

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 611.81: 619.98

ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

В.А.Цинзерлинг

Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии, Россия
Клиническая инфекционная больница им С.П.Боткина, Санкт-Петербург, Россия
Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

CNS LESIONS UPON HIV INFECTION

V.A.Zinserling

Saint-Petersburg Research Institute of Phtysiopulmonology, Russia
S.P.Botkin Clinal Infectious Hospital, Saint-Petersbur, Russia
Saint-Petersburg University, Russia

© В.А.Цинзерлинг, 2014 г.

Поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции имеют важнейшее клиническое значение, однако многие их аспекты, в том числе характер структурных изменений, остаются недостаточно изученными. В настоящем исследовании проанализированы результаты 122 патологоанатомических вскрытий умерших от ВИЧ-инфекции в 2012 году. Показано, что поражения ЦНС выявлялись прозекторами в 46,2% случаев, отмечены объективные трудности прижизненной диагностики. Дана подробная морфологическая характеристика изменений, обусловленных ВИЧ, микобактериями туберкулёза, токсоплазмами, вирусами герпеса и криптококками. Отмечены вопросы, требующие дальнейшего изучения.
Ключевые слова: ВИЧ, ЦНС, патологическая анатомия, микобактерии туберкулёза, токсоплазмы, вирусы герпеса, криптококки.

Lesions of central nervous system in HIV infection have serious clinical importance, but certain questions, including histopathology, stay not sufficiently described. In the present study were analysed the results of 122 autopsies of deceased from HIV infection in AIDS stage in 2012 in S.P.Botkin clinical infectious hospital. CNS lesions were diagnosed by pathologists in 46,2% of cases, the objective difficulties of diagnostics at life time are evaluated. Detailed morphological characteristics of lesions due to HIV, mycobacteria tuberculosis, toxoplasma, herpes viruses and cryptococci is presented. The questions for further studies are outlined as well.

Key words: HIV, Central nervous system, mycobacteria tuberculosis, toxoplasma, herpes viruses, cryptococcus.

Введение. ВИЧ-инфекция относится к числу наиболее распространенных и опасных вирусных инфекций человека. Среди наиболее актуальных проблем, связанных с этим заболеванием, важнейшее место занимают поражения центральной нервной системы (ЦНС), прежде всего головного мозга. Существенное значение имеет тот факт, что в основе этих поражений могут лежать различные причины:

1) непосредственное поражение мозговой ткани вирусом иммунодефицита человека;

2) связь повреждений головного мозга с цитокинами, вырабатываемыми инфицированными периваскулярными макрофагами;

3) воздействие возбудителей ряда вторичных инфекций;

4) новообразования, прежде всего изолированные В-клеточные лимфомы [1].

Очевидно, что правильная и своевременная расшифровка природы наблюдаемой у многих больных неврологической симптоматики имеет определяющее значение для разработки оптимальной тактики лечения. Несмотря на весьма значительное число исследований, посвященных структурным изменениям при ВИЧ-инфекции на аутопсийном материале, особенно в первые годы изучения этой инфекции, многие вопросы морфогенеза изменений, связанных с самим вирусом, остаются не вполне ясными. В большинстве как отечественных, так и зарубежных исследований морфологические изменения описываются суммарно без учета их этиологии.

Впервые критерии морфологической диагностики поражений, обусловленных ВИЧ, были описаны в ряде работ А.В.Цинзерлинга [2]. Наиболее полные и систематизированные данные по патологической анатомии ВИЧ-инфекции на современном отечественном материале приведены В.А. Цинзерлингом и соавт. [3, 4], а также Ю.Г.Пархоменко с соавт. [5].

По данным многочисленных исследований [1] в настоящее время рассматриваются следующие пути проникновения ВИЧ в ЦНС.

I. Вирус может транспортироваться в ЦНС в составе клеток крови — лимфоцитов и макрофагов. В моноците репликация вируса ограничена, однако, при проникновении в ткань, где происходит созревание моноцита до макрофага, его репликация усиливается. Вновь образованные вирусные частицы вызывают изменения клеток и повреждение ткани. Зараженные ВИЧ моноциты играют роль «троянского коня», транспортируя вирус в ЦНС и обеспечивая его контакт с нейронами и нейроглией.

II. ВИЧ может проникнуть в ЦНС по нервным волокнам. Глиальные клетки инфицируются благодаря их мембранному лизису белком gp120. Проникновение в спинномозговую жидкость растворенного gp120, также, может запустить аутоиммунный процесс против клеток ЦНС.

III. ВИЧ может проникнуть в ЦНС через щели между эндотелиальными клетками капилляров и инфицировать, таким образом, клетки нейроглии.

Не окончательно решен вопрос и о клетках мишенях для ВИЧ. В настоящее время общепризнанна способность этого вируса реплицироваться в периваскулярных макрофагах и клетках микроглии, о чем можно судить по экспрессии антигена p24 при иммуногистохимическом исследовании. По поводу способности ВИЧ находиться и реплицироваться в других клетках ЦНС, данные литературы противоречивы. Показана возможность первичного вирусного (ВИЧ) поражения эндотелия сосудов головного и спинного мозга.

Поражения ЦНС непосредственно ВИЧ полиморфны и обозначаются в литературе преимущественно терминами: ВИЧ-энцефалит, ВИЧ-энцефалопатия, ВИЧ-ассоциированная деменция. В силу тесной взаимосвязи между ними, а также вследствие не до конца изученного нейропатогенеза ВИЧ-инфекции, встречаются разные трактовки вышеречисленных процессов.

Основными клиническими проявлениями ВИЧ-энцефалита являются общемозговые расстройства, при этом очаговые симптомы могут отсутствовать. Патоморфология включает воспалительную периваскулярную инфильтрацию, пролиферацию клеток

сосудистой стенки; диффузную, очаговую пролиферацию олигодендро- и микроглии разной степени выраженности. Весьма характерными считаются ВИЧ-гигантские многоядерные клетки, образовавшиеся из резидентных макрофагов [3].

Понятие «ВИЧ-энцефалопатия» следует рассматривать шире понятия «ВИЧ-деменция», при этом последняя является ее составной частью. ВИЧ-энцефалопатия не имеет стадий, рассматриваются лишь ее ранние и поздние симптомы. Клиническими проявлениями ВИЧ-энцефалопатии являются когнитивно-моторные нарушения различной степени выраженности. Для патоморфологии характерно преимущественное поражение белого вещества при относительной сохранности коры, демиелинизация и губчатая трансформация белого и серого вещества, сходная с описываемой при медленных нейроинфекциях [3].

При ВИЧ-деменции клинически отмечается одновременное расстройство нескольких когнитивных функций — памяти, внимания, речи, праксиса, гнозиса, мышления. Микроскопически характерна диффузная бледность белого вещества; инфильтрация представлена, наряду с многоядерными клетками, макрофагами, лимфоцитами, лейкоцитами. Имеется выраженный реактивный глиоз с гибелью крупных нейронов. Механизмы развития таких поражений остаются не вполне ясными.

Необходимо отметить, что ВИЧ, также как и многие другие вирусы, способен вызывать хронический инфекционный процесс в ЦНС, что может быть объяснено как свойствами возбудителя, так и иммунологическими особенностями мозга.

Патоморфологические изменения нервной системы выявляются по данным разных авторов в 10–90% вскрытий. Представляется, что столь большой разброс связан с разными критериями, используемыми для оценки наличия поражений ЦНС.

Одновременная циркуляция штаммов вируса с генетическими различиями, изменчивость вирулентности ВИЧ могут повлиять на течение и исходы ВИЧ-ассоциированных заболеваний ЦНС.

По представлениям автора характерные изменения в ткани головного мозга присутствуют у подавляющего большинства умерших, даже на ранних сроках заболевания. Мы практически не наблюдали гигантоклеточного метаморфоза периваскулярных макрофагов. В подавляющем большинстве наблюдений поражения головного мозга имеют смешанную природу, но расшифровать их удается не всегда [3].

Были специально изучены поражения головного мозга, обусловленные криптококками на фоне ВИЧ-инфекции. По данным А.М.Константиновой [5] преобладающими морфологическими изменениями при

криптококкозе у умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа являются проявления альтерации с минимально выраженной клеточной реакцией (в ткани головного мозга криптококки вызывают образование микроист). Реже воспаление носит гранулематозный характер. Установлена взаимосвязь вирулентности штаммов с характером структурных изменений при криптококкозе, скоростью диссеминации возбудителя и наступлением летального исхода. При ВИЧ-инфекции и экспериментальном криптококкозе слабо вирулентные штаммы вызывают генерализацию инфекции на более поздних сроках по сравнению с сильно вирулентными. Применение противогрибковых и антиретровирусных препаратов при криптококкозе у ВИЧ-инфицированных лиц сопровождается изменением размера криптококков (толщины капсулы и диаметра клетки), но не влияет на их форму:

— у умерших, не получавших при жизни антимикотической и противовирусной терапии, размер криптококков в ткани легких достоверно больше, чем в мозговых оболочках;

— у получавших противогрибковую терапию размер клеток микроицетов в мозговых оболочках больше, чем в отсутствии терапии, а в легких, напротив, меньше;

— у умерших, получавших ВААРТ и противогрибковые препараты, толщина капсулы возбудителя в мозговых оболочках была значительно больше, чем у получавших только антимикотики, а диаметр клетки — меньше.

Целью исследования явилась характеристика поражений головного мозга у умерших от ВИЧ-инфекции на аутопсийном материале в условиях полноценной прижизненной и посмертной диагностики.

Материалы и методы исследования. В настоящей работе проанализированы 122 летальных исхода (71 мужчина и 51 женщина) при ВИЧ-инфекции, произошедшие в КИБ им С.П.Боткина в 2012 г. и подвергшихся патологоанатомическому вскрытию. Возраст умерших колебался от 20 до 63 лет, но основная часть больных (101 чел. — 82,8%) умерли в возрасте до 40 лет. В подавляющем большинстве наблюдений в медицинской документации имелись указания на наркоманию, алкоголизм, социальную дезадаптацию, высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) либо не проводилась, либо прерывалась пациентами.

Длительность ВИЧ-инфекции колебалась от нескольких месяцев до 12 лет. В 21 случае заболевание было выявлено при последней госпитализации, либо непосредственно перед ней. Прогрессирование заболевания на фоне ВААРТ, которая проводилась не менее месяца, было отмечено лишь у 9 умерших. Вскрытия производились с детальным гистологичес-

ким, вирусологическим и бактериологическим исследованиями.

Результаты исследования и их обсуждение.

В клинических диагнозах различные варианты поражений ЦНС фигурировали в 81 наблюдении. Чаще всего это были энцефалопатии смешанной природы, все остальные варианты клинических диагнозов чаще всего были альтернативные и со знаком вопроса.

В патологоанатомический диагноз поражения ЦНС были вынесены прозекторами в 52 (46,2%) наблюдениях. Следует отметить, что в этот период времени отсутствовала возможность выявлять поражения, вызванные хламидиями, которые по результатам нашего выборочного исследования являются нередкими [3]. Кроме того, не учитывались умеренно и слабо выраженные поражения, обусловленные непосредственно ВИЧ.

Среди диагностированных поражений наиболее часто выявлялись туберкулёзные поражения (4 базальных менингита, 4 энцефалита и 8 менингоэнцефалитов). Следует отметить, что всего по патологоанатомическим данным признаки различных клинко-морфологических вариантов туберкулеза были представлены в 63 наблюдениях (т.е. у 51,6% умерших больных с ВИЧ-инфекцией).

Следует отметить целый ряд особенностей туберкулеза у подавляющего большинства больных этой категории:

- 1) крайне быстрое прогрессирование патологического процесса;
- 2) резкое преобладание альтеративного компонента воспаления над продуктивным;
- 3) слабая выраженность гигантоклеточной трансформации в эпителиоидно-клеточных гранулемах;
- 4) распространение туберкулезного процесса всеми известными путями (часто — с сочетанием разных механизмов распространения у одного больного);
- 5) обильное бактериовыделение, осуществляемое самыми разными путями.

Туберкулез может, как предшествовать, так и вновь развиваться уже на фоне ВИЧ-инфекции. В исследовании наблюдалось поражение всех групп периферических и висцеральных лимфатических узлов — средостения, брюшной полости, шеи и других. Они лежали в виде крупных пакетов, состоящих из многих узлов. При этом отмечались и признаки генерализации туберкулёза с вовлечением почек, селезенки, печени и других органов. Обращает на себя внимание, что внелегочные поражения прижизненно практически не диагностируются. Довольно часто (до половины случаев) отмечается пораже-

ние кишечника в виде язвенного илеоколита. Клиническая диагностика туберкулеза, даже в условиях наблюдения пациентов высококвалифицированными фтизиатрами, объективно затруднена и во многом базируется на предположениях.

При исследовании мазков и срезов, окрашенных по методу Циля-Нельсена, обычно выявляется значительное количество кислотоустойчивых палочек. Необходимо также помнить о вероятности развития морфологически очень сходных с туберкулёзом поражений, обусловленных атипичными микобактериями, например, *M. avium/intracellulare*, которые в анализируемый период были диагностированы у одного умершего.

В проанализированном материале туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции привел к поражению ЦНС в 25,4% наблюдений.

В 10 наблюдениях были диагностированы токсоплазменные энцефалиты, заметно участвовавшие в последнее время. Возбудителем этого заболевания является облигатный внутриклеточный паразит *Toxoplasma gondii*. При ВИЧ-инфекции для токсоплазмоза наиболее характерны поражения головного мозга. При остром течении процесса, как в нервных клетках, так и внеклеточно при PAS реакции или с помощью иммуногистохимической реакции обнаруживаются токсоплазмы. Возникают некротические изменения при слабо выраженной экссудативной, преимущественно микроглиальной реакции. В кровеносных сосудах отмечается стаз, набухание эндотелия, разрастание клеток адвентиции и нередко тромбоз. При этом возможен вторичный очаговый асептический колликовационный некроз. Очаги некроза могут быть одиночными и множественными, располагаясь в коре больших полушарий и в субэпендимарной зоне боковых желудочков, как в сером, так и белом веществе. В дальнейшем некротизированная ткань рассасывается с образованием кист. В полостях находится спинномозговая жидкость, а на их стенках обнаруживаются макрофаги, содержащие в цитоплазме продукты распада мозговой ткани. Участки некроза отграничены глиальным валом. Весьма характерным для токсоплазмоза является закономерно определяемый в зоне поражения кальциноз, который может быть как пылевидным, так и довольно массивным.

Кроме головного мозга при токсоплазмозе могут поражаться также лимфатические узлы, печень и другие органы, но на нашем материале они были исключительно редки.

В 6 наблюдениях были диагностированы криптококковые менингоэнцефалиты, а в 4 случаях — на фоне генерализованного криптококкоза, при этом в одном наблюдении были одновременно выявлены

и поражения, обусловленные вирусом герпеса. Характер выявленных изменений соответствовал нашим ранее опубликованным данным [3].

ВИЧ-энцефалит в качестве ведущей (или одной из ведущих) причин смерти был выявлен в 4 наблюдениях. Наиболее выраженные морфологические изменения в наших наблюдениях этого и предшествующих лет, связанные с ВИЧ, локализовались в белом веществе, в том числе перивентрикулярно и в оболочках мозга. Отмечается увеличение степени неспецифических изменений (отек мозговых оболочек, коры, эпендимы желудочков, губчатая трансформация белого и серого вещества; сателлитоз, нейронофагия) параллельно нарастанию тяжести заболевания.

В изученных случаях, были также весьма характерны вирус-индуцированные васкулиты головного мозга, наиболее часто определявшиеся в оболочках и сосудистых сплетениях желудочков (рис. 1).

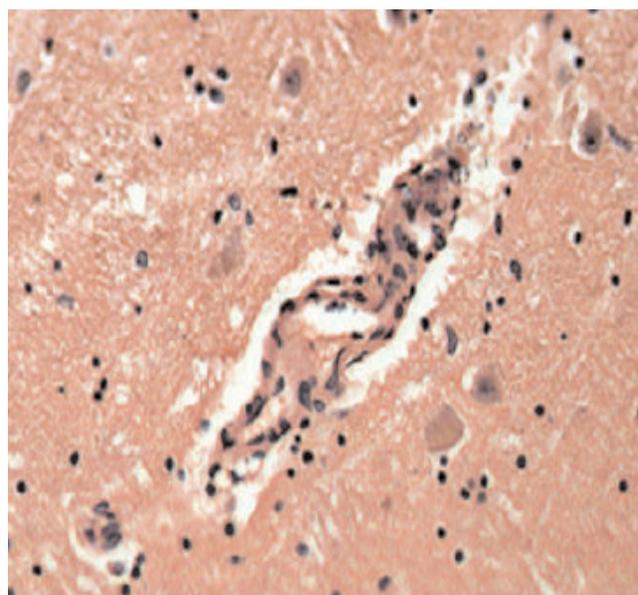


Рис. 1. Васкулит сосудов головного мозга при ВИЧ-инфекции. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

В большинстве наблюдений имелись сосуды с частично слущенным эндотелием, периваскулярным отеком, наличием «ВИЧевских» клеток (рис. 2).

Типичные по литературным данным многоядерные гигантские клетки на нашем материале не определялись. Тяжесть поражения эндотелия сосудов в большинстве случаев коррелировала со степенью ВИЧ-энцефалопатии, что подтверждают имеющиеся в литературе данные о прямом поражении эндотелиоцитов ВИЧ.

В отдельных наблюдениях поражение головного мозга, обусловленное непосредственным воздействием ВИЧ, было подтверждено при иммуногисто-

химическом (ИГХ) исследовании с выявлением вирус-специфичного антигена р24 (рис. 3).

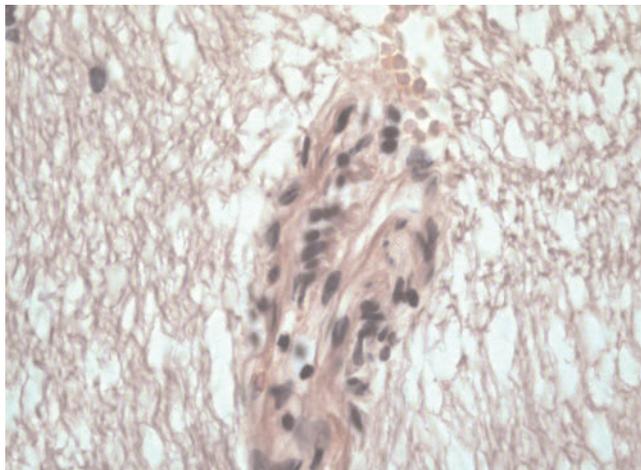


Рис. 2. Очаговый ВИЧ-энцефалит. Видна характерная для ВИЧ трансформация периваскулярных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 800$.

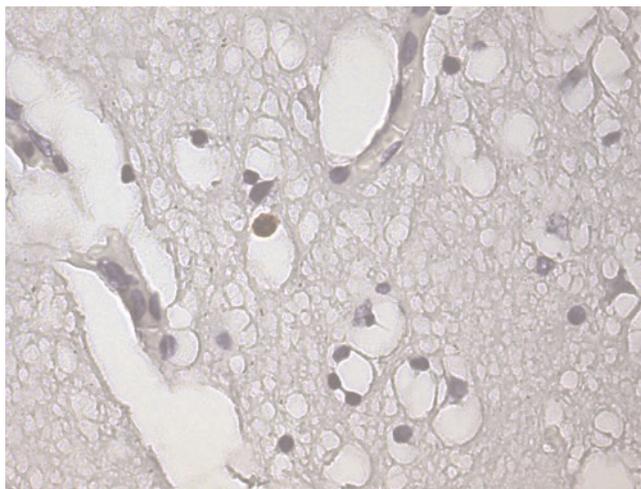


Рис. 3. Антиген р24 в периваскулярно расположенной глияльной клетке. Иммуногистохимическая реакция. $\times 600$.

Некротические энцефалиты герпетической и вероятно герпетической этиологии наблюдались в 7 случаях. У умерших от ВИЧ-инфекции людей, у которых в разных отделах головного мозга были доку-

ментированы различные сочетания процессов, обусловленных вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов, характер структурных изменений, которые можно было бы связать с этими возбудителями, был сходным. Он заключался в весьма умеренно выраженном гиперхроматозе отдельных ядер нервных и глиальных клеток.

Менингоэнцефалиты неуточненной этиологии, по морфологической картине не укладывающиеся в вышеперечисленные наблюдения, были обнаружены в 6 случаях; эмболические бактериальные поражения (при эндокардитах) — у 2 умерших ВИЧ-инфицированных больных.

Следует отметить, что в 2012 году ни в одном из наблюдений не выявлялись первичные лимфомы и цитомегалические поражения головного мозга, которые ранее были нередкими патологическими процессами.

Заключение. Поражения ЦНС как клинически, так и морфологически выявляются у большинства умерших от ВИЧ инфекции и имеют важное танатологическое значение. Возможности их прижизненной верификации в реальной практике ограничены. Посмертная диагностика поражений ЦНС при ВИЧ инфекции требует специальной подготовки патологоанатомов, широкое взятие материала для гистологического исследования из различных отделов головного мозга и использование иммуногистохимических сывороток.

Многие аспекты, связанные с этиологией, частотой возникновения, пато- и морфогенезом поражений ЦНС при ВИЧ инфекции, нуждаются в дальнейшем изучении. Среди наиболее актуальных вопросов следует указать на необходимость расшифровки механизмов спонгиозной трансформации белого вещества, уточнение природы поражения сосудов, установление частоты и морфологических особенностей поражений, обусловленных вирусами Эпштейна-Барр и другими из группы герпеса, а также хламидиями. Не исключена роль и других микроорганизмов, возможности диагностики которых отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Нейронауки* и ВИЧ-инфекция: Медицинский тематический архив / Под ред. Н.А.Белякова, Т.Н.Трофимовой, В.В. Рассохина. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2013. — № 5. — 306 с.
2. Цинзерлинг А.В., Аброян Н.А., Комарова Д.В., Быков В.Л. О некоторых критериях морфологической диагностики СПИДа на секционном материале // *Арх. патологии.* — 1990. — № 11. — С. 131–135.
3. Цинзерлинг В.А., Комарова Д.В., Рахманова А.Г., Яковлев А.А. Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфоз ВИЧ-инфекции // *Архив патологии.* — 2010. — № 2. — С. 26–30.
4. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: руководство для врачей. — 2-е изд. испр., доп. — СПб. Элби-СПб., 2011, 583 с.

5. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Тишкевич О.А. Патология легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // Арх. патологии.— 2008.— № 6.— с. 44–48.
6. Вайншенкер Ю.И., Изченко И.М., Нуралова И.В., Цинзерлинг И.В., Цинзерлинг В.А., Созина А.В., Куляшова Л.Б., Березина Л.А., Нарвская О.В. Хроническая хламидийная инфекция как причина демиелинизации и васкулита центральной нервной системы: некоторые аспекты // Вестник СПб Университета.— СПб.: Медицина, 2009.— Серия 11, № 1.— С. 91–98.

Статья поступила в редакцию: 22.11.2013 г.

Сведения об авторе:

Цинзерлинг Всеволод Александрович — профессор заведующий лабораторией патоморфологии СПб НИИ Фтизиопульмонологии, профессор медицинского факультета Санкт-Петербургского университета, врач-консультант центра инфекционной патологии на базе ПАО Клинической инфекционной больницы им. С.П.Боткина, e-mail: zinserling@yandex.ru.

Уважаемые коллеги

Издательством «Балтийский медицинский образовательный центр» в серии «Медицинский тематический архив» выпущен сборник «**Экономические и клинические вопросы ВИЧ-инфекции**» Под ред. Н.А.Белякова, Н.Г.Захаровой и Н.В.Сизовой.

МЕДИЦИНСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ АРХИВ

Экономические и клинические вопросы ВИЧ-инфекции

Под редакцией:
Н.А.Белякова, Н.Г.Захаровой и Н.В.Сизовой



№6
2014

Санкт-Петербург

Ежегодное нарастание числа ВИЧ-инфицированных больных в продвинутых стадиях ВИЧ, которые сопровождаются развитием оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний, приводит к увеличению объема закупок диагностических тестсистем и лекарственных препаратов для лечения. Потребность применения более эффективных и безопасных лекарственных средств нового поколения при смене схемы ВААРТ неизбежно ведет к необходимости увеличения финансовых затрат. Представлены материалы по изучению клинической и фармакоэкономической целесообразности применения ВААРТ с заменой схем терапии с учетом побочных реакций, развития резистентности ВИЧ. Проведена оценка затрат при лабораторном тестировании резистентности ВИЧ. Рассмотрены вопросы индивидуального подхода к лечению, в том числе критерии начала ВААРТ. Представлен ABC/VEN анализ по материалам Центра СПИД. Использование фармакоэкономического обоснования терапии больных ВИЧ-инфекцией позволяет повысить эффективность оказания медицинской помощи, улучшить качество жизни этих больных, оптимизировать материальные затраты на лечение и обследование.

Книга предназначена для врачей различных специальностей, занимающихся проблемами ВИЧ/СПИДа.

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:

ОБЪЕДИНЕННЫЙ КАТАЛОГ «ПРЕССА РОССИИ» — 42178
КАТАЛОГЕ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ» — 57990