

УДК 616.24-002-02:616.988

DOI:10.14427/jipai.2024.1.69

Изолированный и сочетанный пневмоцистоз лёгких у больных ВИЧ-инфекцией по результатам патоморфологического исследования

Л.В. Пузырёва¹, С.В. Ситникова², И.М. Толох³, А.Н. Кузовкин⁴, Е.А. Заблочкая⁴, Н.И. Иовова⁴, М.В. Балабохина⁵, М.А. Мусин¹

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск

² Клинический противотуберкулёзный диспансер № 4, Омск

³ Инфекционная клиническая больница № 1 имени Далматова Д.М., Омск

⁴ Клиническая медико-санитарная часть № 9, Омск

⁵ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Омск

Pathomorphological study of isolated and combined pulmonary pneumocystosis in patients with HIV infection

L.V. Puzyreva¹, S.V. Sitnikova², I.M. Tolokh³, A.N. Kuzovkin⁴, E.A. Zablotskaya⁴, N.I. Iovova⁴, M.V. Balabokhina⁵, M.A. Musin¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk

² Clinical TB Dispensary No. 4, Omsk

³ Infectious Clinical Hospital No. 1 named after Dalmatov D.M., Omsk, Russia

⁴ Clinical Medical Unit No. 9, Omsk, Russia

⁵ Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Omsk, Russia

Аннотация

Наиболее частым оппортунистическим заболеванием у больных ВИЧ-инфекцией является пневмоцистная пневмония, диагностика которой не составляет трудностей, а лечение значительно снижает риск летального исхода.

Цель исследования. Провести анализ результатов патоморфологического исследования лёгких с изолированным пневмоцистозом и в сочетании с другими заболеваниями лёгких (бактериальной, цитомегаловирусной пневмонией и туберкулёзом лёгких) у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты патоморфологических исследований больных ВИЧ-инфекцией (n=141), которых наблюдали ранее в стационарах области: пациенты с пневмоцистной пневмонией (n=24), с пневмоцистной и бактериальной пневмонией (n=52), с пневмоцистной пневмонией и туберкулёзом лёгких (n=56), с пневмоцистной и цитомегаловирусной пневмонией (n=9).

Результаты. На момент летального исхода у 72,7% больных ВИЧ-инфекцией уровень вирусной нагрузки был более 300000 копий/мл, у 83,7% – уровень CD4+ лимфоцитов менее 41 кл/мкл. У всех больных лечение триметопримом/сульфаметоксазолом было начато слишком поздно.

При патологоанатомическом исследовании у больных с ВИЧ-инфекцией и изолированной пневмоцистной пневмо-

Summary

The most common opportunistic disease in patients with HIV infection is Pneumocystis pneumonia, diagnosis of which is not difficult, and treatment significantly reduces the risk of death.

Purpose of the study. To analyze the results of a pathomorphological study of the lungs with isolated pneumocystis and in combination with other lung diseases (bacterial, cytomegalovirus pneumonia and pulmonary tuberculosis) in patients with HIV infection.

Materials and methods of research. The results of pathomorphological studies of patients with HIV infection (n=141), who were previously observed in hospitals in the region: patients with pneumocystis pneumonia (n=24), with pneumocystis pneumonia and bacterial pneumonia (n=52), with pneumocystis pneumonia and pulmonary tuberculosis (n=56), with pneumocystis and cytomegalovirus pneumonia (n=9).

Results. At the time of death, 72.7% of patients with HIV infection had a viral load level of more than 300000, and 83.7% had a CD4+ lymphocyte level of less than 41 cells/ μ l. In all patients, treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole was started too late.

A pathological examination of patients with HIV infection and isolated Pneumocystis pneumonia revealed changes characteristic of this disease. Nosocomial microorganisms were identified in patients with pneumocystosis and bacterial

нией были выявлены изменения, характерные для данного заболевания. У больных с пневмоцистозом и с бактериальной пневмонией выявлены внутрибольничные микроорганизмы. На аутопсии у больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией и туберкулёзом лёгких картина туберкулёза была разнообразной, неоднородной и значительно отличалась от классического гранулематозного воспаления. При сочетанном поражении лёгких пневмоцистой и цитомегаловирусом в просветах альвеол наблюдались пенистые, вакуолеобразные зернистые массы (ШИК-положительные), скопления нейтрофильных лейкоцитов, определялись единичные клетки по типу «совиного глаза».

Заключение. При проведении патологоанатомического вскрытия доказана микст-инфекция у больных ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова

ВИЧ-инфекция, пневмоцистная пневмония, бактериальная пневмония, цитомегаловирусная пневмония, патоморфология.

На фоне прогрессирующего иммунодефицита при отсутствии приёма специфической терапии летальный исход у больных ВИЧ-инфекцией наступает при развитии различных оппортунистических заболеваний, преимущественно инфекционной этиологии. Заболевания лёгких являются причиной смерти примерно у половины больных, при этом известно, что в большинстве случаев этиология остаётся неустановленной. У каждого второго больного ВИЧ-инфекцией регистрируется несколько конкурирующих заболеваний органов дыхания, среди которых часто встречаются и пневмония, и пневмоцистоз, и туберкулёз лёгких, которые могут проявляться на фоне синдрома восстановления иммунной системы [1,2,3].

Pneumocystis jirovecii, ранее известный как *Pneumocystis carinii*, является эукариотическим грибковым патогеном, вызывающим пневмоцистную пневмонию (ПЦП). Пневмоцист можно обнаружить в бронхоальвеолярном лаваже, аспирате из трахеи, мокроте с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Кроме того, колонизация дыхательных путей *P. jirovecii* происходит без проявления клинических симптомов, что может привести к незамеченному повреждению лёгких.

Носительство *P. jirovecii* встречается у 10% здоровых, из них более 90% имеют антитела к данному возбудителю [4]. При этом наличие гуморального иммунитета предотвращает развитие пневмоцистоза, если в дальнейшем у больного будет ВИЧ-инфекция или другой иммунодефицит. Обсуждается вопрос создания иммунного ответа на *P. jirovecii* путём вакцинации [5].

Классическим проявлением ПЦП является лихорадка, нарастающая одышка, сухой непродуктивный кашель, при этом указанные проявления

pneumonia. At autopsy in patients with HIV infection with *Pneumocystis pneumonia* and pulmonary tuberculosis, the picture of tuberculosis was varied, heterogeneous and significantly different from classic granulomatous inflammation. With combined damage to the lungs by *pneumocystis* and cytomegalovirus, foamy, vacuole-like granular masses (PCS-positive), accumulations of neutrophilic leukocytes were observed in the lumens of the alveoli, and single cells of the “owl’s eye” type were detected.

Conclusion. A pathological autopsy confirmed mixed infection in patients with HIV infection.

Keywords

HIV infection, *pneumocystis pneumonia*, bacterial pneumonia, cytomegalovirus pneumonia, pathomorphology.

схожи со многими другими поражениями лёгких, что вызывает трудности при дифференцировке нозологии [2,3,6].

Комбинация триметоприм/сульфаметоксазол является препаратами первого выбора как для лечения, так и для профилактики ПЦП. При внедрении в клиническую практику профилактики ПЦП надеялись на снижение частоты развития данного заболевания [7], однако в части регионов об этом пока говорить рано [8,9]. Известно, что без проведения должного лечения смертность у больных ВИЧ-инфекцией от ПЦП составляет 100% [10].

Цель: провести сопоставления прижизненно выявленного пневмоцистоза лёгких с результатами патоморфологического исследования лёгочной ткани у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Было проведено открытое, проспективное, сравнительное исследование с анализом медицинской документации пациентов, находившихся на лечении в бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Инфекционная клиническая больница № 1 имени Далматова Д.М.», казённое учреждение здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулёзный диспансер № 4», бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2», бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 11» в период с 2011 по 2017 гг., в количестве 286. Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие ВИЧ-инфекции, наличие доказанной ПЦП (методом ПЦР на ДНК *Pneumocystis jirovecii* бронхо-

альвеолярного лаважа, аспиратов из ротоглотки и трахеи, смывов и мазков из ротоглотки, клинико-рентгенологическим).

Больные с ВИЧ-инфекцией и верифицированной ПЦП обследовались на наличие других инфекционных заболеваний лёгких. По результатам микробиологического исследования мокроты и бронхо-альвеолярного лаважа, результатам ПЦР-диагностики [11,12,13] у 76 (26,6%) пациентов была зарегистрирована бактериальная микрофлора в титрах от 10^3 – 10^8 КОЕ/мл. У 69 (24,1%) больных был выявлен туберкулёз лёгких (ПЦР, люминесцентным методом, микроскопией мокроты, бактериологическим методом на системе Bactec и на плотных питательных средах Левенштейна-Иенсена). Пациенты были переведены в специализированный противотуберкулёзный стационар (бюджетное учреждение здравоохранения Омской области Клинический противотуберкулёзный диспансер № 4).

Для диагностики цитомегаловирусной пневмонии проводили исследование смывов и мазков из ротоглотки методом ПЦР-диагностики набором реагентов «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» [14]. У 68 больных ВИЧ-инфекцией ДНК CMV выявлена в 29 (42,0%) случаях. Последующее количественное подтверждение ДНК цитомегаловируса наблюдалось в 9 (13,2%) изолятах в интервале от 920 до 2 750 копий/мл при наличии клинико-рентгенологических признаков пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных проявлений 4В.

В дальнейшем сформировались 4 группы больных ВИЧ-инфекцией. Первая группа больных с изолированной ПЦП (n=132), где летальность наблюдалась у 24 (18,2%) пациентов. Вторая группа – пациенты с сочетанием ПЦП и бактериальной пневмонии (n=76), в которой неблагоприятный исход был у 52 (68,4%) лиц. В третьей группе больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и туберкулёзом лёгких (n=69) смерть была зарегистрирована у 56 (81,2%) пациентов, а в группе с ПЦП и с цитомегаловирусной пневмонией (n=9) летальность составила 100% ($\chi^2=99,531$; $p=0,000$).

Патологоанатомическое вскрытие (n=141) проводилось согласно действующему приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.06.2013 № 354н на базе бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клиническая медико-санитарная часть № 9» в патологоанатомическом отделении. В течение первых суток после констатации биологической смерти проводилось обследование тела умершего больного с соблюдением противоэпидемического режима, согласно СП 1.3.1285-03 «Безопасность

работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности)». После наружного осмотра тела, вскрытия и исследования полостей тела и извлечения органокомплекса проводился забор биологического материала для гистологического и других дополнительных исследований. Взятие материала осуществлялось в наиболее макроскопически изменённых участках (с обязательным захватом здоровой ткани) следующих органов: головного мозга с оболочками, миокарда с эндокардом, лёгочной ткани с висцеральной плеврой, селезёнки, печени, почки, тонкого и толстого кишечника, лимфоидной ткани.

Гистологические методы. Фрагменты ткани фиксировали в течение 24 часов в 10% нейтральном забуференном (pH=7,2-7,4) формалине, объём которого был в 15-20 раз больше объёма материала. В последующем проводили проводку аутопсийного материала, дегидратизацию, заливку в парафин, формирование парафиновых блоков и приготовление парафиновых срезов микротомом толщиной от 5-7 мкм по общепринятой методике. С одного парафинового блока приготавливалось 15 стёкл с серийными срезами [15].

Гистохимические методы. Все гистологические препараты подвергали стандартной окраске гематоксилином и эозином, а при необходимости докрашивали альциановым синим pH 2,5 в сочетании с ШИК-реакцией для выявления сиаломуцинов и нейтральных муцинов, а также для дифференциальной диагностики ПЦП с туберкулёзным казеозом. Для выявления участков соединительной ткани использовали реакцию пикрофуксином по ван Гизону. Для верификации туберкулёза проводили окраску по Цилю-Нильсену.

Диагноз «пневмоцистоз» устанавливали по характерной эозинофильной пене (окраска гематоксилином и эозином), внутри которой лежат цисты. Диагноз «цитомегаловирусной пневмонии» основывался на наличии цитомегалоклеток в аутопсийном материале лёгкого.

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли на микроскопе Axioskop 40 с использованием цифровой фотокамеры AxioCam MRc5 и программного обеспечения AxioVision Rel. 4.7.2 (Carl Zeiss, Германия).

Выполненная работа не ущемляла прав, не подвергала опасности обследованных пациентов. Использовалось программное обеспечение Statistica 13, применялись методы описательной статистики с вычислением непараметрического критерия χ -квадрат Пирсона и критерия Краскела-Уоллиса (H); Me – медиана. Результаты считались значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования

У больных в 1-й группе ВИЧ-инфекция была зарегистрирована в 2014 г., а общая длительность заболевания составила 24,3 мес. Пациенты во 2-й группе узнали о ВИЧ-инфекции в 2013 г., стаж заболевания составил 30,3 месяцев. У больных с сочетанием ПЦП и туберкулёза давность заболевания ВИЧ-инфекции составляла с 2011 г. 54,6 мес., а у пациентов с ПЦП и ЦМВ-пневмонией – с 2015 г. (N=28,995; p=0,000) – 16,5 мес. (N=17,909; p=0,000).

Госпитализация больных с изолированной ПЦП была проведена на 37 день от начала развития клиники, при бактериальном поражении лёгких и ПЦП – на 36 день, при туберкулёзном поражении в сочетании с ПЦП – на 38, а при ЦМВ-пневмониях и ПЦП – на 46 день болезни (N=9,646; p=0,021).

При опросе пациенты отмечали отказ в госпитализации: в 1-й группе – в 20 (83,3%) случаях, во 2-й группе – в 47 (90,4%), в 3 группе – в 8 (14,3%). В 4-й группе отказ в госпитализации в стационар в 6 (66,7%) случаях был объяснён отсутствием клинико-рентгенологических данных по результатам обзорной рентгенограммы органов грудной клетки (ОГК) ($\chi^2=57,908$; p=0,000).

Уровень вирусной нагрузки на момент летального исхода в 1-й группе составил 921 145 копий/мл, во 2-й группе – 492 883 копий/мл, в 3-й – 550415 копий/мл, в 4-й – 634 268,2 копий/мл (N=30,025; p=0,000). Во всех группах сравнения уровень CD4+ лимфоцитов был менее 41 кл/мкл крови (рисунок 1).

Большая доля пациентов 95,0% (134) имела 4В стадию вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции, 3,5% (5) – стадию 4Б и у 1,4% (2) больных, по данным медицинской документации, зарегистрирова-

лась острая стадия ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями (стадия 2В). До поступления в стационар никто из пациентов не принимал антиретровирусную терапию. Профилактическое лечение ПЦП в группах сравнения не получал ни один больной ВИЧ-инфекцией.

При оценке медицинской документации выявлено, что лечение ко-тримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол) больным в группах сравнения (n=141) было начато от 2-х–4-х дней в 83,8% (119) и от 4-х–7 дней в 15,6% (22) до констатации летального исхода.

При патологоанатомическом вскрытии больных ВИЧ-инфекцией с изолированной ПЦП (n=24) были выявлены следующие изменения. Макроскопически лёгкие увеличены, заполняли полностью плевральные полости, не спадались, имели серо-красный цвет. Передние отделы и края чаще были эмфизематозными. Лёгочная ткань «резиновоподобной» плотности, с гладкой блестящей стекловидной поверхностью среза, с которой при надавливании стекала светлая масса пенистого вида с геморрагическим компонентом. Гистологически отмечалось наличие эозинофильного пенистого вакуолизированного экссудата в просвете альвеол, в сочетании с инфильтративно-пролиферативными изменениями в межальвеолярных перегородках. Почти всегда определялась десквамация альвеолярного эпителия в просвете альвеол, наличие большого количества симпластов (рисунок 2, 3).

У больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и бактериальной пневмонией (n=52) на вскрытии макроскопически лёгкие заполняли плевральные полости. Часто определялось умеренное количество

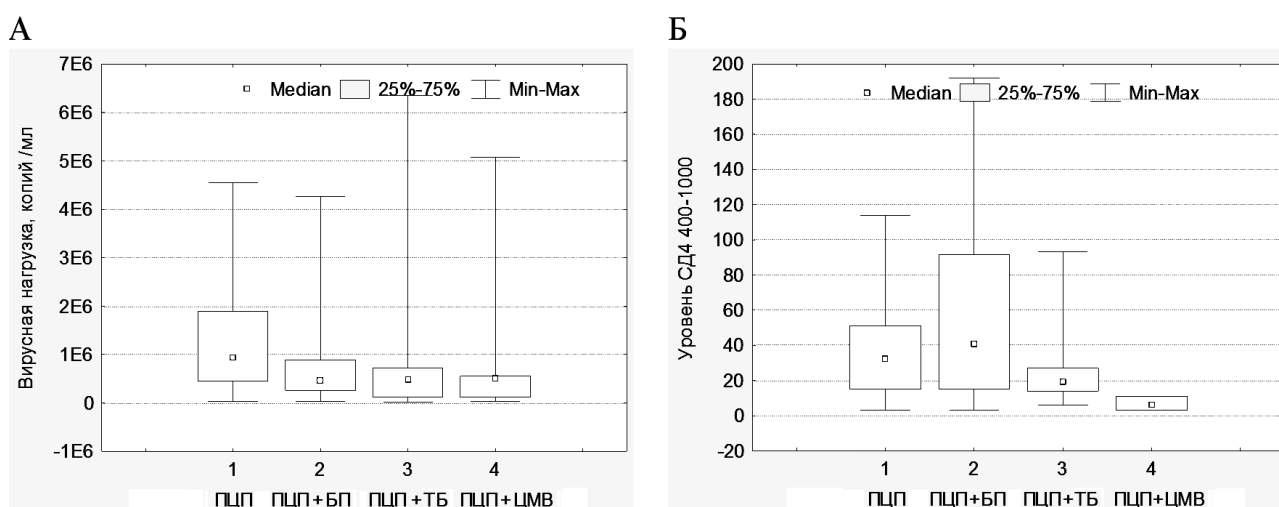


Рис. 1. Результаты сравнений в группах обследования: по уровню вирусной нагрузки РНК ВИЧ/мл крови (А); количеству CD4 лимфоцитов в 1 мкл крови (Б)

Примечание: ПЦП – пневмоцистная пневмония; БП – бактериальная пневмония; ТБ – туберкулёз; ЦМВ – цитомегаловирусная пневмония.

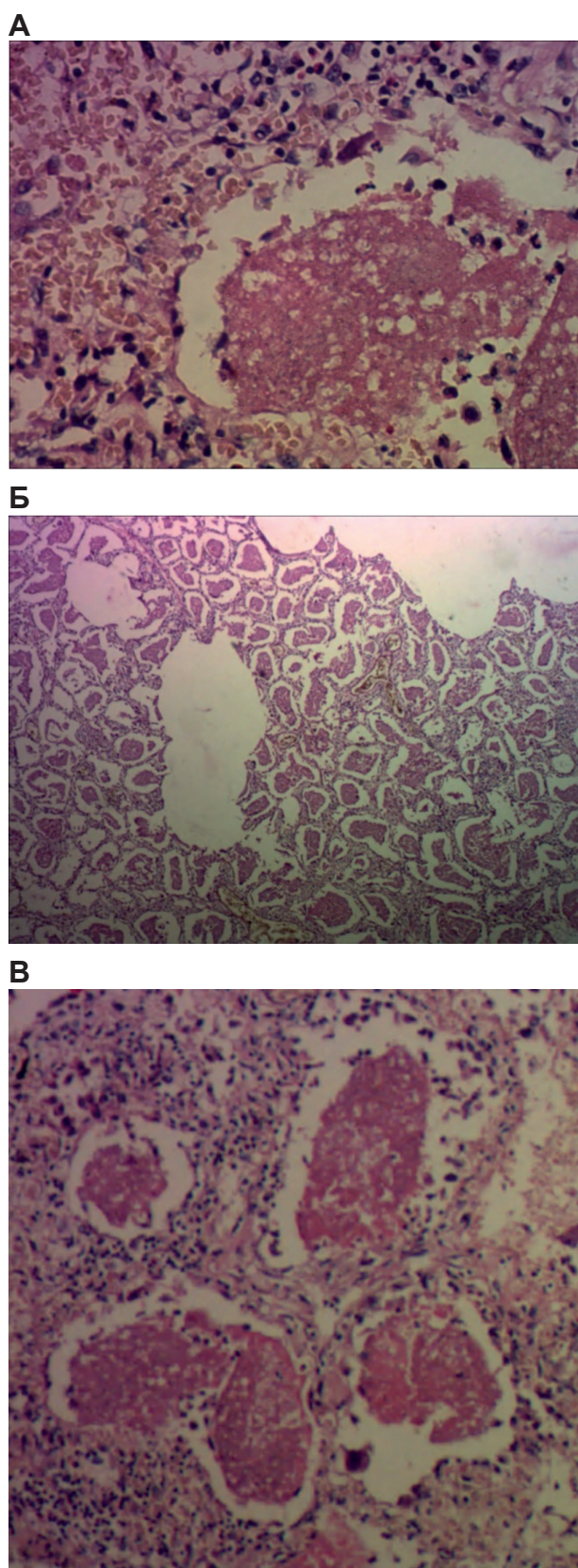


Рис. 2. Фотоснимки гистологического материала лёгочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией. В просвете альвеол определяется пенная розовая масса. Панацинарная эмфизема (Б). Масса симпластов, десквамация эпителия (А, В). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$ (Б, В); $\times 40$ (А)

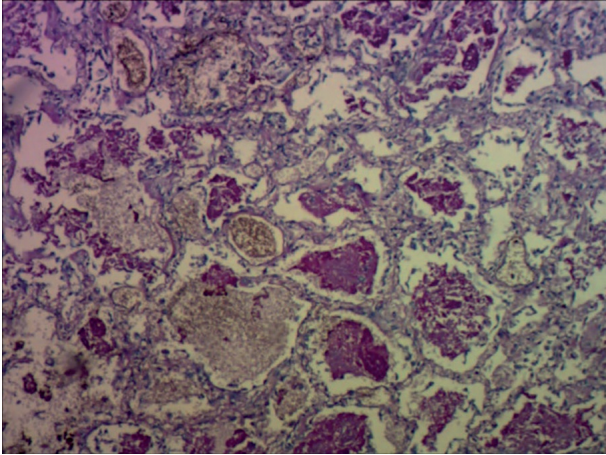
плевральных спаек. На разрезе определялись выделения желтоватого (зеленоватого, грязно-серого, в зависимости от бактериального агента) цвета в сочетании с пенным отделяемым. При гистологическом исследовании в лёгких межальвеолярные перегородки с явлениями отёка, за счёт диффузной инфильтрации лейкоцитами. Визуализировались эритроцитарные стазы, сладжи в капиллярах межальвеолярных перегородок. Альвеолы различных размеров, местами разрушенные с наличием в них обильного количества лейкоцитов и пенных масс ШИК положительной окраски. Часто определялись геморрагические инфаркты, участки некроза, дистелектазы, мелкофокусная эмфизема, интерстициальный и внутриальвеолярный отёк (рисунок 4).

Во время патологоанатомического вскрытия при подозрении на бактериальную флору проводилось микробиологическое исследование фрагментов лёгочной ткани. Во всех случаях была получена бактериальная флора, заявленная в окончательном клиническом диагнозе. Однако, помимо этого, определялась полимикробная этиология пневмонии. Так, из 52 умерших больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и БП у 11 (21,2%) был подтверждён *Staphylococcus aureus*, у 7 (13,5%) – *Staphylococcus epidermidis*, у 4 (7,7%) – *Streptococcus pyogenes*, у 4 (7,7%) – *Streptococcus pneumoniae* и у 26 (50%) – *Klebsiella pneumoniae*. Кроме того, была выявлена микст-инфекция, представленная преимущественно грамотрицательными палочками семейства *Enterobacteriaceae* – у 11 (21,2±5,7%), грамположительными бактериями из семейства *Enterococcaceae* – у 4 (57,1±18,7%), а также *Acinetobacter* spp. – у 4 (57,1±18,7%), которая, по мнению многих авторов, является внутрибольничной микрофлорой [16] (таблица 1).

В группе умерших ВИЧ-инфицированных больных с ПЦП и туберкулёзом лёгких (n=56) макроскопически отмечалось увеличение лёгочной ткани, которая заполняла все плевральные полости, иногда с участками эмфиземы. На паренхиме лёгких определялись многочисленные очаги серого (серо-жёлтого) цвета творожистого вида до 0,2-0,6 см. Иногда в сегментах отмечалось слияние очагов с формированием полей до 1,2 см в центре с точечными зонами распада. На разрезе из лёгочной ткани стекала пенная и серовато-грязная жидкость, иногда с желтоватым оттенком. Практически у всех больных (96,4%) отмечалось казеозно-некротическое поражение внутригрудных лимфатических узлов всех групп.

Микроскопически у больных ВИЧ-инфекцией картина туберкулёза разнообразная и неоднород-

А



Б

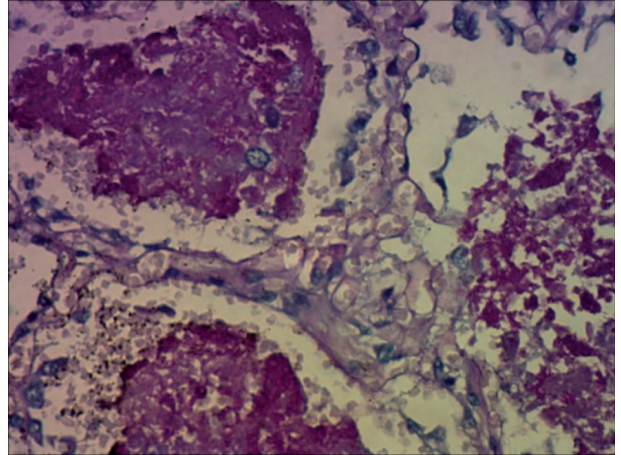
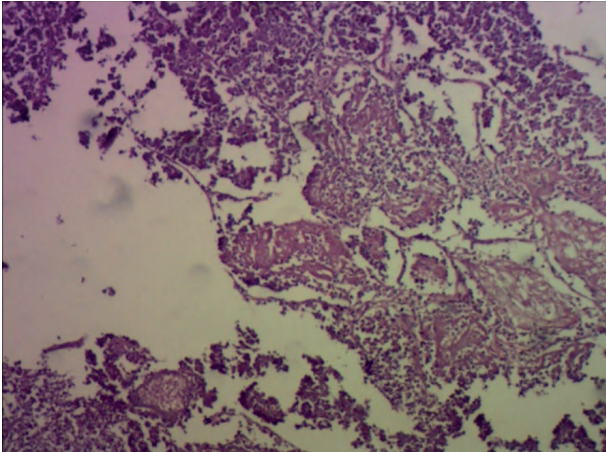


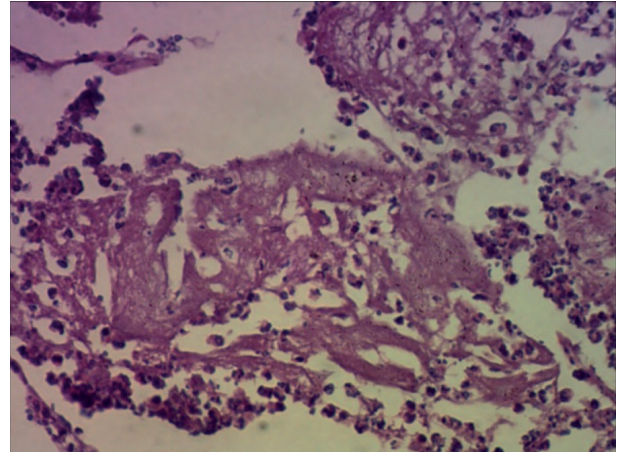
Рис. 3. Фотоснимки гистологического материала лёгочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией. В просвете альвеол определяется пенящая розовая масса ШИК положительная

Окраска ШИК альциановый синий $\times 10$ (А); $\times 60$ (Б)

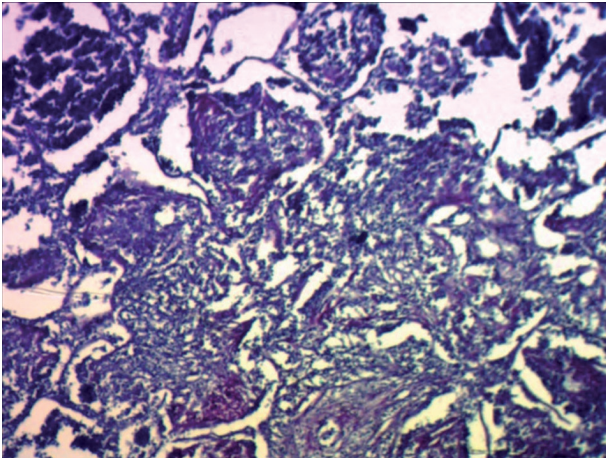
А



Б



В



Г

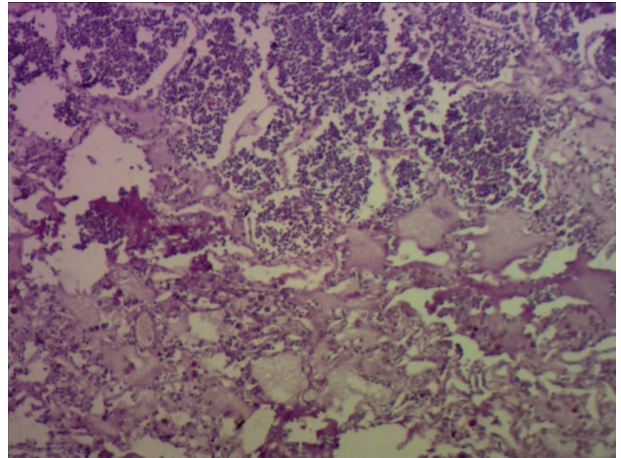


Рис. 4. Фотоснимки гистологического материала лёгочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией и бактериальной пневмонией

А, Б – Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$ (А); $\times 40$ (Б). В, Г – Окраска ШИК альциановый синий, $\times 10$.

Таблица 1. Результаты микробиологического исследования аутопсийного материала лёгочной ткани у больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией и бактериальной пневмонией (n=52), абс. (%)

Возбудитель	Степень разведения		Частота выявления, абс (%)
	Min КОЕ / мл	Max КОЕ / мл	
1. <i>Staphylococcus aureus</i> сочетание микрофлоры	10 ⁴	10 ⁷	11 (21,2±5,7%)
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Candida albicans</i>	10 ⁴	10 ⁸	2 (18,2±11,6%)
<i>Enterobacter cloacae</i> + <i>Candida krusei</i>	10 ³	–	1 (9,1±8,7%)
<i>Escherichia coli</i> + <i>Candida albicans</i>	10 ³	10 ⁵	4 (36,4±14,5%)
<i>Proteus vulgaris</i> + <i>Candida krusei</i>	10 ⁴	10 ⁶	2 (18,2±11,6%)
2. <i>Staphylococcus epidermidis</i> сочетание микрофлоры	10 ³	–	7 (13,5±4,7%)
<i>Proteus vulgaris</i> + <i>Candida albicans</i>	10 ⁴	10 ⁵	4 (57,1±18,7%)
3. <i>Streptococcus pyogenes</i> сочетание микрофлоры	10 ³	10 ⁷	4 (7,7±3,7%)
<i>Escherichia coli</i> + <i>Candida albicans</i>	10 ³	10 ⁵	2 (50,0±25,0%)
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Candida albicans</i>	10 ⁴	–	1 (25,0±21,7%)
<i>Enterobacter cloacae</i> + <i>Candida krusei</i>	10 ³	–	1 (25,0±21,7%)
4. <i>Streptococcus pneumoniae</i> сочетание микрофлоры	10 ³	10 ⁷	4 (7,7±3,7%)
<i>Escherichia coli</i>	10 ³	–	1 (25,0±21,7%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁴	–	1 (25,0±21,7%)
<i>Acinetobacter spp. (A.iwoffii)</i>	10 ⁴	–	2 (50,0±25,0%)
5. <i>Klebsiella pneumoniae</i> сочетание микрофлоры	10 ³	10 ⁶	26 (50±6,9%)
<i>Acinetobacter spp.</i>	10 ⁴	10 ⁵	2 (7,7±5,2%)
<i>Escherichia coli</i>	10 ³	–	2 (7,7±5,2%)
<i>Proteus vulgaris</i>	10 ⁴	10 ⁵	2 (7,7±5,2%)
<i>Candida albicans</i>	10 ³	10 ⁵	11 (43,3±9,7%)
<i>Candida krusei</i>	10 ³	10 ⁵	2 (7,7±5,2%)

ная, которая значительно отличается от классического гранулематозного воспаления. Определялся отёк межальвеолярных перегородок, наличие зернистой, пенистой массы в просвете альвеол, с формированием панацитарной эмфиземы. Наличие большого количества симпластов при наличии скудности клеточного компонента. Во внутригрудных лимфатических (всех групп) узлах определялось наличие эозинофильных фокусов массивного казеозного некроза с перифокальным расположением клеточного скудного вала, представленным немногочисленными эпителиоидными клетками и единичными лимфоцитами. Чёткие туберкулёзные гранулёмы не выявлялись, однако определялись очаги пролиферативного воспаления с фокусами казеозного некроза в центре с преобладанием макрофагов, эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток (рисунок 5).

У всех умерших в этой группе туберкулёз был доказан как при жизни, так и при аутопсии. При окраске карболовым фуксином по методу Циля-

Нильсона в исследуемом материале обнаруживались единичные скопления внеклеточно расположенных кислотоустойчивых бактерий в среднем до 10 в поле зрения. ПЦП также была подтверждена.

При патологоанатомическом вскрытии больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и ЦМВ-пневмонией (n=9) были выявлены следующие особенности: у 7 (77,8%) больных макроскопически увеличение лёгких в размере, красно-розового цвета, плотно-эластичной консистенции, на разрезе по типу «губки, пропитанной кровью». Во всех случаях отмечалось увеличение внутригрудных лимфатических узлов различных групп от 0,5 см до 2,5 см.

При гистологическом исследовании просветы бронхов заполнены десквамированным многоядерным респираторным эпителием и нейтрофильными лейкоцитами; в собственной пластинке слизистой оболочки – лимфогистиоцитарная инфильтрация. Межальвеолярные перегородки утолщены за счёт отёка, сосуды в них расширены, полнокровны, с эритроцитарными стазами, в про-

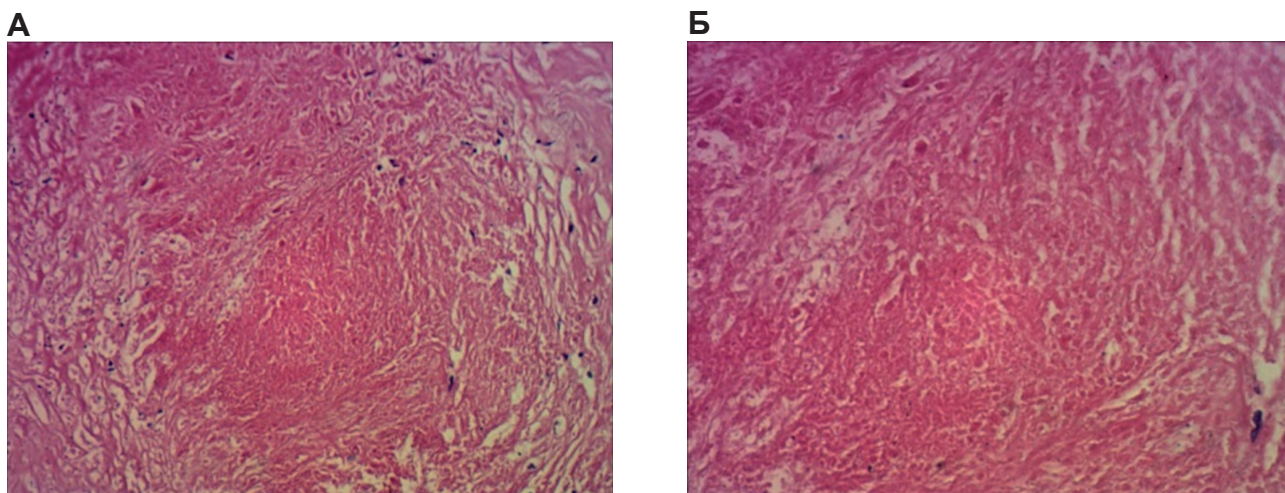


Рис. 5. Фотоснимки гистологического материала лёгочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией и туберкулёзом лёгких

А, Б – Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$ (А); $\times 40$ (Б)

света альвеол – пенистые, вакуолеобразные зернистые массы (ШИК-положительные), скопления нейтрофильных лейкоцитов, эритроциты, определялись единичные клетки по типу «совиного глаза» (центр ядра занимает крупное базофильное вирусное включение, гетерохроматин располагается у внутренней поверхности кариолеммы, между включением и хроматином выявляется светлая зона). Перибронхиальный и периваскулярный пневмосклероз. В паретически расширенных сосудах микроциркуляторного русла – стазы, сладжи. Имелись очаги геморрагических инфарктов (рисунок 6). У всех этих пациентов цитомегаловирусы были выявлены также в головном мозге, печени, почках и желудочно-кишечном тракте. Таким образом, у 9 больных ВИЧ-инфекцией была выявлена генерализованная ЦМВ-инфекция в сочетании с пневмоцистозом лёгких.

У 2 (22,2%) больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и ЦМВ-пневмонией на вскрытии был выявлен криптококкоз лёгких. Макроскопически лёгкие увеличены в объёме. Полнокровные. Бифуркационные лимфатические узлы диаметром от 1,5 см до 2,0 см, бронхопюльмональные лимфатические узлы с обеих сторон диаметром 1,0-1,2 см.

Гистологически в лёгких просвет альвеол неравномерно расширен, заполнен эозинофильными массами, пневмоцистами в виде скопления пенистых масс. Межалвеолярные перегородки утолщены за счёт расширенных полнокровных капилляров, местами разорваны, на этом фоне определяются множественные очаговые отложения гемосидерина во всех полях зрения. В альвеолах и межалвеолярных перегородках

отмечаются скопления нейтрофильных лейкоцитов, фибрина, единичных крупных эпителиальных клеток с эозинофильно окрашенным ядром округлой формы. Вокруг эпителиальных клеток визуализируется зона просветления с резко очерченной ядерной оболочкой. В отдельных полях зрения определяются скопление криптококков, островки эмфиземы, эритроцитарные стазы и сладжи в сосудах микроциркуляторного русла, внутрисосудистый гемолиз эритроцитов, интерстициальный отёк, очаговые периваскулярные кровоизлияния, межуточный склероз (рисунок 6).

Обсуждение

ПЦП до сих пор остаётся одной из основных причин летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией, что подтверждено работами многих авторов [8,9,10]. При анализе данных была выявлена поздняя госпитализация больных, что было связано как с невнимательным отношением к своему здоровью, так и с отказами медицинского персонала в госпитализации по причине отсутствия явных изменений на обзорной рентгенограмме ОГК. В нашем исследовании ПЦП была выявлена у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции на фоне высокой вирусной нагрузки ВИЧ в крови, что не противоречит основополагающим данным.

Многие исследователи также обратили внимание на различные сочетания заболеваний органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией на фоне выраженного иммунодефицита, что затрудняет диагностику и своевременное назначение лечения [2,3]. Проанализировав предоставленные истории болезни, было выявлено позднее

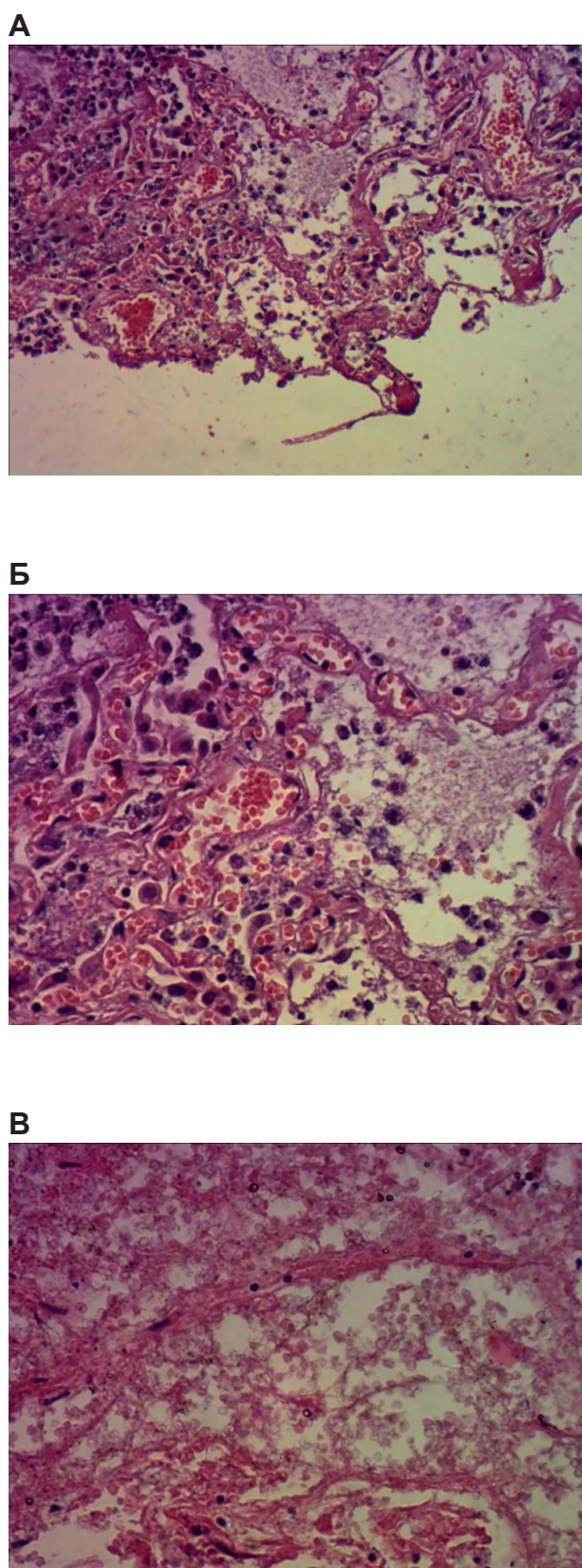


Рис. 6. Фотоснимки гистологического материала лёгочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией и ЦМВ-пневмонией (А, Б) и в сочетании с криптококкозом (В)

А, Б – Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$ (А); $\times 40$ (Б). В – Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$.

назначение лечения триметоприма/сульфаметоксазола, что, несомненно, оказало весомую роль в развитии летального исхода [8,9].

При патологоанатомическом исследовании больных ВИЧ-инфекцией с изолированной ПЦП были выявлены характерные морфологические изменения [17,18].

При проведении микробиологического исследования фрагментов лёгочной ткани у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и БП было выявлено наличие нескольких патогенов, ассоциации *P. jirovecii*, грибов рода *Candida* с грамотрицательными и грамположительными бактериями. При анализе микрофлоры в 36,5% (19) образцах выявлена внутрибольничная микрофлора.

В группе умерших ВИЧ-инфицированных больных с ПЦП и туберкулёзом лёгких микроскопически картина туберкулёза отличалась от классического гранулематозного воспаления и была разнообразной и неоднородной, что описывается также другими исследователями [19].

При сочетанном поражении лёгких *P. jirovecii* и ЦМВ в просветах альвеол визуализировались пенные, вакуолеобразные зернистые массы (ШИК-положительные), а также единичные клетки по типу «совиного глаза». Наиболее сложными для морфологической диагностики были случаи сочетанного поражения ПЦП с БП, ЦМВ-пневмонией и криптококкозом лёгких.

Ценностью нашего исследования является количество больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП, собранных за несколько лет, их сгруппированность по результатам клинических исследований и сочетанным заболеваниям лёгких, длительность наблюдения, анализ и сравнение по результатам неблагоприятного исхода и сопоставлением с данными патоморфологических исследований в группах наблюдения.

Заключение

Большая доля больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП находилась в 4В стадии вторичных заболеваний (95,0%), что отражалось высокой вирусной нагрузкой (более 300 000 РНК ВИЧ/мл крови у 72,7%) и низким уровнем CD4+ лимфоцитов (менее 41 кл/мкл у 83,7%) в крови. Подтверждение изолированной ПЦП у больных ВИЧ-инфекцией (n=141) наблюдалось только у 17,0%. Сочетанное поражение лёгких ПЦП и БП наблюдалось в 37,0%, при этом полимикробная этиология была получена у 90,4%, а в сочетании с грибами рода *Candida* в 32,7% исследуемом материале. Сочетание ПЦП с туберкулёзом лёгких у больных ВИЧ-инфекцией превалировало и составило 40%. Наличие ЦМВ-

пневмонии с пневмоцистозом лёгких было подтверждено у 3,5%, а в комбинации с криптококком лёгких – у 1,4% больных ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, ПЦП по-прежнему остаётся тяжёлой оппортунистической инфекцией, связанной с высоким уровнем смертности. Диагностика заболеваний лёгких у больных ВИЧ-инфекцией должна быть комплексной с исполь-

зованием широкого спектра современных методов исследования (фибробронхоскопия, КТ ОГК, ПЦР-диагностика, микробиологические методы) для выявления этиологических агентов.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Азовцева О.В., Богачева Т.Е., Семенова О.Д. Особенности клинического течения пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2018;1(1):9-13.
2. Дегтярева С.Ю., Зиминова В.Н., Белобородова Е.Н., и др. Пневмоцистная и цитомегаловирусная пневмония как проявление синдрома восстановления иммунной системы. *Трудный пациент*. 2019;17(11-12):32-35. doi:10.24411/2074-1995-2019-10084
3. Красавцев Е.Л., Разуванова И.А. Пневмоцистная пневмония и атипичный микобактериоз у ВИЧ-инфицированных при COVID-19. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2020; Т. 9, № 4: 405-411. doi:10.34883/PI.2020.9.4.027
4. Kling HM, Shipley TW, Patil SP, et al. Relationship of *Pneumocystis jirovecii* Humoral Immunity to Prevention of Colonization and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Primate Model of HIV Infection. *Infection and Immunity*. 2010;1:4320-4330. doi:10.1128/IAI.00507-10
5. Wells J, Haidaris CG, Wright TW, et al. Active immunization against *Pneumocystis carinii* with a recombinant P. carinii antigen. *Infect Immun*. 2006; 74(4): 2446-8. doi:10.1128/IAI.74.4.2446-2448
6. Пузырёва Л.В., Сафонов А.Д., Мордык А.В. Особенности пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных лиц. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;3(11):489-495. doi:10.14300/mnnc.2016.11114
7. Morris A, Lundgren JD, Masur H, et al. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(10):1713-1720. doi:10.3201/eid1010.030985
8. Сайланова Д.К., Исакаев М.М., Тагабай А.Ф., и др. Особенности течения пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Наука и образование сегодня*. 2019;7(42):107-113.
9. Горелова И.С., Попов А.Ф., Иванис В.А., и др. Пневмоцистная пневмония у ВИЧ-инфицированных: наблюдение из практики и обзор литературы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;3(77):94-97. doi:10.17238/Pmj1609-1175.2019.3.94-97
10. Zakrzewska M., Roszkowska R., Zakrzewski M., et al. *Pneumocystis Pneumonia*: Still a serious disease in

children. *J Mother Child*. 2021; 23(3): 159-162. doi:10.34763/devperiodmed.20192303.159162

11. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации, 2019, 97 с.
12. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии: Методические рекомендации МР 4.2.0114-16. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2017, 65 с.
13. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (обследование в целях установления диагноза и подготовки к лечению). Приказ МЗ РФ от 20.11.2018 N 796н. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/551789902>.
14. Инструкция по применению набора реагентов для выявления и количественного определения ДНК вируса Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловируса (CMV) и вируса герпеса 6 типа (HHV6) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени». «Амплиценс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL». Москва : ФБУН «ЦНИИЭ», 2019, 25 с.
15. Мавликеев М.О., Архипова С.С., Чернова О.Н., и др. Краткий курс гистологической техники. Учебно-методическое пособие. Казань: Казан. ун-т. 2020, 107 с.
16. Макаренко Г.И., Мудров В.П., Нелюбин В.Н. Бактериологический пейзаж в отделениях стационарного лечебного учреждения. *Медицинский алфавит*. 2017; Т. 2., № 18 (315): 14-16.
17. Михайловский А.М., Чуркин С.А. Пневмоцистная пневмония у больных с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекцией по данным патоморфологических исследований. *Вестник современной клинической медицины*. 2015;8(2):28-32.
18. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зиминова В.Н., и соавт. Морфологические особенности пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции. *Пульмонология*. 2012;5:56-61.
19. Агапов М.М., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю., и др. Патологическая анатомия туберкулеза на фоне инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека. *Архив патологии*. 2020;82(2):12-19. doi:10.17116/ptol20208202112

Сведения об авторах

- Пузырёва Лариса Владимировна – д.м.н., доцент ВАК, зав. кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрав России; врач-инфекционист БУЗОО «ИКБ № 1 им. Далматова Д.М.». Россия, Омск, 644099, Ленина 12. E-mail: puzirevalv@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0495-3645, SPIN-код автора: 8647-3727.
- Ситникова Светлана Владимировна – к.м.н., зам. главного врача БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4». E-mail: sveta_kpdt@mail.ru.
- Толох Инна Михайловна – главный врач БУЗОО «ИКБ № 1 им. Далматова Д.М.», врач-инфекционист. ORCID: 0000-0002-3828-3750.
- Кузовкин Александр Николаевич – заведующий патологоанатомическим отделением БУЗОО «Клиническая медико-санитарная часть № 9». E-mail: mch9@medicine.omsk.ru.
- Заблочкая Елена Александровна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения БУЗОО «Клиническая медико-санитарная часть № 9». E-mail: zablockayelena@mail.ru.
- Июнова Наталья Ивановна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения БУЗОО «Клиническая медико-санитарная часть № 9». E-mail: mch9@medicine.omsk.ru.
- Балабохина Мария Валерьевна – врач-инфекционист, зав. амбулаторно-поликлиническим отделением № 2 БУЗОО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». ORCID: 0000-0001-5809-8053, SPIN-код автора: 6475-1442.
- Мусин Махмуд Асядуллович – ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрав России. E-mail: mahmud.infek@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2483-2189, SPIN-код 5949-2549.

Поступила 13.11.2023.