

О.А. Тишкевич, В.И. Шахгильдян, Е.В. Иванников

КАВЕРНОЗНАЯ ФОРМА ЛЕГОЧНОЙ ЦИТОМЕГАЛИИ У БОЛЬНОГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Российский научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом;
Клиническая инфекционная больница № 2, Москва

С точки зрения этиологии и патогенеза кавернозные процессы в легких характеризуются достаточным разнообразием [6,7]. Спектр патологических состояний, приводящих к деструкции легочной ткани, существенно расширился за счет ряда оппортунистических заболеваний, имеющих место у больных с ВИЧ-инфекцией [10]. В этой связи на роль цитомегаловирусной инфекции в развитии хронических воспалительных процессов в легких указывают многие авторы, отмечая, что в большинстве случаев цитомегаловирус (ЦМВ), находящийся в стадии активной репликации, является не только этиологическим агентом воспалительного процесса, но и фактором его пролонгирования [1,11].

Легочная патология, обусловленная ЦМВ, представителем семейства *Herpesviridae*, часто имеет место у новорожденных детей и первого года жизни, нередко являясь причиной их гибели [3]. Предполагается этиологическая роль ЦМВ в развитии систем-

ных васкулитов и фиброзирующего альвеолита [4]. Цитомегаловирусная пневмония — ведущая причина раннего летального исхода у больных, перенесших трансплантацию органа, основная клиническая форма цитомегалии у пациентов с гемобластозами [1,9]. Наконец, около 30—35% ВИЧ-инфицированных больных на стадии СПИДа страдают манифестной генерализованной ЦМВ-инфекцией, треть из которых имеют тяжелую патологию легких [8,10,11].

Цитомегаловирусное поражение легких нередко сочетается с пневмониями иной этиологии и опухолями [1,8,11]. Клинико-морфологические сопоставления легочной цитомегалии показывают, что хронизация воспалительного процесса у ВИЧ-инфицированных больных отличается коротким периодом, быстрым прогрессированием в пневмофиброз и деформацию легочной ткани. Вопрос же об участии ЦМВ в патогенезе кавернозных процессов в легких остается открытым. Проводим собственное наблюдение.

Больному С., 1953 г.р., жителю Москвы, военнослужащему, наблюдавшемуся в МГЦ СПИД на базе КИБ № 2, диагноз ВИЧ-инфекции был поставлен в 1988 г. До выявления ВИЧ-инфекции страдал хроническим бронхитом. В феврале 1994 г. больной перенес интерстициальную пневмонию неуточненной этиологии.

В январе 1997 г. у больного появились кашель, периодическое повышение температуры тела до 38°C, отмечалось умеренное снижение массы тела. На рентгенограмме органов грудной клетки (20.02.97) на фоне усиленного легочного рисунка (более выраженного справа в верхнем поясе) были определены мелкие очаги слева в проекции хряща 1-го ребра и в нижнем поясе, расширение корней, а также тени кальцинатов в проекции левого корня. По результатам лабораторных исследований были выявлены анемия и тромбоцитопения умеренной степени, снижение качества CD4-лимфоцитов (основного иммунологического показателя, определяющего возможность развития оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов) до 60 кл/мм³ (норма 600—1900 кл/мм³). Больному проводилась симптоматическая терапия, в результате которой его состояние нормализовалось и оставалось удовлетворительным до октября 1997 г.

С середины октября 1997 г. состояние пациента вновь ухудшилось: беспокоили кашель со скудной слизистой мокротой, подъемы температуры до 38—39°C, существенное снижение аппетита, выраженная слабость. Одышки не было. Несмотря на самостоятельный прием ампициллина и таривада, улучшения не наступало.

При осмотре больного 04.12.97 его состояние расценено как средней тяжести. При аускультации дыхание было жестким, хрипы не выслушивались. В начале января, несмотря на проводимую



Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки (прямая проекция).

В верхней доле правого легкого - округлое полостное образование с утолщенными инфильтрированными стенками

терапию максаквином, бисептолом в сочетании с приемом тавегила, бронхолитина, бромгексина, было отмечено дальнейшее усиление кашля с выделением обильной слизистой мокроты, появление одышки при незначительной физической нагрузке, наличие выраженной слабости, анорексии, снижение массы тела. При проведении прямой офтальмоскопии на сетчатке правого глаза выявлены многочисленные ватообразные очаги, васкулит. При осмотре 13.01.98 — состояние больного тяжелое, отмечается кахексия. Грудная клетка нормальной конфигурации, число дыхательных движений в покое — 22 в 1 мин. При перкуссии грудной клетки справа ниже середины лопатки определяли укорочение легочного звука. При аускультации — жесткое дыхание, ослабленное справа в средних и нижних отделах. В той же области выслушивались крепитирующие хрипы. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки от 13.01.98 (рис. 1) в верхней доле правого легкого была выявлена неомогенная тень с центрами просветления, имевшая вид округлого полостного образования диаметром 40 мм с утолщенными инфильтрованными стенками; в центре образования неотчетливо прослеживался легочный рисунок. Корни тяжистые, бесструктурные. Диафрагма имела четкие контуры. Срединная тень и крупные сосуды без видимой патологии. Было сделано следующее заключение: правосторонняя верхнедолевая абсцедирующая пневмония, абсцесс правого легкого. Предположена туберкулезная этиология патологического процесса. От проведения бронхофиброскопии больной отказался. Проведенные микроскопическое и микологическое исследования мокроты дали отрицательные ответы. В крови больного методом ПЦР была обнаружена ДНК ЦМВ в высокой концентрации (10^5 копий ДНК ЦМВ в 10^5 лейкоцитов). Помимо патологии легких были выявлены кандидозный эзофагит, умеренное увеличение печени, незначительное увеличение заднешейных, подчелюстных и подмышечных лимфоузлов. В иммунном статусе имело место дальнейшее снижение количества CD4-лимфоцитов до 20 кл./мм³. Диагноз оставался неясным. Продолжена антибактериальная, противогрибковая и симптоматическая терапия.

Несмотря на проводившееся лечение, состояние больного ухудшалось, и 03.02.98 он был госпитализирован в специализированное отделение КИБ №2 с диагнозом: ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний, ШВ (СПИД): висцеральный кандидоз, правосторонняя верхнедолевая пневмония, дыхательная недостаточность II ст. При поступлении состояние больного тяжелое. Им предъявлялись жалобы на длительную лихорадку ремиттирующего типа с повышением температуры тела до 38,5—39°C, сильный приступообразный сухой кашель, крайне выраженную слабость, анорексию, отеки нижних конечностей, стойкое снижение веса, дефицит которого достиг 20 кг. У пациента сохранялись укорочение перкуторного легочного звука и ослабление дыхания справа ниже середины лопатки, хрипы отсутствовали. Частота дыхательных движений была равна 20 в 1 мин, ЧСС — 80 ударов в 1 мин, АД — 100/60 мм рт.ст.

Для уточнения природы и распространенности патологического процесса 6.02.98 было выполнено томографическое исследование органов грудной клетки (рис. 2), при котором была определена полость, размером 60 мм в диаметре с наличием включений, утолщенными инфильтрованными стенками; имелась связь образования с отделами корня. На остальном протяжении легочных полей были видны разной формы и величины очаговые тени. В сделанном заключении подтверждено наличие абсцедирующей пневмонии, абсцесса правого легкого, предложено исключить туберкулезное поражение легких.

Результаты лабораторных исследований были следующими. Клинический анализ крови (4.02.98): Hb 56 г/л, эр. $1,7 \cdot 10^9$ /л, тромб. $84,0 \cdot 10^9$ /л, л. $5,4 \cdot 10^9$ /л, миел. 5%, метамиел. 3%, п.я. 12%, с.я. 49%, эозин. 1%, лимф. 16%, мон. 14%, СОЭ 67 мм/час. Морфология эритроцитов: значительные анизоцитоз, пойкилоцитоз; единичные эритроциты с базофильной зернистостью. Морфология лейкоцитов: значительная гиперсегментация ядер, резко выражена токсогенная зернистость. Биохимический анализ крови (4.02.98): Общ. белок 66 г/л, альбумины 36,2%, креатинин 0,05 ммоль/л, билирубин связ. 0 ммоль/л, своб. 9,6 ммоль/л, АлАТ 112 МЕ/л, АсАТ 45 МЕ/л, КФК 4 МЕ/л, ЛДГ 486 МЕ/л, ГБД 250 МЕ/л, ЩФ 526 ммоль/с л, ГГТ 464 МЕ/л, тимол. проба 30 ед.

Учитывая выявление высокой концентрации ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови, наличие длительной лихорадки ремиттирующего типа, снижения более 20% массы тела, патологических изменений (ватообразных очагов) на сетчатке правого глаза, анемии, тромбоцитопении, наличие в течение длительного времени при-

ступообразного сухого кашля, умеренной одышки, а также определение на рентгенограммах легких, помимо полости, разной формы и величины очаговых теней на фоне усиленного легочного рисунка, был поставлен диагноз манифестной цитомегаловирусной инфекции с преимущественным поражением легких. Природа крупного единичного образования в легких оставалась неясна. 04.02.98 начата этиотропная антицитомегаловирусная терапия препаратом Цимевен (Ганцикловир) в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в/в капельно, которая продолжалась до 22.02.98 (21 день). Больной также получал бисептол (2 таблетки 2 раза в день), дифлюкан в профилактических дозах, диуретики. За время терапии общее состояние больного улучшилось, он стал более активен, значительно уменьшились кашель, одышка, нормализовалась температура тела, исчезли отеки стоп.

14.02.98 проведена консультация фтизиатра. Было сделано заключение, что у больного имеет место клинико-рентгенологическая картина распадающейся опухоли верхней доли правого легкого. В связи с чем принято решение поддерживать курс Цимевена не проводить. По настоянию больного 23.02.98 он был выписан. Учитывая возможное наличие онкологического заболевания, рекомендована консультация врача-онколога.

В течение последующего месяца больного беспокоили кашель, периодические приступы удушья, выраженная слабость. Прогрессировало снижение массы тела. Проводилась терапия максаквином, дифлюканом, бисептолом. 18.04.98 состояние пациента резко ухудшилось. Имели место сильный сухой кашель, боли в грудной клетке, одышка. Больной был истощен, на вопросы отвечал с трудом. Отмечали резкую бледность кожных покровов с землистым оттенком, акроцианоз. На слизистых ротовой полости — белые творожистые грибовидные налеты. В легких справа в средних и нижних отделах выслушивали ослабленное дыхание и сухие хрипы. Печень и селезенка были увеличены. Уровень АД — 90/60 мм рт. ст. Отмечали нарушение контроля за функциями тазовых органов (моченепускание под себя).

21.04.98 больной скончался. *Заключительный клинический диагноз:* ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний, ШВ (СПИД): рак легких верхней доли справа, манифестная цитомегаловирусная инфекция с поражением легких, рецидивирующий кандидоз слизистых ротовой полости, кандидозный эзофагит (в анамнезе), энцефалопатия смешанного генеза, кахексия. Осложнения: сердечно-легочная недостаточность.

Протокол вскрытия. Труп резко истощенного мужчины, правильного телосложения. Слизистая оболочка верхних дыхательных путей тусклая, зернистого вида, с вязкими желтовато-зеленоватыми наложениями. Правое легкое плотно спаяно с париетальной плеврой, особенно нижней долей, сращенной также с диафрагмой. На разрезе верхней доли под утолщенной висцеральной



Рис. 2. Томография органов грудной клетки.

В верхней доле правого легкого - полость с наличием включений, утолщенными инфильтрованными стенками. На остальном протяжении легочных полей видны очаговые тени различной формы и величины.

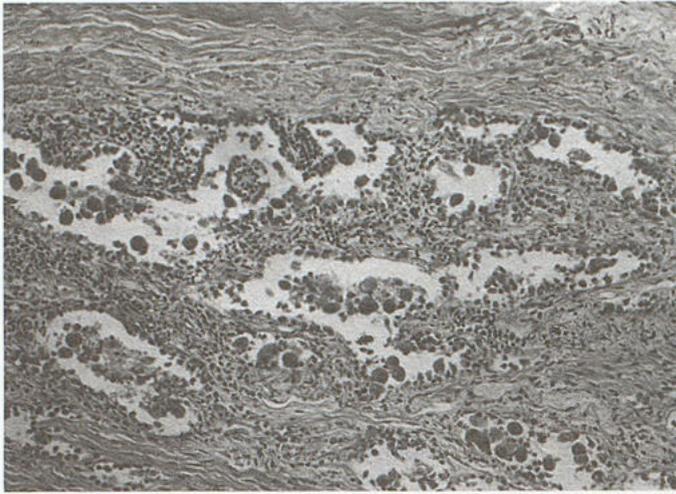


Рис. 3. Стенка каверны с выраженным фиброзом и наличием цитомегалоклеток в просвете и на внутренней выстилке альвеол.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$.

плеврой обнаружена округлая полость, распространяющаяся на область 1 — 3 сегментов. Стенки полости неравномерно плотные, режутся с трудом, местами толщина их достигает 2,5 см, в ряде мест от стенок отходят фиброзные прослойки, резко деформирующие легкое. Внутренняя поверхность полости неровная, шероховатая, с бухтообразными втяжениями. Местами на поверхности имеются полиповидные, желатинообразные наложения серовато-коричневого цвета. Бронхи, дренирующие полость, расширены, их стенки утолщены. В остальных отделах правого легкого ткань выглядит уплотненной, безвоздушной, просветы бронхов расширены. Левая плевральная полость свободна от спаек. Левое легкое с тусклыми плевральными листками, лежит свободно. На разрезе ткань тестоватой консистенции, темно-красного цвета, стенки бронхов утолщены, выступают над поверхностью разреза. Сердце имеет размеры 9х7х6 см, полости расширенные. Толщина стенки л/ж 1,7 см, п/ж 0,4 см. Клапанный и пристеночный эндокард тонкие, полупрозрачные. На разрезе сердечная мышца однородная, темно-коричневого цвета. Оба надпочечника утолщены, подушкообразного вида, рисунок смазан, в капсуле распространенные кровоизлияния. Лимфатические узлы средостения мелкие, до

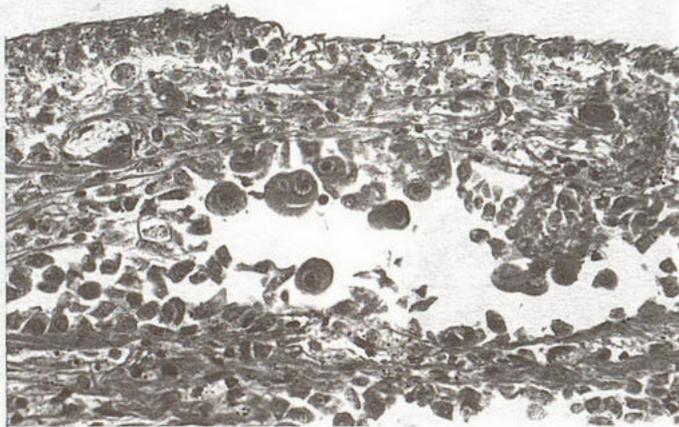


Рис. 4. Скопления цитомегалоклеток в просвете ячеистых образований наружного края стенки каверны.

Окраска гематоксилином и эозином $\times 400$.

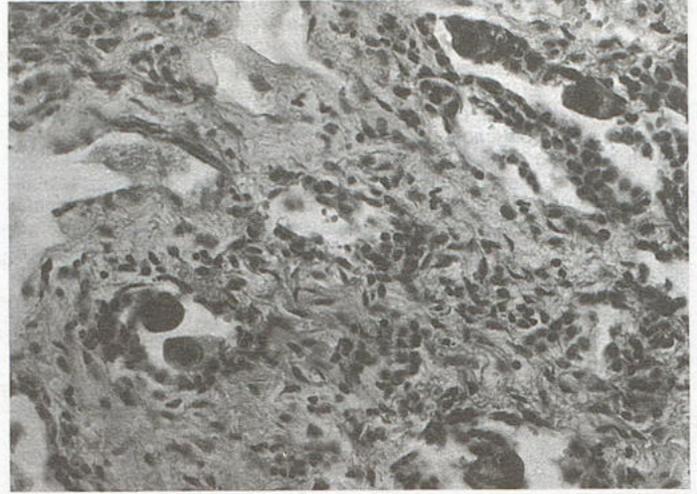


Рис. 5. Цитомегаловирусный васкулит с массивным фиброзом легочной ткани. Цитомегалоклетки в эндотелии легочной артерии.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$.

0,4 см, на разрезе без рубцов и казеоза, представлены сочной бледно-серой тканью.

Гистологически стенка каверны на большом протяжении построена из широкого пласта фиброзной ткани, дающей обширные выросты в межальвеолярную ткань, концентрируясь основной массой вокруг контуров сосудов и бронхов. Среди фиброзной ткани имеются разнообразной формы ячеистые образования, с большим количеством цитомегалоклеток (ЦМК) на внутренней выстилке и в просвете (рис.3). Ближе к наружному краю стенки каверны встречаются резко сдавленные ячейки с единичными ЦМК либо отдельные ЦМК, замурованные в фиброзную ткань (рис.4). На отдельных участках просвет ячеек не различим, на этом месте имеются скопления лимфогистиоцитарных клеток. Прилегающая к фиброзу легочная ткань представлена уменьшенными в размерах альвеолами за счет резко утолщенных стенок, рассеяно инфильтрированных лимфогистиоцитами, местами с примесью плазматических клеток. В просвете альвеол имеются компактные массы фибрина (окраска на фибрин+), прорастающие грануляционной тканью (карнификация) — рис. 5. По внутреннему краю каверны встречаются единичные ЦМК либо их группы. Наиболее интенсивно поражены мелкие хрящевые и бесхрящевые бронхи (меж- и внутридольковые). Определяются бронхи с множеством стенозирующих просвет ЦМК, воспалительно-некротическими изменениями всей стенки и бронхи с расширенным просветом, содержащим скопления полиморфно-ядерных лейкоцитов и остатков некротизированного эпителия. ЦМК нередко имеются среди дистрофически измененных слизистых желез, особенно крупных бронхов. В эндотелии мелких сосудов — обилие ЦМК с тромботическими массами, местами полностью закрывающими их просвет, периваскулярно — выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание — ВИЧ-инфекция с поражением обоих надпочечников и легких (интерстициальная пневмония с фиброзированием; хроническая каверна верхней доли правого легкого). Правосторонний фиброзный плеврит, диафрагматит. Кахексия. Редукция лимфоидной ткани лимфатических узлов.

Представленный случай позволяет выявить некоторые особенности течения легочной цитомегалии у больного, имеющего глубокую длительную иммуносупрессию. Цитомегаловирусная пневмония в абсолютном большинстве развивается при наличии у больных выраженного иммунодефицита, характеризуется подострым затяжным течением, склонностью к обострениям, поражением как легочной паренхи-

мы, так и бронхов и проявляется сильным приступообразным сухим или со скудной слизистой мокротой кашлем, умеренной одышкой, рассеянными крепитирующими хрипами, существенным повышением температуры тела, а также многочисленными очаговыми тенями на фоне усиленного легочного рисунка на рентгенограмме органов дыхания. Степень поражения легких при ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных больных варьирует от минимально выраженного пневмонита до тяжелого диффузного поражения мелких бронхов и альвеол с последующим развитием пневмофиброза, представляющих собой последовательные стадии единого процесса. При этом в основе легочного фиброза лежит персистирующий цитомегаловирусный альвеолит, сопровождающийся разрушением нормального строения альвеолы и аномальным развитием соединительной ткани. Нарушение целостности альвеолярного эпителия сопровождается пролиферацией фибробластов, повышенной продукцией коллагена и образованием в легких интерстициальной и интраальвеолярной соединительной ткани.

Собственные наблюдения показывают, что при поражении легких часто процесс активации и прогрессирования ЦМВ-инфекции находится в тесной взаимосвязи с предшествующими или присоединяющимися воспалительными процессами различной этиологии, что может способствовать развитию деструктивных процессов. В описываемом случае начальным этапом развития каверны мог явиться участок абсцедирования в легочной паренхиме. При активизации цитомегалии патологический процесс принял необратимый характер за счет поражения вирусом альвеолярного и бронхиального эпителия, а также эндотелия сосудов. Стержнем патологического процесса служили цитомегаловирусный панбронхит с развитием ателектазов, а также нарушение кровообращения в участках легочной ткани вследствие поражения ЦМВ мелких сосудов, ставшие основой для тромбообразования и развития ишемии ткани. В стенозировании бронхов значительную роль играли воспалительные процессы, с одной стороны, наслаивающиеся на патологию, обусловленную ЦМВ, с другой — сами по себе вызывающие гнойно-некротические изменения бронхов. Патологический легочный процесс

с участием ЦМВ протекает по типу порочного круга, быстро заканчиваясь пневмофиброзом или, как в нашем случае, обширным участком деструкции с последующей кавернизацией. Согласно данным литературы, возникновению инфекционно-некротического процесса в легких способствует снижение проходимости мелких бронхов с нарушением их дренажной функции и развитием ателектаза, а также нарушение кровообращения в легочной ткани [2,5]. В описываемом случае патогенетическое значение в появлении очагов нагноения и последующей деструкции легочной ткани имел не характер микрофлоры, а развившееся нарушение проходимости бронхов и сосудов вследствие цитомегаловирусного поражения легочной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания / Лысенко А.Я., Турьянов М.Х., Лавдовская М.В., Подольский В.М.—М.: Рарогъ, 1986.
2. Заболевания органов дыхания: Библиотека врача общей практики. Т.2 / Под ред. М.М.Ильковича.—СПб: Нордмед—Издат, 1998.
3. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста.—М.: Посад, 1999.
4. Лыскина Г.А. Поражение органов дыхания при системных васкулитах у детей, легочные васкулиты // Рос. вестн. перинатол. и педиат.—1999.—Т.44, №2.—С.19—23.
5. Рыжков Е.В. К вопросу о приобретенных хронических неспецифических легочных процессах // Арх. пат.—1960.—№4.—С.42—49.
6. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях.—М.: Медицина, 1986.
7. Федоров Б.П., Воль-Энштейн Г.Л. Абсцесс легких.—М.: Медицина, 1976.
8. Шахгильдян В.И. Клинико-лабораторная характеристика, диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 1999.
9. Enright H., Haake R. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation // Transplantation.—1993.—Vol.118.—P.1139—1146.
10. Murray J.F., Fliegel C.P., Garai S.M. et al. Pulmonary complications of the AIDS // N. Engl. J. Med.—1995.—Vol.310.—P.1682—1688.
11. Rodriguez-Barradas M.C., Stool E., Musher D.M. Diagnosing and treating cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS // Clin. Infect. Dis.—1996.—Vol.23.—P.76—81.

Поступила 20.09.1999