

8. *Rašić-Marković A., Stanojlović O., Hrnčić D.* The activity of erythrocyte and brain Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> and Mg<sup>2+</sup>-ATPases in rats subjected to acute homocysteine and homocysteine thiolactone administration // *Molecular and cellular biochemistry*. – 2009. – Vol. 327, №. 1–2. – P. 39–45.
9. *Streck E. L., Zugno A. I., Tagliari B., et al.* Inhibition of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity by the metabolites accumulating in homocystinuria // *Metabolic brain disease*. – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 83–91.
10. *Sundström J., Vasan R. S.* Homocysteine and heart failure: a review of investigations from the Framingham Heart Study // *Clinical Chemical Laboratory Medicine*. – 2005. – Vol. 43, №. 10. – P. 987–992.
11. *Wang X., Cuib L., Josepha J., et al.* Homocysteine induces cardiomyocyte dysfunction and apoptosis through p38 MAPK-mediated increase in oxidant stress // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2012. – Vol. 52, № 3. – P. 753–760.

### **А. В. Смирнов, Л. С. Быхалов**

Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра патологической анатомии;  
Волгоградский медицинский научный центр

## **СПОСОБ ПОСМЕРТНОЙ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ КО-ИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ**

УДК 616.9, 616-091

На основании проведенного многоуровневого научного патоморфологического исследования умерших при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, дополненного результатами иммуногистохимического и электронномикроскопического исследований с последующим проведением программного морфометрического анализа выявлено наличие структурно-функциональных, в том числе иммунофенотипических закономерностей патологоанатомических изменений при ко-инфекции ВИЧ/ТБ. На основе данного исследования разработан «Способ посмертной патологоанатомической диагностики ко-инфекции ВИЧ/туберкулез», который предлагается внедрить в патологоанатомических отделениях учреждений здравоохранения.

*Ключевые слова:* патологоанатомическая диагностика, ВИЧ-инфекция, туберкулез.

### **А. В. Smirnov, L. S. Bykhalov**

## **METHOD OF POST-MORTEM PATHOLOGICALANATOMICAL DIAGNOSIS OF HIV/TUBERCULOSIS CO-INFECTION**

Based on the multi-level research post mortem examination of patients with HIV/TB co-infection, supplemented by the results of immunohistochemical and electron microscopic studies, followed by computer morphometric analysis revealed the presence of structural, functional, including immunophenotypic regularities of pathologicalanatomical changes in HIV/TB co-infection. Based on this research, we developed a method for post-mortem pathological-anatomical diagnosis of HIV/TB co-infection, which is proposed to be introduced in pathology departments of healthcare institutions.

*Key words:* pathological-anatomical diagnosis, HIV infection, tuberculosis.

Увеличение количества ВИЧ-инфицированных в мире и в различных регионах Российской Федерации [4], в частности в Волгоградской области, способствует замедлению темпов снижения заболеваемости туберкулезом. Распространение ко-инфекции ВИЧ/туберкулез привело к увеличению количества больных с данной патологией в Волгоградской области за исследуемый период (с 2004 по 2014 гг.) в 13 раз, инвалидов – в 15 раз, увеличению числа умерших (по данным патологоанатомических вскрытий) – в 20 раз.

Увеличение летальных случаев обусловлено ростом генерализованных форм туберку-

леза при ВИЧ-инфекции, которые играли ведущую роль в танатогенезе в 59,2 %.

Среди заболевших и умерших от ко-инфекции ВИЧ/туберкулез, по результатам изучения медицинской документации и патологоанатомических вскрытий в Волгоградской области, в 89 % случаев составили лица, имевшие инвалидность, в 52 % – лица с отсутствием приверженности к лечению, в 44 % – лица с хронической наркотической зависимостью, в 28 % – с хронической алкогольной зависимостью, а также лица получающие высокоактивную антиретровирусную терапию – 48 %.

Проведённое многоуровневое патоморфологическое исследование умерших при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, дополненное результатами ИГХ-исследования с последующим проведением программного морфометрического анализа выявило наличие структурно-функциональных, в том числе иммунофенотипических различий, как в клеточном составе в зонах продуктивного гранулематозного воспаления, так в окружающих тканях, в частности, появление функционально незрелых МПО-позитивных гистиоцитов, при уменьшении количества CD3+ Т-лимфоцитов и возрастании количества CD7+ функционально незрелых клеток, что носит, по-видимому, адаптивную направленность и подтверждено наличием значимых корреляционных связей. Полученные результаты свидетельствуют о дизрегуляции вторичного иммунного ответа, что проявляется в ослаблении клеточного иммунитета, а также в резком уменьшении содержания CD10+-лимфоцитов в тканях, отражающем снижение гуморального иммунитета.

Результаты проведенного исследования позволили нам обосновать и предложить к ис-

пользованию апробированный алгоритм патологоанатомической диагностики ко-инфекции ВИЧ/туберкулез.

Согласно предложенному диагностическому алгоритму (рис. 1) при работе патологоанатома или судебно-медицинского эксперта с аутопсийным материалом, полученным в результате вскрытия по поводу ко-инфекции ВИЧ/туберкулез, первым этапом является изучение и оценка медицинской документации, клинических данных, включающих социальный статус, характеристику прижизненного функционального состояния, результатов реабилитации, результатов биохимических, лучевых, прижизненных морфологических методов исследования (в том числе результатов цитологического исследования мазков мокроты, окрашенных по методу Циля-Нильсена для выявления кислотоустойчивых бактерий), характеристики иммунного статуса (в том числе количественное определение количества CD4(+)-лимфоцитов в 1 мкл крови), а также данных о вирусной нагрузке РНК HIV (ПЦР), бактериологических анализов мокроты в динамике и проведенном лечении.

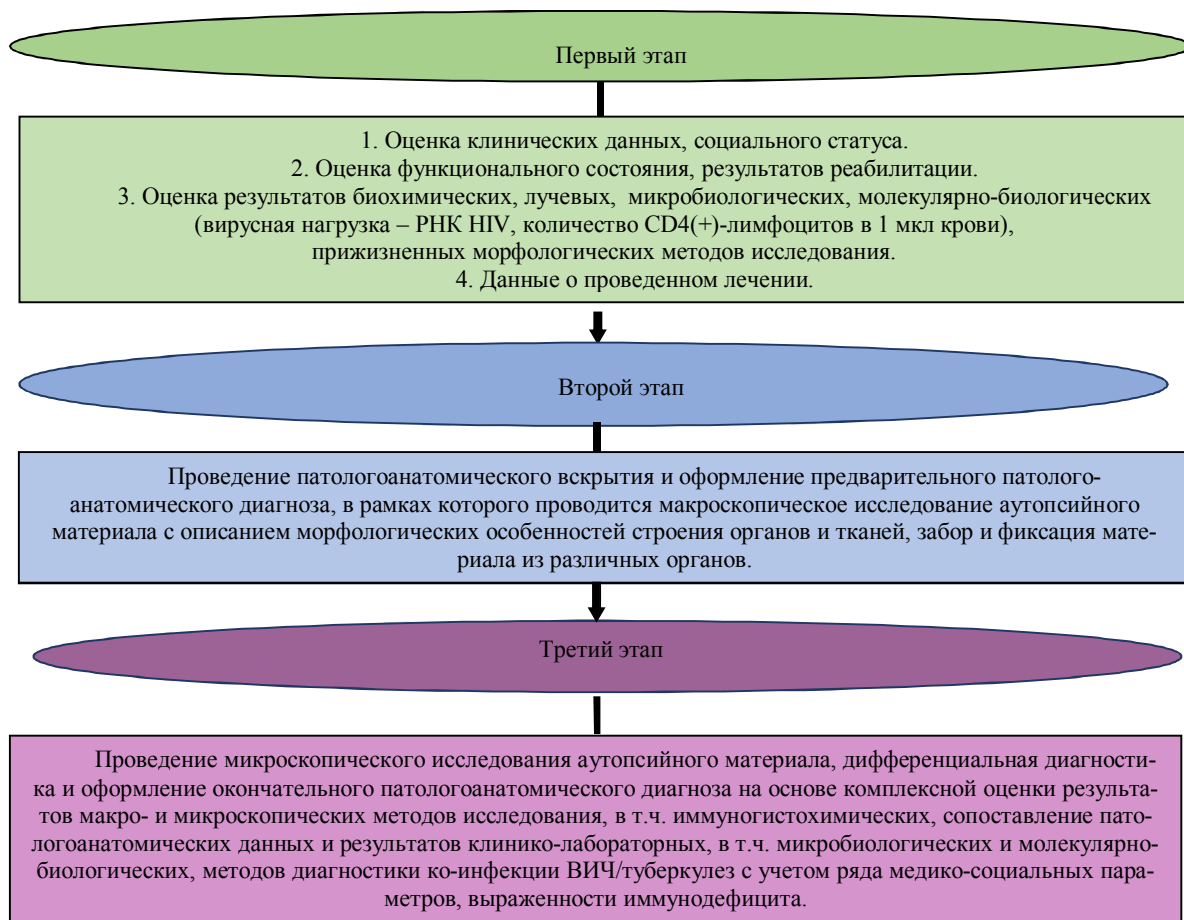


Рис. 1. Схема алгоритма посмертной патологоанатомической диагностики ко-инфекции ВИЧ/туберкулез

Вторым этапом является проведение патологоанатомического вскрытия и оформление предварительного патологоанатомического диагноза, в рамках которого проводится макроскопическое исследование аутопсийного материала с описанием морфологических особенностей строения органов и тканей, забор и фиксация материала из различных органов в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 354н от 6 июня 2013 года «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 179н от 24 марта 2016 года

«О правилах проведения патологоанатомических исследований».

Для установления непосредственных и первоначальных причин смерти и оформления медицинского свидетельства о смерти рекомендуется использование предложенных нами схем патоморфоза ко-инфекции ВИЧ/туберкулез (рис. 2–4), поскольку имеется определенное соответствие ряда медико-социальных параметров, клинических данных, в том числе степени клинико-лабораторной выраженности иммунодефицита, с частотой тех или иных форм туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и распространенностью деструктивных изменений в органах.

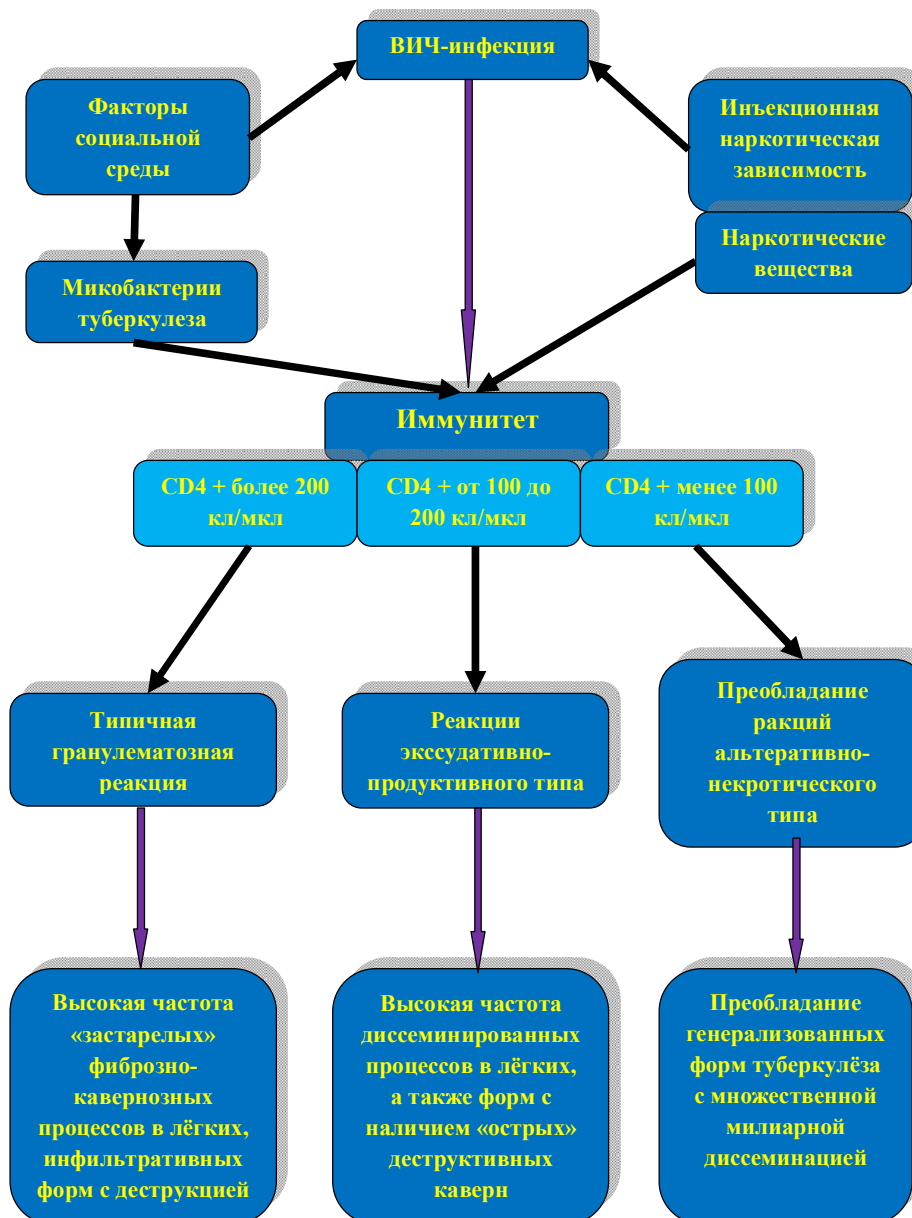


Рис. 2. Схема патоморфоза ВИЧ/ТБ ко-инфекции у лиц с интъекционной наркотической зависимостью

На третьем этапе проводится микроскопическое исследование аутопсийного материала с описанием морфологических особен-

ностей строения органов и тканей, дифференциальная диагностика и оформление окончательного патологоанатомического диаг-

ноза на основе комплексной оценки результатов макро- и микроскопических методов исследования, в том числе иммуногистохимических, сопоставление патологоанатомических

данных и результатов клинко-лабораторных, а также числе микробиологических и молекулярно-биологических, методов диагностики ко-инфекции ВИЧ/туберкулез.

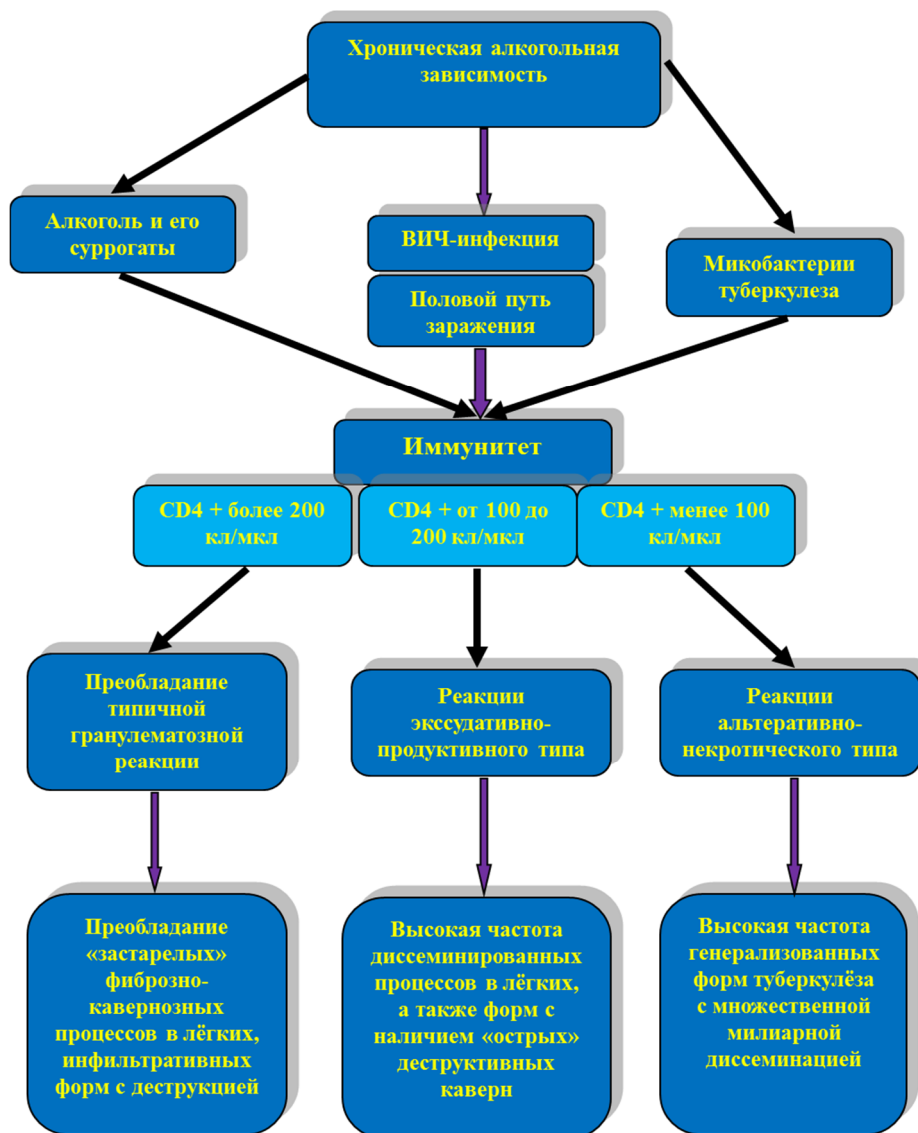


Рис. 3. Схема патоморфоза ВИЧ/ТБ ко-инфекции у лиц с хронической алкогольной зависимостью

Для дифференциальной диагностики заболеваний, характеризующихся развитием гранулематозного воспаления: моно-инфекция – туберкулез, микобактериозы, саркоидоз, грибковые инфекции, а также для характеристики оппортунистических инфекций, требуется учет данных прижизненных исследований (микробиологические исследования, ИФА, ПЦР), традиционное окрашивание срезов аутопсийного материала гематоксилином и эозином, методом серебрения, окрашивание срезов из участков гранулематозного воспаления по методу Циля-Нильсена, проведение гистохимических и иммуногистохимических реакций с широкой панелью антител, в том числе против миелопероксидазы, каспазы 3, CD7, CD10 (дополненное количественным исследованием), а также в отдельных

случаях – электронно-микроскопическое исследование. Важной составляющей патологоанатомической диагностики ко-инфекции ВИЧ/ туберкулез является исследование результатов, как правило, прижизненного молекулярно-биологического исследования (ИФА, иммунный блоттинг, ПЦР), подтверждающего наличие ВИЧ и выраженность иммунодефицита, а также результатов микробиологических исследований, подтверждающих наличие микобактерий туберкулеза. Считаем необходимым при дифференциальной диагностике и оформлении клинко-патологоанатомического эпикриза указывать результаты всех проведенных микробиологических исследований, результаты исследований цитокинового профиля, характеристику и эффективность проводимого лечения (принципиально

важной является указание информации о проведении антиретровирусной терапии и противотуберкулезной химиотерапии), реабилитационных мероприятий, что может влиять на результаты

сопоставления заключительного клинического диагноза и патологоанатомического диагноза, обнаружение дефектов оказания медицинской помощи.

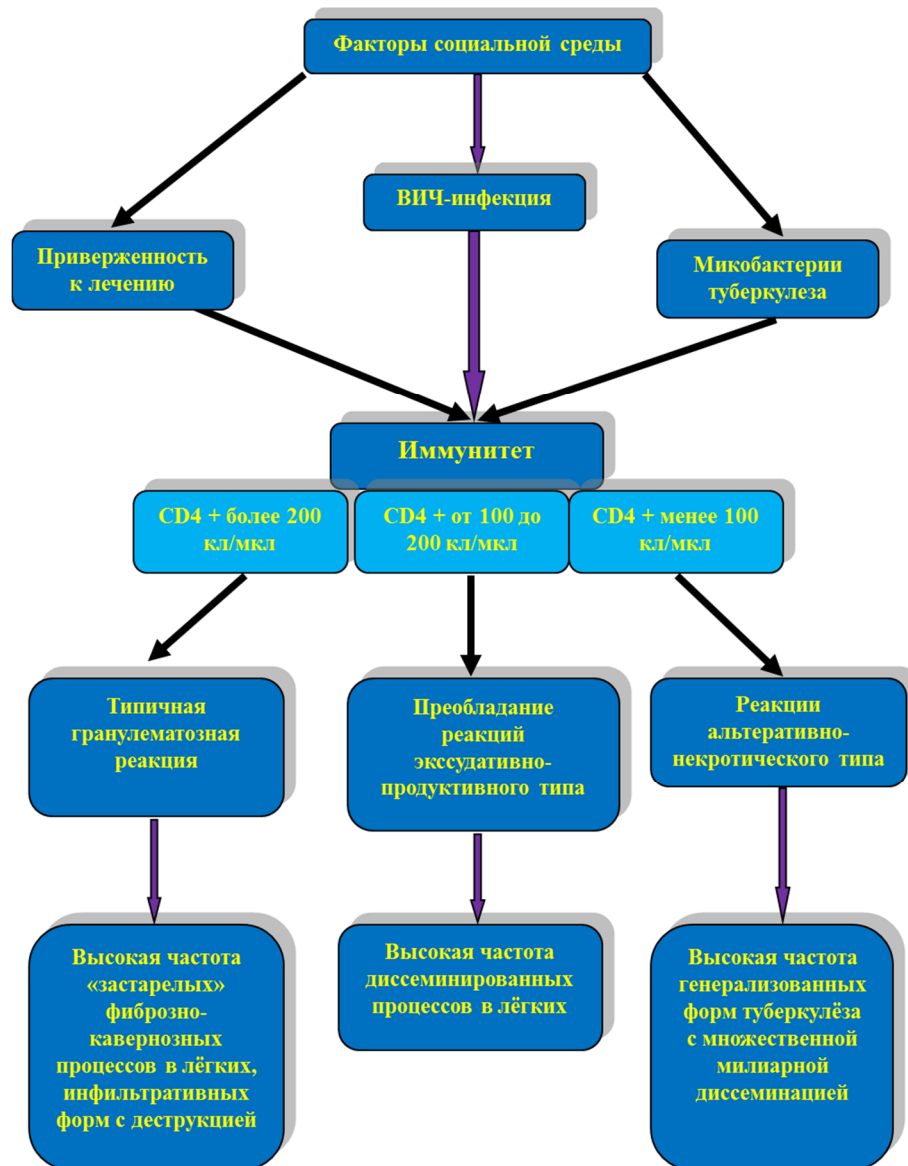


Рис. 4. Схема патоморфоза ВИЧ/ТБ ко-инфекции у лиц на фоне АРВТ

Согласно клиническим рекомендациям «Формулировка патологоанатомического диагноза при некоторых инфекционных и паразитарных болезнях Класс I «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» МКБ-10» (2016) [14] при диагностике ВИЧ-инфекции обязательно лабораторное подтверждение наличия вируса: определение специфических антител или антигенов в биологических жидкостях методами иммунофлюоресценции и иммуноблоттинга.

В диагнозе указывают стадию ВИЧ-инфекции, метод лабораторной верификации заболевания и иммунный статус (содержание и соотношение CD4+ [хелперов] и CD8+ [супрессоров и киллеров] Т-лимфоцитов) [3, 6].

Указаны характерные СПИД-ассоциированные заболевания, прежде всего, инфекции (туберкулез, оппортунистические инфекции) и опухоли (саркома Капоши, лимфомы, рак шейки матки).

В патологоанатомическом диагнозе в рубрику «Основное заболевание» вносится ВИЧ-инфекция с указанием стадии заболевания, результата иммунного блота (без которого диагноз ВИЧ-инфекция не может быть выставлен) с номером и датой исследования, а также количество CD4 и CD8-лимфоцитов в периферической крови и соотношение CD4/CD8 [для определения наличия (отсутствия) СПИДа], указывается наличие (отсутствие) антиретровирусной терапии (по данным медицинской документации). Далее следует подрубрика «Вторичное заболевание»,

куда выносятся ВИЧ-ассоциированная инфекция с указанием формы, локализации, распространенности и активности процесса. Здесь же фиксируются результаты дополнительных прижизненных и посмертных исследований, подтверждающих оппортунистическую инфекцию (бактериологическое, цитологическое, иммуногистохимическое исследования, данные ПЦР-диагностики и пр.). Затем построение диагноза соответствует обычному стандарту. Основным заболеванием, конкурирующим или сочетанным, ВИЧ-инфекция может быть в III–IV стадии (по классификации ВОЗ). На более ранних стадиях она может фигурировать в диагнозе как сопутствующее заболевание, но в качестве фонового заболевания она указана быть не может, что обусловлено требованиями МКБ-10 [3, 6, 7, 12].

Ниже приведены примеры патологоанатомических диагнозов.

#### Пример 1 [5].

**Основное заболевание:** ВИЧ-инфекция, ст. 4В, фаза прогрессирования, без ВААРТ (иммунный блот положит. №, дата; иммунный статус CD4, CD8, CD4/CD8, №, дата).

**Вторичное заболевание:** Генерализованный туберкулез в фазе прогрессирования с поражением легких (двусторонний диссеминированный мелкоочаговый туберкулез, МБТ мокроты положит., бактериоскопич. иссл. №, дата), печени, почек, селезенки (милиарная диссеминация).

**Осложнения:** Отек легких. Кахексия.

**Сопутствующие заболевания:** Хронический вирусный гепатит С (ИФА крови положит., №, дата).

#### Медицинское свидетельство о смерти:

- I. а) прогрессирование туберкулеза;
- б) генерализованный туберкулез;
- в) ВИЧ-инфекция (B20.0);
- г) – .

#### Пример 2.

**Основное заболевание:** ВИЧ-инфекция, стадия 5, фаза прогрессирования в отсутствие антиретровирусной терапии (иммунный блот положит, №, дата, CD4+ 50 кл/мкл).

**Вторичные заболевания:** Фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе прогрессирования: большие и средние хронические каверны в I–III сегментах обоих легких, бронхогенные очаги-отсевы во всех сегментах. Диффузный пневмосклероз. Облитерация плевральных полостей (МБТ мокроты положит., бактериоскопич. иссл. №, дата).

**Фоновое заболевание:** Хронический алкоголизм с полиорганными проявлениями: жировой гепатоз, хронический индуративный панкреатит.

**Осложнения:** Острое общее венозное полнокровие. Отек легких. Отек головного мозга. Кахексия.

**Сопутствующие заболевания:** Хронический вирусный гепатит В+С (анализ крови на маркеры гепатита №, дата).

#### Медицинское свидетельство о смерти

- I. а) прогрессирование туберкулеза;
- б) фиброзно-кавернозный туберкулез легких;
- в) ВИЧ-инфекция (B20.0);
- г) – .
- II. Хронический алкоголизм (F10.2).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ерохин В. В., Земскова З. С., Шилова М. В. Патологическая анатомия туберкулеза. – М., 2000. – 149 с.
2. Ерохин В. В., Гедымин З. С., Земскова З. С., Лепеха Л. Н., Пархоменко Ю. Г., Зюзя Ю. Р., Бурцева С. А., Дюканова М. Я., Флигель Д. М. Патологоанатомическая диагностика основных форм туберкулеза (по данным секционных исследований). Методические рекомендации. – М., 2008. – 137 с.
3. Зайратьянц О. В., Кактурский Л. В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов: справочник. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: МИА, 2011.
4. Зюзя Ю. Р., Бархина Т. Г., Пархоменко Ю. Г., Черников В. П. Гистологические и ультраструктурные изменения в легких при ВИЧ-инфекции в сочетании с туберкулезом // Архив патологии. – 2015. – Т. 77. – № 1. – С. 23–29.
5. Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов. Правила формулировки патологоанатомического диагноза. Режим доступа: www.patolog.ru [Электронный ресурс], 2015.
6. Национальное руководство по патологической анатомии / Под ред. М. А. Пальцева, Л. В. Кактурского, О. В. Зайратьянца. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
7. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр: В 3 т. // ВОЗ. – Женева, 1995.
8. Методическое пособие МЗ РФ. Патологоанатомическая диагностика основных форм туберкулеза, его осложнений и исходов. – М., 2001.
9. Пархоменко Ю. Г., Зюзя Ю. Р. Патологоанатомическая диагностика ВИЧ-ассоциированных инфекций: методические рекомендации. – М., 2012. – 72 с.
10. Пархоменко Ю. Г., Зайратьянц О. В., Макарова О. В. Сепсис. Инфекционный эндокардит: руководство для врачей. – М.: Группа МДВ, 2013. – 104 с.
11. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
12. Сборник нормативно-методических документов и стандартов по патологоанатомической службе. Система добровольной сертификации процессов выполнения патологоанатомических исследований и патологоанатомических услуг в здравоохранении. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ. – М., Росздравнадзор, 2007.

13. Струков А. И., Соловьева И. П. Морфология туберкулеза в современных условиях. – М.: Медицина, 1986. – 228 с.
14. Франк Г. А. и др. Формулировка патологоанатомического диагноза при некоторых инфекционных и паразитарных болезнях Класс I «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» МКБ-10. Клинические рекомендации / Российское общество патологоанатомов. – М.: Практическая медицина, 2016. – 30 с.
15. Фтизиатрия: национальное руководство / Под ред. М. И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
16. Цинзерлинг А. В., Цинзерлинг В. А. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза: руководство. – 2 изд. исправл. и доп. – М.: Сотис, 2002. – 346 с.
17. Цинзерлинг В. А., Чухловина М. Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: руководство для врачей. – Элби-СПб, 2005. – 447 с.
18. Diagnostic Pathology of Infectious Diseases/ ed. R. L. Kradin. – Saunders. Elsevier. – 2010. – 644 p.
19. Milner D. A., Pecora N., Solomon I., Soong T. R. Diagnostic Pathology. Infectious Diseases. Elsevier, 2015.

**А. А. Сласов, А. Ю. Гетманенко, Л. И. Бугаева,  
С. А. Лебедева, Т. М. Коржова, Е. А. Кузубова, М. С. Мальцев**

Волгоградский государственный медицинский университет;  
Научно-исследовательский институт фармакологии;  
Волгоградский медицинский научный центр

## **ВЛИЯНИЕ АЛИМЕНТАРНОЙ ГИПОМАГНЕЗИЕМИИ НА ПРОЦЕССЫ РЕПРОДУКЦИИ КРЫС-САМЦОВ**

УДК 615.015:546.46:591.16

В исследованиях на крысах-самцах с экспериментальной гипомagneзиемией установлены эффекты активизации процептивного полового поведения, но снижения рецептивного поведения и оплодотворяющей функции сперматозоидов. Со стороны сперматогенеза у данных самцов не обнаружено существенных нарушений в продукции семяродного эпителия гонад и индексе сперматогенеза, но при этом прослеживалось повышение числа канальцев со слущенным эпителием и снижение числа канальцев с 12-й стадией мейоза. В спермиограмме у самцов с экспериментальной гипомagneзиемией на фоне не измененного общего количества сперматозоидов фиксировалось повышение числа патологических и неподвижных форм.

*Ключевые слова:* эксперименты на крысах-самцах, алиментарный дефицит магния, репродуктивная функция, половое поведение, сперматогенез.

**А. А. Spasov, A. Yu. Getmanenko, L. I. Bugaeva,  
S. A. Lebedeva, T. M. Korjova, E. A. Kuzubova, M. S. Maltsev**

## **INFLUENCE OF ALIMENTARY HYPOMAGNESEMIA ON PROCESSES OF REPRODUCTION IN MALE RATS**

Sexual behavior and the condition of spermatogenesis in male rats with experimentally induced alimentary deficiency of magnesium have been studied. In sexual behavior, reduced receptive sexual motivation was registered. In spermatogenesis, an increased number of degenerative and immobile forms of spermatozoa, as well as degenerative processes in the epithelium of the seminiferous tubules (inhibition of meiotic activity, increased number of tubules with desquamated epithelium) and decreased spermatogenesis index were observed.

*Key words:* magnesium deficiency, reproductive function, sexual behavior, spermatogenesis.

В настоящее время актуальны исследования по оценке влияния микро- и макроэлементов на состояние организма. При этом известно, что магний, являясь одним из ключевых макроэлементов, принимает непосредственное участие в важнейших обменных процессах. В научной литературе достаточно широко представлены экспериментальные и клинические данные по развитию на фоне гипомagneзии

различных патологических изменений со стороны ЦНС (нарушение умственной работоспособности, нервные и психические расстройства [14]), сердечно-сосудистой системы (повышение риска ИБС, структурные изменения эндотелия сосудов [11]), иммунной системы [6, 10] опорно-двигательного аппарата (развитие остеопороза, мышечные судороги [1,13]) и пр. Менее освещены данные по влиянию дефицита