

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.98-022:578.828.6]-092:612.017.1.064]-06:616.24-006.04

Бабаева И.Ю.¹, Авдеева М.Г.^{1,4}, Чумаченко Г.В.², Понкина О.Н.³, Пикалин С.А.²

ПРОБЛЕМА СОЧЕТАНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ И ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар, Россия, ул. М. Седина, д. 4;

²ГУЗ «Тулский областной противотуберкулезный диспансер № 1», 301105, Тульская область, Россия, Ленинский район, п/о Ильинка, пос. Петелино;

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, 350086, г. Краснодар, Россия, ул. 1 Мая, д. 167;

⁴ГБУЗ «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350015, г. Краснодар, Россия, ул. М. Седина, д. 204

Проанализированы данные литературы о современном состоянии проблемы диагностики онкологической патологии у больных ВИЧ-инфекцией. Приведены собственные клинические наблюдения трудностей диагностики рака легких у больного 29 лет с сочетанием туберкулеза и ЦМВ-инфекции на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции. Приводятся данные сравнительного изучения тканевых реакций внутренних органов и изменений иммунологического статуса.

Ключевые слова: туберкулез; мелкоклеточный рак легкого; ЦМВ-инфекция; ВИЧ-инфекция; патоморфология.

Для цитирования: Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г., Чумаченко Г.В., Понкина О.Н., Пикалин С.А. Проблема сочетания инфекционной и онкологической патологии легких при ВИЧ-инфекции: литературный обзор и описание клинического случая. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22(3): 162-168. DOI: 10.17816/EID40997

Babaeva I.Yu.¹, Avdeeva M.G.^{1,4}, Chumachenko G.V.², Ponkina O.N.³, Pikalin S.A.²

THE PROBLEM OF THE ASSOCIATION OF INFECTIOUS AND ONCOLOGICAL LUNG DISEASES IN HIV INFECTION: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE REPORT

¹Kuban State Medical University, 4, M. Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation;

²Tula Regional Antituberculosis Dispensary No1, township Petelino, the Tula region, Russian Federation;

³Professor S.V. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital No 1, 167, Pervogo Maya str., Krasnodar, 350086, Russian federation;

⁴Clinical Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, 204, M. Sedina str., Krasnodar, 350015, Russian Federation

We discuss the literature data on the current state of the problem of diagnostics of oncological diseases in HIV infection patients. Own clinical observations of diagnostic difficulties in lung cancer patient aged of 29 years, suffered also from combined TB and CMV infection in the course of the progression of HIV infection are given. The comparative study of tissue responses of internal organs and changes in immune status are discussed.

Keywords: tuberculosis; small cell lung cancer; CMV infection; HIV infection; pathomorphology.

For citation: Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G., Chumachenko G.V., Ponkina O.N., Pikalin S.A. The problem of the association of infectious and oncological lung diseases in HIV infection: literature review and clinical case report. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2017; 22 (3): 162-168. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40997

For correspondence: Irina Yu. Babaeva, MD, PhD, DSci., professor of the Department of chair of infectious disease and phthisiopulmonology of the Kuban State Medical University, 4, M. Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation. E-mail: irenb74@mail.ru

Information about authors:

Avdeeva M.G., <http://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 28.02.2017

Accepted 19.04.2017

Для корреспонденции: Бабаева Ирина Юрьевна, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, e-mail: irenb74@mail.ru

Введение

Эпидемиологическая ситуация по таким социально значимым заболеваниям, как ВИЧ-инфекция, туберкулез и онкологическая патология, остается неблагоприятной. Влияние распространенности ВИЧ-инфекции на проявления туберкулеза и онкологических заболеваний требует как специального эпидемиологического надзора, так и повышения клинической настороженности. По состоянию на 31 декабря 2015 г. общее число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции (по данным персонифицированного учета) достигло 1 008 675, из них умерли по разным причинам более 200 тыс. ВИЧ-инфицированных, в том числе в 2015 г. на 12,9% больше, чем в 2014-м. Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией в 2015 г. составлял 543,3 на 100 тыс. населения, а показатель заболеваемости – 65,2 на 100 тыс. населения [1–3]. В последние годы в РФ наметилась определенная тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом: в 2013 г. – 62,79, в 2014 г. – 58,98 на 100 тыс. населения. Но, несмотря на это, в настоящее время туберкулез сохраняет за собой статус одной из значимых для Российской Федерации инфекций. В 2015 г. зарегистрировано более 83,6 тыс. впервые выявленных случаев активного туберкулеза, показатель заболеваемости составил 57,39 на 100 тыс. населения [1].

В Краснодарском крае в 2015 г. туберкулез явился причиной смерти 38% ВИЧ-инфицированных. В сравнении с предыдущими годами наметилось снижение доли ВИЧ-инфицированных, умерших от туберкулеза, в 2010 г. туберкулез стал причиной смерти в 45% случаев [4–6]. Снижение смертности ВИЧ-инфицированных от туберкулеза в последние годы наблюдается не только в Краснодарском крае, но и по России в целом. Основными факторами, ведущими к снижению смертности, являются выявление туберкулеза на ранних стадиях и назначение антиретровирусной терапии при активной форме туберкулеза в возможно ранние сроки [7–9]. В 2010–2015 гг. в Краснодарском крае доля ВИЧ-инфицированных, имеющих активную форму туберкулеза и получающих антиретровирусную терапию, возросла с 34 до 70%, обследование на туберкулез прошли соответственно 88 и 95% ВИЧ-инфицированных. Имеющие место летальные исходы связаны с выявлением заболевания на поздних стадиях. Так, 67% умерших от туберкулеза – это ВИЧ-инфицированные, выявленные от 1 года до 10 и более лет назад, не наблюдавшиеся в медицинских организациях, в 33% случаев диагноз впервые установлен на стадии СПИДа с активным туберкулезным процессом [6].

Известно, что злокачественные опухоли развиваются у 40% больных с ВИЧ-инфекцией [10]. Взаимосвязь между ВИЧ и онкологическими заболеваниями до сих пор не до конца установлена. Основная гипотеза, объясняющая связь онкогенеза с ВИЧ-инфекцией, основывается на том, что вызванная ВИЧ иммуносупрессия препятствует надзору со стороны иммунной системы, в результате чего своевременно не подавляется рост трансформированных клеток. Другим фактором, способствующим развитию опухолей на фоне ВИЧ, является секреция гиперактивированными клетками иммунной системы повышенных концентраций определенных цитокинов. В частности, провоспалительные цитокины и другие субстанции, продуцируемые ВИЧ-инфицированными мононуклеарами как ответ на инфекцию, служат мощным фактором роста клеток саркомы Капоши [11, 12]. Онкологические заболевания на фоне ВИЧ-инфекции имеют более агрессивное течение, труднее поддаются лечению.

По рекомендациям экспертов ВОЗ, ряд опухолей у ВИЧ-инфицированных считаются СПИД-определяющими заболеваниями. К заболеваниям группы онко-СПИДа отнесены саркома Капоши, первичная лимфома центральной нервной системы и другие неходжкинские В-клеточные лимфомы, инвазивный рак шейки матки [13]. Вероятность возникновения неходжкинских лимфом (НХЛ) в 60–100 раз выше у

больных ВИЧ-инфекцией по сравнению с общей популяцией, а относительный риск плоскоклеточного рака выше в 20–37 раз [14].

У больных ВИЧ-инфекцией развитие саркомы Капоши наблюдают в 199 раз чаще, чем в общей популяции, ее развитие связывают с инфицированием вирусом HHV-8 [11]. Заболевание характерно для мужчин-гомосексуалистов, у которых оно диагностируется в 10–20 раз чаще, чем у женщин [10, 11]. Помимо типичного поражения кожи, а иногда и в его отсутствие, у 20% больных саркомой Капоши развивается поражение легких. Определяемые на рентгенограмме органов грудной клетки изменения могут быть неспецифическими, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику с туберкулезом и другими оппортунистическими инфекциями [15].

Особое место в патологии у женщин с ВИЧ-инфекцией занимает рак шейки матки, течение которого имеет свои отличия: заболевание выявляется в более раннем возрасте, часто дает атипичное метастазирование, имеет высокую частоту рецидивов, может манифестировать при относительно высоком, часто нормальном уровне CD4⁺-клеток. Смертность от рака шейки матки среди ВИЧ-инфицированных женщин в 3,5 раза выше, чем в общей популяции [10].

На фоне широкого охвата ВИЧ-инфицированных антиретровирусной терапией СПИД-ассоциированные онкологические заболевания стали регистрироваться реже: снизилось число случаев саркомы Капоши и неходжкинской лимфомы. Вместе с тем увеличение продолжительности жизни больных ВИЧ привело к росту онкологической патологии, напрямую не связанной с вирусом и часто обусловленной другими факторами риска, например, курением и употреблением алкоголя. Ряд новообразований не рассматриваются в качестве СПИД-определяющих, однако на фоне ВИЧ-инфекции встречаются чаще, чем в общей популяции. Среди них – болезнь Ходжкина и рак прямой кишки, Т-клеточные лимфомы, рак яичек, рак легких, рак ротовой полости, рак кожи, меланома [14].

В 2005 г. во Франции онкозаболевания являлись причиной трети случаев смерти ВИЧ-инфицированных пациентов, и их доля значительно выросла по сравнению с уровнем 2000 г., основной прирост произошел за счет раков, не связанных со СПИДом и инфекционными гепатитами. Самой частой онкопатологией, не связанной со СПИДом и болезнями печени, был рак дыхательных путей – легких, носа и горла. При этом 90% больных этими заболеваниями получали антиретровирусную терапию (АРВТ) и у 63% из них вирусная нагрузка была менее 500 кл/мкл, при этом 90% из них курили, а 35% – злоупотребляли алкоголем. Авторы исследования отмечают, что курение явилось дополнительным фактором риска развития онкопатологии на фоне ВИЧ-инфекции [16].

Риск развития рака легких у больных ВИЧ-инфекцией исследовали в США по отчетам регистрации онкозаболеваний в 11 штатах [17]. По сравнению с населением в целом риск рака легких среди больных ВИЧ-инфекцией был существенно повышен ($n = 1489$ случаев; стандартизованное отношение заболеваемости (SIR) = 3,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,6–4,1). Риск был максимален для молодых больных с ВИЧ-инфекцией: в возрасте 15–29 лет SIR = 10,4; в 30–39 лет SIR = 6,3; в 40–49 лет SIR = 3,7. Диагностика рака легких обычно происходила на поздней стадии заболевания. Исследование дополнительных факторов риска показало, что риск рака легких не был связан с количеством клеток CD4⁺, а курение повышало его только в возрастных группах 40–49 и 50–59 лет. Таким образом, курение не могло полностью объяснить наблюдаемое повышение, особенно среди молодых больных, что заставляет предположить влияние дополнительных кофакторов.

Известно, что в качестве триггерных факторов онкологической патологии могут выступать различные инфекционные

агенты. Группой американских исследователей проведена оценка влияния СПИД-ассоциированных легочных инфекций (рецидивирующая пневмония, пневмоцистная пневмония и легочный туберкулез) на уровень риска развития рака легких у больных с длительностью течения ВИЧ-инфекции более 10 лет [18]. Установлено, что люди с рецидивирующей пневмонией ($n = 5317$) имели значительно более высокий риск рака легких, чем пациенты без пневмонии (коэффициент риска HR = 1,63; ДИ: 1,08–2,46). Эта зависимость особенно выражена у пациентов моложе 50 лет (HR = 1,99) и усиливалась в течение 5–10 лет после установления диагноза пневмонии (HR = 2,41; ДИ: 1,07–5,47). При этом риск рака легких не был связан с туберкулезом ($n = 13\ 878$; HR = 1,12; ДИ: 0,82–1,53) или пневмоцистной пневмонией ($n = 69\ 771$; HR = 0,97; ДИ: 0,80–1,18).

Описанная у ВИЧ-инфицированных больных рецидивирующая пневмония может развиваться при любом количестве клеток CD4, но частота ее возрастает по мере углубления иммунодефицита. Причиной пневмонии могут становиться пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*), *Haemophilus influenzae type B*, золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), аэробные грамположительные бактерии (*Escherichia coli*, *Proteus*), анаэробная инфекция (*Pseudomonas aeruginosa*). Возрастание риска рака легких у больных с рецидивирующей пневмонией подтверждает гипотезу о том, что хронический воспалительный процесс, являющийся результатом персистенции неспецифических инфекций, способствует канцерогенезу. В настоящее время в Краснодарском крае сочетание пневмоцистной пневмонии с другими вторичными поражениями легких (туберкулез, цитомегаловирусная пневмония) при ВИЧ-инфекции наблюдается у 17,7% больных. Подобные сочетания утяжеляют течение болезни и ухудшают прогноз заболевания [19].

По нашим данным, число больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, зарегистрированных в Краснодарском крае, с 2010 по 2015 г. выросло в 2 раза, но в относительных цифрах прирост составил 0,35%: с 3,82 до 4,17%. Число больных ВИЧ-инфекцией со злокачественными образованиями за тот же период возросло только на 0,05%. Однако в 2015 г. существенно (в 2,7 раза) увеличились абсолютные и относительные показатели впервые выявленных злокачественных новообразований, составив 0,83% против 0,31% в 2010 г. Среди впервые зарегистрированных новообразований 44% составили опухоли, не входящие в группу СПИД-ассоциированных. В течение сравниваемого периода доля больных ВИЧ-инфекцией, находящихся на стадии вторичных проявлений 4В, не изменилась: 2010 г. – 5,45%; 2015 г. – 5,44%. А суммарная доля больных на стадиях 4В и 5 (терминальная) к 2015 г. несколько снизилась: 5,69% против 6,07% в 2010 г. Соответственно происходящие изменения в виде роста впервые выявленных злокачественных образований нельзя объяснить увеличением доли больных, находящихся на поздних стадиях заболевания.

В отечественной литературе сравнительно мало публикаций, освещающих особенности диагностики рака легких у больных с ВИЧ-инфекцией [20]. Редкость сочетания данной патологии с туберкулезным поражением легких еще более усложняет постановку диагноза.

С целью усовершенствования диагностики рака у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции приводим анализ клинических, рентгенологических данных, сравнительного изучения тканевых реакций внутренних органов и изменений иммунологического статуса у пациента П., 29 лет, проходившего лечение в ГУЗ «Тульский областной противотуберкулезный диспансер № 1» и в Клиническом центре борьбы со СПИДом Тульской области.

Патоморфологические исследования выполнены на аутопсийном материале пациента П., 29 лет, история болезни № 29. Изучены протокол вскрытия, патологоанатоми-

ческий диагноз и заключения. Из архивного аутопсийного материала после фиксации в 10% формалине и заключения в парафин изготовлены серийные гистологические препараты с последующей окраской гематоксилином-эозином и пикрофуксином-фукселином. Патогистологический анализ препаратов проведен с помощью светового микроскопа Zeiss (увеличение 40, 100, 250).

Клиническое наблюдение

Больной П., 29 лет. Даты госпитализации: 10.01.14–01.03.14 г. (умер). Житель города, образование среднее специальное, не работает. Семья нет.

Из анамнеза: курит; алкоголь употребляет. Употребление наркотических препаратов категорически отрицает. В армии не служил (признан негодным после обследования у психиатра). Находился в заключении 7,5 года, с 2006 по 20.12.2013 г. ВИЧ-инфекция выявлена в 2010 г. Путь заражения – при гомосексуальных контактах (код 103). В 2010 г. перенес пневмонию, лечение проходил в тюремной больнице в течение 1 мес. Последнее флюорографическое исследование – в ноябре 2013 г., со слов пациента – норма (снимок и выписка не представлены). Ухудшение состояния произошло с первой декады декабря 2013 г. Начало постепенное: появился кашель, со временем усиливающийся, нарастающая слабость, снижение аппетита, температура от субфебрильной до 39 °С. После освобождения (20.12.13 г.) состояние постепенно ухудшалось, в связи с чем 03.01.14 г. обратился за медпомощью (вызвал СП), был госпитализирован в инфекционное отделение городской больницы № 2 г. Тулы, где находился до 10.01.14 г.

Результаты лабораторных исследований: общий анализ крови (3.01.14 г.): гемоглобин – 124 г/л; эритроциты – $4 \cdot 10^{12}$ /л; лейкоциты – $10,4 \cdot 10^9$ /л; эозинофилы – 0%; палочкоядерные – 4%; сегментоядерные – 72%; лимфоциты – 20%; моноциты – 4%; СОЭ – 24 мм/ч. Общий анализ мочи: уд. вес – 1010 г/л; белок – нет; лейкоциты – 1–2 в поле зрения; эритроциты – 0–2 в поле зрения; эпителий – 1–2 в поле зрения. Биохимическое исследование крови (03.01.14 г.): креатинин – 64 ммоль/л; мочевины – 3,19 ммоль/л; билирубин общий – 17,7 ммоль/л; АЛТ – 0,6 ммоль/л.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки обнаружена инфильтрация без четких контуров в сегментах S₁–S₂ справа. Больной 08.01.14 г. консультирован фтизиатром, для консультации доставлен в поликлинику противотуберкулезного диспансера, где в мокроте методом простой микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). Заключение: В20.0 Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада, МБТ+. Пациенту дано направление в специализированный стационар.

Объективный статус при поступлении (10.01.14 г.): общее состояние средней тяжести. Доставлен СП из стационара ГБ № 2. Жалобы на сильный кашель с единичными плевыми трудноотделяемой мокроты, слабость, периодически – боли в области грудной клетки без определенной локализации, возникающие после приступов кашля, повышение температуры до 39 °С. При осмотре выявлено: пациент правильного сложения, питания пониженного (165 см, 55 кг). Кожные покровы бледные, большое количество татуировок на коже грудной клетки, рук. Грудная клетка нормостеническая, симметрично участвует в дыхании, перкуторный звук легочный. При аускультации – дыхание везикулярное, небольшое количество сухих хрипов с обеих сторон. ЧДД – 20/мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС – 110 уд/мин, АД – 100/60 мм рт. ст. Язык ярко гиперемирован, обложен белым налетом. Живот мягкий, чувствительный при пальпации в правом подреберье. Печень на 2 см выступает из-за края реберной дуги, край ровный, чувствительный при пальпации. Пальпация и поколачивание области почек безболезненны с обеих сторон. Периферические лимфоузлы не пальпируются.

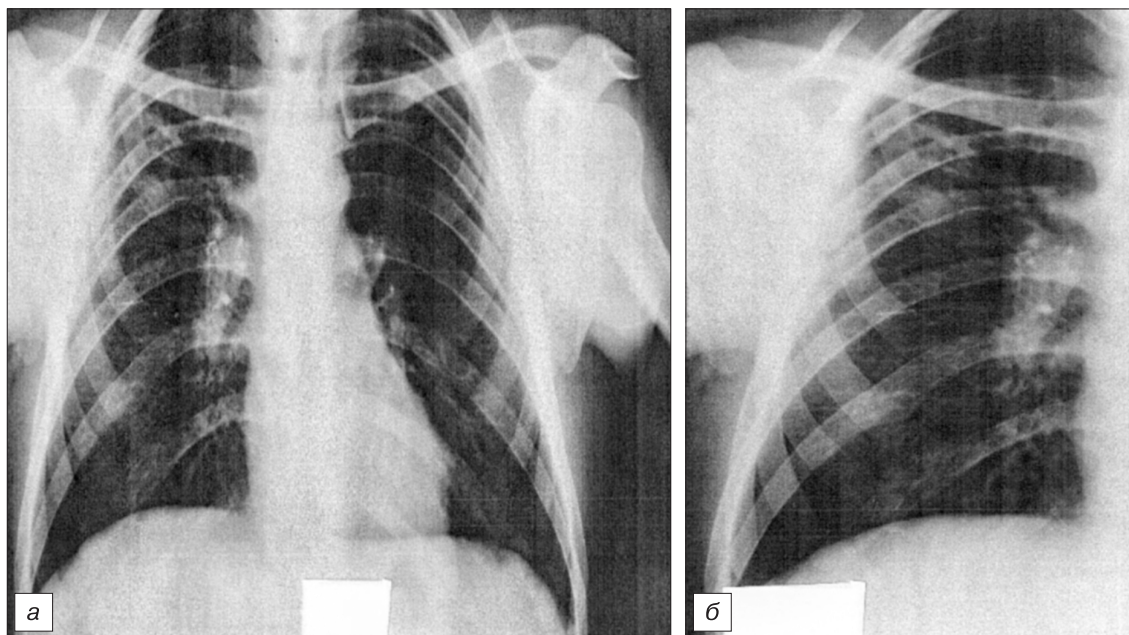


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больного П. в прямой проекции (а) и правого легкого (б) при обследовании 09.01.14 г.

Результаты лабораторного обследования при поступлении: общий анализ крови (11.01.14 г.): гемоглобин – 110 г/л; эритроциты – $4,1 \cdot 10^{12}$ /л; ЦП – 0,8; тромбоциты – $180 \cdot 10^9$ /л; лейкоциты – $12,4 \cdot 10^9$ /л; эозинофилы – 1%; палочкоядерные – 12%; сегментоядерные – 64%; лимфоциты – 20%; моноциты – 3%; СОЭ – 35 мм/ч. Общий анализ мочи: белок – следы; лейкоциты – 5–8 в поле зрения; эритроциты – 0–2 в поле зрения; эпителий – 4–6 в поле зрения. Биохимическое исследование крови: общий белок – 58,5 г/л; креатинин – 89,2 ммоль/л; мочевины – 4,2 ммоль/л; билирубин общий – 15,4 ммоль/л; прямая фракция – 3,7 ммоль/л; непрямая фракция – 11,7 ммоль/л; АЛТ – 0,26 ммоль/л; АСТ – 0,74 ммоль/л.

Иммунный статус (05.07.10 г. при выявлении ВИЧ-инфекции): CD4⁺-лимфоциты – 219 клеток/мкл; CD8⁺ – 1160 клеток/мкл; вирусная нагрузка (ВН) – более 10 млн копий/мл. Иммунный статус (09.01.14 г.): CD4⁺-лимфоциты – 38 клеток/мкл; CD8⁺ – более 2000 клеток/мкл; CD4/CD8 – 0,02; CD3⁺ – 2374 клеток/мкл; ВН – 220 000 копий/мл.

Исследование крови на вирусные гепатиты С, В (ВГС, ВГВ) и на сифилис дало отрицательные результаты. В соскобе со слизистой полости рта и языка обнаружены клетки и псевдомицелий дрожжеподобных грибов рода *Candida*. В мазках со слизистой щек и в крови (09.01.14 г.) методом ПЦР-диагностики обнаружены ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) и ВЭБ-инфекции (качественный анализ). В крови (09.01.14 г.) методом иммуноферментного анализа (ИФА) выявлены IgM ЦМВ – оптическая плотность (ОП) 3,3 и IgG ЦМВ – ОП 3,5. Результаты ИФА-исследования на выявление антител к пневмоцистам в крови – отрицательные, на ТБС – также отрицательные.

Результаты ЭКГ от 13.01.14 г.: вольтаж нормальный, электрическая ось сердца не отклонена, ритм синусовый, ЧСС 108 уд/мин.

Рентгеномографическое обследование (09.01.2014 г.): справа в сегментах S₁–S₂ верхней доли легкого определяется участок инфильтрации без четких контуров средней интенсивности с полостями распада менее 5 мм (рис. 1).

В мокроте методом люминесцентной микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (2+), методом посева на твердые среды получен обильный рост микобактерий туберкулеза (3+). Исследование мочи на МБТ с помощью люминесцентной микроскопии и посева на твердые среды дало

отрицательные результаты, проба с препаратом ДИАСКИН-ТЕСТ также показала отрицательный результат.

Фибробронхоскопия (24.01.14 г.): гортань без особенностей, трахея свободно проходима. С обеих сторон, преимущественно справа, большое количество вязкого гноя. Диффузная гиперемия слизистой. Все бронхи проходимы. Проведена санация. Заключение: двухсторонний гнойный эндобронхит. Повторная фибробронхоскопия (31.01.14 г.): гноя меньше. Проведена санация.

УЗИ органов брюшной полости и почек (22.01.14 г.): печень диффузно увеличена (+4 см), в правой доле множественные анэхогенные образования размерами 1–1,8 см. При цветовом доплеровском картировании – без внутреннего кровотока. Селезенка – диффузные изменения паренхимы, единичные кальцинаты, селезеночная вена расширена до 9,5 мм (норма до 6 мм). Почки без особенностей. Увеличенных лимфоузлов в брюшной полости не определяется.

По результатам обследования больному выставлен клинический диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования в отсутствие АРВТ. Инфильтративный туберкулез легких с локализацией в верхней доле справа в фазе распада. МБТ+. Генерализованная ЦМВ-инфекция, ВЭБ-инфекция, кандидоз языка.

В стационаре начато лечение по 1-му режиму химиотерапии (ХТ) препаратами 1-го ряда, которые больной получал в течение месяца. Учитывая данные обследования, к лечению подключен валацикловир и бисептол через 2 нед от начала лечения. Состояние оставалось на уровне средней тяжести, с конца января (3 нед лечения) стало прогрессивно ухудшаться. Отмечались жалобы на ухудшение аппетита, вплоть до отвращения к еде, тошноту, рвоту 2–3 раза в сутки, боли в поясничной области и животе без четкой локализации. Тогда же отмечено пожелтение кожных покровов. С 13.02.14 г. появилась острая задержка мочи, установлен мочевой катетер. Неврологом заподозрено поражение позвоночника. При рентгенологическом обследовании поясничного отдела позвоночника костной патологии не выявлено. Обнаружена жидкость под правым куполом диафрагмы (асцит). Данные РКТ от 13.02.14 г.: исследование поясничного отдела позвоночника не выявило патологии тел позвонков, межпозвоночных дисков, позвоночного канала, спинного мозга.

Динамика биохимических показателей (10.02.14 г.): общий белок – 59,6 г/л; креатинин – 86,7 ммоль/л; мочевины – 6,8 ммоль/л; билирубин общий – 90,9 ммоль/л; прямая фракция – 77,3 ммоль/л; непрямая – 13,6 ммоль/л; АЛТ – 1,36 ммоль/л; АСТ – 0,55 ммоль/л. Биохимические показатели (18.02.14 г.): общий белок – 50,2 г/л; креатинин – 123,4 ммоль/л; мочевины – 11,4 ммоль/л; билирубин общий – 138,8 ммоль/л; прямая фракция – 114,4 ммоль/л; непрямая – 24,4 ммоль/л; АЛТ – 1,5 ммоль/л; АСТ – 0,68 ммоль/л.

В связи с продолжающимся ухудшением состояния с 14.02.14 г. больной переведен в отделение реанимации. В последующие 2 нед состояние больного прогрессивно ухудшалось и 01.03.2014 г. наступила смерть при явлениях нарастающей сердечно-легочной недостаточности.

Результаты патологоанатомического исследования.

Труп мужчины правильного телосложения, резко пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые желтушные, трупное окоченение выражено во всех группах мышц. На задней поверхности тела багровые трупные пятна. Подкожно-жировой слой в области передней стенки живота резко истончен. Положение внутренних органов правильное. Брюшина, плевра, перикард гладкие. В брюшной и плевральных полостях свободной жидкости нет. Кишечник лежит свободно.

Кости черепа целы. Твердая мозговая оболочка напряжена, в ее синусах жидкая кровь. Мягкие мозговые оболочки набухшие, тускловатые. Полушария головного мозга симметричные, извилины уплощены, борозды сглажены. На разрезе очаговых изменений не обнаружено, рисунок белого и серого вещества четкий, боковые желудочки расширены, эпендима их гладкая. Сосуды с тонкими стенками, спавшимся просветом.

Вход в гортань свободный. Слизистая гортани, трахеи и главных бронхов бледно-розовая. Хрящевые кольца их обычного вида, всюду целые. В просвете трахеи небольшое количество слизи. Левое легкое умеренной воздушности с поверхности и на разрезе розовато-красноватого цвета, бронхи проходимы. В верхней доле правого легкого на расстоянии 6 см от корня легкого очаг уплотнения округлой формы с неровными границами размером $3 \times 3,5$ см, белесовато-серого цвета, в плевру не прорастает. Также на разрезах ткани правого легкого имеются многочисленные серо-желтого цвета очаги диаметром до 1 см, без четких границ, местами сливающиеся. Легочная ткань розовато-красноватого цвета, маловоздушная, уплотнена. Правые перибронхиальные, бифуркационные лимфатические узлы увеличены, уплотнены, спаяны в конгломераты, на разрезе белесоватые, неоднородные – плотные по периферии и мягкие в центральной части.

Сердце массой 330 г, размером $9 \times 8,5 \times 4$ см. Поверхности перикарда и эпикарда влажные, гладкие. В полости перикарда незначительное количество прозрачной жидкости. В полостях сердца темно-красные слоистые сгустки с блестящей поверхностью. Толщина стенки правого желудочка 0,4 см, левого – 1,3 см. Эпикард гладкий. Мышца сердца плотнотнеластической консистенции, на разрезе серо-бурого цвета, с множественными белесовато-серыми плотными очагами с четкими границами, диаметром 1–3 см. Клапаны сердца сформированы правильно, створки их тонкие, гладкие. Эндокард гладкий, блестящий. Венечные сосуды под эпикардом извитые, просвет их свободный.

Язык с белесоватыми пленчатыми наложениями, снимающимися с обнажением неправильной формы поверхностных дефектов слизистой. Слизистая оболочка глотки и пищевода бледно-розовая. Пищевод проходим. Слизистая желудка бледно-розовая, складчатая, привратник свободно проходим. Слизистая тонкого и толстого кишечника складчатая, содержимое кишечника обычное, соответствует отделам. Поджелудочная железа плотная, серого цвета, дольчатая.

Печень массой 1680 г, размером $22 \times 31 \times 10$ см, плотной

консистенции. Поверхность бугристая, на разрезе желто-коричневая, во всех сегментах печени опухолевидные узлы диаметром 1–6 см с четкими контурами, белесовато-серого цвета, отдельные узлы – неоднородной консистенции с размягчением в центре. Желчные пути протоки не расширены, проходимы. В желчном пузыре около 20 мл желчи оливкового цвета.

Почки массой 330 г. Капсула снимается обрывками. На разрезе рисунок строения стерт, в корковом слое обеих почек опухолевидные белесоватые узлы диаметром 1–3 см. Лоханки не расширены, мочеточники проходимы. Селезенка массой 170 г, капсула напряжена, на разрезе пульпа синюшно-багровая с несколькими опухолевидными узлами диаметром 1–2 см белесоватого цвета.

Основные данные гистологического исследования. Легкие: во фрагментах из очага верхней доли обнаружен мелкоклеточный рак: опухоль солидного строения из мелких клеток со скудной цитоплазмой и вытянутыми овальными умеренно полиморфными гиперхромными ядрами с грубым комковатым хроматином, определяются патологические митозы. При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли экспрессируют панцитокератин, маркеры нейроэндокринной дифференцировки (хромогранин и синаптофизин, CD56⁺), индекс пролиферации 80%. В опухоли массивные некрозы. В окружающей ткани легкого и во фрагментах из других долей в просвете альвеол отечная жидкость, десквамация альвеолярных макрофагов с буроватым пигментом в цитоплазме, полнокровие сосудов и множественные экссудативно-некротические очаги: казеозный некроз с перифокальной скудной лейкоцитарной инфильтрацией и единичными эпителиоидными клетками (рис. 2, на 2-й пол. обложки). В перибронхиальных лимфатических узлах лимфоидная ткань замещена опухолевой, аналогичной описанной выше, прорастающей капсулу лимфатических узлов. Печень: метастазы мелкоклеточного рака с массивным некрозом на фоне нарушенной дольковой структуры за счет наличия порто-портальных септ, дискомплексации печеночных балок, вакуольной дистрофии и зональных и ступенчатых некрозов гепатоцитов. Селезенка: метастазы мелкоклеточного рака на фоне отсутствия фолликулов, оголения ретикулярной стромы органа и полнокровия красной пульпы. Почки: метастазы мелкоклеточного рака (рис. 3 на 3-й пол. обложки), отек и слабый фиброз интерстиция, вакуольная дистрофия эпителия канальцев, гиалиновые цилиндры в просвете отдельных канальцев. Сердце: неравномерная атрофия мышечных волокон, накопление в их цитоплазме золотисто-бурого пигмента, умеренно выражен межмышечный отек, метастазы мелкоклеточного рака с некрозом (рис. 4 на 3-й пол. обложки).

Патологоанатомический диагноз: комбинированное основное заболевание в форме двух конкурирующих: основное заболевание: V20.0 ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования в отсутствие АРВТ, стадия вторичных проявлений: диссеминированный туберкулез легких, фаза распада, МБТ+, манифестная цитомегаловирусная инфекция (гепатит, полинейроадикулопатия), кандидозный глоссит.

Конкурирующее заболевание: С34.1 Злокачественное новообразование верхней доли правого легкого (мелкоклеточный рак) aT2aN2 M1, узловатая форма с метастазами в перибронхиальные и бифуркационные лимфатические узлы с прорастанием капсулы, с массивными метастазами в печень, почки, сердце, селезенку.

Осложнения: интоксикация; кахексия (отсутствие подкожной жировой клетчатки, бурая атрофия миокарда); паренхиматозная желтуха; дистрофия паренхиматозных органов.

Патологоанатомический эпикриз: на аутопсии у пациента с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных проявлений наряду с диссеминированным туберкулезом в верхней доле легкого обнаружен мелкоклеточный рак с массивным лимфогенным и гематогенным метастазированием. Это злокачественное но-

вообразование не является проявлением синдрома приобретенного иммунодефицита, поэтому в структуре диагноза оно расценено как конкурирующее заболевание, хотя иммунодефицит, несомненно, способствовал его быстрому прогрессированию. Случай расценен как расхождение заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов.

Обсуждение

Туберкулез и злокачественные новообразования в последние годы становятся одной из основных причин смерти больных ВИЧ-инфекцией. И если в отношении туберкулеза наметилась положительная динамика, то онкологическая патология у ВИЧ-инфицированных требует пристального внимания и раннего выявления. Следует помнить о типичном для ВИЧ-инфекции сочетании онкологической и разнообразной инфекционной патологии. Постановка диагноза в случае поражения легких должна включать помимо общеклинических, бактериологических и инструментальных методов проведение биопсии легочной ткани и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР-исследование) для определения широкого спектра возбудителей. Важным фактором профилактики рака легких может стать своевременное лечение воспалительного процесса в легочной ткани и широкий охват ВИЧ-инфицированных антиретровирусной терапией.

Как показали наши предыдущие исследования [21], на ранней (2В) стадии ВИЧ-инфекции при развитии туберкулеза легких в лимфатической ткани сохраняются морфологические реакции иммунитета. По мере прогрессирования ВИЧ усиливаются гипо- и аплазия элементов лимфоидного ряда с пролиферацией гистиоцитарных и фибробластических элементов. При этом гнойно-некротические и абсцедирующие очаги в легких могут иметь два вида морфологических реакций: ареактивные, без формирования грануляционной ткани, и с развитием грануляционной ткани с низким содержанием клеточных элементов (редкие моноциты, макрофаги, гистиоциты и фибробласты в стадии каролиза и распада, с плазмочитами по периферии). Такая структура грануляционной ткани может маскировать опухолевый процесс, существенно затрудняя инструментальную прижизненную диагностику онкологической патологии. Учитывая выявленные патологоанатомические особенности ВИЧ-инфекции, рекомендуется использовать результаты биопсии для улучшения диагностики онкологической патологии и уточнения стадии ВИЧ-инфекции.

Выявление онкопатологии у больных с ВИЧ-инфекцией обычно предусматривает назначение стандартного противоопухолевого лечения совместно с антиретровирусной терапией. Однако прохождение химиотерапии может быть сложным для больных СПИДом, поскольку костный мозг, который должен производить новые клетки крови, как правило, оказывается уже пораженным ВИЧ-инфекцией. Проведение высокоактивной антиретровирусной терапии позволяет ВИЧ-позитивным больным проходить полные курсы химиотерапии в случае онкологических заболеваний. В настоящее время для ВИЧ-инфицированных больных разрабатываются альтернативные методы лечения рака на основе моноклональных антител и трансплантации стволовых клеток.

Профилактика, ранняя диагностика, своевременное лечение и отслеживание статистики онкозаболеваний должны быть включены в рутинную практику ведения ВИЧ-инфицированных больных. Необходима модификация мер профилактики онкологических заболеваний при ВИЧ-инфекции и СПИДе. Помимо эффективной противовирусной терапии пациенты должны вести максимально здоровый образ жизни, отказавшись от табака и алкоголя.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2016: 105.
2. Шилова М.В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2010; (5): 14–21.
3. Шилов И.С. Синдром приобретенного иммунодефицита человека и онкологические заболевания. *Успехи современного естествознания*, 2011; (8): 143–4. URL: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=27756> (дата обращения: 17.10.2016).
4. Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г., Гедымин Л.Е., Чумаченко Г.В., Адамчик Н.Ю. Морфологические изменения печени у больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией на фоне хронического гепатита С. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2013; (6): 4–8.
5. Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г., Шевченко Н.П., Кулагин В.В., Чумаченко Г.В., Адамчик Н.Ю. Случай смерти от цирроза печени больной с ВИЧ-инфекцией и инфильтративным туберкулезом легких. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2013; (1): 49–54.
6. Быстрицкий Д.А., Топольская С.В., Бакулкина О.Г., Хасанов Х.А., Кулагин В.В., Городин В.Н., Шевченко Н.П. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в Краснодарском крае. В кн.: *Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Сочи, 1–4 ноября, 2016*. Сочи; 2016: 66–9.
7. Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г., Шевченко Н.П., Шаполовский В.В., Игошкина А.А. Особенности лечения диссеминированного туберкулеза легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. В кн.: *Материалы Межрегиональной научно-практической конференции «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания. Краснодар, октябрь, 2013*. Краснодар; 2013: 26.
8. Бабаева И.Ю., Демихова О.В., Кравченко А.В. *Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией*. 1-е изд. М.: НЬЮТЕРРА; 2010.
9. Система мер профилактики и лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией: Документ Группы высокого уровня по туберкулезу Российской Федерации и тематической рабочей группы «Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией». М.; 2007.
10. *ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство* / Под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
11. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. *ВИЧ-инфекция*. 2-е изд. СПб.: Питер; 2003.
12. Леви Дж.Э. *ВИЧ и патогенез СПИДА*: Пер. с англ. 3-е изд. Е.А. Монастырской. М.: Научный мир; 2010.
13. Мальев В.П. *ВИЧ/СПИД*. М.: ЭКСМО; 2009.
14. Либман Г., Макадон Х. Дж. *ВИЧ-инфекция*: Пер. с англ. под ред. А.И. Бессараба. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
15. Ланге С., Уолш Дж. *Лучевая диагностика заболеваний органов грудной клетки: Руководство. Атлас*: Пер. с англ. под ред. С.К. Тернового, А.И. Шехтера. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
16. Bonnet F. et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: The mortalite' 2005 Survey. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 633–9.
17. Chaturvedi A.K., Pfeiffer R.M., Chang L., Goedert J.J., Biggar R.J., Engels E.A. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *Epidemiol. Soc. AIDS*. 2007; 21 (2): 207–13.
18. Shebl F.M., Engels E.A., Goedert J.J., Chaturvedi A.K. Pulmonary infections and risk of lung cancer among persons with AIDS. *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2010; 55 (3): 375–9.
19. Бойцова О.В., Вильчинская И.Д., Штоль И.Н., Томенко С.Р. Анализ заболеваемости пневмониями у ВИЧ-инфицированных. В кн.: *Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Сочи, 1–4 ноября, 2016*. Сочи; 2016: 49–51.
20. Игнатъева Т.П., Алексеева В.И., Краснова В.А. Бронхиолоальвеолярный рак: случай из практики и краткий обзор литературы. *Здравоохранение Чувашии*. 2015; (2): 78–82.
21. Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г., Гедымин Л.Е., Чумаченко Г.В., Адамчик Н.Ю., Кончакова А.А. Особенности тканевых реакций иммунокомпетентных органов при диссеминированном туберкулезе на разных стадиях ВИЧ-инфекции. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2015; 20 (2): 12–8.

REFERENCES

1. *On the State Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Russian Federation in 2015: State Report. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2015 godu: Gosudarstvennyy doklad]*. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2016. (in Russian)
2. Shilova M.V. Epidemic situation on tuberculosis in the Russian Federation by 2009. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010; (5): 14–21. (in Russian)
3. Shilov I.S. Acquired Immunodeficiency Syndrome and human cancer. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2011; (8): 143–4. URL: <http://www.natural-sciences.ru/article/view?id=27756> (reference date: 17.10.2016). (in Russian)
4. Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G., Gedymin L.E., Chumachenko G.V., Adamchik N.Yu. Morphological changes of liver in patients with pulmonary tuberculosis and HIV infection complicated with chronic hepatitis C. *Epidemiol. i infekt. bol.* 2013; (6): 4–8. (in Russian)
5. Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G., Shevchenko N.P., Kulagin V.V., Chumachenko G.V., Adamchik N.Yu. Deaths from cirrhosis of the liver patients with HIV infection and infiltrative pulmonary tuberculosis. *Epidemiol. i infekt. bol.* 2013; (1): 49–54. (in Russian)
6. Bystritskiy D.A., Topol'skaya S.V., Bakulkina O.G., Khasanov Kh.A., Kulagin V.V., Gorodin V.N., Shevchenko N.P. TB in HIV-infected people in the Krasnodar Territory. In: *Socially Significant and Particularly Dangerous Infectious Diseases: Proceedings of the III All-Russian Scientific-practical Conference with International Participation. Sochi, November 1–4, 2016*. Sochi; 2016: 66–9. (in Russian)
7. Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G., Shevchenko N.P., Shapolovskiy V.V., Igoshkina A.A. Features of treatment of disseminated pulmonary tuberculosis combined with HIV infection. In: *Proceedings of the Interregional Scientific and Practical Conference "Socially significant and particularly dangerous infectious diseases."* Krasnodar, October 2013. [Materialy Mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Sotsial'no-znachimye i osobo opasnye infektsionnye zabolevaniya. Krasnodar, oktyabr' 2013]. Krasnodar; 2013: 26. (in Russian)
8. Babaeva I.Yu., Demikhova O.V., Kravchenko A.V. *Disseminated Pulmonary Tuberculosis in Patients with HIV Infection. [Disseminirovannyi tuberkulez legkikh u bol'nykh VICH-infektsiy]*. 1-st Ed. Moscow: N'YUTERRA; 2010. (in Russian)
9. *The system of prevention and treatment of TB with HIV: High-level document for the Russian Federation Tuberculosis and thematic working group "Tuberculosis patients with HIV infection"*. Moscow; 2007. (in Russian)
10. Pokrovskiy V.V. (Ed.). *HIV Infection and AIDS: National Guide. [VICH-infektsiya i SPID: Natsional'noe rukovodstvo]*. 2nd Ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
11. Belozherov E.S., Zmushko E.I. *HIV Infection. [VICH-infektsiya]*. 2nd Ed. St. Petersburg: Piter; 2003. (in Russian)
12. Levi Dzh.E. *HIV and AIDS Pathogenesis*: Transl. from Engl. E.A. Monastyrskoy. 3th Ed. Moscow: Nauchnyy mir; 2010. (in Russian)
13. Malyy V.P. *HIV/AIDS. [VICH/SPID]*. Moscow: EKSMO; 2009. (in Russian)
14. Libman G., Makadon Kh.Dzh. *HIV. [VICH-infektsiya]*: Transl. from Engl. A.I. Bessaraba. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (in Russian)
15. Lange S., Uolsh Dzh. *Radiation Diagnosis of Diseases of the Chest: Guide: Atlas*: Transl. from Engl. S.K. Ternovogo, A.I. Shekhtera. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
16. Bonnet F. et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: The mortalite' 2005 Survey. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 633–9.
17. Chaturvedi A.K., Pfeiffer R.M., Chang L., Goedert J.J., Biggar R.J., Engels E.A. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *Epidemiol. Soc. AIDS*. 2007; 21 (2): 207–13.
18. Shebl F.M., Engels E.A., Goedert J.J., Chaturvedi A.K. Pulmonary infections and risk of lung cancer among persons with AIDS. *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2010; 55 (3): 375–9.
19. Boytsova O.V., Vil'chinskaya I.D., Shtol' I.N., Tomenko S.R. Analysis of the incidence of pneumonia in HIV. In: *Socially Significant and Particularly Dangerous Infectious Diseases: Proceedings of the III All-Russian Scientific-practical Conference with International Participation. Sochi, November 1–4, 2016*. Sochi; 2016: 49–51. (in Russian)
20. Ignat'eva T.P., Alekseeva V.I., Krasnova V.A. Bronchioloalveolar carcinoma: case report and a brief review of the literature. *Zdravookhraneniye Chuvashii*. 2015; (2): 78–82. (in Russian)
21. Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G., Gedymin L.E., Chumachenko G.V., Adamchik N.Yu., Konchakova A.A. Tissue reaction of immunocompetent organs in disseminated tuberculosis at different stages of HIV infection. *Epidemiol. i infekt. bol.* 2015; 20 (2): 12–8. (in Russian)

Поступила 28.02.2017

Принята в печать 19.04.2017

Сведения об авторах:

Авдеева Марина Геннадьевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, e-mail: avdeevam@mail.ru; **Чумаченко Галина Владимировна**, зам. гл. врача ГУЗ «Тульский областной противотуберкулезный диспансер № 1», заочный аспирант ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; **Понкина Ольга Николаевна**, канд. мед. наук, зав. патолого-анатомическим отд-нием ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского», e-mail: ponkina_olga@mail.ru; **Пикалин Сергей Александрович**, зав. патологоанатомическим отделением ГУЗ «Тульский противотуберкулезный диспансер № 1».