



ВИЧ-инфекция вызывает в организме человека возникновение хронически, реже остро протекающего заболевания с преимущественным поражением клеток крови и органов иммуногенеза, заключительным этапом которого является тотальное угнетение иммунной системы и развитие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа).

Этиология, эпидемиология, патогенез.

Этиология. Возбудителем является Т-лимфоцитарный (лимфотропный) вирус иммунодефицита человека - ВИЧ (HTLV-III или HIV). Несмотря на то, что у некоторых животных, в частности у отдельных видов обезьян, выявлено аналогичное заболевание, считается, что эти вирусы не вызывают заболевание у людей. ВИЧ впервые выделили в 1983 г. независимо друг от друга Л.Монтанье (Франция) и Р.Галло (США). Вирус принадлежит к семейству Т-лимфотропных ретровирусов и назван в 1986 г. вирусом иммунодефицита человека или ВИЧ. В последнее время этот вирус стали обозначать ВИЧ-1, так как был выявлен другой вирус - ВИЧ-2 (вирус "африканского СПИДа"), который чаще обнаруживается у аборигенов Западной Африки. Кроме того, имеется ВИЧ -3, выявляемый в Японии. Обнаружено много различных штаммов вируса, благодаря его феноменальной склонности к мутациям. Диаметр вирусных частиц 100-150 мкм. Нуклеоид содержит две молекулы РНК (геном вируса) и обратную транскриптазу. Капсид содержит два гликопротеида - 41 и 120, причем последний обеспечивает специфическое связывание вируса с клетками, несущими на своей поверхности антиген CD4. Такими клетками являются:

- Т-CD4+-лимфоциты (хелперы) циркулирующие в крови и входящие в состав лимфоидных фолликулов;
- В-лимфоциты (те, которые имеют рецептор CD4+);
- моноциты и макрофаги;
- дендритические клетки;
- микроглия;
- эндотелиоциты.

ВИЧ нестоек во внешней среде и гибнет при температуре 56°С в течение 30 мин, при 70-80° - в течение 10 мин, быстро инактивируется этиловым спиртом, ацетоном, эфиром, 1% раствором глутаральдегида и др., но относительно устойчив к действию ионизирующей радиации и ультрафиолетовому облучению.

Эпидемиология. Первые три случая СПИДа среди молодых наркоманов с необычно

тяжелыми клиническими проявлениями деструктивной пневмонии были выявлены в США в 1979 г. Вероятно, ВИЧ существовал и раньше, поскольку анализ законсервированных проб крови, собранных в Африке в 1959 г. от 818 человек, установил, что у 21 из них обнаружены признаки присутствия в организме вируса иммунодефицита человека. В настоящее время распространение ВИЧ-ассоциированного СПИДа носит характер пандемии. Большая часть больных выявлена в США, странах Западной Европы, Африке. В Центральной Африке создается катастрофическое положение, так как в отдельных ее регионах инфицировано до 60% взрослого населения. Примерно через каждые 8-10 мес. число больных СПИДом удваивается, из них половина умирает в течение 5 лет. По данным ВОЗ, ежедневно около 8500 человек заражаются ВИЧ (3/4 при гетеросексуальных контактах). Около 1000 из них - дети младше 5 лет. Почти все остальные - это молодые люди в расцвете сил. Более половины зараженных - молодежь в возрасте до 25 лет. Возрастает количество женщин, составляющих 42% всех ВИЧ-инфицированных. С начала эпидемии почти у 8 миллионов человек, включая 1,5 миллиона детей младше 15 лет, развился СПИД и почти 6 миллионов умерло. Около 9 миллионов детей младше 15 лет потеряли своих матерей из-за СПИДа. Нельзя не согласиться с Л.Монтанье, который утверждает, что <человечество еще никогда не имело дело с таким страшным заболеванием. Правда состоит в том, что речь идет не об эпидемии, а о пандемии, которая в ближайшие 20-30 лет может уничтожить 30% населения земного шара>.

Источником заражения является больной человек и вирусоноситель. Наибольшая концентрация вируса обнаруживается в крови, сперме, спинномозговой жидкости, в меньших количествах вирус выявляется в слезах, в слюне, цервикальном и вагинальном секретах больных. В настоящее время доказаны 3 пути инфицирования:

- половой (при гомо- и гетеросексуальных контактах);
- посредством парентерального введения вируса с препаратами крови или при использовании инфицированных инструментов;
- от матери ребенку - трансплацентарный или с молоком.

Риск заражения при гомосексуальных связях составляет 1:10, при гетеросексуальных - 1:100, 1:1000. Высокая вероятность инфицирования при гомосексуальных контактах объясняется большой травматизацией слизистой при анальном и орогенитальном сексе, а также доказанным фактом проникновения ВИЧ через неповрежденную слизистую прямой кишки, эпителиальные клетки которой имеют на своей поверхности многочисленные CD4-рецепторы. Вероятность передачи при однократном половом контакте невелика от 1:100 (1%) до 1:1000 (0,01%). Вместе с тем, известны случаи, когда единственного полового акта было достаточно для заражения. Однако, описано много случаев, когда постоянный партнер (муж или жена) больного оставались без признаков инфекции, несмотря на длительные половые контакты с вирусоносителем. Передача ВИЧ от матери ребенку (плоду) может происходить трансплацентарно, в родах и в постнатальном периоде. Вероятность заражения плода (новорожденного) от инфицированной матери составляет от 10 до 70% (в среднем 20-40%). Искусственный механизм заражения осуществляется через зараженную кровь и ее компоненты, донорские органы, ткани, сперму. Инфицирование при этом может произойти:

- при переливании крови и ее компонентов, препаратов, изготовленных из крови инфицированного или больного,
- при использовании недостаточно обеззараженных игл или шприцев при парентеральном, чаще внутривенном, введении медикаментов (особенно при введении наркотиков),
- при случайном уколе иглой во время или после медицинских манипуляций или попадания крови инфицированного на микротравмы у медицинских работников,
- при использовании нестерильного медицинского инструментария. Вероятность заражения реципиента после однократного переливания инфицированной крови составляет более 90%. При однократном контакте через общие инструменты для инъекции, содержащих кровь инфицированного (шприцы, иглы) вероятность передачи ВИЧ выше, чем при однократном половом акте и составляет 1:100 (1%) до 1:200 (0,5%). Наиболее низкая вероятность инфицирования при случайных уколах иглой - около 0,3%, т.е. менее чем 1:300.

По данным Американского центра по контролю за заболеваемостью, риск заражения медицинских работников при уколе инфицированной иглой или порезе составляет 4,7:1000, заражение через поврежденную кожу или слизистые не зарегистрировано ни в одном случае из 103 наблюдений.

Патогенез. У взрослых индивидуумов ВИЧ попадает в кровь либо парентерально при инъекциях, либо при половом контакте через поврежденные слизистые оболочки половых путей. Обладая тропизмом к CD4+ рецепторам, вирус прикрепляется к эпитопам клеточной мембраны, чаще всего Т-лимфоцитов - хелперов. Затем он проникает внутрь, где встраивается в генетический аппарат клетки. С помощью обратной транскриптазы, используя хромосомную ДНК клетки-мишени, вирус кодирует продукцию себе подобных частиц до тех пор, пока клетка не погибнет. После гибели клетки, вирус заселяет новые клетки, имеющие CD4+ рецепторы. В CD4+ лимфоцитах-хелперах ВИЧ может находиться в латентном состоянии неопределенно долго. Поведение ВИЧ в организме хозяина зависит от типа инфицированной клетки, уровня ее метаболизма, состояния иммунной системы.

ВИЧ в органах больных практически обнаруживается очень редко. Обычно в лимфоидной системе (в цитоплазме лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов и гигантских многоядерных клеток, напоминающих коревые клетки) при электронной микроскопии могут быть выявлены своеобразные тубулярные и тубулоретикулярные включения в виде сети цилиндрических или изогнутых трубочек. Кроме того, в инфицированных клетках обнаруживаются кольцевидные образования, везикулярные розетки и мультивезикулярные тельца. Механизм гибели Т-лимфоцитов - хелперов нельзя сводить только к цитопатическому действию вируса. Экспрессируемые на поверхности инфицированных клеток вирусные антигены стимулируют иммунный ответ в виде продукции анти-ВИЧ-антител и цитотоксических лимфоцитов, которые обуславливают цитолиз как поврежденных, так и неповрежденных Т-лимфоцитов - хелперов. Кроме того, CD4-лимфоциты теряют способность распознавать антиген. Одним из важных клинических признаков проявления заболевания является развитие прогрессирующей лимфопении, главным образом, за счет Т-хелперов. И, что особенно

важно, снижается отношение CD4+/ CD8+ (хелперно-супрессорное отношение), которое при развитии синдрома приобретенного иммунодефицита всегда меньше 1, достигая в тяжелых случаях 0,5 (в норме это соотношение равно 1,8-1,9). Количественные и качественные изменения Т-лимфоцитов, а также повреждение макрофагов сопровождаются на начальном этапе болезни преимущественным повреждением клеточного и в меньшей степени - гуморального иммунитета. Повреждение клеточного иммунитета при ВИЧ-инфекции проявляется резким снижением, а в финале заболевания полной утратой реакций гиперчувствительности замедленного типа на различные антигены. Повреждение гуморального иммунитета сопровождается неспецифической поликлональной активацией В-клеток, сопровождающейся повышением уровня иммуноглобулинов в крови. Однако способность формировать гуморальный ответ снижается по мере прогрессирования заболевания. Заболевание при ВИЧ инфицировании развивается длительное время. Среди периодов ВИЧ-инфекции различают:

- инкубационный (асимптомное носительство);
- лимфаденопатического синдрома (ЛАС) или персистирующей генерализованной лимфаденопатии;
- синдрома, ассоциированного со СПИДом (пре-СПИД), или СПИД-ассоциированного комплекса (САС);
- синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Период инкубации может длиться от 6 недель до 12 лет и более. В большинстве случаев в инкубационный период симптомов заболевания не выявляется. В этот период можно установить сам факт инфицирования при определении в крови антигена или анти-ВИЧ-антител. Многие факторы могут спровоцировать резко выраженную репликацию ВИЧ, что ведет к массовой гибели клеток и появлению клинической симптоматики.

Примерно в 20% случаев наблюдаются острые проявления первичного инфицирования ВИЧ, развивающиеся спустя 3-6 недель с момента заражения. Его клиническими и морфологическими признаками являются высокая и длительная лихорадка (38-39°С) с поражением лимфатических узлов или выступающая на первый план шейная лимфаденопатия, сопровождающаяся кожной сыпью и более или менее выраженным синдромом мононуклеоза, являющегося обычным проявлением острого вирусного поражения. Частота различных клинических и морфологических признаков острых проявлений первичного инфицирования ВИЧ неодинакова и составляет в среднем:

- лихорадка - 92%;
- миалгия - 83%;
- полиаденопатия - 75%;
- спленомегалия - 75%;
- уртикарии - 50%;

- пальмо-плантарное шелушение - 15%;
- синдром мононуклеоза и плазмоцитоза в формуле крови - 70%;
- печеночный цитолиз - 20%.

Необходимо подчеркнуть, что серологические изменения могут быть зарегистрированы только на 17-43 день после появления первых клинико-морфологических признаков.

Период персистирующей генерализованной лимфоаденопатии характеризуется стойким, в течение нескольких месяцев, увеличением различных групп лимфатических узлов. В основе лимфоаденопатии лежит неспецифическая гиперреактивность В-клеток, проявляющаяся фолликулярной гиперплазией лимфатических узлов (увеличение лимфоидных фолликулов и их светлых центров). Длительность стадии - 3-5 лет.

СПИД-ассоциированный комплекс, или преСПИД развивается на фоне умеренного иммунодефицита и характеризуется снижением массы тела до 20%, развитием лихорадки, диареи, прогрессирующей полилимфоаденопатии, повторных острых вирусных респираторных инфекций, например, опоясывающего лишая. Этот период длится несколько лет.

Период синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) сопровождается резкой потерей массы тела, вплоть до кахексии, развитием деменции. В финале развивается резкое угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что проявляется в клинике развитием оппортунистических инфекций (вирусных, бактериальных, грибковых) и злокачественных опухолей (злокачественных В-клеточных лимфом и саркомы Капоши).

Повреждения, наблюдаемые при инфицировании вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), очень полиморфны, имеют разнообразную локализацию и природу. Тем не менее, они могут быть классифицированы следующим образом:

- поражения лимфоузлов;
- повреждения, обусловленные оппортунистическими инфекциями;
- развитие злокачественных опухолей.

Изменения в лимфоузлах выражаются множественными, часто симметричными аденопатиями, наиболее часто локализующимися в шейной, подмышечной и подчелюстной областях. Особенно типичной является персистирующая генерализованная лимфоаденопатия, причем существующая более трех месяцев. Среди структурных проявлений самого заболевания (ВИЧ-инфекции) наиболее характерны изменения, сходные с выявляемыми при других генерализованных РНК-вирусных инфекциях, однако с преимущественным поражением лимфоидной системы. Гистологические изменения лимфоузлов схематично развиваются в три стадии:

- вначале возникает преимущественно фолликулярная гиперплазия в кортикальных и медуллярных зонах лимфатических узлов с многочисленными крупными фолликулами, которые содержат объемные светлые центры, состоящие, в основном, из крупных клеток

с высокой пролиферативной активностью, с фигурами митоза, и макрофагов. Периферический лимфоцитарный венчик очень узкий или вообще отсутствует в большей части фолликулов, либо сохранен лишь в части ободка. Это сопровождается инфильтрацией герминативных центров малыми лимфоцитами и внутрифолликулярными геморрагиями. Характерно усиление фагоцитоза эритроцитов. Паракортикальные зоны у взрослых людей могут быть гиперплазированы, у детей чаще содержат обычное число клеток с преобладанием среди них малых лимфоцитов. Среди клеток выявляются диффузно расположенные иммунобласты со значительной митотической активностью. Медуллярные тяжи определяются с трудом. Краевые и промежуточные синусы увеличиваются в размерах, в них выявляются отдельные нейтрофильные полиморфноядерные лейкоциты и закономерно появляются крупные одноядерные клетки - макрофаги и слущенные клетки эндотелия. Эти клетки имеют округлое или изредка дольчатое ядро и широкую светлую цитоплазму. Появляются также многоядерные клетки, напоминающие аналогичные клетки при кори. Паракортикальные зоны представлены Т-лимфоцитами. В этих областях также часто обнаруживаются Т-иммунобласты и происходит гиперплазия ретикулярных клеток. При иммуноцитохимическом исследовании выявляется выраженная гиперплазия и гипертрофия ретикулярных клеток фолликулов и выраженная активация В-клеток. В периферической зоне, кроме них, присутствуют Т-лимфоциты. В дальнейшем наблюдается фрагментация фолликулов. Периферические зоны неровны и местами отсутствуют, из-за чего часть герминативных центров имеет зубчатые границы. Они содержат значительное число малых лимфоцитов, а также иммунобластов и макрофагов. Чаще всего фолликулярная гиперплазия сочетается с более или менее значительной гиперплазией межфолликулярных зон, с наличием в них многочисленных посткапиллярных венул. Типична пролиферация клеток эндотелия, особенно венул, в которых выявляются фигуры митоза. Кроме того, имеются расширенные синусы и многочисленные плазмциты на границе медуллярной и периферической зон.

- диффузная гиперплазия типа ангиоиммунобластной лимфаденопатии является вторым этапом эволюции предыдущей формы. Для этой стадии типично стирание обычной структуры лимфоузла. Лимфоузел, который содержит либо очень мало фолликулов, либо лишен их вовсе, и представлен множеством сосудов, а его клеточный состав полиморфен за счет наличия малых круглых или неправильной формы лимфоцитов, плазмцитов, иммунобластов, интердигитирующих клеток, эозинофилов и тканевых базофилов. Фолликулы мелкие, атрофичные. Нередко отмечается гиалиноз центров фолликулов. Проллиферативная активность клеток в сохранившихся герминативных центрах низкая, периферические зоны утрачены, типична деструкция дендритных клеток.

- стадия лимфоидного истощения развивается на поздних этапах развития. На последней стадии лимфоузел состоит из одной стромы; отмечается резкое расширение синусов, переполненных крупными одноядерными клетками, нередко с фагоцитированными эритроцитами. Лимфоузлы становятся маленькими, склерозированы, со значительным уменьшением числа лимфоидных элементов и сохранением лишь некоторых плазмцитов и иммунобластов. Подобные лимфоузлы

содержат большое количество макрофагов с явлениями фагоцитоза. По мере развития заболевания сходные изменения выявляются в селезенке и тимусе, а также в лимфоидном аппарате кишки, в том числе червеобразного отростка. Происходит постепенная атрофия лимфоидной ткани этих органов, отчетливо определяемая уже макроскопически.

Помимо описанных повреждений, в лимфоузлах могут выявляться изменения, соответствующие оппортунистическим инфекционным заболеваниям или опухолям, особенно типа саркомы Капоши или лимфомы.

Повреждения, связанные с оппортунистическими инфекциями, имеют самую различную локализацию и природу: бактериальную, грибковую, паразитарную или вирусную.

Оппортунистическими называют инфекции, вызываемые условнопатогенными (маловирулентными) возбудителями, заражение которыми у здорового человека не сопровождается патологическими изменениями. Такими возбудителями инфекции являются:

- простейшие (пневмоцисты, токсоплазмы, криптоспоридии);
- грибы (рода *Candida*, криптококки);
- вирусы (цитомегаловирусы, герпетические вирусы, некоторые вирусы медленных инфекций);
- бактерии (*Mycobacterium avium intracellulare*, легионелла, сальмонелла).

Для оппортунистических инфекций при СПИДе характерно тяжелое рецидивирующее течение, часто с генерализацией процесса и устойчивостью к проводимой терапии.

Легкие при ВИЧ ассоциированном СПИДе поражаются чаще всего (до 80% больных). В легких может быть обнаружена гиперплазия альвеолоцитов с последующим их слипчиванием, что напоминает умеренно выраженную десквамативную пневмонию при других РНК-вирусных инфекциях. Легочные поражения, часто встречающиеся при СПИДе, могут быть его начальными клиническими проявлениями. При этом речь может идти о диффузных поражениях по типу интерстициальной пневмопатии, множественных или единичных легочных очагах. Наиболее часто пневмонии, вызванные *Pneumocystis carinii*, сопровождаются поражением обоих легких по типу интерстициальной пневмонии с наличием внутриальвеолярных паразитов, хорошо выявляемых импрегнацией серебром по Гроккоту. Диагноз *in vivo* основан на выявлении паразитов в содержимом альвеолярного лаважа. Легочная патология, обусловленная инфицированием цитомегаловирусом, часто сочетающаяся с инфицированием пневмоцистами, также проявляется в виде интерстициальной пневмопатии. Диагноз подтверждает выявление внутриклеточных цитомегаловирусных включений в содержимом альвеолярного лаважа. Другие легочные поражения наблюдаются реже, к ним относятся гистоплазмоз, криптококкоз, кандидоз, паразитарные поражения (токсоплазмоз), банальные бактериальные или микобактериальные инфекции.

Центральная нервная система при ВИЧ-инфекции стоит на втором месте по частоте поражения, которое выражается в виде самых разнообразных неврологических проявлений. Речь может идти об энцефалопатиях, причиной которых часто является

цитомегаловирус, реже - вирус герпеса или микобактерии. Развивается ВИЧ-ассоциированный подострый энцефаломиелит. Изменения развиваются преимущественно в белом веществе и в подкорковых структурах, включая базальные ганглии и семиовальные центры. При микроскопическом исследовании находят микроглиальные узелки, многоядерные симпласты, в которых удается обнаружить частицы ВИЧ. Такие микроглиальные узелки могут быть найдены также в мозговом стволе, мозжечке, спинном мозге и реже в коре головного мозга. Считается патогномичным образование многоядерных клеток типа симпластов, которые могут располагаться изолированно или в комбинации с микроглиальными узелками. Кроме того, может иметь место прогрессирующий мультифокальный лейкоэнцефалит, фокальные мозговые поражения, в особенности связанные с токсоплазмозом и проявляющиеся в виде множественных или единичных абсцессов. Часто также наблюдается повреждение мозговых оболочек в виде вялотекущего негнойного лептоменингита, возбудителем которого чаще всего является *Cryptococcus neoformans*. Диагноз подтверждается выявлением паразитов в спинномозговой жидкости. Характерна вакуолизация белого вещества (спонгиоз). Особенно часта, но неспецифична, вакуолярная миелопатия с поражением боковых и задних столбов спинного мозга. Белое вещество выглядит в этом случае дырчатым. Изменения ЦНС могут быть первым симптомом быстро прогрессирующей и закончившейся летально ВИЧ-инфекции.

Повреждения пищеварительного тракта представляют третью локализацию оппортунистических инфекций. Чаще всего встречается кандидозный эзофагит. На уровне тонкой и толстой кишок могут наблюдаться другие оппортунистические инфекции, проявляющиеся обычно диарреей. Здесь речь может идти о криптоспориidioзе или о вирусных поражениях типа герпеса и ЦМВ или сальмонеллезах. Диагноз криптоспориidioза и вирусных поражений обычно основан на выявлении паразитов при биопсиях. Значительно реже оппортунистические инфекции наблюдаются в печени и желчных путях.

Наконец, можно наблюдать поражения кожи и слизистых, обусловленные оппортунистическими инфекциями. Некоторые из них, особенно кожные, связаны с генерализованной септициемией, например, гистоплазмозом и криптококкозом. Другие встречаются реже, например, кандидоз, банальный гингивостоматит, или неизвестное раньше повреждение, именуемое <волосковой лейкоплакией> языка, локализующееся по его краям и имеющее вид беловатых линейных образований. Гистологически значительный поверхностный паракератоз со светлыми клетками, содержащими многочисленные вирусные частицы типа Эпштейна-Барра, хорошо выявляемые при электронной микроскопии.

Возможно поражение яичек частичным или полным прекращением дифференцировки сперматозоидов, тяжелой атрофией семенных канальцев, лимфоидной инфильтрацией и фиброзом, выраженными в различной степени.

В почках выявляется отложение иммунных комплексов в клубочках, дистрофические изменения нефротелия и гиперплазия отдельных его клеток, микрокистозная тубулоэктазия и расширение капсул почечных телец. Наряду с этим отмечается очаговый гломерулосклероз.

В надпочечниках возможны очаговые некрозы и обширные кровоизлияния. Опухоли при СПИДе в основном двух типов:

- ангиосаркома Капоши, которая раньше наблюдалась редко и в основном у людей пожилого возраста. При СПИДе она является начальным проявлением, особенно у гомосексуалистов. Речь идет о ярко-красных кожных узелках различной локализации. Саркома Капоши сочетается с повреждением слизистой неба, лимфоузлов, в некоторых случаях - множественными висцеральными поражениями, развивается медленно. Микроскопически опухоль состоит из множества новообразованных, хаотично расположенных тонкостенных сосудов с хорошо определяемым эндотелием и пучков веретенообразных клеток. В рыхлой строме часто видны кровоизлияния и скопления гемосидерина. У больных СПИДом саркома Капоши имеет злокачественный характер и отличается от классического варианта генерализацией процесса с поражением лимфатических узлов, желудочно-кишечного тракта, легких и других внутренних органов.

- злокачественные неходжкинские лимфомы, наблюдаемые при СПИДе, - лимфомы типа В, часто располагающиеся вне лимфоузлов, поражающие центральную нервную систему, пищеварительный тракт, верхние дыхательные пути, костный мозг. Речь идет о высокозлокачественных лимфомах иммунобластического типа или типа Беркитта.

СПИД всегда заканчивается летально.

Лекция курса патологической анатомии профессора В.Г. Шлопова  
ЛСММ ДГМУ