

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.428-007.61-07:[616.98:578.828.6]

ТИЩЕНКО
Григорий Витальевич

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ
ЛИМФАДЕНОПАТИИ И ПРИЧИН СМЕРТИ
ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Минск 2020

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Цыркунов Владимир Максимович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Доценко Марина Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Голубцов Владислав Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Оппонирующая организация: государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»

Защита состоится 10 апреля 2020 года в 11⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovets@bsmu.by, тел. 8 (017) 277-16-21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан _____ марта 2020 года

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.04,
кандидат медицинских наук, доцент



А. П. Музыченко

ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция представляет медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным механизмом передачи, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы [Bartlett J. G., 2008] и осложнениями, обусловленными основной и сопутствующей патологией, приводящими к гибели ВИЧ-инфицированного человека [Бартлетт Дж., 2010; Беляков Н. А., 2011; Покровский В. В., 2014; Матиевская Н. В., 2016].

В Республике Беларусь по состоянию на 1 сентября 2019 года проживало около 22 тыс. ВИЧ-инфицированных лиц, из которых 37% являются жителями Гомельской области [Еремин В. Ф., 2019]. Около половины новых заражений в мире приходится на молодых людей в возрасте от 15 до 24 лет, при этом из года в год наблюдается тенденция к росту заболеваемости среди трудоспособного населения репродуктивного возраста, что актуализирует высокую демографическую и медико-социальную значимость данной нозологии [Карпов И. А., 2012; Buchbinder S. P., 2018].

Особенностью ВИЧ является его избирательная тропность к лимфоидным образованиям, особенно лимфатическим узлам (ЛУ), несущим рецепторы CD4+, находящиеся на Т-лимфоцитах-хелперах, фолликулярных дендритных клетках (ФДК), моноцитах и на некоторых других клетках [Sattentau Q. J., 1986; Хоченков Д. А., 2008; Kazazi F., 1989]. В результате длительной инфекции происходит цитопатическая деструкция CD4+ Т-клеток и дендритных клеток в центрах размножения ЛУ, приводящая к инволюции последних [Atlan H., 1994]. Происходящие в ЛУ структурные изменения при персистирующей генерализованной лимфаденопатии (ПГЛ) являются одним из первых манифестных клинических синдромов ВИЧ-инфекции [Bennett J. E., 2015; Lederman M. M., 2008; Miranda R. N., 2013].

Несмотря на приоритетность в манифестации ВИЧ-инфекции синдрома ПГЛ, в настоящее время отсутствуют сравнительные результаты клинкоморфологических и иммуногистохимических исследований ЛУ на разных клинических стадиях ВИЧ-инфекции и морфологических стадиях ПГЛ с учетом выраженности иммунодефицита и вирусной нагрузки. Существует определенный дефицит информации о характере поражения ЛУ у ВИЧ-инфицированных пациентов в условиях развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ), оппортунистических инфекций (ОИ) и оппортунистических заболеваний (ОЗ).

Решение данной научной задачи стало основанием для проведения комплексной клинко-иммунологической, гистологической и иммуногистохимической диагностики различных стадий ПГЛ и установления причин смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами и темами

Научное исследование соответствует перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 гг., п. 4 «Медицина, фармацевтика, медицинская техника», подпункту «Технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний», постановлению Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 г. № 190 «О приоритетных направлениях научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 гг.» п. 4 «Медицина и фармацевтика».

Диссертационное исследование выполнено в рамках плановых научно-исследовательских работ учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (УО «ГрГМУ») по теме: «Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения социально-значимых инфекционных болезней» (2013-2017 гг., государственная регистрация № 20130881 от 10.06.2013 г. и 2018-2022 гг., государственная регистрация № 20180539 от 29.12.2017 г.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: представить клинико-морфологическую характеристику ПГЛ и причины смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов.

В соответствии с поставленной целью определены следующие **задачи**:

1. Установить частоту и характер поражения лимфатических узлов при гистологическом исследовании у ВИЧ-инфицированных пациентов с учетом степени иммунодефицита и вирусной нагрузки.

2. Провести сравнительный анализ гистологических и иммуногистохимических показателей в лимфатических узлах на разных стадиях ПГЛ.

3. Установить причины, сроки развития и характер поражения лимфатических узлов при воспалительном синдроме восстановления иммунитета.

4. Установить роль оппортунистических инфекций и заболеваний, сопутствующей патологии и основных причины смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Объект исследования: ВИЧ-инфицированные пациенты, истории болезни, протоколы вскрытий, лимфатические узлы, гистологические препараты, ВИЧ-регистр.

Предмет исследования: патоморфогенез ПГЛ, оппортунистические инфекции и заболевания, сопутствующая патология, причины смерти.

Научная новизна

Впервые дифференцированы гистологические стадии ПГЛ у пациентов с разными клиническими стадиями ВИЧ-инфекции с учетом оппортунистических инфекций и оппортунистических заболеваний.

Доказано, что характер и степень гистологических изменений в лимфатических узлах при ПГЛ не всегда соответствуют клиническим стадиям ВИЧ-инфекции, выраженности иммунодефицита и уровню вирусной нагрузки.

Впервые установлено, что иммуногистохимическое исследование лимфатических узлов позволяет более точно верифицировать характер и степень изменений клеточного состава различных тканевых структур ЛУ по сравнению с гистологическими исследованиями на разных стадиях ПГЛ.

Установлено, что основной причиной развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета при ВИЧ-инфекции являются изменения в лимфатических узлах в виде истощения лимфоидного аппарата и поражения его возбудителями оппортунистических инфекций.

Впервые установлена структура оппортунистических инфекций, оппортунистических заболеваний и сопутствующей патологии, как основной причины смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов в Республике Беларусь в современный период.

Положения, выносимые на защиту

1. Морфологическое исследование лимфатических узлов при ВИЧ-инфекции позволяет установить стадии ПГЛ, которые не всегда совпадают с клиническими стадиями ВИЧ-инфекции и характеризуются пятью последовательными этапами гистологической эволюции в виде фолликулярной гиперплазии, фолликулярной атрофии, лимфоидного истощения, развития оппортунистических инфекций с разным характером воспалительной реакции на возбудителей оппортунистических инфекций и оппортунистических заболеваний. Максимальная выраженность изменений в лимфатических узлах с отсутствием продуктивного воспаления специфична для терминальной стадии ВИЧ-инфекции. Морфологические изменения в лимфатических узлах при ПГЛ не всегда коррелируют с показателями CD4+ и вирусной нагрузкой ВИЧ.

2. Иммуногистохимическое исследование прижизненных биоптатов лимфатических узлов повышает точность диагностики повреждения клеточных популяций в лимфатических узлах, прогнозирует развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета, позволяет дифференцировать морфологические стадии ПГЛ и верифицировать лимфопролиферативные заболевания.

3. Летальный исход при развитии воспалительного синдрома восстановления иммунитета у 38,3% пациентов наступает менее чем через полгода, у 48,9% – в течение первого года после назначения антиретровирусной

терапии. Причины смерти при воспалительном синдроме восстановления иммунитета представлены манифестацией широкого спектра оппортунистических инфекций и заболеваний, преимущественно ЦНС. Морфологические изменения в структуре лимфатических узлов у большинства пациентов обусловлены оппортунистическими инфекциями и развитием продуктивной воспалительной реакции, позволяющей диагностировать воспалительный синдром восстановления иммунитета и прогнозировать его последствия. Клиническая манифестация синдрома соответствует IV-V стадиям ПГЛ в виде лимфоидного истощения лимфатических узлов у 22% пациентов и поражения оппортунистическими инфекциями и заболеваниями – у 59%.

4. В современный период средняя продолжительность жизни после инфицирования ВИЧ в Республике Беларусь увеличилась и составляет более 8 лет. Около 90% умерших имеют IV клиническую стадию ВИЧ-инфекции. Основная причина летальных исходов у 75% ВИЧ-инфицированных пациентов – прогрессирование оппортунистических инфекций и заболеваний. У 25% умерших причиной смерти являются сопутствующие ВИЧ-инфекции болезни, среди которых доминируют болезни печени, сердца, сосудов и онкопатология.

Личный вклад соискателя ученой степени

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором. Тема диссертационного исследования, цель, задачи и методологические подходы сформулированы соискателем совместно с научным руководителем.

Соискателем предложена и реализована научная идея установления особенностей поражения ЛУ у ВИЧ-инфицированных пациентов при гистологическом исследовании, разработаны критерии диагностики морфологических стадий ПГЛ [2, 5, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 21], личный вклад соискателя – 90%. Доказана взаимосвязь между гистологическими изменениями в ЛУ, степенью иммунодефицита и вирусной нагрузкой у ВИЧ-инфицированных пациентов, что отражено в публикациях, написанных в соавторстве [2, 5], вклад соискателя – 80%. Осуществлена прижизненная морфологическая диагностика ПГЛ, установлены причины и сроки развития ВСВИ, что представлено в публикациях автора и в соавторстве с научным руководителем [3, 4, 10, 16, 19], вклад соискателя – 85%. Проведен сравнительный анализ гистологических и иммуногистохимических показателей, характеризующих клеточный состав в ЛУ на разных стадиях ПГЛ, который представлен в публикациях, написанных в соавторстве [7], вклад соискателя – 85%. Определена роль оппортунистических инфекций, оппортунистических заболеваний, а также сопутствующей патологии в качестве основных причин смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов, что отражено в публикациях, написанных без соавторов и в соавторстве с научным руководителем [1, 6, 8, 9, 12, 16, 20], личный вклад соискателя – 90%.

Разработана инструкция по применению «Метод определения морфологических стадий генерализованной лимфаденопатии при ВИЧ-инфекции (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный № 256-1218 от 27.12.2018 г.) [22], вклад соискателя – 85%.

Формирование компьютерной базы данных, анализ и оценка полученных результатов, статистическая обработка и оформление результатов выполнены соискателем лично. Выносимые на защиту научные положения, основные результаты диссертации и практические рекомендации сформулированы автором при консультативной помощи научного руководителя.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные положения и результаты диссертации доложены и обсуждены на Республиканской научно-практической конференции УО «ГомГМУ» «Актуальные проблемы медицины», посвященной 20-летию Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 2011); научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти Ю. Г. Бойко (Гродно, 2015); областной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию кафедры инфекционных болезней УО «ГрГМУ» «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Гродно, 2017); итоговых научно-практических конференциях УО «ГрГМУ» «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2017, 2019); Республиканской научно-практической конференции и 27-й итоговой научной сессии УО «ГомГМУ» «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 2017); X ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2018); Международной научно-практической конференции «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике» (Гомель, 2019); конференции Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням и 6-й школы по инфектологии (Витебск, 2019); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Новые концепции и методы в микробиологии, вирусологии и иммунологии» (Минск, 2019).

Результаты исследования использованы при разработке инструкции по применению и внедрены в лечебную практику в УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница», ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро», УЗ «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», УЗ «Светлогорская центральная районная больница», в учебный процесс кафедры инфекционных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», кафедры инфекционных болезней и кафедры патологической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 7 статей в рецензируемых научных журналах (в соответствии с п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь) объемом 4,42 авторского листа; 11 статей в научных сборниках и материалах конференций объемом 1,56 авторского листа; 3 тезиса докладов объемом 0,48 авторского листа. Без соавторов опубликовано 8 работ объемом 1,11 авторского листа.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 69 русскоязычных и 145 англоязычных источников, списка публикаций соискателя, приложений. Диссертация иллюстрирована 58 рисунками, 11 таблицами. Объем диссертации – 132 страницы, в том числе 11 таблиц занимают 7 страниц, 58 рисунков – 24 страницы, 3 приложения – 10 страниц.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Исследования проводились на следующих базах: кафедра инфекционных болезней УО «ГрГМУ» (заведующий кафедрой – д.м.н., доцент Матиевская Н. В.), Светлогорское межрайонное патологоанатомическое отделение и патологоанатомическое отделение общей патологии № 1 ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро» (начальник бюро – Логвинцов А. В.); УЗ «Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро» (начальник бюро – к.м.н. Зубрицкий М. Г.).

Объектами исследования были 430 ЛУ различных групп от 106 умерших за 2012-2017 гг. ВИЧ-инфицированных пациентов среднего возраста $39,6 \pm 8,7$ лет Светлогорского района Гомельской области и 5 ЛУ после прижизненной эксцизионной биопсии 5 пациентов из г. Светлогорска и г. Гродно; протоколы патологоанатомических вскрытий 232 ВИЧ-инфицированных пациентов Светлогорского района Гомельской области за 2012-2018 гг.; истории болезни пациентов; данные ВИЧ-регистра и кабинетов инфекционных заболеваний г. Светлогорска, Гомеля и Гродно.

Диагностика клинической стадии ВИЧ-инфекции проводилась врачами-инфекционистами при жизни пациентов по критериям ВОЗ 2012 года.

Диагностика синдрома ПГЛ осуществлялась при наличии у ВИЧ-инфицированного документально подтвержденного синдрома полиаденопатии (увеличение 2-х и более групп ЛУ, выявленных после инфицирования ВИЧ).

Критерии включения в секционных случаях: диагноз «ВИЧ-инфекция» в любой графе патологоанатомического диагноза в протоколе вскрытия; наличие ЛУ среди материала, взятого для патологогистологического исследования.

При эксцизионной биопсии ЛУ: установленный диагноз «ВИЧ-инфекция» или необходимость дифференциальной диагностики ПГЛ, в том числе для исключения ВИЧ-инфекции, что отображалось в графах формы № 014/у-07 «Направление на патологогистологическое исследование».

Критерии включения в исследование для определения клинко-морфологических особенностей ВСВИ во взаимосвязи с ПГЛ: документально установленный диагноз ВИЧ-инфекции и назначение пациентам антиретровирусной терапии (АРТ).

Критерии исключения: полиаденопатия не ассоциированная с ВИЧ.

Показатели степени иммунодефицита (CD4+) и вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ-инфицированных пациентов были взяты из их историй болезни.

Прижизненные эксцизионные биопсии ЛУ выполнены врачами-хирургами после получения письменного информированного согласия пациента. Для гистологического исследования ЛУ фиксировались в 10% нейтральном растворе формалина, затем разрезались на кусочки толщиной 0,3 см, осуществлялась их проводка в спиртах восходящей концентрации. После чего кусочки заливались в парафин. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону и реактивом Шиффа с йодной кислотой (ШИК-реакция).

При гистологическом исследовании ЛУ оценивали следующие параметры в корковом слое: состояние лимфоидных фолликулов (ЛФ) – гиперплазия с чётко определяемым герминативным центром (ГЦ), атрофия, лизис ГЦ с ШИК-положительной реакцией, гиалиноз; состояние мантийной зоны – атрофия, гиперплазия, моноцитоподобная В-клеточная гиперплазия, делимфотизация; в паракортикальном слое: плазмоцитарная инфильтрация, делимфотизация; в капсуле и трабекулах: утолщение, эластофиброз, склероз (степень выраженности определялась с использованием окраски пикрофуксином по Ван-Гизону); сосудистая трансформация синусов (ангиоматоз). Наряду с этим оценивалось наличие микроорганизмов (криптококков, микобактерий туберкулеза и др.), казеозного некроза с перифокальной воспалительной инфильтрацией, а также – опухолевого процесса (первичного или метастатического). Морфологические изменения анализировали при увеличении микроскопа от 40 до 1000 крат.

Для дифференцировки I-II-III стадий ПГЛ использовалась шкала оценки индекса гистологической дифференцировки ткани ЛУ. Максимально возможный индекс дифференцировки ткани ЛУ мог составить 18 баллов.

Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования гистологический срез одного ЛУ от каждого пациента дополнительно проходил ИГХ обработку с использованием антител производства Roche Diagnostics (США): кроличьи моноклональные первичные антитела к CD3 (2GV6), к CD4 (SP35), к CD10 (SP67) и к bcl-2 (SP66), а также мышинные моноклональные первичные антитела к CD20 (L26) и к CD21 (2G9). ИГХ исследование проведено на автоматическом иммуногистостейнере Ventana BenchMark GX INC/ISH (США). Изготовленные 102 гистологических препарата оцифрованы цифровой автоматизированной системой для сканирования препаратов MoticEasyScan Pro 6 (Китай), с разрешением до 400 крат. Файлы сканированных гистологических препаратов с расширением «.svs» обрабатывались с использованием программы Precipoint ViewPoint Free Virtual Slide Viewing Software (Германия). Степень окрашивания оценивалась с помощью визуально-аналоговой шкалы со следующими градациями: 0 – окрашивания нет из-за отсутствия структурных элементов ЛУ; 1 – окрашивания нет; 2 – слабое; 3 – умеренное; 4 – выраженное окрашивание.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 10 для Windows (Stat Soft Inc., США), серийный номер AXAR207F394425FA-Q, а также с использованием Microsoft Excel 2016. Количественные данные отображены в виде среднего М, медианы Me, интерквартильного размаха (Q_1 , Q_3), а категориальные – в виде абсолютных и относительных частот. Достоверность различий в группах была принята при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$.

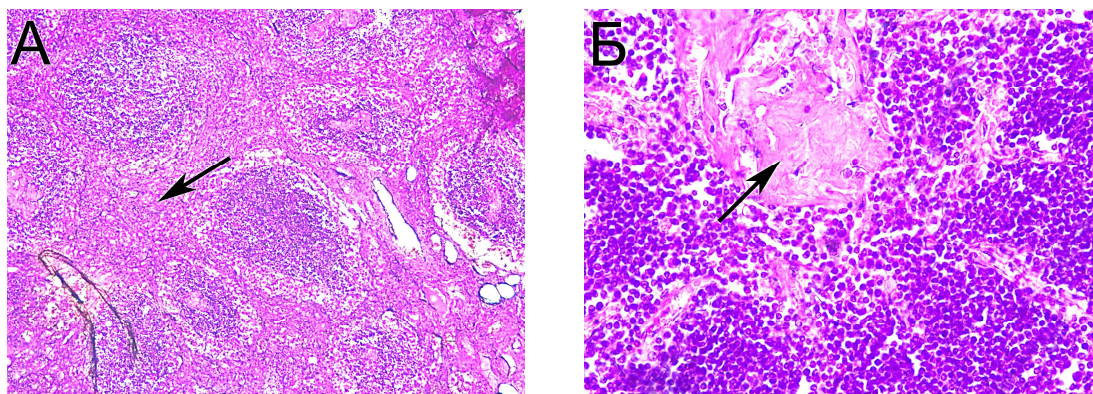
Результаты собственных исследований

Гистологическая характеристика стадий ПГЛ

Всего исследованы ЛУ различных групп от 111 ВИЧ-инфицированных пациентов. I стадия ПГЛ выявлена у 9 (8,2%) пациентов и характеризовалась гиперплазией ЛФ с широким неправильной формы ГЦ и чётко дифференцированной мантийной зоной, а также перифолликулярной моноцитойдной В-клеточной гиперплазией.

II стадия ПГЛ определена у 26 (23,4%) пациентов по выявлению фолликулярной атрофии или фолликулярного лизиса при наличии мелкого тёмного ЛФ без ГЦ, с расширением синусов ЛУ и синусным гистиоцитозом, в совокупности с плазмоцитарной инфильтрацией в паракортикальной зоне.

III стадия ПГЛ – самая многочисленная, была выявлена у 36 (32,4%) пациентов и диагностировалась при выявлении лимфоидного истощения (или отсутствия ЛФ в корковой зоне), гиалиноза, фиброза и ангиоматоза в паракортикальной зоне, а также при наличии утолщения капсулы и трабекул ЛУ (рисунок 1).



А – Выраженное утолщение трабекул лимфатического узла (стрелка). Пациент Ч., 45 лет, стаж ВИЧ-инфекции 2 года, CD4+ 42 клетки/мкл, ВН 606167 копий/мкл. $\times 200$;
 Б – Гиалиноз в центре резко атрофичного лимфоидного фолликула (стрелка). Пациентка Б., 35 лет, стаж ВИЧ-инфекции 11 лет, CD4+ 313 клеток/мкл, ВН 5284 копий/мкл. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Рисунок 1. – III-я стадия ПГЛ: выраженные склеротические изменения и делимфотизация лимфатических узлов

Важно отметить, что I, II и III стадии ПГЛ были установлены только при отсутствии гистологических признаков ОИ и ОЗ в ЛУ.

IV стадия ПГЛ диагностировалась при выявлении морфологических признаков продуктивного воспаления в ЛУ при наличии таких ОИ, как туберкулёз или криптококкоз. Данная стадия ПГЛ была диагностирована у 16 (14,4%) пациентов. V стадия ПГЛ определялась при выявлении ОИ без признаков продуктивного воспалительного ответа, а также при выявлении ОЗ. Гистологические признаки, соответствующие V стадии ПГЛ, были обнаружены в 24 (21,6%) случаях.

Результаты статистической обработки изменений гистологической структуры ЛУ при разных стадиях ПГЛ представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Среднее количество баллов при оценке индекса гистологической дифференцировки ткани ЛУ на разных стадиях ПГЛ

Гистологический элемент	I стадия, n=9	II стадия, n=26	III стадия, n=36
Лимфоидный фолликул	0,56 \pm 0,28	1,96 \pm 0,04*	2,89 \pm 0,10** ***
Мантйная зона	0,33 \pm 0,25	1,77 \pm 0,18*	1,97 \pm 0,03** ***
Межфолликулярная зона коркового слоя	0,33 \pm 0,25	0,73 \pm 0,36	1,72 \pm 0,21** ***
Паракортикальный слой	0,44 \pm 0,28	0,62 \pm 0,49	1,14 \pm 0,58** ***
Капсула	1,00 \pm 0,25	0,77 \pm 0,34	1,39 \pm 0,42**
Трабекулы	0,89 \pm 0,61	1,15 \pm 0,70	1,47 \pm 0,37***
Лимфатические синусы	1,22 \pm 0,69	1,77 \pm 0,42	2,33 \pm 0,34** ***

Примечание – * – статистически значимые различия между I и II стадиями ПГЛ;
 ** – между II и III стадиями ПГЛ; *** – между с I и III стадиями ПГЛ ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 1, при анализе общей суммы баллов между I, II и III стадиями ПГЛ выявлено достоверное различие ($p < 0,05$). При I стадии ПГЛ среднее значение составило 4,78 баллов, стандартное отклонение $\sigma = 1,79$ баллов, медиана составила 5 (3; 6) баллов; при II стадии ПГЛ среднее значение увеличилось до 8,77 баллов, $\sigma = 2,05$ баллов, медиана – 8,5 (7; 10) баллов; при III стадии ПГЛ показатель суммы составил 12,92 баллов, $\sigma = 1,59$ баллов, медиана – 13 (12; 14) баллов.

При определении коэффициента корреляции Пирсона между показателями количества CD4+ клеток и морфологическими стадиями ПГЛ была получена обратная по направлению и средняя по силе корреляционная связь $R_{xy} = -0,4264$. Ошибка коэффициента корреляции $mR_{xy} = 0,1122$.

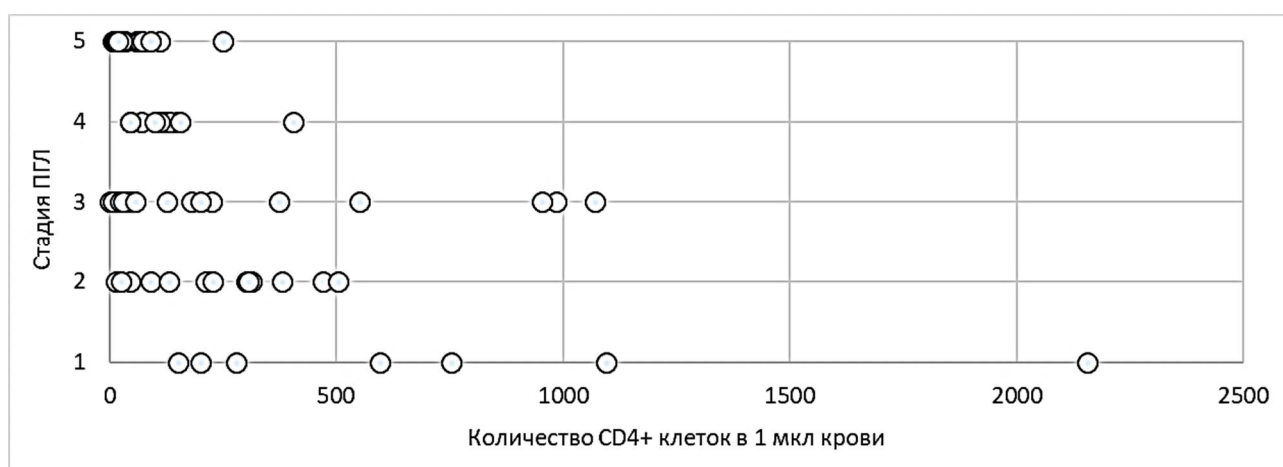


Рисунок 2. – Точечная диаграмма распределения количества пациентов в зависимости от стадии ПГЛ в корреляции с количеством CD4+ клеток в 1 мкл крови

Как видно из рисунка 2, у 15% пациентов с высоким содержанием CD4+ клеток при исследовании в ЛУ наблюдались поздние стадии ПГЛ, что свидетельствовало о приоритетности более точной морфологической диагностики стадии ВИЧ-инфекции перед существующими классическими параметрами, к которым относится показатель CD4+ в крови.

Полученный результат был особенно важен при определении показаний для стартовой АРТ, основным критерием чего были показатели CD4+ в крови (< 200 , затем < 350 клеток в 1 мкл). Как известно, в настоящее время данный показатель не является определяющим, так как АРТ показана всем ВИЧ-инфицированным, независимо от содержания CD4+ лимфоцитов.

Иммуногистохимическая характеристика стадий ПГЛ

Степень ИГХ окрашивания оценивали по разработанной визуально-аналоговой шкале со следующими градациями: 0 – нет окрашивания ввиду отсутствия структурных элементов ЛУ; 1 – окрашивания нет; 2 – слабое окрашивание; 3 – умеренное; 4 – выраженное окрашивание (таблица 2).

Таблица 2. – Среднее количество баллов при оценке состояния структур ЛУ на разных стадиях ПГЛ при ИГХ исследовании по визуально-аналоговой шкале

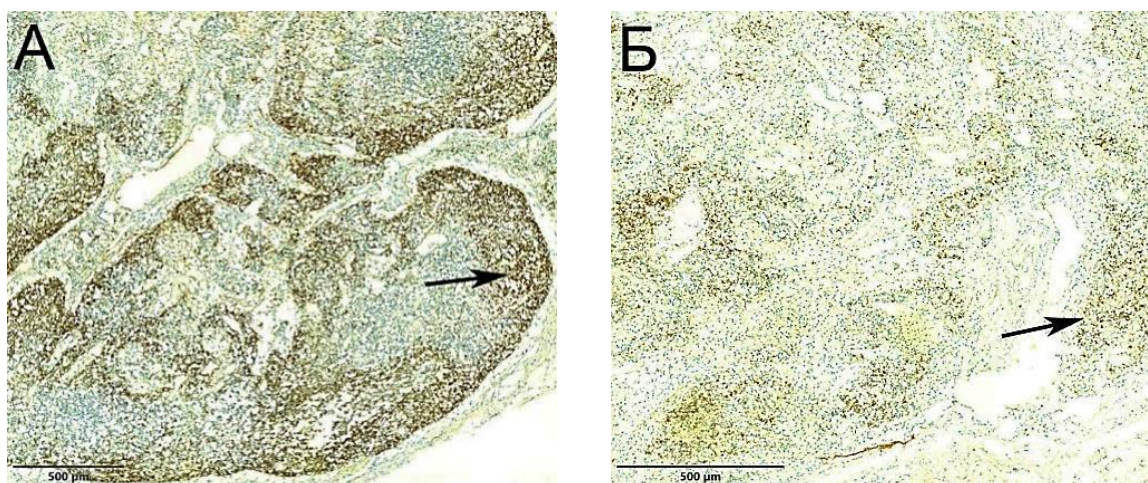
Антитело	Локализация окрашивания	I стадия, n=3	II стадия, n=9	III стадия, n=4
CD3+	Лимфоидный фолликул	1,7 ± 0,3	1,2 ± 0,2	0,0 ± 0,0** ***
	Герминативный центр	1,7 ± 0,3	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0***
	Мантийная зона	1,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
	МФЗ / КС	4,0 ± 0,0	3,2 ± 0,2*	2,3 ± 0,9***
	Паракортикальный слой	3,7 ± 0,3	2,3 ± 0,3*	2,0 ± 0,0***
CD4+	Лимфоидный фолликул	2,7 ± 0,3	1,7 ± 0,3*	0,0 ± 0,0** ***
	Герминативный центр	2,7 ± 0,3	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0***
	Мантийная зона	1,7 ± 0,3	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0***
	МФЗ / КС	4,0 ± 0,0	2,8 ± 0,7*	2,5 ± 0,3***
	Паракортикальный слой	3,3 ± 0,3	2,2 ± 0,2*	2,0 ± 0,0***
CD10+	Лимфоидный фолликул	3,0 ± 1,0	1,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0***
	Герминативный центр	3,0 ± 1,0	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0***
	Мантийная зона	1,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
	МФЗ / КС	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0
	Паракортикальный слой	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0
CD20+	Лимфоидный фолликул	3,7 ± 0,3	3,3 ± 0,5	0,0 ± 0,0** ***
	Герминативный центр	3,7 ± 0,3	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0***
	Мантийная зона	3,7 ± 0,3	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0***
	МФЗ / КС	2,3 ± 0,3	2,2 ± 0,4	3,0 ± 0,0
	Паракортикальный слой	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,2	1,5 ± 0,3
CD21+	Лимфоидный фолликул	2,3 ± 0,3	1,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0***
	Герминативный центр	2,3 ± 0,3	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0***
	Мантийная зона	1,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
	МФЗ / КС	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0
	Паракортикальный слой	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0
Vcl-2	Лимфоидный фолликул	3,3 ± 0,3	2,1 ± 0,4*	0,0 ± 0,0** ***
	Герминативный центр	1,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0***
	Мантийная зона	3,7 ± 0,3	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0***
	МФЗ / КС	3,0 ± 0,0	2,0 ± 0,8*	2,0 ± 0,7
	Паракортикальный слой	2,7 ± 0,3	2,2 ± 0,4	2,0 ± 0,0

Примечание – МФЗ/КС – межфолликулярная зона / корковый слой; * – статистически значимые различия между I и II стадиями ПГЛ; ** – между II и III стадиями, *** – между I и III стадиями ПГЛ ($p < 0,05$).

Исследования показали, что степень окраски зависела от стадии ПГЛ. На поздних стадиях ПГЛ ввиду отсутствия визуализации гистологических структур в ЛУ степень их окрашивания не оценивалась. При II стадии ПГЛ невозможно было оценить окрашивание ГЦ и мантийной зоны ЛФ, а при III стадии ПГЛ – окрашивание самих ЛФ (рисунок 3).

Для I стадии ПГЛ были характерны крупные скопления CD20+ клеток в коре ЛУ, экспрессия CD10 и CD21 в ГЦ, CD4 и vcl-2 – в мантийной зоне ЛФ и межфолликулярной зоне, CD3 – в паракорткесе ЛУ. Основными признаками II стадии ПГЛ были умеренное количество CD4+ клеток в ЛФ и умеренная

интенсивность окраски на bcl-2. Отсутствие экспрессии к CD3, CD4, CD20 и bcl-2 в ЛФ явились диагностическими критериями III стадии ПГЛ.



А – Пациентка Е., 45 лет, впервые выявленная ВИЧ-инфекция, CD4+ 177 клеток/мкл, ВН 2 200 000 копий/мкл, $\times 40$;

Б – Пациент Я., 34 года, 4 клиническая стадия ВИЧ-инфекции, $\times 60$

Рисунок 3. – Гистологические препараты лимфатических узлов, III стадия ПГЛ: диффузное слабовыраженное окрашивание в корковом слое (стрелки), без признаков формирования чётких лимфоидных фолликулов. Окраска на CD20+

Клинико-морфологические аспекты воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ)

ВСВИ зафиксирован у 22 (46,8%) из 47 умерших в разные сроки от начала АРТ. Сравнительный анализ комбинаций лекарственных средств у пациентов с ВСВИ и без него не выявил различий. В группе пациентов с ВСВИ случаев повышения ВН после назначения АРТ не наблюдалось, а в 5 (22,7%) случаях ВН после назначения АРТ снизилась в среднем в 10 раз. Количество CD4+ лимфоцитов у этих пациентов снизилось со среднего значения CD4+ 162 в 1 мкл до АРТ, до 145 после АРТ.

При развитии ВСВИ в ЛУ у 59,1% пациентов имелись признаки ВИЧ-ассоциированного вторичного процесса (за счет ОИ и ОЗ), в остальных случаях – тяжёлая степень делимфотизации ЛУ (III стадии ПГЛ – у 22,7% пациентов).

Причинами летальных исходов у пациентов с ВСВИ в 100% случаев были ОИ и ОЗ, связанные с прогрессированием ВИЧ-инфекции. Каждый второй (50,0%) летальный исход у пациентов с ВСВИ наблюдался в среднем через 3 месяца после начала АРТ и был связан с манифестацией ОИ или ОЗ в ЦНС. Сроки выживаемости пациентов с ВСВИ составляли 95 (36,75; 243,50) дней, без ВСВИ – 867 (411; 1706) дней. Таким образом, наиболее прогностическим временным параметром в развитии неблагоприятного исхода при развитии ВСВИ является интервал от 36 дней и более после начала АРТ.

У пациентов без ВСВИ поражение ЛУ ОИ отмечено лишь у 16,0%. У 68,0% пациентов диагностирована I или II стадия ПГЛ. У 36,0% умерших пациентов без ВСВИ ВИЧ-инфекция не являлась основной патологией.

Структура причин смерти и осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов

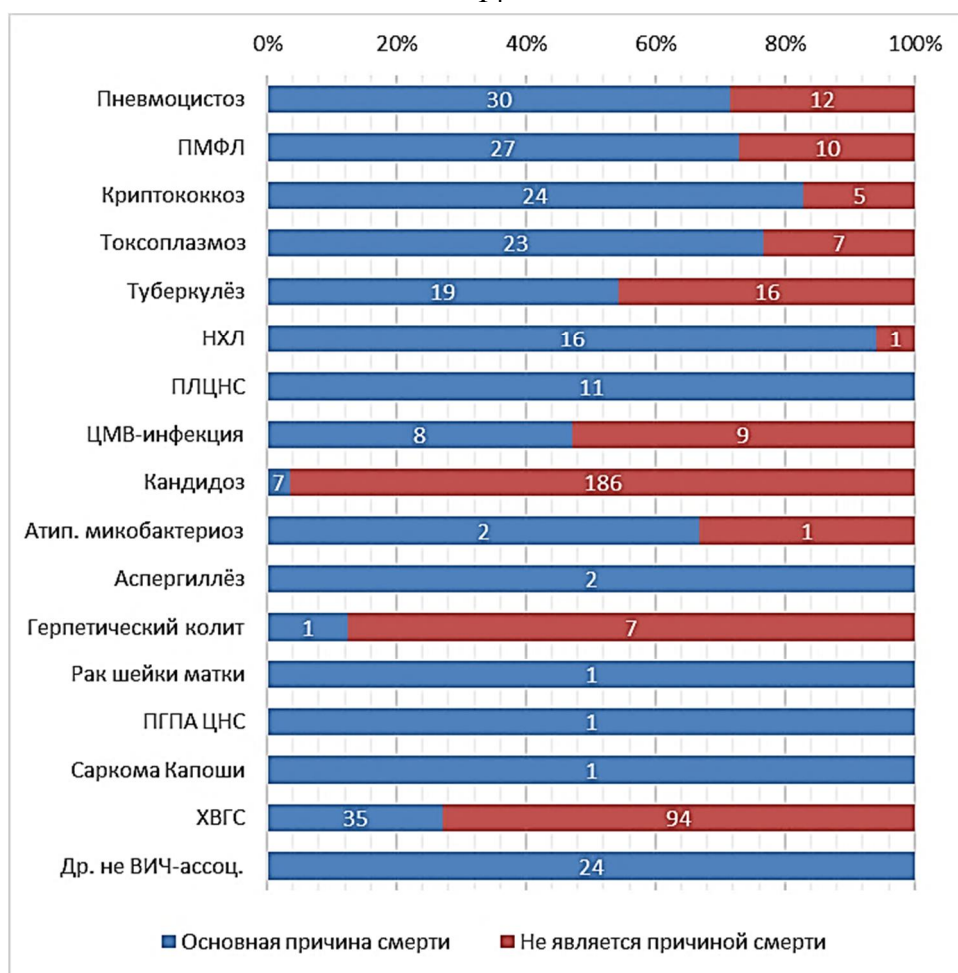
Исследования проведены у 232 ВИЧ-инфицированных умерших. В среднем за год выполнялось 33,1 аутопсий, стандартное отклонение составило $\sigma = 5,2$. Количество умерших мужчин (141 человек, 60,8%) было существенно больше ВИЧ-инфицированных женщин (91 человек, 39,2%, $p < 0,05$). Возраст пациентов на момент смерти варьировал от 22 до 72 лет. Наибольшее количество смертей наблюдалось в возрасте от 35 до 39 лет – 58 (25,0%) пациентов, и от 40 до 44 лет – 56 (24,1%) пациентов, что составило 49,1% случаев смерти от общего количества умерших. Средняя продолжительность жизни после инфицирования ВИЧ составила 8,98 лет, $\sigma = 6,24$ года, $Me = 7$ (4; 15) лет. На 1-й клинической стадии ВИЧ-инфекции умерли 4 (1,7%) пациента, на 2-й – 10 (4,3%), на 3-й – 11 (4,8%), на 4-й стадии – 207 (89,2%) человек.

Осложнения, ставшие причиной смерти при ВИЧ-инфекции, представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Частота и характер осложнений, ставших причиной смерти при ВИЧ-инфекции (абс./%).

Непосредственная причина смерти	Абс.	% от общего числа
Отёк головного мозга	107	46,1
Гепаторенальный синдром	23	9,9
Острая почечная недостаточность	15	6,5
Полиорганная недостаточность	16	6,9
Респираторный дистресс-синдром взрослых	22	9,5
Лёгочное сердце	6	2,6
Левожелудочковая недостаточность	8	3,4
Постгеморрагическая анемия	35	15,1
Всего	232	100

У 74,6% пациентов ВИЧ-инфекция была основным заболеванием, при котором основной причиной смерти стали ОИ и ОЗ, в 25,4% случаях ВИЧ-инфекция была сопутствующей патологией, а основной причиной смерти были болезни печени, сердца, сосудов и онкопатология (рисунок 4).



ПМФЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; НХЛ – неходжкинская лимфома; ЦМВ – цитомегаловирус; ПЛЦНС – первичная лимфома ЦНС; ПГПАЦНС – первичный гигантоклеточный продуктивный ангиит ЦНС; ХВГС – хронический вирусный гепатит С.

Рисунок 4. – Показатели частоты (абс./%) летальных исходов от общего количества случаев встречаемости данной нозологической формы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. ПГЛ у всех ВИЧ-инфицированных пациентов характеризуется пятью последовательно прогрессирующими гистологическими стадиями. I стадия ПГЛ диагностируется у 8,2% умерших в виде гиперплазии лимфоидных фолликулов с дифференцированными герминативным центром и мантийной зоной, с перифолликулярной моноцитойдной В-клеточной гиперплазией; II стадия – у 23,4% пациентов в виде фолликулярного лизиса или атрофии лимфоидных фолликулов без сформированного герминативного центра; III стадия — у 32,4% в виде лимфоидного истощения, ангиоматоза и фиброза капсулы и трабекул лимфоузлов; IV стадия (у 14,4%) – в виде криптококкового и туберкулезного лимфаденита с продуктивным гранулематозным воспалением; V стадия (у 21,6%) – по поражению лимфоузлов оппортунистическими

инфекциями без признаков продуктивного воспалительного ответа или наличия оппортунистических заболеваний. Морфологические изменения в лимфоузлах у 15% пациентов не совпадают со степенью иммунодефицита (CD4+). Сумма баллов индекса гистологической дифференцировки ткани лимфоузлов от 0 до 6 соответствует I стадии ПГЛ, от 7 до 10 – II, от 11 до 18 – III стадии ПГЛ [2, 5, 7, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 21].

2. Иммуногистохимическое исследование лимфоузлов имеет высокую диагностическую ценность только при первых трех стадиях ПГЛ. Для I стадии ПГЛ характерны крупные округлые скопления В-лимфоцитов (CD20+) в корковом слое, наличие герминативных центров с большим количеством клеток-предшественников В-лимфоцитов (CD10+), фолликулярных дендритных клеток (CD21+) и высокой апоптотической активностью (bc12+), большим количеством Т-лимфоцитов (CD3+), в том числе Т-хелперов (CD4+), в паракортикальном слое лимфоузлов. Для II стадии ПГЛ характерны мелкие скопления CD20+ в корковом слое с нечеткими контурами без дифференцировки герминативных центров и мантийной зоны, отсутствие в фолликулах CD10+, CD21+ и зон апоптотической активности (bc12+), а также снижение количества CD3+, расположенных в паракортикальной зоне и перифолликулярно. При III стадии ПГЛ во всех зонах лимфоузлов наблюдается незначительное количество CD20+, не формирующих скопления в виде фолликулов, малое количество CD3+ и CD4+, отсутствие CD10+, CD21+ и зон апоптотической активности. Преимущественное значение в дифференциальной диагностике I, II и III стадий ПГЛ имеют иммуногистохимические маркеры CD4+ и bc12, позволяющие определить характер повреждения зон лимфоидных фолликулов и степень лимфоидного истощения. Иммуногистохимическое исследование лимфоузлов при IV и V стадиях ПГЛ нецелесообразно ввиду грубого нарушения гистоархитектоники лимфоузлов оппортунистическими инфекциями и оппортунистическими заболеваниями [7].

3. Контроль морфологических изменений в лимфоузлах при ПГЛ имеет первостепенное значение в ранней диагностике воспалительного синдрома восстановления иммунитета. Дополнительными критериями диагностики воспалительного синдрома восстановления иммунитета являются морфологические признаки атипичного течения оппортунистических инфекций и оппортунистических заболеваний в лимфоузлах в виде гранулематозного воспаления с нетипичным воспалительным ответом. Предрасполагающим фактором в формировании воспалительного синдрома восстановления иммунитета является лимфоидное истощение ткани лимфоузлов. Развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета происходит у 46,8% пациентов, находящихся на антиретровирусной терапии. При воспалительном синдроме восстановления иммунитета в лимфоузлах у 59,1% пациентов

имеются признаки поражения оппортунистическими инфекциями и оппортунистическими заболеваниями, у 22,7% – тяжелая степень делимфотизации, вплоть до тотального ангиоматоза и склероза ткани лимфоузлов. У пациентов с воспалительным синдромом восстановления иммунитета каждый второй летальный исход связан с манифестацией оппортунистических инфекций и заболеваний в ЦНС. Временным критерием ранней диагностики воспалительного синдрома восстановления иммунитета является интервал от 36 дней и более после назначения антиретровирусной терапии, в течение которого показано проведение эксцизионной биопсии лимфоузлов. У пациентов без воспалительного синдрома восстановления иммунитета поражение лимфоузлов оппортунистическими инфекциями отмечено лишь в 16,0% случаев. У 36,0% умерших пациентов без воспалительного синдрома восстановления иммунитета ВИЧ-инфекция является сопутствующей патологией [3, 4, 10, 16, 19].

4. Среди ВИЧ-инфицированных умерших пациентов преобладают мужчины (>60%) в возрасте от 35 до 44 лет (~50%). У 89,2% умерших диагностирована IV клиническая стадия ВИЧ-инфекции, у 63,8% пациентов содержание CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток, у 23,3% – менее 50 клеток, у 22,4% ВН превышала 500 000 копий/мкл. У 74,6% пациентов ВИЧ-инфекция была основным заболеванием, а основной причиной смерти стали оппортунистические инфекции и оппортунистические заболевания: пневмоцистная пневмония (12,9%), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (11,7%), криптококковая инфекция (10,4%), токсоплазмоз головного мозга (9,9%), туберкулёз (8,2%), неходжкинская лимфома (6,9%), первичная лимфома ЦНС (4,7%), цитомегаловирусная инфекция (3,5%), генерализованный кандидоз (3,0%), атипичный микобактериоз и аспергиллёз легких (по 0,9%), эрозивно-язвенный герпетический колит, плоскоклеточный рак шейки матки, саркома Капоши, первичный гигантоклеточный продуктивный ангиит (по 0,4%). В 25,4% случаев ВИЧ-инфекция была сопутствующим заболеванием, а основной причиной смерти были болезни печени, сердца, сосудов и другие [1, 6, 8, 9, 12, 20].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Разработанный метод клиничко-морфологической диагностики ПГЛ рекомендуется для внедрения в инфекционных и патологоанатомических отделениях областного и районного уровней учреждений здравоохранения Республики Беларусь [4, 7, 23].

2. Публикации и инструкция по применению дополняют информационную базу подготовки студентов, аспирантов и клинических ординаторов профильных кафедр медицинских вузов, а также специалистов, проходящих последипломную подготовку [4, 6, 22].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Тищенко, Г. В. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов по материалам Гомельского областного клинического патологоанатомического бюро за 2004-2014 гг. / Г. В. Тищенко, В. М. Цыркунов, Е. В. Морозова // Здоровоохранение. – 2016. – № 4. – С. 12–17.

2. Тищенко, Г. В. Особенности поражения лимфатических узлов туберкулёзной и криптококковой инфекциями у ВИЧ-инфицированных пациентов / Г. В. Тищенко, В. М. Цыркунов // Мед. панорама. – 2016. – № 1 (163). – С. 49–52.

3. Тищенко, Г. В. Воспалительный синдром восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов: клиничко-морфологические аспекты / Г. В. Тищенко, В. М. Цыркунов // Здоровоохранение. – 2017. – № 10. – С. 5–11.

4. Тищенко, Г. В. Клиничко-морфологические особенности воспалительного синдрома восстановления иммунитета при исследовании лимфатических узлов / Г. В. Тищенко // Клинич. инфектология и паразитология. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 578–580.

5. Тищенко, Г. В. Клиничко-морфологические особенности персистирующей генерализованной лимфаденопатии при ВИЧ-инфекции / Г. В. Тищенко, В. М. Цыркунов // Клинич. инфектология и паразитология. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 391–400.

6. Цыркунов, В. М. Анализ причин смерти, структуры вторичной и сопутствующей патологии ВИЧ-инфицированных пациентов Гомельской области / В. М. Цыркунов, Г. В. Тищенко // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 450–459.

7. Тищенко, Г. В. Сравнительный анализ гистологической и иммуногистохимической картины лимфатических узлов при ВИЧ-инфекции / Г. В. Тищенко, В. М. Цыркунов // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 460–466.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

8. Тищенко, Г. В. Статистический анализ патологии у ВИЧ-инфицированных в Гомельской области, умерших в 2004-2010 годах / Г. В. Тищенко, В. В. Гришаков // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием памяти проф. О. А. Голубева, Гомель, 4-5 мая 2010 г. / Гомел. гос. мед. ун-т, Гомел. обл. клинич. патологоанат. бюро. – Гомель : ГоГМУ, 2010. – С. 108–111.

9. Тищенко, Г. В. Характеристика ВИЧ-ассоциированной патологии по данным аутопсий. / Г. В. Тищенко, В. Н. Тищенко // Актуальные проблемы

патологической анатомии : материалы Респ. науч.-практ. конф., Гродно, 26 нояб. 2010 г. / [редкол.: В. А. Снежицкий (пред.), В. В. Зинчук, В. А. Басинский (отв. ред.)]. – Гродно : ГрГМУ, 2010. – С. 141–143.

10. Тищенко, В. Н. Особенности микобактериальной инфекции у ВИЧ-инфицированных при проведении антиретровирусной терапии / В. Н. Тищенко, Г. В. Тищенко, Л. А. Мартемьянова // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 24-25 февр. 2011 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызигов [и др.]. – Гомель : ГоГМУ, 2014. – Т. 1. – С. 95–97.

11. Тищенко, Г. В. Поражение лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных пациентов при исследовании секционного материала / Г. В. Тищенко // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Ю. Г. Бойко, [г. Гродно], 23-24 апр. 2015 г. [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т», каф. патол. анатомии, СНО, Совет молодых ученых ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Электрон. текстовые данные. – Гродно: ГрГМУ, 2015. – С. 593–594. – 1 электрон. опт. диск.

12. Тищенко, Г. В. Причины смерти ВИЧ-инфицированных пациентов с морфологически компенсированным иммунодефицитом / Г. В. Тищенко, В. М. Цыркунов // Дни лабораторной медицины [Электронный ресурс] : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф., [г. Гродно], 5 мая 2016 г. / [редкол.: В. В. Воробьев (отв. ред.), С. А. Ляликов]. – Электрон. текстовые данные и программы (1, 18 Мб). – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 90–91. – 1 электрон. опт. диск.

13. Тищенко, Г. В. Криптококковое поражение лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных пациентов при исследовании секционного материала / Г. В. Тищенко // Сборник материалов конференции студентов и молодых учёных, посвящённой 90-летию со дня рождения профессора Борец Валентины Максимовны, [Гродно], 20-21 апр. 2017 г. [Электронный ресурс] / [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) и др.]. – Электрон. текстовые данные. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – С. 552–553. – 1 электрон. опт. диск.

14. Тищенко, Г. В. Морфология лимфатических узлов при различных клинических стадиях ВИЧ-инфекции / Г. В. Тищенко // Актуальные проблемы медицины [Электронный ресурс] : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 26-27 янв. 2017 г. / [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Электрон. текстовые данные (8, 5 Мб). – Гродно : ГрГМУ, 2017. – С. 901–904. – 1 электрон. опт. диск.

15. Тищенко, Г. В. Туберкулёзное поражение лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных пациентов / Г. В. Тищенко // Современные проблемы инфекционной патологии человека [Электронный ресурс] : сб. науч. тр. / М-во

здравоохранения Респ. Беларусь, РНПЦ эпидемиологии и микробиологии ; под ред. Л. П. Титова. – Электрон. текстовые данные. – Минск : ГУ «РНМБ», 2017. – Вып. 10. – С. 188–190. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

16. Тищенко, Г. В. Причины смерти ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительным синдромом восстановления иммунитета / Г. В. Тищенко // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 27-й итоговой науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 2-3 нояб. 2017 г. / редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель : ГоГМУ, 2018. – С. 772–773.

17. Тищенко, Г. В. Особенности поражения лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных пациентов по результатам гистологического исследования секционного материала / Г. В. Тищенко // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 23-24 мая 2019 г. / ГУ «РНПЦ радиац. медицины и экологии человека» ; редкол.: А. В. Рожко [и др.]. – Гомель, 2019. – С. 184–185.

18. Тищенко, Г. В. Результаты морфологического исследования лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных пациентов / Г. В. Тищенко, В. М. Цыркунов // Актуальные проблемы медицины [Электронный ресурс] : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 25 янв. 2019 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т», [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – С. 563–566. – Режим доступа: <http://www.grsmu.by/files/file/science/konferencija/2019.pdf>. – Дата доступа: 05.06.2019.

Тезисы докладов

19. Тищенко, В. Н. Формирование иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных с микобактериальной инфекцией при проведении антиретровирусной терапии / В. Н. Тищенко, Г. В. Тищенко, Л. А. Мартемьянова // Проблемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний : сб. науч. ст. II съезда патологоанатомов Респ. Беларусь, Гомель, 26-27 мая 2011 г. / РНПЦ радиац. медицины и экологии человека, Гомел. гос. мед. ун-т ; [редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – С. 228–230.

20. Тищенко, В. Н. Поражение центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов при исследовании секционного материала / В. Н. Тищенко, Г. В. Тищенко, В. В. Гришаков // Прижизненная морфологическая диагностика наиболее частых и социально значимых заболеваний человека (современные направления, пути совершенствования и инновационные технологии) : материалы III Респ. съезда патологоанатомов с междунар. участием, Витебск, 20-21 окт. 2016 г. / Витеб. гос. ордена Дружбы

народов мед. ун-т ; редкол.: А. Т. Щастный [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2016. – С. 224–226.

21. Тищенко, Г. В. Поражение лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных пациентов по данным гистологического исследования секционного материала / Г. В. Тищенко // Прижизненная морфологическая диагностика наиболее частых и социально значимых заболеваний человека (современные направления, пути совершенствования и инновационные технологии) : материалы III Респ. съезда патологоанатомов с междунар. участием, Витебск, 20-21 окт. 2016 г. / Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т ; редкол.: А. Т. Щастный [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2016. – С. 221–224.

Инструкция по применению

22. Метод определения морфологических стадий генерализованной лимфаденопатии при ВИЧ-инфекции : инструкция по применению № 256-1218 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.12.2018 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, учреждение-разраб. УО «Гродн. гос. мед. ун-т» ; сост.: В. М. Цыркунов, Г. В. Тищенко. – Гродно, 2019. – 7 с.

Патенты и заявки

23. Способ диагностики морфологических стадий персистирующей генерализованной лимфаденопатии у пациента с ВИЧ-инфекцией : заявка а 20180309 Респ. Беларусь : МПК G01N33/50 / Г. В. Тищенко, В. М. Цыркунов. – Оpubл. 29.06.2018.

Цішчанка Рыгор Вітальевіч**Клініка-марфалагічная характарыстыка персістуючай генералізаванай лімфадэнапатыі і прычын смерці пры ВІЧ-інфекцыі**

Ключавыя словы: ВІЧ-інфекцыя, персістуючая генералізаваная лімфадэнапатыя (ПГЛ), гісталогія, імунагістахімія, запаленчы сіндром аднаўлення імунітэту (ЗСАІ), камарбідная паталогія.

Мэта даследавання: прадставіць клініка-марфалагічную характарыстыку ПГЛ і прычыны смерці ў ВІЧ-інфіцыраваных пацыентаў.

Метады даследавання: агульнаклінічны, марфалагічны, статыстычны.

Атрыманья вынікі і іх навізна. ПГЛ у ВІЧ-інфіцыраваных пацыентаў характарызуецца пяццю паслядоўна прагрэсуючымі гісталагічнымі стадыямі са спецыфічнымі прыкметамі парушэння гістаархітэктонікі лімфатычных вузлоў. Марфалагічныя змены ў лімфатычных вузлах у 15% пацыентаў не супадаюць са ступенню імунадэфіцыту. У дыферэнцыяльнай дыягностыцы I, II і III стадый ПГЛ пераважнае значэнне маюць імунагістахімічныя маркеры CD4+ і bcl2, якія дазваляюць вызначыць характар пашкоджання зон лімфоідных фалікулаў і ступень лімфоіднага знясілення ў паракартыкальным пласце. Выкарыстанне імунагістахімічных маркераў пры IV і V стадыях ПГЛ немэтазгодна з прычыны грубага парушэння гістаархітэктонікі лімфатычных вузлоў апартуністычнымі інфекцыямі і захворваннямі (АІ і АЗ). Спрыяльным фактарам да развіцця ЗСАІ з'яўляецца лімфоіднае знясіленне тканкі лімфатычнага вузла. Для ранняй дыягностыкі ЗСАІ, праз 36 дзён ад пачатку антырэтравіруснай тэрапіі, прызначана эксцызійная біяпсія лімфатычных вузлоў. У 74,6% пацыентаў ВІЧ-інфекцыя з'яўляецца асноўным захворваннем, а асноўнай прычынай смерці з'яўляецца ВІЧ-асацыяваная паталогія ў выглядзе АІ і АЗ. У 25,4% выпадках ВІЧ-інфекцыя з'яўляецца спадарожным захворваннем, а прычынай смерці служыць паталогія печані, хваробы сардэчна-сасудзістай сістэмы і пухліны.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: метады клініка-марфалагічнай дыягностыкі ПГЛ у ВІЧ-інфіцыраваных пацыентаў рэкамендуецца ў якасці дадатковага метаду дыягностыкі ВІЧ-інфекцыі, прагнозу неспрыяльных зыходаў ЗСАІ пры прызначэнні антырэтравіруснай тэрапіі, тэрмінаў правядзення гісталагічнага даследавання лімфатычных вузлоў.

Галіна прымянення: інфекцыйныя хваробы, паталагічная анатомія.

РЕЗЮМЕ

Тищенко Григорий Витальевич

Клинико-морфологическая характеристика персистирующей генерализованной лимфаденопатии и причин смерти при ВИЧ-инфекции

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ), гистология, иммуногистохимия, воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ), коморбидная патология.

Цель исследования: представить клинико-морфологическую характеристику ПГЛ и причины смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Методы исследования: общеклинический, морфологический, статистический.

Полученные результаты и их новизна. ПГЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов характеризуется пятью последовательно прогрессирующими гистологическими стадиями со специфическими признаками нарушения гистоархитектоники лимфатических узлов. Морфологические изменения в лимфатических узлах у 15% пациентов не совпадают со степенью иммунодефицита. В дифференциальной диагностике I, II и III стадий ПГЛ преимущественное значение имеют иммуногистохимические маркеры CD4+ и bcl2, позволяющие определить характер повреждения зон лимфоидных фолликулов и степень лимфоидного истощения в паракортикальном слое. Использование иммуногистохимических маркеров при IV и V стадиях ПГЛ нецелесообразно ввиду грубого нарушения гистоархитектоники лимфатических узлов оппортунистическими инфекциями и заболеваниями (ОИ и ОЗ). Предрасполагающим фактором к развитию ВСВИ является лимфоидное истощение ткани лимфатического узла. Для ранней диагностики ВСВИ, спустя 36 дней от начала антиретровирусной терапии, показана эксцизионная биопсия лимфатических узлов. У 74,6% пациентов ВИЧ-инфекция является основным заболеванием, а основной причиной смерти является ВИЧ-ассоциированная патология в виде ОИ и ОЗ. В 25,4% случаях ВИЧ-инфекция является сопутствующим заболеванием, а причиной смерти служит патология печени, болезни сердечно-сосудистой системы и опухоли.

Рекомендации по использованию: метод клинико-морфологической диагностики ПГЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов рекомендуется в качестве дополнительного метода диагностики ВИЧ-инфекции, прогноза неблагоприятных исходов ВСВИ при назначении антиретровирусной терапии, сроков проведения гистологического исследования лимфатических узлов.

Область применения: инфекционные болезни, патологическая анатомия.

SUMMARY

Tishchenko Grigorii Vitalievich

Clinical and morphological characteristics of persistent generalized lymphadenopathy and causes of death in HIV infection

Key words: HIV infection, persistent generalized lymphadenopathy (PGL), histology, immunohistochemistry, immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), comorbid pathology.

Aim of the study: to present the clinical and morphological characteristics of PGL and causes of death in HIV-infected patients.

Research methods: general clinical, morphological, statistical.

Results and their novelty. Persistent generalized lymphadenopathy in HIV-infected patients is characterized by five successively progressing histological stages with specific signs of impaired histoarchitecture of the lymph nodes. Morphological changes in lymph nodes in 15% of patients do not coincide with the degree of immunodeficiency. In the differential diagnosis of I, II and III stages of PGL, the immunohistochemical markers CD4+ and bcl2 are of primary importance, which make it possible to determine the pattern of damage of lymphoid follicles and the degree of lymphoid depletion in the paracortical layer. The use of these immunohistochemical markers at the IV and V stages of PGL is impractical due to a severe alteration of the histoarchitecture of the lymph nodes by opportunistic infections and diseases. A predisposing factor for the development of IRIS is lymphoid depletion of the lymph node tissue. For early diagnosis of IRIS, 36 days after the start of antiretroviral therapy, an excisional lymph node biopsy is indicated. In 74,6% of patients, HIV infection is the main disease, and the main cause of death is HIV associated pathology in the form of opportunistic infections and opportunistic diseases. In 25.4% of cases, HIV infection is a concomitant disease, and the causes of death are liver cirrhosis, diseases of the cardiovascular system and tumors.

Recommendations: the method of clinical and morphological diagnosis of PGL in HIV-infected patients is recommended as an additional method for the diagnosis of HIV infection, prognosis of adverse outcomes of IRIS when prescribing antiretroviral therapy, and the timing of histological examination of the lymph nodes.

Field of application: infectious diseases, pathology.

Подписано в печать 24.02.20. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,43. Тираж 60 экз. Заказ 123.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.