

**В.Н.Козько
А.В.Гаврилов
А.В.Бондаренко
В.В.Гаргин
Я.В.Зоц**

Харьковский национальный медицинский университет

Ключевые слова: головной мозг, ВИЧ-инфекция, вирус Эпштейн-Барра.

Надійшла: 21.11.2013
Прийнята: 20.12.2013

УДК 616.98:578.828:578.825.13:616.831-091.8

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙН-БАРРА У БОЛЬНЫХ ВИЧ/СПИД

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней Харьковского национального медицинского университета «Усовершенствование диагностики и лечения вирусных и бактериальных инфекций и их осложнений» (номер государственной регистрации 0113U002276).

Реферат. Цель исследования – выявление морфологических изменений центральной нервной системы при Эпштейн-Барр вирусном менингоэнцефалите у больных ВИЧ/СПИД. Исследовались мягкие мозговые оболочки и ткань головного мозга. Установлено, что при повреждении центральной нервной системы вирусом Эпштейн-Барр на фоне ВИЧ-инфекции развивается подострый гигантоклеточный энцефалит с наличием участков демиелинизации, слабо выраженным астроглиозом, развитием продуктивного васкулита с тромбозом.

Morphologia. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 37-41.

© В.Н.Козько, А.В.Гаврилов, А.В.Бондаренко, В.В.Гаргин, Я.В.Зоц, 2013

✉ gaan@ukr.net

Kozko V.N., Gavrylov A.V., Bondarenko A.V., Gargin V.V., Zots Y.V. Pathological features of the central nervous system lesions with Epstein-Barr virus in patients with HIV/AIDS.

ABSTRACT. Background. HIV infection/AIDS is a social disease and morbidity in some segments of the population is threatening. One of the target organs for HIV is the nervous system. The central nervous system lesion occurring in the form of meningoencephalitis on the background of HIV infection is one of the leading death causes in patients with severe immunosuppression. **Objective.** Reveal the typical morphologic changes in the central nervous system during Epstein-Barr virus meningoencephalitis in patients with HIV/AIDS. **Methods.** Brain tissue and meninges of deceased patients with Epstein-Barr virus meningoencephalitis. Selected 6 deaths – three women and three men, aged 28 to 34 years. Following routine procedure histologic sections were produced, which were stained with hematoxylin and eosin staining, Nissl. **Results.** We showed signs of development of subacute encephalitis with the presence of giant areas of demyelination by morphological study of the combination of clinical cases of HIV and Epstein-Barr virus infection. In brain tissue we identified giant cells. In addition to this significant feature of the combination of HIV and Epstein-Barr virus infection can be considered productive development of vasculitis with thrombosis and ischemic brain lesions. During histological studies in HIV-infected patients were found: infiltration of the vessel wall by leukocytes, edema and proliferative changes in the intima. All this leads to a narrowing of the lumen and thrombosis with further possible infarct, vessel rupture and hemorrhage. **Conclusion.** It is established that in case of damage of the central nervous system with Epstein-Barr virus in HIV patients develops subacute giant cell encephalitis with the presence of demyelination areas, a bland astrogliosis, development of productive vasculitis with thrombosis, that complicated by ischemic lesions of the brain.

Key words: brain, HIV, Epstein-Barr virus.

Citation:

Kozko VN, Gavrylov AV, Bondarenko AV, Gargin VV, Zots YV. [Pathological features of the central nervous system lesions with Epstein-Barr virus in patients with HIV/AIDS]. *Morphologia.* 2013;7(4):37-41. Russian.

Введение

ВИЧ-инфекция/СПИД является социальной болезнью и заболеваемость в некоторых слоях населения носит угрожающий характер. По оценкам экспертов в Украине проживает более 201 тысячи ВИЧ-инфицированных людей [1]. Одним из органов-мишеней для ВИЧ является нервная система: только одна десятитысячная доля лимфоцитов периферической крови больных инфицирована вирусом, в то время как в

ткани мозга ВИЧ поражает каждую сотую клетку. Соответственно, одним из частых проявлений ВИЧ/СПИДа является поражение нервной системы [2]. Поражение ЦНС, протекающее на фоне ВИЧ-инфекции в виде менингоэнцефалита, является одной из ведущих причин летальных исходов у больных с тяжелой иммуносупрессией [3; 4].

Цель

Выявить характерные морфологические из-

менения центральной нервной системы при Эпштейн-Барр вирусном менингоэнцефалите у больных ВИЧ/СПИДом.

Материалы и методы

Ткань головного мозга и мягкие мозговые оболочки умерших больных с Эпштейн-Барр вирусным менингоэнцефалитом. Отобрано 6 летальных случаев – 3 женщины и 3 мужчины, в возрасте от 28 до 34 лет. После рутинной проводки изготавливали гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Нисслю.

Результаты и их обсуждение

При исследовании головного мозга лиц, у которых наблюдалось сочетанное инфицирование вирусом Эпштейн-Барра (ВЭБ) и ВИЧ выявлено, что поражение вещества головного мозга отмечалось у всех исследуемых больных, что было подтверждено при патологоанатомическом исследовании умерших данной подгруппы. Во время проведения вскрытия в каждом из случаев отмечается напряжение, отек и полнокровие сосудов твердой мозговой оболочки, при этом за счет полнокровия кровеносного русла наблюдается выраженное контурирование сосудистой сети. Мягкие мозговые оболочки тонкие, бледноватые, прозрачные, напряженные, с резко расширенными сосудами и сглаженным рисунком извилин; под ними выявляется резко увеличенное количество слегка опалесцирующей жидкости. В каждом из исследуемых случаев в большей или меньшей степени вокруг миндалин мозжечка наблюдалась борозда от вклинения в большое затылочное отверстие, которая спустя несколько минут после извлечения головного мозга из черепной коробки исчезала.

На разрезе вещество больших полушарий умерших в данной группе бледное, с признаками отека различной степени выраженности. В 1 случае в области медиальной поверхности правой гемисферы мозжечка определялся крупный участок деструкции серовато-желтоватого цвета с буровато-вишневыми очагами. Во всех случаях отмечались как единичные, так и множественные очаги деструкции глубинных структур ткани мозга размером от $0,2 \times 0,2 \times 0,2$ до $7 \times 7 \times 7$ см различной локализации. В случаях, когда пребывание в стационаре продолжалось не более 16 дней, просветы боковых желудочков были сужены, содержали незначительное количество прозрачной жидкости. При более длительных сроках госпитализации, наоборот, просветы боковых желудочков были резко расширены, содержали значительное количество прозрачной жидкости. Наблюдалась также тонкостенные, неравномерно полнокровные сосуды основания мозга во всех случаях.

При гистологическом исследовании головного мозга всех умерших ВИЧ-инфицированных пациентов с Эпштейн-Барр вирусным менинго-

энцефалитом выявляются изменения структуры ткани мозговых оболочек и головного мозга. В каждом из исследуемых случаев выявляется выраженный отек нейронов с обширными участками вакуолизации цитоплазмы (рис. 1), наличием периваскулярно располагающихся оптических пустот или участков с явлениями кариолизиса и деструкцией вещества мозга с различной зоной распространения описанных участков, но локализацией таких зон преимущественно периваскулярно.

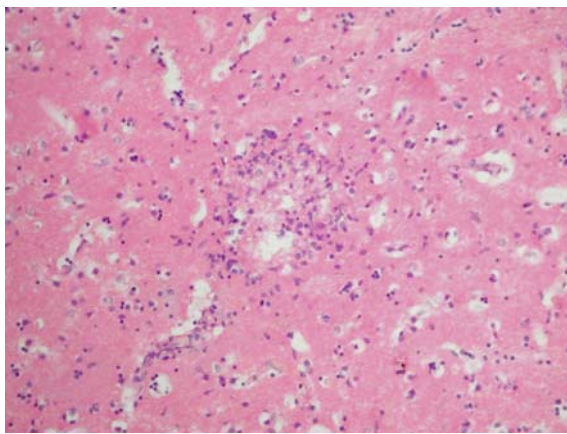


Рис. 1. Выраженный отек нейронов с обширными участками вакуолизации цитоплазмы. Пролiferативный васкулит. Периваскулярное поражение нейронов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

В артериолах, капиллярах, венах выявляется повреждение сосудистой стенки с наличием эндотелиоза. Капилляры полнокровны, в просвете некоторых эритроцитарно-фибриновые тромбы (рис. 2), периваскулярная гистиоцитарно-макрофагальная инфильтрация.

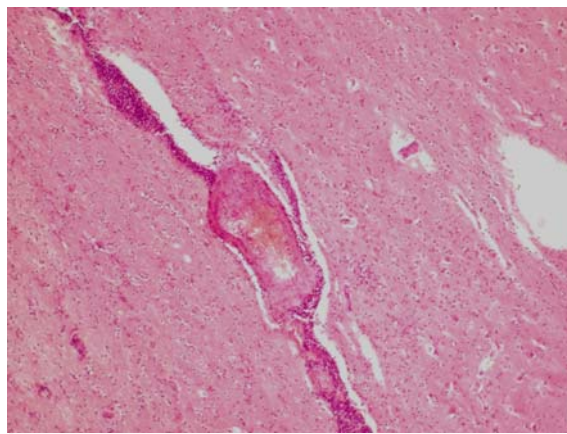


Рис. 2. Наличие в артерии эритроцитарно-фибринового тромба с воспалительными изменениями периваскулярного пространства. Пролiferативно-экссудативный васкулит. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

Следует отметить в данной группе наличие мелких фокусов скопления лимфоидных элементов располагающихся преимущественно вокруг сосудов (рис. 3).

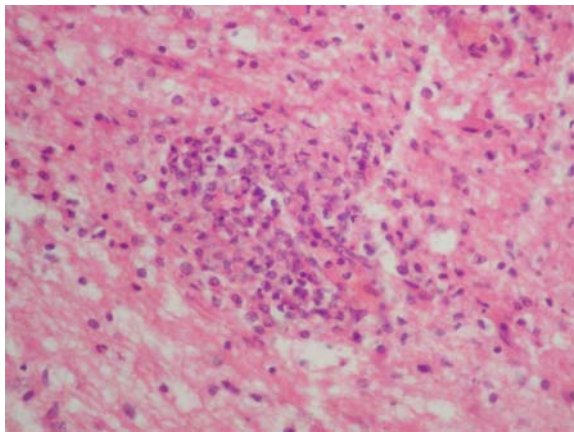


Рис. 3. Скопление лимфоидных элементов вокруг капилляра. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

Во всех случаях интрацеребральные сосуды неравномерного кровенаполнения с частым наличием в их просвете фибриново-эритроцитарных тромбов. Помимо этого в стенках сосудов головного мозга отмечаются воспалительные пролиферативно-продуктивные изменения с наличием сужения просветов. Вокруг сосудов с выраженными такими изменениями выявляется наличие полей инфарктов ткани головного мозга.

В периваскулярном пространстве выявляются очаговые микрофокальные скопления лимфоидных элементов. Базальная мембрана сосудов микроциркуляторного русла утолщена, рыхлая, местами с признаками зернистого распада (рис. 4).

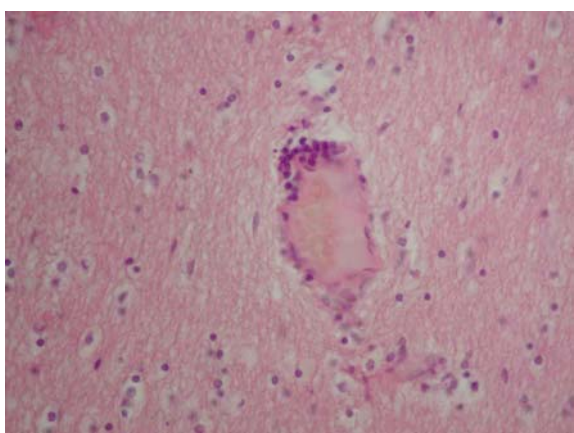


Рис. 4. Сосуд с наличием фибринового тромба. Повреждение базальной мембраны. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

В мелких артериях, как и в капиллярах, эндотелий набухший, местами его клетки нагромождены, цитоплазма их мутная, встречаются вакуоли. Базальная мембрана разрыхлена, местами с явлениями зернистого распада. Эластическая мембрана в них по протяженности неравномерной толщины. Периваскулярные пространства расширены, чаще пустые. Помимо зон некроза связанных с ишемическими поражениями ткани головного мозга выявляются периваскулярные зоны кровоизлияний размерами от микроскопических участков до обширных полей.

В данной группе значительно чаще (по сравнению с группой сочетания ВИЧ и туберкулеза) встречаются гигантские многоядерные клетки с их локализацией преимущественно в глубоких слоях головного мозга (рис. 5).

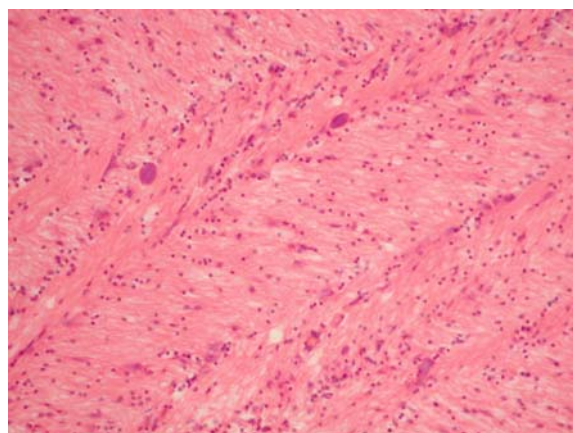


Рис. 5. Наличие гигантских клеток в ткани головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

Астроциты, окружающие сосуды микроциркуляторного русла с признаками повреждения от дистрофических до некробиоза. Количественные характеристики при визуализации выглядят как несколько уменьшенные, что не подтверждается морфометрическим анализом. Количество астроцитов вокруг сосудов микроциркуляторного русла мало отличается от количества клеток лиц того же возраста (1-3 клетки вокруг сосудов поверхностных слоев коры и 2-3 в глубоких слоях коры и белом веществе, при нормальных показателях – 1-5 и 3-5 соответственно). Астроциты с обычными клеточными размерами. Встречаются единичные резко увеличенные клетки, но по сравнению с ними число клеток малых размеров значительно больше. Форма клеток округлая или полигональная. В телах большинства астроцитов вокруг ядра отмечается накопление тигроидного вещества, характеризующееся различными размерами зерен (рис. 6).

Отростки клеток многочисленны, частью гладкие, частью ветвистые. Кроме того, часто о наличии астроцитов можно судить только по наличию отростков, т.к. на месте их тел опреде-

ляется только скопление гранул разных размеров. Вокруг некоторых сосудов астроциты не определялись (среди здоровых лиц такие явления единичны). Следует отметить, что также как и в подгруппе сочетания ВИЧ и туберкулеза, изменения в составляющих гематоэнцефалического барьера были одинаковыми у больных с давностью серологической верификации ВИЧ-инфекции 3 года и давностью верификации более 5 лет, т.е. длительность патологического процесса не влияла на характер и распространенность изменений.

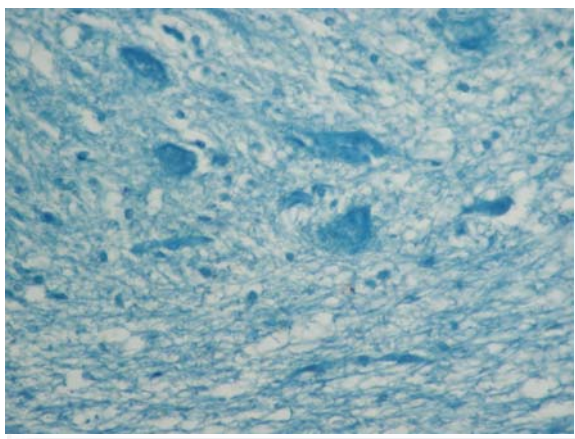


Рис. 6. Наличие нейронов с зернистостью тигроидного вещества в цитоплазме. Наличие «теней» нейронов. Окраска по Нисслию. $\times 400$.

При гистологическом исследовании мозговых оболочек выявляются наличие в них серозно-гнойного экссудата с выраженным отеком (рис. 7). В сосудах среднего и мелкого калибра отмечаются скопления лимфоидных элементов с формированием тромбов.

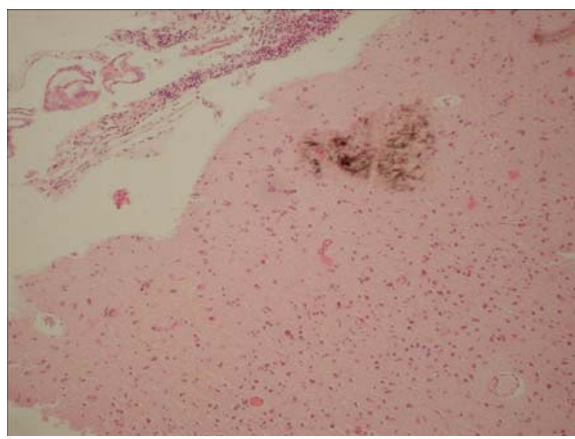


Рис. 7. Наличие серозно-гнойного экссудата в мозговых оболочках. В ткани головного мозга старое кровоизлияние. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Капилляры полнокровны, в просвете многих из них эритроцитарно-фибриновые тромбы. По-

мимо этого в стенках сосудов мозговых оболочек отмечаются воспалительные пролиферативно-продуктивные изменения с наличием сужения просветов. В окружающих тканях выявляются признаки некробиотических реакций, представленные небольшими зонами некроза.

При сочетании ВИЧ-инфекции и ВЭБ-инфекции нами при морфологическом исследовании выявлены признаки развития подострого гигантоклеточного энцефалита с наличием участков демиелинизации. В ткани мозга нами выявлялись гигантские клетки. По мнению ряда авторов, такими клетками могут быть трансформированные моноциты с большим количеством вируса, проникшие из периферической крови [2; 5; 6]. Эти клетки могут сливаться, образуя гигантские многоядерные образования с огромным количеством вирусного материала, что и явилось причиной обозначения этого энцефалита как гигантоклеточного. По мнению ряда исследователей при этом достаточно характерным является несоответствие тяжести клинических проявлений и степени патоморфологических изменений [5]. У многих больных с отчетливыми клиническими проявлениями ВИЧ-ассоциированной деменции патоморфологически может выявляться только «побледнение» миелина и слабо выраженный центральный астроглиоз.

Помимо этого существенно особенностью сочетания ВИЧ-инфекции и ВЭБ-инфекции можно считать развитие продуктивного васкулита с тромбозом и развитием ишемических поражений головного мозга.

Исходя из анализа ранее проведенных работ, можно утверждать, что причинами первичных неврологических осложнений являются: прямое повреждающее действие вируса на клетку, аутоиммунные процессы (действие цитотоксических Т-клеток и противомозговых антител), воздействие нейротоксических веществ, вырабатываемых инфицированными иммунными клетками [7]. Ряд исследований свидетельствует, что рецепторы CD4 расположены не только в клетках нейроглии, но и в эндотелиальных клетках сосудистых сплетений оболочек мозга, эпендиме желудочков. Такие изменения могут реализовываться в ВИЧ-ассоциированных сосудистых поражениях головного мозга, что было выявлено и в ходе нашей работы.

Учитывая, что патологический процесс локализуется эндovasкулярно, следует ожидать возникновение первичных васкулита и васкулитопатии. Первичный ВИЧ-ассоциированный васкулит головного и спинного мозга в последующем может привести ко вторичному поражению нервной ткани, а часто развивающаяся при ВИЧ-инфекции тромбоцитопения повышает риск развития геморрагических осложнений, что вызывает нарушение реологии крови и гиперкоагуляцию, что как следствие приводит к частым кро-

воизлияниям в головной мозг у таких пациентов.

При проведении гистологических исследований у ВИЧ-инфицированных пациентов были выявлены инфильтрация стенки сосуда лейкоцитами, отек и пролиферативные изменения интимы. Все это приводит к сужению просвета сосуда и его тромбозу с дальнейшим возможным инфарктом, разрывом сосуда и кровоизлиянием. Очень часто у ВИЧ-инфицированного пациента наблюдается трансформация ишемического инсульта в геморрагический. Результаты исследований доказывают, что при ВИЧ-ассоциированном васкулите развиваются мультифокальные поражения, что дает основания говорить не просто о васкулите, а о менингова-

скулярной продуктивной форме нейроСПИДа [8].

Заключение

При сочетании ВИЧ-инфекции и ВЭБ-инфекции повреждение ЦНС характеризуется развитием подострого гигантоклеточного энцефалита с наличием участков демиелинизации, слабо выраженным астроглиозом развитием продуктивного васкулита с тромбозом осложняющихся ишемическими поражениями головного мозга.

Перспективы дальнейших разработок состоят в выяснении патогенетической последовательности повреждения головного мозга вирусом Эпштейн-Барра на фоне ВИЧ-инфекции.

Литературные источники

References

1. Національна оцінка ситуації з ВІЛ/СНІДу в Україні за 2012 р. / Український центр профілактики і боротьби зі СНІДом Міністерства охорони здоров'я України, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІД, Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні. – К., 2012. – 39 с.

[National Assessment of HIV/AIDS in Ukraine by 2012 / Ukrainian Center for Prevention and Control of AIDS of the Ministry of Health of Ukraine, the World Health Organization (WHO), the United Nations Programme on HIV/AIDS International HIV/AIDS Alliance in Ukraine]. Kiev (Ukraine) 2012. 39 p. Ukrainian.

2. Евтушенко С. К. НейроСПИД как одна из актуальных проблем современной практической неврологии / С. К. Евтушенко // Международный неврологический журнал. - 2006. – Т. 5, № 9. - С. 147-157.

Yevtushenko SK. [NeuroAIDS as one of the urgent problems of modern neurology practice]. International neurological journal. 2006;5(9):147-57. Russian.

3. Manfredi R. AIDS and other manifestations of HIV infection / R. Manfredi // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 1393-1394.

Manfredi R. AIDS and other manifestations of HIV infection. JAMA. 2005;293:1393-4.

4. Stevens L. HIV infections: the basics / L. Stevens, C. Lynn, R. Glass // JAMA. – 2006. – Vol. 296. – P. 892.

Stevens L., Lynn C., Glass R. HIV infections: the basics. JAMA. 2006;296:892.

5. Тимченко В. Н. Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции / В. Н. Тимченко // Детск. инф. - 2009. - Т. 8, № 1. - С. 32-35.

TimchenkoVN. [Nervous system damage in HIV infection]. Pediatricinfections. 2009;8(1):32-5. Russian.

6. Яковлев Н. А. НейроСПИД: Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции, СПИДе / Н. А. Яковлев, Н. М. Жулев, Т. А. Слюсарь. - М. : МИА, 2005. - 278 с.

Yakovlev NA, Zhulev NM, Slyusar TA, authors. [NeuroAIDS: Neurological disorders in HIV infection/AIDS]. Moscow (Russia): MIA; 2005. 278 p. Russian.

7. Особенности изменения гематоэнцефалического барьера ВИЧ-инфицированных больных с разными этиологическими возбудителями менингоэнцефалита / А. И. Гоженко, Н. А. Гуменюк, В. С. Гойдык [и др.] // Междунар. неврол. журн. – 2012. – Т. 4, № 50. – С. 29-32.

Gozhenko AI, Gymenyuk NA, Goydik VS, Burlachenko VP, Nasibulin BA. [Features of the blood-brain barrier changes of HIV-infected patients with different etiological agents of meningoencephalitis]. International neurological journal. 2012;4(50):29-32. Russian.

8. Цинзерлинг В. А. Инфекционные поражения нервной системы. Вопросы этиологии, патогенеза и диагностики / В. А. Цинзерлинг, М. Л. Чухловина. – СПб. : ЭЛБИ. - 2011. - 592 с.

Zinserling VA, Chukhlovin ML, authors. [Infectionsofthenervousystem. Theetiology, pathogenesisanddiagnosis questions]. St. Peterburg (Russia): ELBI; 2011. 592 p. Russian.

Козько В.М., Гаврилов А.В., Бондаренко А.В., Гаргін В.В., Зоц Я.В. Патоморфологічні особливості ураження центральної нервової системи вірусом Епштейн-Барра у хворих ВІЛ/СНІД.

Реферат. Метою дослідження було виявлення характерних морфологічних змін центральної нервової системи при Епштейн-Барр вірусному менингоенцефаліті у хворих на ВІЛ/СНІД. Досліджувалися м'які мозкові оболонки і тканина головного мозку. Встановлено, що при пошкодженні ЦНС вірусом Епштейн-Барра на тлі ВІЛ-інфекції розвивається підгострий гігантоклітинний енцефаліт з наявністю ділянок демієлінізації, слабо вираженим астроглиозом, розвитком продуктивного васкуліту з тромбозом.

Ключові слова: головний мозок, ВІЛ-інфекція, вірус Епштейн-Барра.