

Неволин А.Н.<sup>1,2</sup>, Гринберг Л.М.<sup>1,3</sup>, Костерина Н.Е.<sup>1,3</sup>, Бердников Р.В.<sup>1,3</sup>

## Морфологическая диагностика интравенозной наркомании по данным аутопсий умерших больных ВИЧ-инфекцией

1 - ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Екатеринбург; 2 - ГБУЗ СО «Бюро судебно-медицинской экспертизы», г. Екатеринбург; 3 - Центральное патологоанатомическое отделение ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург.

Nevolin A.N., Grinberg L.M., Kosterina N.E., Berdnicov R.V.

### Morphological diagnosis of intravenous addicts autopsy dead patients with HIV infection

#### Резюме

Проведено патоморфологическое исследование материалов 89 аутопсий ЦПАО Свердловского областного ПТД за 2015 год. Наряду со стандартными методиками исследования использовали микроскопию препаратов в поляризованном свете. Частота морфологического выявления признаков хронической интравенозной наркомании (ХИН) в виде ангиогенного талькоза в препаратах составила 39,3% (35 случаев). Органами-мишенями для ангиогенного талькоза являются легкие, печень и селезенка. Описаны особенности локализации и размеры анизотропных кристаллов в тканях указанных органов. Метод выявления анизотропных кристаллов талька в тканях и органах умерших больных ВИЧ-инфекцией следует рекомендовать для морфологической объективизации диагноза ХИН в этих случаях.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, хроническая интравенозная наркомания, аутопсия, ангиогенный талькоз, поляризационная микроскопия

#### Summary

The pathological examination materials 89 autopsies TSPAО Sverdlovsk regional traffic for 2015. Along with the standard procedures used microscopy studies of drugs in polarized light. The frequency of detection of morphological signs of chronic intravenous drug-addiction - CIA (angiogenic talcosis) in the formulations was 39.3% (35 cases). Target organs for angiogenic talcosis are the lungs, liver and spleen. The features of the location and the size of the anisotropic crystals in the tissues of these organs. Method for detection of anisotropic crystals of talc in the tissues and organs of deceased patients with HIV infection should be recommended for the diagnosis of morphological objectification CIA in these cases.

**Keywords:** HIV, chronic intravenous drug-addiction, autopsy, angiogenic talcosis, polarization microscopy

#### Введение

Согласно официальным данным Федеральной службы по контролю за незаконным оборотом наркотических веществ в 2012 году органами наркоконтроля изъято 22,3 тонны наркотических средств, из них 1,573 тонны героина, являющегося наиболее опасным для общества с точки зрения социальных и медицинских последствий [1]. Общее число зарегистрированных потребителей наркотиков, включая больных наркоманией и лиц, употребляющих наркотики с вредными последствиями, в 2012 году составило 533,4 тысячи человек. Из общего числа потребителей наркотиков в 2012 году 362 тысячи (68%) человек употребляли наркотики инъекционным способом [2]. Многие авторы, занимающиеся проблемами наркомании, приходят к выводу, что на один выявленный случай за-

болевания наркоманией, в среднем, в зависимости от рассматриваемых географических территорий, приходится от 5 до 30 незарегистрированных больных [3-7].

Увеличение количества лиц, употребляющих наркотические вещества парентеральным способом, при несоблюдении элементарных правил асептики и антисептики ожидаемо повлекло за собой рост ВИЧ-инфекции среди данной группы [8]. По данным статистики в 2012 году из общего числа зарегистрированных ПИН (потребителей инъекционных наркотиков) инфицированы ВИЧ 57833 человека (16%), в 2011 году данный показатель составлял 15,1%. Удельный вес ВИЧ-положительных среди зарегистрированных ПИН в течение последних 7 лет неуклонно увеличивается (с 9,3% в 2005г. до 16% в 2012 году), что свидетельствует об утяжелении контингента ПИН [9].

С другой стороны, среди больных и умерших с ВИЧ-инфекцией доля ПИН составляет более 60% [10].

Следует отметить, что по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и присоединения вторичных ВИЧ-ассоциированных заболеваний, ПИН попадают в поле зрения врачей противотуберкулезных диспансеров и других специализированных ЛПУ, в которых вектор диагностики направлен на выявление профильных заболеваний. При этом наркомания, в лучшем случае, появляется в диагнозе в рубрике «сопутствующее заболевание» и может быть подтверждена только анамнестическими данными, т.к. в силу тяжести соматического состояния многие больные уже не потребляют наркотические вещества на протяжении длительного периода времени. Консультации врачей-наркологов проводятся редко, объективные методы, такие как токсикологическое исследование, практически не применяются. Таким образом, следует полагать, что в группе больных и умерших с ВИЧ-инфекцией имеется большое количество не выявленных при жизни ПИН [11].

Вышеизложенное указывает на сохраняющуюся актуальность проблемы объективной посмертной и прижизненной диагностики ХИН при ВИЧ-инфекции.

Наркотические вещества, используемые ПИН, за небольшим исключением, изготовлены кустарно, в связи с чем имеют большой удельный вес примесей, в частности талька, крахмала, белой глины и других, сходных по цвету и консистенции субстанций, попадающих в состав в результате технологических особенностей производства, либо вводимых сознательно для увеличения объема и массы, силы токсического эффекта конечного продукта [11, 12].

Ангиогенное поступление указанных примесей, в частности кристаллов талька, в организм по существу является эмболией инородными телами, циркуляция которых может привести к развитию васкулитов, а также гранулематозному поражению легких и сердца. Имеются описание и диагностические критерии тальк-ассоциированных гранулем [13-15].

В зарубежных англоязычных работах проблема ангиогенного талькоза получила большее обсуждение после внедрения в США в 1964 году государственной программы лечения героиновых наркоманов, в которую входило назначение больным таблетированного метадона для купирования абстинентного синдрома. Полученный по программе таблетированный метадон ПИН измельчали, растворяли в воде и вводили раствор внутривенно [10]. Следует подчеркнуть, что таблетированные формы препаратов содержат от 3 до 5% массовой доли талька [17-24].

В отечественных литературных источниках проблема ангиогенного талькоза как проявления ХИН упоминается в отдельных публикациях в виде ссылок на зарубежных авторов [11, 25]. Пиголкиным Ю.И. с соавт. предложены морфометрические подходы к изучению патологии внутренних органов при острой и хронической наркотической интоксикации [12, 25, 26].

Ряд авторов приходят к выводу, что решение вопросов, связанных с интоксикацией наркотическими веществами, на трупном материале имеет существенные недочеты, не всегда связанные с упущениями в работе. Основную роль в низком качестве заключений и выводов экспертов по вопросам наркотической интоксикации авторы отводят недостатку критериев диагностики наркоманий и токсикоманий, несовершенству, а иногда и отсутствию методических разработок для решения вопросов, связанных с наркотической интоксикацией [26].

Следует подчеркнуть, что в результате проведенного исследования нескольких категорий лиц по материалам ГБУЗ СО «Бюро судебно-медицинской экспертизы» была доказана эффективность метода выявления анизотропных тальк-содержащих кристаллов в поляризованном свете во внутренних органах для достоверной посмертной морфологической диагностики ХИН [10].

Цель исследования: Выявить частоту встречаемости и патоморфологические особенности ангиогенного талькоза у умерших больных ВИЧ-инфекцией по материалам аутопсий ЦПАО ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер».

## Материалы и методы

В исследование включен материал 89 аутопсий за 2015 год на базе ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург. Основным критерием включения в исследовательскую группу послужил диагноз ВИЧ-инфекции, подтвержденный лабораторно и по данным патологоанатомического исследования.

В каждом случае аутопсии для гистологического исследования вырезались от 10 до 20 кусочков, в том числе 2-4 образца ткани легких, и минимум по 1 образцу из следующих органов: головной мозг, сердце, печень, почка, селезенка, лимфатические узлы и надпочечник. Из каждого образца ткани приготовлены 1-2 микропрепарата. Приготовление микропрепаратов включало фиксацию образцов ткани в 10%-ом растворе формалина, парафиновую проводку и окрашивание срезов гематоксилином и эозином; в отдельных случаях применялись селективные окраски (пикрофуксин по методу ванн Гизона, по Циль-Нильсену, Перлсу и пр.). Исследование микропрепаратов проводилось посредством бинокулярного светоптического микроскопа "Leica DM 2000", оборудованным цифровой камерой «Leica DFC290» и программным пакетом анализа изображений «Image Scope Color». Микропрепараты тканей и органов исследовали в проходящем свете с применением стандартных объективов, с последующим дополнением последних поляризующими фильтрами. При микроскопии в проходящем свете оценивались наличие и количество гранулем типа «инородного тела», а также их гистотопографическое расположение и морфологические характеристики. При микроскопии в поляризованном свете срезов легкого и других органов, за исключением печени и селезенки, проводили исследование 10 произвольных полей зрения при увеличении  $10\times/0.25$ . При этом отмечалось наличие, количество, размер и расположение анизотропных кристаллов, а также наличие

Таблица 1. Танатогенез при ВИЧ-инфекции (n=89)

Причина смерти	n	%
1. ВИЧ в стадии СПИД, с проявлениями:	82	92,1
генерализованный туберкулез	73	
туберкулезный лептоменингит, менингоэнцефалит	3	
казеозная пневмония	1	
пневмоцистная пневмония	1	
токсоплазмоз	3	
криптококкоз	1	
2. сепсис	2	2,2
3. фибринозно-кавернозный туберкулез	2	2,2
4. генерализованный туберкулез	1	1,1
5. цирроз печени	1	1,1
6. тромбэндокардит	1	1,1

Таблица 2. Результаты поляризационной микроскопии в исследованной группе наблюдений (n=89)

	Кристаллы		Гранулы пигмента		Гранулы ИТ	
	n	%	n	%	n	%
Легкое	35	39,3	0	0	4	4,5
Печень	24	26,9	5	5,6	0	0
Селезенка	26	29,2	5	5,6	0	0

гранулам инородных тел и их взаимоотношение с кристаллами. В препаратах селезенки и печени тщательно исследовали портальные тракты и зоны, окружающие фолликулярные селезеночные артерии и артериолы, при этом оценивали размер и количество анизотропных кристаллов в указанной локализации, а также наличие отложений пигментов.

Морфометрическое исследование гистологических препаратов проводили при увеличении 10x/0.25, окуляр 10x/20. Результаты количественной оценки фиксировали в полуколичественных категориях по трехбалльной системе: (0) баллов – исследуемые объекты (анизотропные кристаллы или гранулы инородных тел) не выявлены в поле зрения; (1+) баллов – 1-3 объекта в 10 полях зрения; (2+) баллов – 4-10 объектов в 10 полях зрения; (3+) более 11 объектов в 10 полях зрения.

Достоверным признаком ХИН считали случаи с 2 и более баллами по совокупной оценке внутренних органов.

### Результаты и обсуждение

Гендерно-возрастная характеристика группы: 63 (70,8%) мужчины, средний возраст 37±6,5 лет; 26 (29,2%) женщины, средний возраст 33±4,4 лет.

Причиной наступления смерти в 82 (92,1%) послужила ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа с вторичными заболеваниями в виде генерализованного туберкулеза (89,0%), туберкулезного лептоменингита и менингоэнцефалита (3,7%), казеозной пневмонии (1,2%), токсоплазмоза головного мозга (3,7%), пневмоцистной пневмонии (1,2%) и генерализованного криптококкоза (1,2%).

В 7 (7,9%) терминальная стадия ВИЧ-инфекции не была достоверно верифицирована количеством клеток CD4+TLH <200, из них отмечено по 2 (2,2%) случая наступления смерти от сепсиса и фибринозно-кавернозного туберкулеза легких, по 1 (1,1 %) случаю наступления смерти от генерализованного туберкулеза, цирроза печени и тромбэндокардита.

В 34 (38,2%) случаях, преимущественно в рубрике сопутствующего заболевания клинического диагноза, отмечена наркомания. Еще в 12 случаях (10,6%) имелись только анамнестические указания на потребление большого наркотических веществ инъекционным способом в течение неопределенного промежутка времени, предшествующего наступлению его смерти, достигавшего в отдельных случаях 10 лет и более.

В целом характерные для ХИН анизотропные кристаллы гальки были обнаружены в 35 случаях (см. табл. 2)

В легких, во всех случаях, выявлены признаки бытового запыления разной степени выраженности в виде скопления угольной пыли и неравномерно выраженных фиброзных изменений в плевре и субплевральных отделах, а также интерстициальной ткани перибронхиальных и периваскулярных пространств, в цитоплазме кониофагов. В указанных зонах пылевых отложений (антракокиноз) легких в поляризованном свете выявлялись анизотропные кристаллы, игловидной и округлой формы, размерами от 0,1 до 3 мкм, располагавшиеся одиночно и небольшими скоплениями (кварцсодержащие кристаллы при бытовом антракокинозе).

В препаратах легкого в 35 (39,3%) случаях характерные анизотропные включения определялись в виде игло-

видных структур длиной от 2 мкм до 25 мкм, располагающихся одиночно и группами, вне пылевидных отложений. Выявлена следующая корреляция между расположением кристаллов и размерами последних: кристаллы длиной от 5 до 25 мкм располагались преимущественно в просвете и/или в стенке мелких легочных сосудов; от 4 до 15 мкм – располагались в интерстиции периваскулярных пространствах, цитоплазме тканевых макрофагов. В 16 (17,9%) случаях вокруг анизотропных кристаллов обнаруживалась клеточная реакция разной степени выраженности от нескольких макрофагов, до образования эпителиоидных клеток. В 4 (4,5%) случаях обнаружены гранулемы типа «инородного тела» с гигантскими многоядерными клетками, в единичных из них выявлялись анизотропные кристаллы талька (рис.1 *этой и другие рисунки к статье см. на специальной цветной вкладке журнала – прим. ред.*).

При микроскопии препаратов селезенки в поляризованном свете в 26 (29,2%) случаях обнаружены анизотропные включения, которые выявлялись в виде структур игловидной или веретеновидной формы, длиной, в среднем от 3 до 6 мкм, расположенных преимущественно группами от 2-3 и более единиц в лимфатических фолликулах и периваскулярно в зоне селезеночных артерий, преимущественно внутриклеточно. В 5 (19,2%) случаях анизотропные кристаллы располагались в скоплениях зерен и мелких глыбок пигмента черно-коричневого цвета, дающего непостоянную положительную реакцию на железо при окраске по Перлсу. Мы полагаем, что этот пигмент, можно квалифицировать как железосодержащий, более вероятно, гемосидерин. (рис.3).

При микроскопии препаратов печени в поляризованном свете, в 24 (26,9%) случаях обнаружены анизотропные включения в виде структур игловидной или веретеновидной формы, длиной, в среднем от 3 до 6 мкм, расположенных преимущественно группами от 2-3 и более единиц в портальных трактах и перипортально, преимущественно в цитоплазме тканевых макрофагов (клетки Купфера). В 4 (16,6%) случаях анизотропные кристаллы располагались в скоплениях зерен и мелких глыбок пигмента коричневого цвета (предположительно – гемосидерин) (рис.2).

В остальных органах встречались единичные анизотропные кристаллы (1-2 на 10 полей зрения) с частотой обнаружения менее 5%.

Таким образом, при сопоставлении с клинико-анамнестическими данными оказалось, что в 26 из 46 (56,5%) случаев у умерших больных с ВИЧ-инфекцией морфоло-

гическими методами удалось выявить ангиогенный талькоз в тканях преимущественно легких, печени и селезенки и подтвердить факт ХИН. Еще в 9 случаях (10,1%) аналогичные изменения были выявлены у лиц, в историях болезни которых никаких указаний на ХИН в анамнезе не было. Из 5 случаев, в которых анизотропные кристаллы были выявлены вместе со скоплениями гранулярного железосодержащего пигмента, в 3 наблюдениях имелись указания на дезоморфиновую наркоманию в анамнезе.

## Выводы

1. Частота морфологического выявления признаков хронической инъекционной наркомании (ангиогенный талькоз) в препаратах по данным проведенного исследования материалов аутопсий при ВИЧ-инфекции на базе патологоанатомического отделения ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер» составила 39,3% (35 случаев).

2. Органами-мишенями для ангиогенного талькоза являются легкие, печень и селезенка. При этом выявлены особенности локализации и размера анизотропных кристаллов в тканях указанных органов. Гранулемы инородного тела выявлены только в легких (4 случая, 4,5%). Размер кристаллов в печени и селезенке меньше, чем в легких. При этом в печени и селезенке анизотропные кристаллы в 5 случаях выявлены в зонах скопления гранул темно-коричневого пигмента, что может быть связано с употреблением дезоморфина в этих случаях.

3. Метод выявления анизотропных кристаллов талька в тканях и органах умерших больных ВИЧ-инфекцией следует рекомендовать для морфологической объективизации диагноза ХИН.■

*Неволин А.Н., врач судебно-медицинский эксперт ГБУЗ СО «БСМЭ», ассистент кафедры Патологической анатомии ГБОУ ВПО «УГМУ» МЗ РФ, г. Екатеринбург;*  
*Гринберг Л.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Патологической анатомии ГБОУ ВПО «УГМУ» МЗ РФ, заведующий ЦПАО ГБУЗ СО «ПТД», г. Екатеринбург;*  
*Костерина Н.Е., врач-патологоанатом ЦПАО ГБУЗ СО «ПТД», ассистент кафедры Патологической анатомии ГБОУ ВПО «УГМУ» МЗ РФ, г. Екатеринбург;*  
*Бердников Р.Б., к.м.н., доцент кафедры Патологической анатомии ГБОУ ВПО «УГМУ» МЗ РФ, врач-патологоанатом ЦПАО ГБУЗ СО «ПТД», г. Екатеринбург;*  
*Автор, ответственный за переписку: Неволин А.Н., 620102, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной 41, ГБУЗ СО БСМЭ, nevolinari@mail.ru*

## Литература:

1. Доклад о результатах и основных направлениях деятельности ФСКН России на 2014-2016 годы. <http://media.fskn.gov.ru/files/doklad2014-16.doc>
2. Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Сидорюк О.В. и соавт. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2011-2012 годах. Статистический сборник. М.: ФГБУ «ННЦ наркологии» Минздрава России; 2013. с. 8-9.
3. Карганов С.А., Милашенко И.Е., Федоров А.В. Наркомания в России: угроза нации. Аналитический доклад Совета по внешней и оборонной политике. М: 1998.
4. Кошкина Е.А., Вышинский К.В. Наркомания: Москва на фоне Европы. М: СИМПТОМ (Бюллетень

- правительства Москвы) 2000; 13 (104): 32.
5. Романова Л.И. Криминальный наркотизм в Российской Федерации и особенности его проявления в Дальневосточном регионе [Автореф. дис. д-ра юрид. наук]. Владивосток; 2001.
  6. Пятницкая И.Н. Развитие наркотизма в прошлом и настоящем (часть II). Вопросы наркологии 1995; 3: 75-94.
  7. Шабанов П.Д., Штакельберг О.Ю. Наркомания. Патопсихология, клиника, реабилитация. СПб: Лань; 2001.
  8. Новоселов В.П. Диагностика отравлений наркотическими и психотропными веществами. Справочное руководство. Новосибирск: ГУЗ НО БСМЭ; 2005
  9. Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Сидорюк О.В. и соавт. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2011-2012 годах. Статистический сборник. М.: ФГБУ «ННЦ наркологии» Минздрава России; 2013. с. 8-9.
  10. Логинов А.С., Ильченко Л.Ю., Царегородцев Т.М. и соавт. Печень наркоманов. Терапевтический архив 1999; 9: 39 – 44.
  11. Богомалов Д.В., Пиголкин Ю.И., Должанский О.В. Морфометрическое исследование нейроглиальных комплексов головного мозга при судебно-медицинской диагностике наркоманий. Судебно-медицинская экспертиза 2001; 44 (4): 18 – 19.
  12. Ghadially F.N., Murphy F., Lalonde J. Deaths from substance overdose in the Lothian and Borders region of Scotland. Salmicrosc. Cytol. 1984; 16(4): 773 – 777.
  13. MacLeod D., Kane D., Kidney D. Pulmonary edema in fatal heroin overdose: immunohistological investigations with Ig E, collagen laminin-no increase of defects of alveolar-capillary membranes. Jrish. Med. J. 1993; 86 (5): 167 – 169.
  14. Rajs J., Harm T., Ormstad K. Methadone toxicity causing death in ten subjects starting on a methadone maintenance program. Virch. Arch. Pathol. Anat. 1984; 13 (14): 405 – 414.
  15. Неволин А.Н., Гринберг Л.М., Кондрашов Д.Л. Патоморфология тальк-ассоциированных изменений внутренних органов при интравенозной наркомании. Уральский медицинский журнал 2011; 01 (79): 38.
  16. Sieniewicz D.J., Nidecker A.C. Conglomerate Pulmonary Disease: A Form of Talcosis in Intravenous Methadone Abusers. AJR Am J Roentgenol 1980 Oct.; 135: 697-702.
  17. Waller B.F., Brownlee W.J., Roberts W.C. Self-induced pulmonary granulomatosis. A consequence of intravenous injection of drugs intended for oral use [clinical conference]. Chest. 1980; 78: 90-94.
  18. Ward S., Heyneman L.E., Reitner P. Talcosis associated with IV abuse of oral medications: CT findings. AJR Am J Roentgenol 2000 Mar; 174(3): 789-93.
  19. Mayaud C., Boussaud V. Bronchopulmonary disease in drug abuser. Rev. Pneumol. Clin. 2001; 3: 45-61.
  20. Roberts W.C. Pulmonary talc granulomas, pulmonary fibrosis, and pulmonary hypertension resulting from intravenous injection of talc-containing drugs intended for oral use. BUMC PROCEEDINGS 2002; 15: 260–261.
  21. Ganesan S., Felo J., et al. Embolized crosopvidone (poly(N-vinyl-2-pyrrolidone)) in the lungs of intravenous drug users. Mod Pathol. 2003; 16: 286-292.
  22. Norfolk G.A., Gray S.F. Intravenous drug users and broken needles - a hidden risk? Addiction. 2003; 98: 1163-1166.
  23. Wang J.F., Wang Bo. Pulmonary and Cardiac Talcosis. The Internet Journal of Cardiology 2007; 5(1).
  24. Пиголкин Ю.И., Богомалов Д.В., Должанский О.В. и соавт. Перспективы морфометрического анализа самотических поражений при хронической наркотической интоксикации. Актуальные аспекты судебной медицины. Ижевск 1999; V: 171 – 173.
  25. Пиголкин Ю.И., Богомалова И.Н., Богомалов Д.В. и соавт. Применение морфометрии печени при дифференциальной диагностике хронической алкогольной и наркотической интоксикаций. Судебно-медицинская экспертиза 2002; 45 (1): 21 – 24.
  26. Колкутин В.В., Соседко Ю.И., Пиголкин Ю.И., Богомалов Д.В. Судебно-медицинская диагностика отравлений наркотическими веществами в разные сроки наступления смерти. Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской службы РФ (Материалы V Всероссийского съезда судебных медиков). Москва-Астрахань, 2000. с. 353 – 354.

Неволин А.Н.1,2, Гринберг Л.М., Костерина Н.Е., Бердников Р.Б.  
Морфологическая диагностика интравенозной наркомании  
по данным аутопсий умерших больных ВИЧ-инфекцией

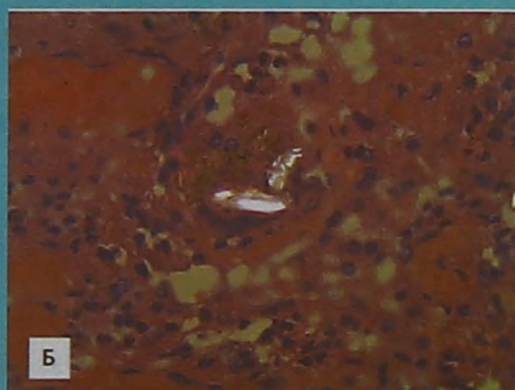
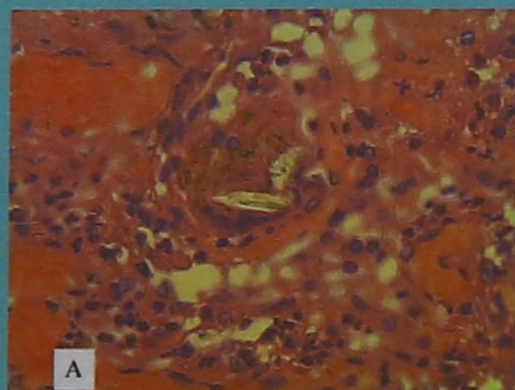


Рис. 1. А - кристаллы в легком. Окр. гематоксилин-эозин. Ув.×400.  
Б – тот же препарат в поляризованном свете.

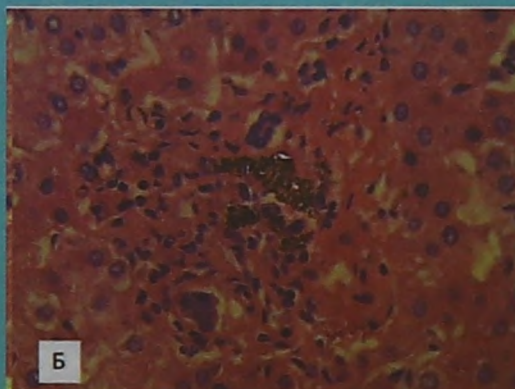
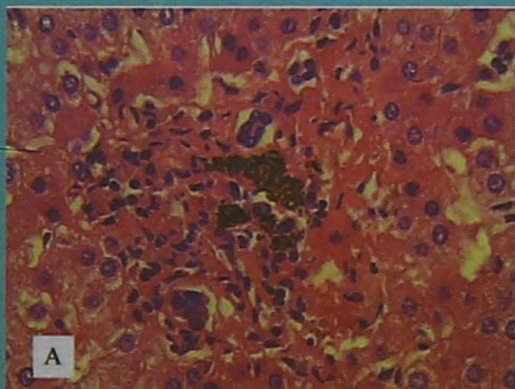


Рис. 2. А - мелкие кристаллы и пигмент в портальном тракте печени. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. ×400.  
Б – тот же препарат в поляризованном свете.

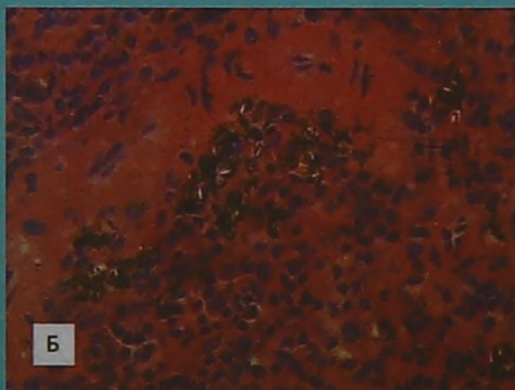
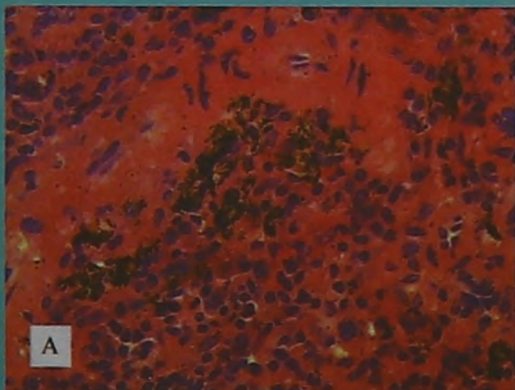


Рис.3. А - мелкие кристаллы и пигмент в зоне фолликула в селезенке. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. ×400.  
Б – тот же препарат в поляризованном свете.