов иммунной защиты [4,5,9].

1.4. Пути передачи ВИЧ-инфекции.

Источником ВИЧ-инфекции являются ВИЧ-инфицированные люди, вне зависимости от стадии заболевания, в том числе в инкубационный период. Основным механизмом передачи ВИЧ является контактный механизм [5,9]. Реализация этого механизма возможна несколькими путями:

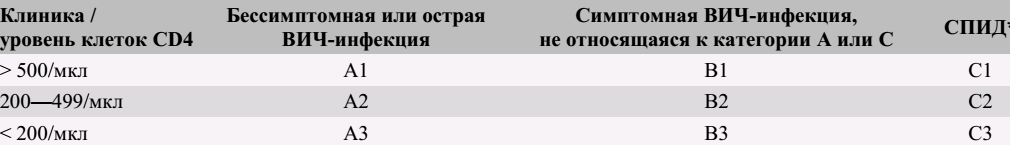
* при незащищённых половых контактах, особенно в тех случаях, когда ВИЧ-инфицированный партнёр имеет определяемую вирусную нагрузку;
* вертикальный путь передачи от ВИЧ-инфицированной матери ребёнку в период беременности, родов или вскармливания;
* артифициальный или парентеральный путь передачи – проникновение вируса в кровь при различных манипуляциях, приводящих к повреждениям кожного покрова или слизистых.

1.5. Классификации ВИЧ-инфекции.

В настоящее время в международной клинической практике повсеместно используется классификация разработанная центром по контролю за заболеваниями (CDC, Атланта, США, 1993) в которой учитываются клинические и иммунологические (уровень СД4+ лимфоцитов) критерии [4].

Табл. 1.

Классификация ВИЧ-инфекции у взрослых и детей старше 13 лет (CDC,1993) [4].



К категории Аотносятся пациенты с лабораторно подтверждённой ВИЧ-инфекцией, у кото­рых нет симптомов или заболеваний, характерных для стадий В и С, однако могут определяться следующие состояния в случае если это не бессимптомное носительство ВИЧ:

* острая (первичная) ВИЧ-инфекция;
* персистирующая генерализованная лимфаденопатия.

Пациенты в категории В, характеризуются наличием симптомов или заболеваний, не относящихся к СПИД-индикаторным (категория С), но этиологически обусловленных ВИЧ-инфекцией или указывающих на нарушения в клеточном иммунитете:

* бациллярный ангиоматоз;
* кандидоз полости рта;
* кандидозный вульвовагинит, хронический (больше 1 месяца) или резистентный к проводимому лечению;
* лихорадка >38,5°С, или диарея продолжительностью более 1 месяца;
* волосатая лейкоплакия языка;
* опоясывающий герпес, если поражено несколько дерматомных зон или есть рецидив в одном дерматоме;
* идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
* листериоз;
* воспалительные заболевания органов малого таза, особенно осложненные тубоовариальным абсцессом;
* дисплазия шейки матки;
* периферическая нейропатия.

К категорииС относятся пациенты, у которых выявляются следующие заболевания и состояния:

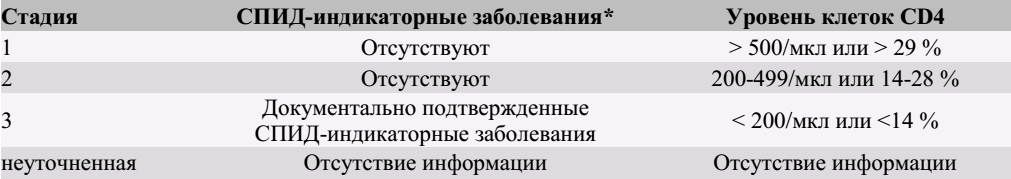
* кандидоз бронхов, трахеи или легких;
* кандидозный эзофагит;
* инвазивный рак шейки матки;
* кокцидиоидомикоз, диссеминированный или внелёгочный;
* внелёгочный криптококкоз;
* ЦМВИ с поражением различных органов, кроме печени, селезенки или лимфатических узлов;
* цитомегаловирусный ретинит (с потерей зрения);
* ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия;
* опоясывающий герпес с развитием хронических язв (существующие более 1 месяца); герпетические бронхит, пневмонит, эзофагит;
* гистоплазмоз, диссеминированный или внелёгочный;
* хронический изоспороз/криптоспоридиоз, кишечная форма, более 1 месяца;
* саркома Капоши;
* лимфома Беркитта;
* иммунобластная лимфома;
* первичная лимфома головного мозга;
* микобактериозы, вызываемые нетуберкулёзными микобактриями, диссеминированные или внелёгочные;
* туберкулёз;
* пневмоцистная пневмония;
* рецидивирующие бактериальные пневмонии – больше 2 в течение 1 года;
* прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия;
* токсоплазмоз головного мозга;
* кахексия.

Согласно правилам, классификационная категория должна пересматриваться в случае прогрессирования заболевания, однако понижение стадии при проведении адекватной терапии невозможно. Все пациенты в группах A3, ВЗ, С1-3 расценива­ются как пациенты, потенциально нуждающие­ся в ВААРТ [4].

В 2008 году появилась изменённая классификация CDC по делению ВИЧ/СПИД на стадии с целью упрощения эпидемиологического мониторинга. Помимо 3 стадии, отдельно выделена четвёртая категория, к которой относятся пациенты, в отношении которых по тем или иным причинам невозможно получить данные о числе CD4+ клеток или данных анамнеза.

Табл. 2.

Деление ВИЧ-инфекции на стадии (CDC, 2008) [4].



В России используется классификация, разработанная В.И. Покровским (2001 г.) [9]. Стадии и фазы заболевания определяются клиническими критериями без учёта вирусной нагрузки или количества CD4+ клеток.

* 1. Стадия инкубации.
  2. Стадия первичных проявлений. Варианты течения: 2А (бессимптомная ВИЧ-инфекция), 2Б (острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний), 2В (острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями).
  3. Субклиническая стадия.
  4. Стадия вторичных заболеваний.

4А. Потеря массы тела <10%; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы. Фазы течения:

* фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ);
* фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРТ, на фоне АРТ).

4Б. Потеря массы тела > 10%; необъяснимые диарея или лихорадка более 1 месяца; повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; локализованная саркома Капоши; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай. Фазы течения:

* фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ);
* фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРТ, на фоне АРТ).

4В. Кахексия; генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы. Фазы течения:

* фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ);
* фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРТ, на фоне АРТ).

В классификации, утвержденной Приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 г. № 166, предусматривается также стадия 5 – «терминальная». Однако в настоящее время, в связи с появлением эффективной ВААРТ, постановка этой стадии не рекомендуется [5].

1.6. Особенности ряда вторичных заболеваний, развивающихся при ВИЧ-инфекции

Сведения о характере структурных изменений при ВИЧ-инфекции приводятся как в многочисленных журнальных публикациях, так и руководствах [4,5,10,24,34,48], при этом следует отметить, что данные приводимые отечественными исследователями в ряде случаев оказываются более полными. Вместе с тем особенности морфологических изменений, обусловленных разными генотипами вируса, подходы к гистологической диагностике ВИЧ-обусловленных поражений в различных тканях и другие важные вопросы почти не обсуждаются.

1.6.1.Туберкулёз

Туберкулез является одним из наиболее часто диагностируемых заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов и в настоящее время вносит наибольший вклад в заболеваемость и летальность среди всех остальных оппортунистических инфекций при СПИДе [4,9]. Вероятность развития туберкулезного процесса в 8 раз выше у ВИЧ-инфицированных по сравнению с ВИЧ-негативными людьми и поэтому не приходится ожидать тенденции к снижению коинфекции ВИЧ/туберкулёз на фоне продолжающегося роста выявления новых случаев заражения ВИЧ [13,26]. Важно отметить, что ВИЧ-инфекция способствует распространению штаммов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Туберкулёз может развиться на любой стадии ВИЧ-инфекции вне зависимости от уровня CD4+ клеток и уровня вирусной нагрузки. Большинство случаев легочного туберкулеза регистрируется у пациентов с уровнем CD4 >200 клеток/мкл, при наличии прогрессирующего иммунодефицита риск возрастает. ВИЧ и туберкулез взаимно отягощают друг друга, хотя механизм их взаимодействия не до конца изучен [4,8,26].

Характерными чертами туберкулёзного процесса при ВИЧ-инфекции являются: большая частота развития генерализованных форм, быстрое прогрессирование, преобладание альтеративного компонента воспаления над продуктивным [26,35]. Следует подчеркнуть, что чем больше выражен иммунодефицит – тем более выраженными становятся выше перечисленные особенности [4,10,13].

Немаловажно и то, что нередко наблюдаются различные сочетания туберкулёза и иных оппортунистических инфекций, таких как пневмоцистная пневмония, ЦМВИ, криптококкоз и др. [10,24,27]. В подобных случаях значительно затруднена морфологическая верификация патологических изменений, могут возникать сложности с оценкой активности протекающих процессов. Наличие сочетанного поражения на фоне туберкулёза зачастую является находкой при аутопсии [10,12,24].

1.6.2. Пневмоцистная пневмония

Это интерстициальная пневмония, возбудителем данного заболевания являются пневмоцисты (Pneumocystis jiroveci) [4]. Частота встречаемости данной патологии среди ВИЧ-инфицированных колеблется в больших пределах в разных регионах мира (3,2%-7,1% в России, до 60% в Европе и США) [11,51]. Внелегочная пневмоцистная инфекция встречается крайне редко, в большинстве случаев диагностируется только на вскрытии [4,11,24]. Прижизненная диагностика пневмоцистоза базируется на результатах радиологических и цитологических исследований, которые не всегда дают абсолютно надежные результаты.

Трудности в диагностике связаны также с большим числом сочетаний с другими инфекциями, такими как ЦМВИ, туберкулёз, бактериальные пневмонии и др. [11,24,42,53]. За счёт этого морфологическая диагностика достаточно сложна, как в виду наличия признаков различных инфекций, так и по причине патоморфоза на фоне выраженного иммунодефицита [11,31].

1.6.3. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ)

Цитомегаловирусная инфекция является одним из наиболее часто встречающихся оппортунистических заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией на фоне иммунодефицита [7,24]. Возможны генерализованные формы болезни с поражением внутренних органов и центральной нервной системы, которые развиваются у пациентов при количестве CD4+лимфоцитов менее 50 кл/мкл, не получающих или недавно начавших ВААРТ. Клинически выраженная ЦМВИ наблюдается у 10–40% больных СПИДом, вызывая при этом полиорганные поражения. В то же время установить истинную частоту и клинический облик манифестных форм ЦМВИ чрезвычайно трудно, так как многие клинические признаки этой инфекции неспецифичны и часто ЦМВИ протекает под маской других нозологических форм или в сочетании с ними. У больных с ВИЧ-инфекцией наблюдаются следующие формы ЦМВИ: поражение ЦНС (энцефалит), поражение глаз (ретинит, хориоретинит), язвенное поражение слизистой оболочки полости рта, поражение пищевода (эзофагит), хроническая диарея (энтероколит, колит), поражение легких (пневмонит), поражение печени, почек, поражение надпочечников, генерализованная форма [31,41].

Репликативная форма цитомегалии характеризуется появлением в пораженных клетках характерных внутриядерных включений ( по типу «совиного глаза»), что существенно облегчает её морфологическую диагностику [24].

1.6.4. Криптококкоз

Криптококкоз представляет собой глубокий жизнеугрожающий микоз, приводящий к тяжелому менингоэнцефалиту и генерализованным поражениям [4,14]. Возбудителями являются базидиомицетовые капсулированные дрожжи рода Cryptococcus двух видов: Cryptococcus neoformаns и C.gattii. Заражение происходит преимущественно аэрогенным путем с первичным проникновением возбудителя в ткань легких. Из легких С.neoformans попадает в кровеносное русло, откуда происходит его гематогенная диссеминация. Наиболее часто отмечается поражение ЦНС, куда возбудитель проникает, используя различные механизмы [14,45]. Вероятность развития криптококкоза определяется степенью выраженности иммунодефицита. Криптококкоз редко наблюдается у пациентов с уровнем СD4 лимфоцитов выше 100 клеток в мкл. Обычно с момента выявления ВИЧ-инфекции до смерти пациентов проходит несколько лет [14].

Диагностика криптококкоза может базироваться как на результатах лабораторных (бактериологических/микологических, серологических, ПЦР) так и морфологических (цитологических и морфологических) исследований. При этом в тканях и мазке из спинномозговой жидкости могут в значительном количестве выявляться дрожжеподобные формы с отчетливой капсулой [4,9,14].

1.6.5. Кандидоз

Кандидоз – это инфекция, вызванная дрожжевыми грибками рода Candida [4]. Из известных к настоящему времени 150 видов патогенными являются лишь около 20 видов. Бесспорно, наиболее часто встречаемым видом является C. albicans. Такие штаммы, как C. tropicalis, C. glabrata и C. krusei, встречаются реже. Кандидоз – это важнейший индикатор иммунодефицита, который часто сопровождает другие оппортунистические инфекции. Кандидозный эзофагит – это СПИД-индикаторное заболевание. При сохранном иммунном статусе следует учитывать иные причины кандидоза, например, алкоголизм, приём глюкокортикостероидов.

Диссеминированное кандидозное поражение развивается только в случаях крайне тяжёлого иммунодефицита; нередко отмечается наличие ассоциированной бактериальной или вирусной инфекций [39].

Основанием для постановки диагноза является выявление микроорганизма. Дрожжеподобные и псевдомицелиальные формы гриба лучше выявляются с помощью реактива Шиффа или импрегнации серебром [37,39].

1.6.6. Токсоплазмоз

Возбудителем этого заболевания является облигатный внутриклеточный паразит Toxoplasma gondii. Хотя для токсоплазмоза показана возможность поражения различных органов, у ВИЧ-инфицированных пациентов наиболее часто отмечаются поражения ЦНС. Помимо ЦНС, наиболее часто поражаемыми органами являются: глаза с развитием хориоретинита, сердце, лёгкие (может протекать как ассимптомно, так и с быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью) [4,9].

Несмотря на широкое распространение ВААРТ в течение последних 15 лет, профиль больных с токсоплазменным энцефалитом существенно не изменился, хотя показатели выживаемости стали выше. По данным литературы в эру ВААРТ 83% пациентов с токсоплазменным энцефалитом не получают ВААРТ на момент манифестации токсоплазмоза головного мозга, а 17% получают ее неадекватно [30].

Диагностика токсоплазмоза обычно базируется на результатах серологического и ПЦР-исследования. Вместе с тем, очаговые некротические токсоплазменные энцефалиты имеют характерные как макро- , так и микроскопические черты, позволяющие их надежную морфологическую идентификацию [24,37,41].

1.6.7. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

ПМЛ – это тяжелое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Оно вызывается JC-вирусом (JCV), который представляет собой полиомавирус простого строения, распространенный по всему миру. JCV получил свое название по инициалам пациента John Cunningham, из организма которого в 1971 году был выделен этот ДНК-содержащий вирус [19]. Ввиду высокой распространенности серопозитивности частота латентной персистирующей инфекции достигает 80 %. Основными резервуарами являются почки и кости. Нарушение клеточного иммунного ответа приводит к реактивации JCV и манифестации заболевания. По данным ряда авторов, показано, что JCV вместе с лейкоцитами достигает ЦНС, преимущественно олигодендроцитов, поражая клетки, образующие миелиновую оболочку. Макроскопически это выглядит как мультифокальная демиелинизация. При этом поражается преимущественно белое вещество больших полушарий мозга, а также мозжечок и частично серое вещество [4].

Тяжёлый иммунодефицит не является обязательным условием для развития ПМЛ, однако в большей части случаев на момент манифестации уровень CD4 составляет 100 кл/мкл и меньше. До внедрения в практику ВААРТ прогноз заболевания был крайне неблагоприятным: промежуток времени от появления первых симптомов до смерти составлял 3-6 месяцев. В большинстве случаев в течение нескольких недель до смерти пациенты находились в лежачем состоянии, что приводило к вторичным осложнениям заболевания. На фоне эффективной ВААРТ течение заболевания приобрело в значительной мере замедленный, проградиентный характер, даже с возможностью полной ремиссии (но это не является типичным исходом) [4,47].

Так же, как и для других оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфекции, возможны случаи сочетанного поражения головного мозга JCV и другими инфекциями. Вследствие этого исключительную важность для постановки диагноза имеют гистологическое исследование и ПЦР для идентификации возможных возбудителей [19].

Другие вторичные инфекции, развивающихся на фоне ВИЧ, встречается в Северо-Западном федеральном округе крайне редко (кокцидиомикоз, гистоплазмоз, аспергиллёз) [15,16,27]; диагностика некоторых других инфекций, чья роль в танатогенезе при ВИЧ-инфекции не до конца изучена, как правило, не проводится (хламидиоз, микоплазмоз) [38].

1.6.8. Хронические вирусные гепатиты

По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается около 350–400 миллионов человек – носителей вирусного гепатита В и более 170 миллионов – вирусного гепатита С [32]. Общность механизмов и путей заражения вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией способствует повышению вероятности сочетания этих инфекций у пациентов. Так, для потребителей инъекционных наркотиков характерна высокая частота распространённости сочетания ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С – до 70-75% [4,32]. Помимо этого, важно отметить и широкую распространённость алкоголизма среди данной группы больных [22,27,44]. Поражение печени может быть обусловлено действием различных оппортунистических инфекций и опухолевых заболеваний [7,22,33]. Таким образом, поражение печени у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть обусловлено действием одновременно нескольких биологических и токсических факторов, каждый из которых может приводить к фатальным последствиям [32,44]. Однако механизмы взаимодействия и особенности сочетанного поражения не до конца изучены.

Так, влияние ВИЧ-инфекции на течение хронического вирусного гепатита С (ХВГ С) неоднозначно и зависит от степени иммуносупрессии: по данным российских и зарубежных исследователей для пациентов с сочетанной инфекцией характерны более выраженная гистологическая активность и степень фиброза печени по сравнению с больными ХВГ С без ВИЧ-инфекции [4,32]. В то же время, имеются указания и на более низкую активность ХВГ С у ВИЧ-инфицированных наркозависимых [32,33]. Следует отметить и то, что, не смотря на большую распространённость вирусных гепатитов среди пациентов в стадии СПИД, в относительно малом числе случаев (11%) летальный исход был следствием обострением ХВГ [33].

1.6.9. Лимфомы

ВИЧ-ассоциированные лимфомы — гетерогенная группа лимфоидных опухолей, различающихся гистологическим строением, первичной локализацией [25]. Подавляющее большинство среди них составляют В-клеточные лимфомы [2,25]. ВИЧ напрямую не участвует в опухолевой трансформации лимфоидных клеток. Нуклеотидные последовательности вируса не обнаружены в составе генома клеток лимфом. Среди патогенетических механизмов появления лимфом при СПИДе наиболее существенными представляются хроническая антигенная стимуляция, нарушение цитокиновой регуляции и герпетическая инфекция (вирус Эпштейн-Барр, вирус герпеса 8 типа). Риск развития лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивается по мере снижения числа лимфоцитов CD4+ в крови. ВИЧ-лимфомы в большинстве случаев локализуются экстранодально: в органах ЖКТ, в ЦНС (особенно часто до широкого внедрения ВAAРT), в печени и костном мозге. Первичная локализация в лимфатических узлах отмечена примерно у 1/3 больных. Среди специфических особенностей ВИЧ-лимфом указывают на первичную локализацию в серозных полостях и ротовой полости. По данным некоторых авторов, частота ВИЧ-лимфом от начала эпидемии ВИЧ-инфекции увеличилась более чем в 100 раз у ВИЧ-инфицированных лиц в сравнении с общей популяцией. В целом по частоте ВИЧ-лимфомы являются второй опухолью в мире, составляют 3 % больных с ВИЧ/СПИДом в США и до 6 % в Европе. При сопоставлении данных регистров СПИДа и рака в некоторых районах США показано 165-кратное повышение риска развития лимфом в течение 3 лет после установления диагноза СПИДа по сравнению с обычной популяцией [25,50].

По частоте иммуноморфологических вариантов ВИЧ-лимфом распределение оказалось следующим: лимфома Беркитта, диффузная В-клеточная лимфома, первичная лимфома ЦНС, первичная лимфома полостей, плазмобластная лимфома полости рта, Т-клеточные лимфомы, лимфома Ходжкина [25].

Точная диагностика лимфом базируется на прижизненных или посмертных морфологических исследованиях, с использованием панели сывороток для иммуногистохимического исследования [2,25].

1.6.10. Саркома Капоши

Саркома Капоши (СК) – это одно из наиболее часто встречаемых СПИД-индикаторных злокачественных новообразований [4]. «Классическая» форма саркомы Капоши характеризуется относительно доброкачественным течением, часто поражает только кожу нижних конечностей и четко отличается в клиническом отношении от ВИЧ-ассоциированной саркома Капоши. Для неё характерно поражение преимущественно кожи верхних конечностей и слизистых оболочек [4,20]. Также, в патологический процесс часто вовлекаются лимфатические узлы и внутренние органы, к примеру, органы ЖКТ, легкие и печень. Лимфатическое и висцеральное поражение может быть изолированным, без первичного кожного процесса. Течение заболевания крайне вариабельно, данное заболевание может проявляться как единичными поражениями, сохраняющими стабильность на протяжении нескольких лет, так и исключительно агрессивным патологическим процессом, который приводит к смерти пациента в течение нескольких недель. На фоне ВААРТ заболевание чаще всего протекает в лёгкой форме; ранее часто наблюдаемое тяжелое, молниеносное течение с летальным исходом сегодня стало редкостью.

Диагностика основывается на клинико-анамнестических данных и результатах гистологического исследования [2,20,50].

В целом, для ВИЧ-инфицированных пациентов характерно повышение риска развития опухолевых заболеваний, как СПИД-индикаторных (неходжкинские лимфомы, саркома Капоши, рак шейки матки), так и не связанных со СПИДом [4,50]. Для некоторых заболеваний, таких как болезнь Ходжкина и анальная карцинома, повышение риска в связи с ВИЧ-инфекцией настолько очевидно, что некоторые ученые требуют отнести эти заболевания к СПИД-индикаторным. В то же время, для иных злокачественных опухолей не показано существенных изменений в частоте встречаемости (рак молочной железы).

**Глава 2. Материалы и методы**

***Сбор исходных данных.*** В ходе данной работы использовались данные протоколов патологоанатомических вскрытий следующих годов: 1996 (10 из 363 протоколов), 1997 (12 из 350 протоколов), 2006 (61 из 350 протоколов), 2016 (401 из 665 протоколов). В виду сравнительно малого количества наблюдений в 1996 и 1997 годах и однородности выборки пациентов, данные протоколов этих лет были объединены в одну группу. При изучении каждого протокола фиксировались следующие сведения: пол, возраст, употребление инъекционных наркотиков, клиническая стадия ВИЧ-инфекции, количество CD4+ кл/мкл, проведение ВААРТ, диагноз основного заболевания, вторичные и сопутствующие заболевания, выявленные макроскопические и микроскопические изменения, прижизненные и посмертные вирусологические и бактериологические данные.

***При анализе значимости*** заболеваний, приведших к летальному исходу, использовались следующие условные понятия:

основная причина смерти – наиболее значимое в танатогенезе заболевание;

дополнительные причины смерти – заболевания, влиявшие на наступление летального исхода, но их развитие или выраженность проявлений были связаны с прогрессированием ведущего заболевания;

оппортунистические инфекции – заболевания, не оказывавшие существенного влияния на танатогенез, но являвшиеся СПИД-маркерами.

***Клинико-анатомические сопоставления*** проводились на основании сличения клинического и патологоанатомического диагнозов, изучения данных клинического и патологоанатомического эпикризов и гистологического исследования.

***Статистическая обработка*** полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel, версия 2007 года. Достоверность различий между показателями определялась при помощи критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при р< 0,05.

**Глава 3. Результаты проведённого исследования**

3.1. Представление сводных данных о пациентах

В результате проведённой работы были собраны данные о контингенте умерших пациентов за исследуемые годы. В таблице 3 и рисунках 3 и 4 отображены сведения о возрасте и поле пациентов.

Табл. 3.

Половозрастная структура пациентов исследуемых лет

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Год | Мужчины, лет | Женщины, лет | Средний возраст (оба пола), лет |
| 1996+1997 года | 35,72±3,2 | 33,7±6,02 | 35,36±2,76 |
| 2006 год | 32±1,35 | 34,5±2,5 | 32,7±1,2 |
| 2016 год | 38,9±0,48 | 36,8±0,65 | 38±0,4 |

Рис. 3. Распределение пациентов по возрастным группам в исследуемые годы.

В 1996+1997 наблюдается распределение пациентов по возрастным группам без выраженного преобладания; в 2006 году – преобладание пациентов от 20 до 29 лет и от 30 до 39 лет; в 2016 году – преобладание групп пациентов 30-39 лет и 40-49 лет.

Рис. 4. Распределение пациентов по полу.

Во всех исследованных годах преобладали мужчины, но стоит отметить значимое увеличение доли женщин с 18,2% до 40,9%.

Рис. 5. Удельный вес пациентов-потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) и пациентов с хронической алкогольной интоксикацией.

Представленные данные свидетельствуют, что в сравнении с 1996/97 годами произошло значимое увеличение доли пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, а так же появились пациенты, употребляющие внутривенные наркотики. В 2016 году отмечается уменьшение числа ПИН, но незначительное.

Доля пациентов с ВИЧ-инфекцией в качестве основного заболевания составила в 1996+1997 100%, 2006 год – 68,9%, в 2016 году – 83%.

Рис. 6. Распределение пациентов по диагнозу основного заболевания.

Следует отметить, что подходы к формулировке основного патологоанатомического диагноза различаются в разные годы, что связано в большей степени с особенностями действовавших на тот момент времени регламентирующих инструкций, чем с возможными субъективными моментами.

Вирусные гепатиты включали в себя один случай развития острого вирусного гепатита и во всех прочих случаях – обострение хронического вирусного гепатита. Категория «Другое» представляет собой разнородную группу – в 2006 году была представлены преимущественно тяжёлыми бактериальными инфекциями (поражение клапанного аппарата сердца на фоне приёма инъекционных наркотиков, крупозная пневмония, сепсис), в 2016 году, помимо инфекционных заболеваний, в 25% были выявлены злокачественные опухоли. В категорию «ВИЧ+Другое» были включены комбинированные диагнозы и случаи, когда оба заболевания сыграли существенную роль в танатогенезе, но это не было отражено в формулировке диагноза: в 2006 году – 1 случай (сочетание тромбоэндокардита трикуспидального клапана и ВИЧ); в 2016 году – ВИЧ выступал в качестве конкурентного заболевания с хроническими вирусными гепатитами, гриппом A/H1N1, в составе сочетанной патологии с бактериальными инфекциями.

На рисунке 7 показано, как с течением времени менялись подходы к определению клинической стадии ВИЧ-инфекции, что привело к 2016 году преобладанию 4В стадии, в то время как в 1996+1997 годах преобладала 5 стадия.

Рис. 7. Структура ВИЧ-инфекции в исследуемых годах по стадиям.

ВААРТ применялась в 2016 и 2006 годах, в 1996+1997 годах специфической терапии не проводилось. В 2006 году специфическая терапия использовалась в 3,3% случаев. В 2016 году – применялась в 38,7% (в предположительно полном объёме проводилась в 13,3%, в 25,4% случаев специфическая терапия была оказана в неполном объёме по разным причинам – отказ, нерегулярный приём, начало терапии в течение данной госпитализации), в 61,3% не проводилась.

Данные о числе CD4+лимфоцитов в 1996/97 не были представлены в исследованных протоколах.

Уровень CD4+ лимфоцитов оценивался в 2006 году в 3х случаях; средний уровень составил 135 кл/мкл, среднее квадратичное отклонение ±183,4 кл/мкл.

Уровень CD4+ лимфоцитов оценивался в 2016 году в 73,5% случаев; средний уровень составил 72,2 кл/мкл, среднее квадратичное отклонение ±99,24 кл/мкл. В 57% уровень CD4+ был менее 50 кл/мкл. Значимых различий в уровне CD4+ между пациентами, получавшими и не получавшими ВААРТ, не было выявлено.

Рис. 8. Доля пациентов с разным уровнем CD4+ в 2016 году.

3.2. Структура основных причин смерти в исследуемые годы

Динамика изменений в структуре причин смерти отражена на рисунке 9. В качестве основной причины смерти в 18,2%-29,5% отмечался генерализованный туберкулёз с альтеративно-некротическими изменениями, кроме 1996+1997 годов, когда основным заболеванием, ставшим причиной летальных исходов, был вирусный менингоэнцефалит (преимущественно, ВИЧ-энцефалит). Также 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. Необходимо отметить появление в 2016 году нового возбудителя вирусного энцефалита – JC-вирус, вызывающий ПМЛ. Изменения в преобладающих возбудителях вирусных энцефалитов отражены в рисунке 10. Доля пациентов с лимфомами (неходжкинские и ходжкинские) увеличивается, хотя различия не достоверны; в 2016 году были выявлены случаи первичных лимфом головного мозга. Удельный вес пациентов с токсоплазмозом головного мозга и генерализованным криптококкозом/криптококкозом головного мозга незначительно изменяется в разные годы. Генерализованная ЦМВИ достоверно регистрировалась в большем количестве случаев в 1996+97 годах, чем в последующие годы. К категории «Другое» были отнесены 3 группы заболеваний, деление между которыми достаточно условно:

* ВИЧ-ассоциированные заболевания – генерализованная форма саркомы Капоши (единичные случаи), генерализованный атипичный микобактериоз (5 случаев в 2016 году), криптоспоридиоз и изоспоридиоз (единичные случаи в 1996+1997 и 2016 годах), ВИЧ-ассоциированная нефропатия (единичные случаи в 2016 году);
* заболевания или состояния, обусловленные развитием СПИДа или прогрессированием вторичных заболеваний – гнойно-септические осложнения (флегмоны мягких тканей, бактериальный менингит, язвенный колит смешанной этиологии), аррозионные кровотечения из ЖКТ;
* заболевания, прямо не связанные с ВИЧ-инфекцией – ХВГ с исходом в цирроз печени в стадии декомпенсации, тромбоэндокардиты клапанов сердца, не ВИЧ-связанные злокачественные опухоли.

Рис. 9. Основные причины смерти в исследуемых годах.

Рис. 10. Этиологические факторы вирусных энцефалитов в исследуемые годы.

Табл. 4.

Удельный вес случаев влияния на танатогенез более одного заболевания.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 1996+1997 | 2006 | 2016 |
| Одна дополнительная нозологическая единица | 50% | 34,4% | 46,6% |
| Множественные причины (3 и более) | 40,9% | 6,5% | 10,5% |

В 43,6±5,8% случаев на танатогенез влияло развитие двух заболеваний, взаимно отягчавших состояние пациента; в 1996+1997 годах отмечалось наличие у больных нескольких заболеваний в большем количестве случаев, чем в 2006 и 2016 годах. 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 неполной оценкой выявленных изменений патологоанатомами.

3.3. Структура дополнительных причин смерти

Одним из заболеваний, в большей части случаев (от 21,3% до 54,5% в разные годы) усугублявших течение основного, были различные пневмонии: бактериальные, бактериально-вирусные, в 2016 году – пневмоцистная пневмония. Вирусные энцефалиты выявлялись преимущественно в 1996+1997 годах и были представлены только ВИЧ-энцефалитами; в 2006 и 2016 годах энцефалиты реже стали относить к патологиям, отягчавших танатогенез, этиология энцефалитов стала разнообразнее (помимо ВИЧ-энцефалита – герпес-вирусные энцефалиты, ПМЛ, неуточнённой этиологии). Туберкулёз в качестве дополнительной нозологической единицы был представлен как формами генерализованного туберкулёза с лекарственным патоморфозом, так и туберкулёзом умеренной степени активности. Спектр заболеваний в категории «Другое» в 2006 и 2016 годах изменился в сравнении с 1996+1997 – 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 (гнойно-септические поражения, аррозионные кровотечения из ЖКТ) не претерпела значимых изменений.

Рис. 11. Структура дополнительных причин смерти в исследуемые годы.

3.4. Спектр оппортунистических заболеваний

В 1996+97 годах выявлены в 100% случаев, в 2006 году – 78,6%, в 2016 году – 62,3%.

Рис. 12. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных в исследуемые годы.

Как показано на рисунке 12, отмечается выраженное увеличение доли случаев с выявлением кандидозного поражения слизистых, преимущественно ЖКТ (с 49,1% до 90,8%); в 2016 году количество вирусных энцефалитов достоверно ниже, чем в предыдущие годы (4,5%, в то время как в предшествующие годы – 41%-42,6%). Доля туберкулёза умеренной и минимальной степени активности мало менялась в разные годы. Группа вирусных эпинефритов была представлена ЦМВ-эпинефритами и ДНК-вирусными эпинефритами, за исключением 1996+1997, встречались в равных долях (8-8,2%). В 1996+1997 годах данная группа была представлена только ЦМВ-эпинефритами (22,7%).

3.5. Спектр ВИЧ-ассоциированной патологии вне связи с влиянием на танатогенез

Как видно на рисунке 13, в разные года 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.

Рис. 13. Наиболее часто встречавшиеся заболевания, развитие или прогрессирование которых было связано с ВИЧ-инфекцией, в разные годы.

Доминирующими во все года заболеваниями были кандидоз, туберкулёз и вирусные энцефалиты; удельный вес кандидозных поражений различных локализаций (преимущественно, слизистых ЖКТ) и туберкулёза разной степени активности практически не менялись, в отличие от вирусных энцефалитов. Изменения между исследуемыми годами в отношении степени активности туберкулёзного процесса незначительны (рисунок 14). Определение степени активности туберкулёзного процесса основывалось на данных гистологического исследования. Для активно текущего туберкулёза определяющими признаками считались резкое преобладание альтеративного компонента воспаления над продуктивным, слабую выраженность гигантоклеточной трансформации в эпителиоидно-клеточных гранулёмах. Туберкулёз умеренной активности характеризовался преобладанием продуктивно компонента воспаления с образованием специфических гранулём. Так называемые «остаточные явления» или туберкулёз минимальной степени активности представляли собой омелотворённые очаги или изменения фиброзного характера.

Рис. 14. Распределение туберкулёза по степени активности (пояснения в тексте).

В 1996/97 годах энцефалиты вирусной природы встречались в 100% случаев, в 100% случаев отмечался ВИЧ-энцефалит, в 18,2% случаев было поражение ГМ, помимо ВИЧ, другими возбудителями (ВПГ, ЦМВ, неустановленной этиологии). В 2006 году доля вирусных энцефалитов уменьшилась вдвое, их вклад в танатогенез так же уменьшился по оценкам патоморфологов, преобладающими группами стали энцефалиты неуточнённой этиологии и ВИЧ-энцефалиты. В 2016 году количество случаев вирусных энцефалитов сократилось ещё больше, ВИЧ-энцефалит был отмечен в достоверно меньшем количестве случаев, чем в предыдущие годы, появился новый тип вирусного энцефалита – ПМЛ. Группа энцефалитов установленной этиологии была мало подвержена изменениям, и представлена герпетическими и цитомегаловирусными энцефалитами.

Отмечались значительные колебания удельного веса цитомегаловирусной инфекции в структуре заболеваний в разные годы: в 1996/97 годах ЦМВ-инфекцию можно было отнести к доминирующим заболеваниям, были выявлены генерализованные формы ЦМВ-инфекции в большем, чем в последующие года, % случаев; в 2006 году доля ЦМВ-инфекции 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 (ЦМВ-пневмония+ЦМВ-эпинефрит).

Группа заболеваний, выявляемых в меньшем числе случаев, чем первая тройка наиболее часто встречающихся патологий, характеризуется большим разнообразием. Так, в 1996+1997 годах к данной группе можно отнести саркому Капоши (кожные, кожно-висцеральные и генерализованные формы), токсоплазмоз (ГМ и 1 случай токсоплазменной пневмонии), криптококкоз (ГМ и генерализованные формы с поражением ГМ), криптоспоридиоз и изоспоридиоз. В 2006 году, помимо уже упоминавшейся ЦМВ-инфекции, 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 лёгких, 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 ЦНС; кроме токсоплазмоза ГМ, были случаи токсоплазменного миокардита; криптококкоз встречался как в генерализованной форме с или без поражения ГМ, так и в виде изолированного поражения ГМ.

В 1996+1997 годах были лишь единичные случаи пневмоцистной пневмонии и генерализованного лимфогранулематоза. В 2006 году было выявлено мало случаев криптококкоза ГМ и один случай саркомы Капоши. В 2016 году обращает на себя внимание появление в структуре ВИЧ-ассоциированных заболеваний случаев микобактериоза, вызванного НТМБ, в том числе генерализованных форм; так же 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 года 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.

3.6. Сопутствующая патология

В 1996+97 годах ХВГ встречался в достоверном меньшем количестве случаев (22,7%), чем в последующие годы (81%-88,5%).

Рис. 15. Этиологическая структура вирусных гепатитов в исследуемых выборках.

Значимой разницы по этиологическому фактору ХВГ между исследуемыми годами не выявлено; к категории «Другое» в 2006 году относится один случай острого вирусного гепатита В+С, в 2016 году – один случай ХВГВ+С+D.

Достоверных различий в распределении ХВГ по степени активности и влиянию на танатогенез по годам не было выявлено; в большей части случаев ХВГ оказывал минимальное влияние на танатогенез (рисунок 16). Степень активности течения гепатита определялась согласно данным гистологического 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. 16. Распределение ХВГ по степени активности и влиянию на танатогенез (пояснения в тексте).

Табл. 5.

Сопутствующие заболевания, помимо вирусных гепатитов, в исследуемые годы

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 1996+1997 | 2006 | 2016 |
| Кахексия | 26,2% | 60,6% | 47,8% |
| Анемия тяжёлой степени | 18,2% | 1,6% | 13,4% |
| Хронические заболевания: | 50% | 34,4% | 44,6% |
| * сердечно-сосудистой системы | 13,6% | 6,5% | 9% |
| * желудочно-кишечного тракта | 18,2% | 27,8% | 38,1% |
| * другое | 4,5% | 1,6% | 6% |
| Другое | 27,2% | 27,8% | 22,7% |

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:

* 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.

Табл. 6.

Заболевания, отнесённые к категории «Другое».

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 1996+97 | 2006 | 2016 |
| Хронический пиелонефрит в стадии ремиссии | - | 8,2% | 9,7% |
| Очаги бактериальных инфекций, не влиявшие на течение и исход (не выраженные обострения хронических процессов/ хронические процессы в ремиссии) | - | 5% | 1,7% |
| Пролежни | 4,5% | - | 2,7% |
| Кожные поражения | - | 1,6% | 0,5% |
| Новообразования (случайная находка/ не влияли на исход) | 9,1% | 3,3% | 3,2% |
| Шизофрения | - | 5% | 0,5% |
| Сифилис | 9,1% | 1,6% | 0,5% |
| Иное (эпилепсия, кардиомиопатия, сколиоз и т.д.) | - | 6,5% | 2,2% |

3.7. Обсуждение полученных результатов

В исследованных выборках разных лет происходили закономерные изменения, сходные с данными мировой литературы и российских источников – увеличилась доля женщин в структуре ВИЧ-инфекции, хотя их число не сровнялось с числом мужчин; увеличился средний возраст пациентов с ВИЧ [1,4,52]. Возраст пациентов в 1996 и 1997 годах составил 35,36±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±1,2 лет (19-58 лет), больше половины больных (55,7%) употребляли внутривенные наркотики. В 3,3% случаев пациенты получали ВААРТ. В 2016 году произошло значимое увеличение среднего возраста пациентов до 38±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 в виду 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 к стадированию ВИЧ-инфекции, что связано с изменением методологических подходов и модификации знаний и отношения к ВИЧ-инфекции. Так, в 1996 и 1997 года 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 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», утверждённого Минздравсоцразвития РФ от 10.11.06, возможно могло обусловить 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 [5,23].

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

Определение наиболее значимого вторичного заболевания, ставшего основной причиной в генезе летального исхода, нередко было затруднено. Это могло быть связано как с тем, что в ряде случаев у пациента могло быть несколько различных ВИЧ-ассоциированных заболеваний, каждое из которых могло привести к летальному исходу у пациента в стадии СПИД, так и с тем, что имевшиеся клинико-лабораторные данные, сведения гистологического заключения и обоснование патологоанатомического диагноза могли быть противоречивы или представлены в неполном объёме. Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что вопрос взаимодействия между различными инфекционными агентами у ВИЧ-инфицированных больных изучен недостаточно [10,12,34,36,45], равно как и отсутствуют сформированные подходы к унифицированной оценке значимости отдельно взятой патологии в развитии летального исхода в каждом конкретном случае. Однако подобной унифицированной системы, скорее всего и не будет создано в ближайшее время, в виду сложности и неоднозначности процессов, протекающих на фоне резко сниженного иммунного статуса. Вследствие этого вопрос определения вклада того или иного заболевания в танатогенез при ВИЧ-инфекции всецело зависит от квалификации патолога, помимо корректности определения и использования условных терминов оценки значимости заболеваний и коморбидной патологии.

Спектр ВИЧ-ассоциированных заболеваний, встречавшихся в исследуемые годы, различался, пусть и во многих случаях незначительно. Так же полученные данные отличны от сведений, полученных другими исследовательскими группами, использовавших материалы патологоанатомических протоколов различных больниц других регионов РФ или иных лет [6,7,16,18,27,42]. Это может связано с особенностями распространения типичных возбудителей и возможно в каких-то случаях – с подходом к определению наличия той или иной патологии по клинико-морфологическим данным.

Туберкулёз разной степени активности выявлялся в 31,8% до 37,7%, в большей части случаев – активно текущий, с преимущественно альтеративно-некротическими изменениями (18,2%-29,5%). В то же время встречались и такие формы туберкулёзного поражения, как туберкулёз умеренной степени активности (4,7%-9,1%) и минимальной активности (3,3%-4,5%), обозначаемый в протоколах как «посттуберкулёзные изменения». Данные за туберкулёз в анамнезе в этих случаях отмечались в медицинской документации, и в ряде случаев на этом основании случай трактовался клиницистами как рецидив туберкулёзного поражения, однако при патологоанатомическом исследовании выявлялось, что ведущей патологией было иное заболевание. Нередко на фоне туберкулёзного поражения разных органов, в первую очередь, лёгких, присутствовало и наслоение бактериальной инфекции, реже грибковой (несколько случаев аспергиллёзной наслойки в туберкулёзных 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 лёгких и/или надпочечников, в единичных случаях – ЦМВ-энцефалита и гепатита. На то, что данные инфекции часто сопутствуют друг другу, упоминалось во многих работах, однако причины этого и взаимодействие возбудителей между собой мало изучены [7,11,42,53].

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, не являющийся ВИЧ-ассоциированным заболеванием, хотя это дискуссионный вопрос [25,50]. В 2016 году было выявлено несколько случаев первичных лимфом головного мозга, число которых по данным разных авторов по непонятным причинам колеблется в разные годы.

Доля вирусных энцефалитов значительно уменьшается с 1996-1997 годов (100%) к 2016 году (19,2%), во многом за счёт уменьшения числа ВИЧ-энцефалитов – 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 ЦНС. Группа вирусных энцефалитов установленной этиологии, представленная герпетическим и ЦМВ-энцефалитами, так же незначительно уменьшается в 2006 и 2016 годах (3,3% и 1,7%) 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%) в сравнении с 1996 и 1997 годах ЦМВИ выявлялась в 45,5%. Изменения в распределении ЦМВИ по локализации и степени тяжести поражения следующие: в 2006 году отсутствовали генерализованные формы и ЦМВ-энцефалиты, в 1996+1997 годах тяжёлой ЦМВ-инфекции было больше (18,2%), чем в 2016 году (1,7%). Доля изолированных поражений (преимущественно, ЦМВ-эпинефрит) так же 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 достоверное 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%. В 2016 году появились случаи микобактериоза, вызванного нетуберкулёзными микобактериями, причём в ряде случаев это было генерализованное поражение, ставшее основной причиной летального исхода. Также в 2016 году в нескольких случаях по результатам гистологического исследования определялась ВИЧ-ассоциированная нефропатия, однако представляется неоднозначным то, насколько данный тип поражения почек имел место быть.

В числе сопутствующей патологии значимое место занимают ХВГ (от 22,7% до 88,5% случаев). Однако обращает на себя внимание то, что этиологический спектр гепатитов мало изменялся за эти годы, равно как оставалась неизменной роль ХВГ в танатогенезе – в примерно 80% случаев минимальная. Различие лишь в числе случаев в 1996+1997 (22,7%) и в 2006-2016 года (88,5% и 81%). 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.

3.8. Клинико-анатомические сопоставления

Доля случаев, связанных с гипердиагностикой туберкулёза: в 1996+97 такие случаи отсутствовали, в 2006 году были в 13,1%, в 2016 году – 7,2%. Также в 2016 году было несколько случаев, в которых туберкулёз был верифицирован при гистологическом исследовании, однако не являлся значимой патологией в танатогенезе. Чаще всего под видом туберкулёза различных органов протекали гнойно-септические поражения и оппортунистические инфекции, такие как пневмоцистная пневмония, криптококкоз ГМ, атипичный микобактериоз; в 20% случаев – генерализованные неходжкинские лимфомы.

В качестве клинических примеров гипердиагностики туберкулёза можно представить следующие случаи:

№1 – Пациент мужчина, 40 лет, 04.04.2016 г. поступил в состоянии средней тяжести в КИБ с диагнозом: «ВИЧ-инфекция без АРВТ. Хронический вирусный гепатит В+С, цирротическая стадия». Из анамнеза известно, что страдал полинаркоманией. С 1995 года выявлен ХВГВ+С, с 2014г диагностирована цирротическая стадия, ВИЧ-инфекция с 2006 года. В 2014-2016г в МЛС перенес генерализованный туберкулез с поражением ВГЛУ и отсевом в правое легкое и туберкулез мочеполовой системы. Тогда же в МЛС получал АРВТ. Ухудшение самочувствия с февраля 2016г. в виде одышки при физической нагрузке, слабости, увеличения в объеме живота. Госпитализирован в КИБ. С поступления признаки интоксикации, отёчно-асцитического синдрома, высокая азотемия. При обследовании в ОАМ при поступлении и в динамике: протеинурия 2,7 г/л, 0,57 г/л, 0 г/л, гематурия эр. до 50, 5-7, 10-13, лейкоцитурия 5-10, 7-8, 30-40, цилиндрурия; вирусная нагрузка ВИЧ 198 748 копий/мл, иммунодефицит СДЗ 74%, 687 кл/мкл, СД4 15%, 146кл/мкл, СД8 57%, 532 кл/мкл, СД4/СД8 соотношение 0,27; НВсог+, HCVAb+ от 14.04.2016г; в КАК: тяжелая анемия НЬ 73, 62, 70 г/л, лейкопения 6,5, 2,8, 3,5, тромбоцитопения 191, 113, 108, лимфопения; в б/х крови: снижение ПТИ 92, 78, 58%, азотемия - креатинин 1003, 1048, 982, 1160 ммоль/л, мочевина 59, 64, 62, 55 ммоль/л; высокая липаза 154 Е/л, амилаза 143, 114, гипопротеинемия, повышение КФК 307, ЛДГ 263, 312, глюкоза 5, 6,9, 4,5; на рентгене легких при поступлении: не исключается инфильтративный туберкулез в/доли правого легкого; на томограмме грудной клетки от 07.04.16г: образование в правом легком в 1-ю очередь необходимо дифференцировать между туберкулезом и Cr. Консультация нефролога от 15.04.16г: предположительный диагноз: Туберкулез почек. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит. ХБП V стадии. Терминальная почечная недостаточность. За время нахождения в стационаре рецидив туберкулезного заболевания не отмечался, но на фоне хронического заболевания почек прогрессировала почечная недостаточность до ее терминальной стадии. На 15 сутки после поступления, больной умер. Заключительный клинический диагноз: Основной – ВИЧ-инфекция, 4В (С3), прогрессия без АРВТ. Осложнения: Генерализованный туберкулёз: туберкулёз ВГЛУ с отсевом в верхнюю долю правого лёгкого. Туберкулёз мочеполовой системы в 2014-2016 годах. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Хроническая болезнь почек V стадии. Терминальная почечная недостаточность. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Снижение веса >10%. Волосистая лейкоплакия языка. Распространённый кандидоз ЖКТ. Сопутствующие заболевания: Полинаркомания. Хронический вирусный гепатит В+С (HbcorAb+, HCV Ab+), цирротическая стадия, декомпенсация. Отёчно-асцитический синдром. Геморрагический синдром. Анемия смешанного генеза. Энцефалополинейропатия смешанного генеза. Данные вскрытия показали, что непосредственной причиной смерти больного, явилась острая почечная недостаточность, обусловленная хроническим нефритом с исходом в нефросклероз. Нефрит протекал с клиникой нефрозо-нефритического синдрома, выраженного отёчно-асцитического синдрома. Обнаруженная на вскрытии гипертрофическая кардиомиопатия с массой сердца 570 г расценена, как следствие почечной артериальной гипертензии, на момент настоящей госпитализации без высоких цифр артериального давления, что обусловлено сердечной декомпенсацией. Генерализованный туберкулез на вскрытии не обнаружен. При гистологическом исследовании: в лёгких морфологическая картина инкапсулированного неактивного инфильтративного туберкулёза, прогрессирующей бактериальной пневмонии на фоне сердечного гемосидероза лёгких; в почках – хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз (морфологически больше данных за мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит), вторичные дистрофические и некробиотические изменения извитых канальцев.

№2 – Пациент мужчина, 43 года, наркозависимый, поступил 27.04.16 с обострением хронического вирусного гепатита С. Во время пребывания в стационаре была выявлена расслаивающая аневризма аорты, проводился дифференциальный диагноз с туберкулёзным поражением тел позвонков и паравертебральным абсцессом. Клинический диагноз: «ВИЧ-инфекция 4В (С3 по CDC) стадия, прогрессирование на фоне прерывания АРВТ. Осложнения: Генерализованный туберкулёз. Туберкулёз ВГЛУ в фазе инфильтрации, МБ(-); внутрибрюшинных л/у, кишечника, печени; селезёнки; почек. Туберкулёзный спондилит, миелит грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночного столба. Паравертебральный абсцесс? Сопутствующий: ХВГВ+С умеренной активности. Хронический пиелонефрит, обострение. Расслаивающая аневризма брюшного отдела аорты. Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение от 07.05.16. Полинаркомания». На вскрытии подтверждён диагноз расслаивающей аневризмы брюшного отдела аорты с разрывом и обширными кровоизлияниями в забрюшинную клетчатку и мягкие ткани паравертебральные и левой пояснично-подвздошной областей. Смерть наступила при продолжающемся желудочном кровотечении из острых эрозий желудка. ХВГВ+С и ВИЧ-инфекция значимой роли в танатогенезе не сыграли. При гистологическом исследовании туберкулёзного поражения не было найдено, при исследовании аорты – дефект аневризмы аорты на фоне атеросклеротических изменений.

Доля случаев, связанных с гиподиагностикой туберкулёза, достоверно уменьшается: в 1996+97 их удельный вес составил 13,6%, в 2006 году – 6,5%, в 2016 – 3%. В 15,8% прижизненно не диагностированный туберкулёз ВГЛУ/ВБЛУ, вероятнее всего, не имел клинического значения и влияния на танатогенез. В прочих случаях туберкулёз определённо был основной причиной смерти, однако в виду тяжести состояния, краткости пребывания больного в стационаре или неоднозначности результатов лабораторных исследований не был диагностирован своевременно. В числе диагнозов, наиболее часто устанавливаемых вместо туберкулёза, были: ВИЧ-ассоциированное поражение головного мозга, серозный менингоэнцефалит неясной этиологии, пневмоцистная пневмония, сепсис, генерализованная ЦМВ-инфекция.

В качестве клинического примера можно представить следующий случай:

Пациент мужчина, 41 год, поступил 08.01.96, диагноз при поступлении – ВИЧ-инфекция. Болен ВИЧ-инфекцией с 1989 года, неоднократно госпитализировался в связи с периодически развивающимся ухудшениями состояния в виде постоянного субфебрилитета, развитием орофациального герпеса, кандидоза слизистой полости рта, прогрессированием псориаза. С 1994 диагностирован СПИД. В 1995 году – прогрессирование ЦМВ-ретинита с полной потерей зрения в левом глазу. При последней госпитализации – пациент в тяжёлом состоянии, клиническая картина прогрессирования ЦМВ-ретинита, поражение бронхолёгочной системы, сердечно-сосудистая недостаточность, тяжёлая лихорадка, признаки энцефалопатии, появления псориаза, орофарингеальный кандидоз. Клинический диагноз был сформулирован следующим образом: основное заболевание – ВИЧ-инфекция С3/4В-СПИД. Генерализованная ЦМВ-инфекция (ретинит, гастроэнтероколит, эзофагит, пневмония, альвеолит). ВИЧ-энцефалит. ВИЧ-кахексия. Криптококковый менингит? Анемия. Лейкопения. Миокардиодистрофия. Осложнения основного заболевания – лёгочно-сердечная недостаточность. Сопутствующие заболевания – Псориаз, стационарная форма. Микоз, онихомикоз стоп. Реактивный панкреатит. В последнем ОАК от 21.05: НЬ 70 г/л, эритроциты 2,5, лейкопения 2,9, тромбоцитопения 149, СОЭ 26 мм/час. При серологическом исследовании: первоначально к ЦМВ выявлялись IgM, позже IgG; антитела к герпесу 3+. Последняя рентгенограмма от 18.04 – усиление лёгочного рисунка, особенно в прикорневых отделах, свежих инфильтративных изменений нет. Пациент умер 29.05.96. На вскрытии было выявлено, что среди СПИД-ассоциированных инфекций наибольшее значение в наступлении летального исхода имели прижизненно не выявленный туберкулёз с преимущественно некротическими очагами в селезёнке и печени и острый некротический токсоплазменный энцефалит. Существенное значение имели и тяжёлая прогрессирующая бактериальная пневмония (стафилококк+синегнойная палочка) и сфеноидит (синегнойная палочка), так же не распознанные клинически. Степень выраженности ДНК-вирусной инфекции (ЦМВ+простой герпес по данным прижизненного и посмертного вирусологических исследований) была умеренной. При гистологическом исследовании были выявлены туберкулёзное поражение лёгких, кандидоз пищевода.

Из числа случаев с выявленным туберкулёзом, в ряде случаев многоочагового поражения отмечается неполная клиническая диагностика локализаций туберкулёзного процесса: в 1996+97 в 28,57%, в 2006 – в 52,4%, в 2016 – 32,2%. В подавляющем большинстве случаев это, вероятнее всего, не влияло на течение заболевания и исход; наиболее частые локализации, оказывавшиеся не учтёнными в клиническом диагнозе – туберкулёз селезёнки, почек, печени, надпочечников, забрюшинных л/у. Реже не выявлялись туберкулёзный перитонит и плеврит, илеит, туберкулёз ВБЛУ и ВГЛУ. Отмечались единичные случаи туберкулёзного поражения сердца и щитовидной железы.

**Заключение**

В течение 20 лет произошёл значимый патоморфоз ВИЧ-инфекции, о чём 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 (ПМЛ) нет.

Важнейшее значение имеют данные о том, что наряду с подробно описанным в литературе быстро прогрессирующем течении туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, в части наблюдений он не прогрессировал и даже находился в стадии «остаточных изменений». Эти данные нуждаются в отдельном анализе.

Факт чрезвычайно частого сочетания ВИЧ инфекции с хроническими вирусными гепатитами, особенно у наркопотребителей, широко известен. Вместе с тем, частота случаев в которых гепатиты сыграли значительную роль в танатогенезе (порядка 13-20 % во все годы) сравнительно невелико. Эти данные также нуждаются в дальнейшем специальном анализе.

**Выводы**

1. В исследуемые годы происходит увеличение доли женщин с ВИЧ-инфекцией с 18,2% в 1996 и 1997 годах до 40,9% в 2016 году; также увеличивается средний возраст пациентов с ВИЧ, однако отмечается волнообразность динамики изменений – в 1996 и 1997 средний возраст составил 35,36±2,76 лет, в 2006 году снизился до 32,7±1,2 лет, а в 2016 повысился до 38±0,4 лет.
2. Удельный вес пациентов, употреблявших инъекционные формы различных наркотиков, незначительно снизился в 2016 году по сравнению с 2006 годом (с 55,7% до 47,4%), но стоит отметить, что в 1996 и 1997 годах данная группа отсутствовала. В отношении хронической алкогольной интоксикации наблюдается обратная ситуация – в 1996 и 1997 годах доля пациентов с алкоголизмом составила 31,8%, в 2006 году увеличилась до 54% и имеет тенденцию к нарастанию в 2016 году (57,1%).
3. При формулировке диагноза ВИЧ-инфекция могла значиться как основное заболевание, сопутствующая патология или входить в состав комбинированного диагноза основного заболевания; в 1996 и 1997 годах ВИЧ-инфекция в стадии СПИД в 100% случаев обозначалась в качестве основного заболевания; в 2006 году в трети случаев ВИЧ-инфекция указывалась в качестве сопутствующей патологии, а в 2016 году – только в 18% случаев.
4. Вирусные гепатиты фигурировали в диагнозе в качестве сопутствующей патологии или основного заболевания в большей части случаев (81,5-88%) в 2006 и 2016 годах, в 1996 и 1997 году доля пациентов с вирусными гепатитами составила 22,7%. Этиологическая структура хронических вирусных гепатитов мало различалась между исследуемыми выборками, отмечается преобладание ХВГВ+С и ХВГС. Также оценивалась степень влияния вирусных гепатитов на танатогенез – в 75-80% случаев наличие у пациента данной сопутствующей патологии играло минимальную роль в наступлении смерти.
5. АРВТ проводилась малому числу пациентов: в 2006 году – 3,3%, в 2016 году – 38,7%, из них в предположительно адекватном объёме в 13,3%, в 25,4% - в неполном объёме по тем или иным причинам.
6. Наиболее значимыми в танатогенезе во всех исследованных выборках были следующие заболевания: туберкулёз (18,2%-29,5%), вирусные энцефалиты (4,9%-27,2%) и пневмонии различной этиологии (9,1%-21,3%). Полный спектр патологий и их доля в структуре заболеваний варьировали в разные годы, некоторые вторичные заболевания (ЦМВИ, криптоспоридиоз) встречались лишь в 1996, 1997 и 2016 годах, отдельные инфекции, такие как ПМЛ и микобактериоз, вызванный НТМБ, встречались лишь в 2016 году.
7. На развитие летального исхода у ВИЧ-инфицированных пациентов могло влиять наличие и взаимодействие нескольких заболеваний инфекционной и неинфекционной природы. Во все исследованные года удельный случаев, когда генез летального исхода был связан с развитием двух наиболее значимых патологий, колебался от 34,4% до 50%, в то время как доля случаев с множественными заболеваниями, усугублявшими течение друг друга, была значимо выше в 1996-1997 годах (40,9%) и выражено уменьшилась в последующие годы (6,5% в 2006 году и 10,5% в 2016 году).
8. В структуре оппортунистических заболеваний отмечается преобладание кандидозного поражения слизистых (49,1%-90,8%), при этом доля кандидоза значимо увеличивается в 2016 году (90,8%) по сравнению с предыдущими годами. Удельный вес вирусных энцефалитов в 1996-1997 и 2006 годах мало меняется (41%-42,6%), в то время как в 2016 году происходит резкое уменьшение их числа (4,5%). Доля иных заболеваний существенно не менялась в разные годы.
9. В целом, структура ВИЧ-ассоциированных заболеваний в исследованные годы меняется в соответствии с закономерностями развития эпидемического процесса, для большинства патологий различия между выборками незначимы. Однако есть и исключения – в отношении ЦМВИ были выявлены достоверно значимые колебания, как в числе выявленных случаев, так и в степени тяжести поражения. Группа вирусных энцефалитов также была подвержена и количественным, и качественным изменениям: в 1996 и 1997 годах выявлялась 100% поражённость, а к 2016 году доля вирусных поражений головного мозга снизилась до 19,7%; изменения в этиологической структуре энцефалитов были связаны с уменьшением числа ВИЧ-энцефалитов (со 100% в 1996 и 1997 годах до 4% в 2016), колебаниями удельного веса вирусных энцефалитов неизвестной этиологии (наибольшее число в 2006 году – 26,2%, в 1996, 1997 и 2016 годах – 8,7%-9,1%) и появлением нового возбудителя в 2016 году – JC-вируса, вызывающего ПМЛ.
10. При проведении клинико-анатомических сопоставлений в отношении туберкулёза следует отметить, что в ряде случаев фактического совпадения диагнозов по данной нозологии обращали на себя внимание различия в оценке степени активности туберкулёзного процесса и его топографии, что могло приводить как гипердиагностике, так и к гиподиагностике.

**Список литературы**

1. 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 иммуносупрессия. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 7-17.
2. Бердников Р.Б., Гринберг Л.М., Сорокина Н.Д. Опухоли в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции по данным аутопсий специализированного фтизиопульмонологического отделения // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 8 (122). – С. 77-82.
3. Блувштейн Г.А., Мозеров С.А., Кулаков А.А. Клинико-морфологические аспекты хирургических ошибок и осложнений у больных ВИЧ/СПИД. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 61-72.
4. ВИЧ 2014/2015 / под ред. Хоффмана К. и Рокштро Ю. К. – Medizin Fokus, 2014. – 942 с.
5. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под ред. акад. РАМН Покровского В. В.. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 608 с.
6. 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.
7. 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.
8. Гринберг Л.М., Бердников Р.Б., Кондрашов Д.Л. Патоморфоз туберкулёза и алгоритмы построения патологоанатомического диагноза // Медицинский альянс. – 2013. – № 4. – С. 11-17.
9. Инфекционные болезни. Национальное руководство // под ред. Ющука Н.Д., Венгерова Ю.Я. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
10. Зимина В.Н., Кравченко А.В., Зюзя Ю.Р., Батыров Ф.А., Попова А.А., Пархоменко Ю.Г. Особенности течения туберкулёза в сочетании с другими вторичными заболеваниями у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т.3, № 3. – С. 45-51.
11. 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.
12. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Мозгалёва Н.В. Клинико-морфологическое наблюдение сочетанного туберкулезного и цитомегаловирусного поражения легких при ВИЧ-инфекции // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 117-119.
13. Карасева Т. В., Козлова А. В., Лешок С. Н., Белобородова Н. Г., Леванова Е. Е., Решетникова С. В., Куминов А. А., Козлова О. Ф. Генерализованный туберкулёз – маркер ВИЧ-инфекции // Университетская медицина Урала. – 2016. – № 2. – С. 24-26.
14. Константинова А.М. Криптококкоз при ВИЧ-инфекции (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2010. – Сер. 11, Вып. 3. – С. 37-44.
15. Ковеленов А.Ю., Загдын З.М., Баласанянц Г.С., Ганбаатар О., Галкин В.Б. Особенности распространения ВИЧ-инфекции в Ленинградской области // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 81-86.
16. Лиознов 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.
17. Лобзин Ю.В., Цинзерлинг В.А. Инфекционные заболевания человека: некоторые нерешенные вопросы терминологии, диагностики и патоморфологии // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2009. – Т.1, №2 – С. 3-9.
18. 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.
19. Мозгалёва Н.В., Пархоменко Ю.Г., Сильвейстрова О.Ю., Скачкова Т.С., Шипулина О.Ю., Венгеров Ю.Я. John Cunningham (JC) вирус-ассоциированное поражение головного мозга при ВИЧ-инфекции // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2015. – № 1. – С. 24-27.
20. Молочков А.В. Саркома Капоши // Лечебное дело. – 2006. – № 3. – С. 3-12.
21. Нечаев В.В., Иванов А.К., Федуняк И.П., Мусатов В.Б., Погромская М.Н., Бубочкин А.Б., Пожидаева Л.Н., Сакра А.А. Характеристика летальности как показателя социальной значимости сочетанных инфекций // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 51-56.
22. Павлов Д.В., Шакирова Д.Х., Галиуллин Н.И., Нагимова Ф.И. Особенности коинфицирования ВИЧ-позитивных пациентов вирусом гепатита С // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 6. – С. 905-908.
23. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р. Основные принципы формулировки патологоанатомического диагноза при ВИЧ инфекции // Архив патологии. – 2013. – № 6. – С. 44-47.
24. Пархоменко Ю.Г. , Зюзя Ю.Р. Патологоанатомическая диагностика ВИЧ-ассоциированных инфекций. Методические рекомендации // М., 2012. – 80 с.
25. Пивник А.В., Туманова М.В., Серегин Н.В., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Ковригина А.М., Ликунов Е.Б. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных: обзор литературы // Клиническая онкогематология. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 264-277.
26. Привалихина А.В., Спицын П.С., Архипов Д.О., Рутковский В.С., Винжега Д.Ю., Лепилов А.В., Гервальд А.В., Пашков А.Ю. ВИЧ-ассоциированный туберкулёз: особенности морфологической картины у пациентов, не получающих противовирусную терапию. Причины смерти // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=25987 (дата обращения: 30.04.2018)
27. 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.
28. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Комарова Д.В., Малашенков Е.А., Власова Ю.В., Козлов А.А. Характеристика летальных исходов от туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т.4, № 2. – С. 120-123.
29. Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2017 года / Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.
30. Станкеева О.Б., Мусатов В.Б., Яковлев А.А. Токсоплазмоз головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т.5, № 1. – С. 59-64.
31. Степанова Е.В., Леонова О.Н., Кабанова В.И. Цитомегаловирусная инфекция у больных с ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 66-73.
32. Турсунов Р.А. Коинфекция ВИЧ и парентеральных вирусных гепатитов у наркозависимых // Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны». – 2012. – № 2. – С. 182-189.
33. Хохлова А.В. Вирусные гепатиты в сочетании с ВИЧ-инфекцией на аутопсийном материале // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 77-84.
34. Цинзерлинг В. А. Важнейшие проблемы морфологической диагностики при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.—2009.— № 2.— С. 31–37.
35. Цинзерлинг В.А. ВИЧ-инфекция и туберкулёз. Проблемы клинико-морфологических сопоставлений // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 87-91.
36. 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.
37. Цинзерлинг В.А., Мацко Д.Е. Инфекционные очаговые поражения головного мозга (морфологические аспекты) // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2010. – Т.2, №1 – С. 20-27.
38. Цинзерлинг В.А. Поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т.6, №1. – С. 40-45.
39. Чарушина И.П. Оппортунистические инвазивные микозы у ВИЧ-инфицированных пациентов // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32, № 1. – С. 71-77.
40. Шабунова А.А., Калачикова О.Н., Короленко А.В. Обзор мировых и региональных тенденций заболеваемости ВИЧ-инфекцией и обусловленной ею смертности // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2017. – № 2 (54). – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/824/30/> , свободный (дата обращения: 30.04.2018). – Загл. с экрана.
41. Шеломов А.С., Степанова Е.В., Леонова О.Н., Смирнова Н.Л. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией // Журнал инфектологии. – 2016. – Т.8, № 3. – С. 107-115.
42. 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.
43. 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.
44. Barve S., Kapoor R., Moghe A., Ramirez J. A., Eaton J. W., Gobejishvili L., Joshi-Barve S., McClain C. J. Focus on the liver: alcohol use, highly active antiretroviral therapy, and liver disease in HIV-infected patients // Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. – 2010. – Т.33, № 3. – С. 229-236.
45. 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 // Immunological Reviews. – 2013. – № 254 (1). – С. 114-142.
46. Domingues C.S., Waldman E.A. Causes of death among people living with AIDS in the pre- and post-HAART Eras in the city of São Paulo, Brazil // PLoS One. – 2014. – № 9 (12). - Режим доступа: [10.1371/journal.pone.0114661](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114661), свободный (дата обращения: 30.04.2018). – Загл. с экрана.
47. Kim Y.J., Woo J.H., Kim M.J., Park D.W., Song J.Y., Kim S.W., Choi J.Y., Kim J.M., Han S.H., Lee J.S., Choi B.Y., Lee J.S., Kim S.S., Kee M.K., Kang M.W., Kim S.I. Opportunistic diseases among HIV-infected patients: a multicenter-nationwide Korean HIV/AIDS cohort study, 2006 to 2013 // The Korean Journal of Internal Medicine. – 2016. – Т. 31, № 5. – С. 953-960.
48. Low A., Gavriilidis G., Larke N., B-Lajoie M.R., Drouin O., Stover J., Muhe L., Easterbrook P.. Incidence of Opportunistic Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Adults in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis // Clinical Infectious Diseases. – 2016. – Т. 62, № 12. – С. 1595-1603.
49. Reichert C.M., O'Leary T.J., Levens D.L., Simrell C.R., Macher A.M. Autopsy pathology in the acquired immune deficiency syndrome // The American journal of pathology. – 1983. – № 112 (3). – С. 357-382.
50. Shiels M.S., Engels E.A. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies // Current opinion in HIV and AIDS. – 2017. – № 12 (1). – С. 6-11.
51. Sokulska M., Kicia M., Wesołowska M., Hendrich A.B. Pneumocystis jirovecii--from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review // Parasitology Research. – 2015. – № 114 (10). – С. 3577-3585.
52. UNAIDS data 2017. Geneva: UNAIDS; 2017 (http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourepidemic/epidemiologypublications, accessed 30 April 2018).
53. 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 // Internal Medicine. – 2007. – Т.46, № 9. – С. 617-620.