

УДК 616.98:578.828ВИЧ:616.8-091

*А.В. Бондаренко**Харківський національний медичний університет***ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО
ТА ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОГО УРАЖЕННЯ ЦНС У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ**

Наведено результати гістологічного дослідження тканини головного мозку й мозкових оболонок з мікобактерією туберкульозу і Епштейна-Барр вірусними ураженнями ЦНС у ВІЛ-інфікованих осіб. Морфологічне дослідження виявило суттєві зміни в тканинах. Специфічність змін залежить від збудника, з яким поєднується ВІЛ-інфекція. Однак ураження в першу чергу обумовлені змінами гематоенцефалічного бар'єра, пов'язаними з дією ВІЛ.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, МБТ-інфекція, ВЕБ-інфекція, тканина головного мозку, тканина мозкових оболонок.

При клінічному обстеженні ВІЛ-інфікованих у 10–30 % з них знаходять ознаки ураження ЦНС, тоді як при патоморфологічному дослідженні ураження ЦНС виявляються у 80–90 % померлих від СНІДу. Разом з тим, у вітчизняній літературі є лише невелика кількість робіт, що описують ураження ЦНС на тлі ВІЛ-інфекції [1–4].

Ціль дослідження – виявити характерні морфологічні зміни в ділянках головного мозку та мозкової оболонки при МБТ (мікобактерії туберкульозу) і ЕБВ (Епштейна-Барр вірусного) ураженнях ЦНС у ВІЛ-позитивних осіб.

Матеріал і методи. Для світлової мікроскопії та морфологічного дослідження матеріал забирали в першу добу після смерті пацієнта. Патоморфологічному дослідженню підлягали м'які мозкові оболонки і нижче розташовані ділянки тканини головного мозку, взяті на рівні тім'яної і скроневої часток 15 померлих осіб, осіб з ураженням ЦНС ВЕБ (8 випадків) і МБТ (7 випадків) у віці від 28 до 51 року.

Шматочки головного мозку і його оболонок фіксували в рідині Буена, потім заливали в целоїдин-парафін. Зрізи завтовшки 5–6 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином, за Нісслем (для визначення характеру і виразності змін нейронів – набрякання, зморщування, пікнозу, лізису тощо). Для виявлення збудників у м'яких мозкових оболонках і безпосередньо в тканині мозку використовували фарбування за Романовським–Гімзою. Імуно-

морфологічне дослідження проводили на парафінових зрізах завтовшки 5–6 мкм непрямим методом Кунса за методикою Brosnan [5]. Світлова мікроскопія проводилася з використанням мікроскопа «Olympus BX 41».

Результати. При макроскопічному дослідженні головного мозку ВІЛ-позитивних осіб, у яких спостерігалось МБТ-ураження ЦНС, у всіх випадках після розтину черепної коробки тверда мозкова оболонка була напруженою і не бралася в складку. М'які мозкові оболонки були на більшому протязі частіше тонкі, з різко розширеними судинами, а маюнок звивин був в основному згладжений. Досить часто на поверхні мозку, частіше біля його основи в ділянці Варолієвого мосту, довгастого мозку та медіальних поверхонь півкуль мозочка під м'якими оболонками спостерігалось скупчення густих мутнувятих мас. При цьому в кількох випадках відзначалося базальне розташування горбків, які підносилися над поверхнею мозкових оболонок і в ділянці Віллізієвого кола. У кількох випадках ураження мало конвексимальний характер – скупчення патологічного ексудату і висипання горбків відзначалося за типом «чипця». А в ряді випадків, в основному в ділянці медіальної поверхні гемісфер півкуль або мозочка, виявлялися досить великі ділянки деструкції з різнокольоровою гамою: від сірувато-жовтуватого кольору до буро-вишневого. У більшості випадків навколо мигдалин мозочка

© А.В. Бондаренко, 2014

спостерігалися борозни від вклинення у великий потиличний отвір.

На розтині речовина великих півкуль померлих у цій групі була бліда, з ознаками набряку різного ступеня ураженості. Практично в кожному випадку виявлялися вогнища з ознаками некробіотичних змін різної локалізації у вигляді в'ялих пістрявих брудно-сірувато-жовтуватих ділянок розміром від 0,2×0,2×0,2 до 5×5×5 см. Досить часто такі ділянки локалізувалися в корі тім'яно-скроневої ділянки, базальних ядер тім'яної ділянки. Просвіти бічних шлуночків були розширені та частіше містили прозору рідину. Епендима бічних шлуночків була гладкою і блискучою. Зрідка виявлялась епендима з порушеною будовою, пухка та пориста. Судини основи мозку макроскопічно виглядали тонкостінними й нерівномірно повнокровними.

При гістологічному дослідженні головного мозку всіх померлих ВІЛ-позитивних пацієнтів з МБТ-ураженням ЦНС виявляються патологічні зміни, що характеризуються переважанням інфільтративно-некротичних уражень з наявністю у вогнищах некрозу кислотостійких мікобактерій, ексудації та альтерації. Відзначаються вогнищевий гліоз білої речовини і явища демієлінізації, які найбільш добре виражені в лобових частках. Слід зазначити, що специфічні клітинні реакції, які полягають у формуванні гранульом, епітеліоїдних і гігантських клітин Пирогова–Лангханса, відсутні або мають невиразний характер. У тих гранульомах, що сформувалися, переважають плазматичні і ретикулярні клітини, поодинокі лімфоцити і макрофаги. При зіставленні морфологічної картини уражень і тривалості ВІЛ-інфекції було виявлено закономірність, яка полягає в гальмуванні процесу формування гранульоми в міру тривалості та виразності імунодефіцитного стану. Зміни виявляються як в тканинах мозкових оболонок, так і в тканинах головного мозку. Серед гістологічних ознак МБТ-процесу відзначається перевага альтеративних реакцій з наявністю великих полів казеозного некрозу, гнійно-некротичних вогнищ, ділянок інфільтрації тканини головного мозку та мозкових оболонок поліморфно-клітинними елементами.

У тканині головного мозку в усіх випадках виявляється виразний периваскулярний і пе-

рицелюлярний набряк з великими ділянками вакуолізації цитоплазми, наявністю периваскулярних оптичних порожнин або ділянок з явищами каріолізісу та деструкцією речовини мозку з гліальною реакцією. У кожному випадку виявляються скупчення ліпофусцину в тілах нейронів і епітелії судинного сплетіння, у двох випадках таких нейронів більшість.

У капілярах мікроциркуляторного русла має місце набухання ендотелію. Базальна мембрана потовщена, пухка, місцями спостерігається її зернистий розпад. Навколо капілярів виявляється скупчення клітинних елементів лімфоїдного виду. Базальні мембрани капілярів і дрібних судин (артеріоли, венули) мають нерівномірну товщину, а також відзначаються ділянки з відсутністю базальної мембрани. У дрібних артеріях, як і в капілярах, ендотелій набряклий, місцями його клітини нагромаджені, цитоплазма їх каламутна, зустрічаються вакуолі. Базальна мембрана розпушена, місцями з явищами зернистого розпаду. Еластична мембрана в них по протяжності нерівномірної товщини. Периваскулярні простори розширені, частіше порожні.

Астроцити, що оточують судини мікроциркуляторного русла, з ознаками пошкодження: від дистрофічних явищ до некробіозу. Кількість астроцитів декілька збільшена, що підтверджується морфометричним аналізом. Навколо судин мікроциркуляторного русла їх кількість дещо вище від норми і складає від 2 до 6 клітин навколо судин поверхневих шарів кори та від 1 до 3 в глибоких шарах кори й білій речовині (у нормі 1–5 і 3–5 відповідно). Тіла астроцитів збільшені, хоча є астроцити і з тілами звичайних розмірів. Форма клітин округла або полігональна. У тілі астроцитів навколо ядра відмічається зернистість тигроїдної речовини з різними розмірами зерен. У здорових осіб того ж віку така зернистість не визначається. Відростки клітинних елементів є численними, частково гладкими, частково гіллястими. Крім того, в більшості випадків про наявність астроцитів можна судити тільки по наявності відростків, тому що на місці їх тіл визначається тільки скупчення гранул різних розмірів. Навколо деяких судин, на відміну від контролю, астроцити не визначалися. Слід зазначити, що тривалість

патологічного процесу не впливала на характер і поширеність змін складових гематоенцефалічного бар'єра. Разом з тим тільки у хворих з МБТ-менінгоенцефалітом визначалися судини без астроцитарної муфти й астроцити з гранулярним розпадом тіла.

Капіляри – повнокровні, у просвіті деяких відзначаються еритроцитарно-фібринові тромби й периваскулярна гістіоцитарно-макрофагальна інфільтрація. У всіх випадках інтрацеребральні судини нерівномірного кровонаповнення з частою наявністю в їх просвіті фібриново-еритроцитарних тромбів. Крім того, в стінках судин головного мозку визначалися запальні проліферативно-продуктивні зміни з наявністю звуження просвіту судин. Навколо судин з вираженими змінами виявлялися поля інфарктів тканини головного мозку. Крім зон некрозу пов'язаних з ішемічними ураженнями тканини головного мозку, виявляли периваскулярні зони крововиливів розмірами від мікроскопічних ділянок до великих полів.

При гістологічному дослідженні мозкових оболонок виявлялися фібринозно-гнійні накладки. У м'яких мозкових оболонках відмічалися набряк, повнокров'я судин, масивне серозне, гнійне або серозно-гнійне запалення, часто з ознаками заміщення скупчень гнійних мас полями сполучної тканини.

Характерні для МБТ-запалення гранульоми з гігантськими клітинами, валом епітеліоїдних і макрофагально-лімфоїдних елементів у даній групі пацієнтів були поодинокими. У судинах як середнього, так і дрібного калібру відзначалися запальні зміни з наявністю тромбів. У навколишніх тканинах відмічалися ознаки некробіотичних реакцій, представлені поширеними зонами казеозного некрозу, рясно інфільтрованими полісегментоядерними лейкоцитами, лімфоцитами та макрофагами. Сформовані гранульоми мали центрально розташовані зони казеозного некрозу.

При дослідженні головного мозку осіб, у яких спостерігалось поєднане інфікування ЕБВ і ВІЛ, ураження речовини головного мозку відмічалось у всіх хворих, що було підтверджено при патолого-анатомічному дослідженні померлих даної групи. Під час проведення розтину в кожному з випадків відзначалися напруження, набряк і повно-

кров'я судин твердої мозкової оболонки, при цьому за рахунок повнокров'я кровеносного русла спостерігалось виражене контурування судинної сітки. М'які мозкові оболонки були тонкі, бліді, прозорі, напружені, з різко розширеними судинами і плавним малюнком звивин; під ними виявлялась різко збільшена кількість злегка опалесцентної рідини. У кожному з досліджуваних випадків більшою чи меншою мірою навколо мигдалин мозочка спостерігалась борозна від вклинення у великий потиличний отвір, яка через кілька хвилин після вилучення головного мозку з черепної коробки зникала.

На розтині речовина великих півкуль померлих у цій групі була бліда, з ознаками набряку різного ступеня виразності. В одному випадку в ділянці медіальної поверхні правої гемісфери мозочка визначалась велика ділянка деструкції сірувато-жовтуватого кольору з буро-вишневими вогнищами. В усіх випадках відзначалися як поодинокі, так і множинні осередки деструкції глибоких структур тканини мозку розміром від 0,2×0,2×0,2 до 7×7×7 см різної локалізації. Спостерігалися також тонкостінні, нерівномірно повнокровні судини основи мозку.

При гістологічному дослідженні головного мозку всіх померлих даної групи виявляються зміни структури тканини мозкових оболонок і головного мозку. У кожному з досліджуваних випадків виявляється виразний набряк нейронів з великими ділянками вакуолізації цитоплазми, наявністю периваскулярно розташованих оптичних порожнеч або ділянок з явищами каріолізису та деструкції речовини мозку з різною зоною поширення описаних ділянок, але переважно з периваскулярною локалізацією таких зон. В артеріолах, капілярах та венулах виявляється пошкодження судинної стінки з наявністю ендотеліозу. Капіляри повнокровні, у просвіті деяких відзначаються еритроцитарно-фібринові тромби, периваскулярна гістіоцитарно-макрофагальна інфільтрація. Дрібні фокуси скупчення лімфоїдних елементів розташовуються переважно навколо судин.

У всіх випадках інтрацеребральні судини були нерівномірного кровонаповнення, часто з наявністю в їх просвіті фібриново-еритроцитарних тромбів. Крім того, в стінках судин головного мозку відзначаються запальні

проліферативно-продуктивні зміни з наявністю звуження просвіту судин. Навколо судин з вираженими такими змінами виявляються поля інфарктів тканини головного мозку. В периваскулярному просторі виявляються вогнищеві мікрофокальні скупчення лімфоїдних елементів. Базальна мембрана судин мікроциркуляторного русла є потовщеною, пухкою, а місцями з ознаками зернистого розпаду. В дрібних артеріях, як і в капілярах, ендотелій є набряклим і місцями його клітини нагромаджені, цитоплазма їх каламутна, зустрічаються вакуолі. Базальна мембрана розпушена, місцями з явищами зернистого розпаду. Еластична мембрана в них має нерівномірну товщину. Периваскулярні простори розширені, частіше порожні. Крім зон некрозу, пов'язаних з ішемічними ураженнями тканини головного мозку, виявляються периваскулярні зони крововиливів розмірами від мікроскопічних ділянок до великих полів. У даній групі значно частіше (порівняно з групою МБТ-ураження ЦНС на фоні ВІЛ-інфекції) зустрічаються гігантські багатоядерні клітини з локалізацією переважно в глибоких шарах головного мозку. На думку ряду авторів [2, 6, 7], такими клітинами можуть бути трансформовані моноцити з великою кількістю вірусу, що проникли з периферійної крові.

Астроцити, які оточують судини мікроциркуляторного русла, мають ознаки пошкодження від дистрофічних явищ до некробіозу. Кількісні характеристики при візуалізації виглядають як дещо зменшені, що не підтверджується морфометричним аналізом. Кількість астроцитів навколо судин мікроциркуляторного русла мало відрізняється від кількості таких клітин у осіб того ж віку (1–3 клітини навколо судин поверхневих шарів кори і 2–3 в глибоких шарах кори та білій речовині при 1–5 і 3–5 клітинах відповідно у нормі). Астроцити мають звичайні клітинні розміри. Зустрічаються поодинокі різко збільшені клітини, але в порівнянні з ними кількість клітин малих розмірів значно більша. Форма клітин є округлою або полігональною. У тілах більшості астроцитів навколо ядра накопичується тигроїдна речовина, що характеризується різними розмірами зерен.

Відростки клітин численні, частково гладкі, частково гіллясті. Крім того, часто про на-

явність астроцитів можна судити тільки по наявності відростків, тому що на місці їх тіл визначається тільки скупчення гранул різних розмірів. Навколо деяких судин астроцити не визначалися (серед здорових осіб такі явища поодинокі). Слід зазначити, що, як і в групі МБТ-ураження ЦНС на фоні ВІЛ-інфекції, тривалість патологічного процесу не впливала на характер і поширеність змін у складових гематоенцефалічного бар'єра.

При гістологічному дослідженні в мозкових оболонках виявлений серозно-гнійний екссудат з вираженим набряком. У судинах середнього та дрібного калібру відмічено скупчення лімфоїдних елементів з формуванням тромбів. Капіляри повнокровні, у просвіті багатьох з них еритроцитарно-фібринові тромби. Крім того, у стінках судин мозкових оболонок відмічаються запальні проліферативно-продуктивні зміни з наявністю звуження просвітів судин. У навколишніх тканинах виявляються ознаки некробіотичних реакцій, представлені невеликими зонами некрозу.

Отже, при проведенні морфологічного дослідження головного мозку померлих ВІЛ-інфікованих виявлено суттєві зміни в його структурі. Багато в чому специфічність змін залежить від збудника, з яким поєднується ВІЛ-інфекція. В тканині головного мозку при ВІЛ-інфікуванні спостерігається тенденція до зниження запальних проліферативних процесів. При цьому відмічається закономірність: чим важче імунодефіцит, тим менш виражені продуктивні реакції.

Морфологічні прояви МБТ-інфекції ЦНС на фоні ВІЛ-інфекції характеризувалися переважанням альтеративно-ексудативних реакцій, що проявлялося як формуванням типових МБТ-гранульом з центрально розташованими зонами казеозного некрозу в більшості з них, так і наявністю в тканинах головного мозку ділянок казеозних мас із слабо вираженою периферичною клітинною реакцією. Для патоморфологічної картини МБТ-менінгіту, викликаного імунодефіцитом, характерні також запальні і проліферативно-продуктивні зміни в стінках судин головного мозку, що призводить до їх звуження та нерідко до розвитку інфарктів підлеглих тканин.

При поєднанні ВІЛ-інфекції та ЕБВ-інфекції спостерігалися ознаки підгострого гігант-токлітинного енцефаліту з наявністю ділянок

дем'єлінізації. Крім цього, суттєвою особливістю поєднання ВІЛ-інфекції та ЕБВ-інфекції можна вважати розвиток продуктивного васкуліту з тромбозом і розвитком ішемічних уражень головного мозку.

Цікавим є дослідження вітчизняних вчених, які пов'язують особливості ураження головного мозку при ВІЛ-інфекції зі станом гематоенцефалічного бар'єра незалежно від додаткового етіологічного фактора [8]. Виходячи з цього, можна стверджувати, що причиною первинних неврологічних ускладнень є пряма руйнуюча дія вірусу на CD4⁺ клітини, що розташовані не тільки в клітинах нейроглії, а й в ендотеліальних клітинах судинних сплетінь оболонки мозку й епендими шлуночків, що було виявлено і в ході нашої роботи. Приєднання опортуністичної інфекції тільки підсилює окремі механізми пошкодження, що проявляється клінічними особливостями менінгоенцефаліту, в той час як основний патологічний процес залишається в цих випадках дуже подібним тому, що обумовлений дією ВІЛ.

Література

1. Сотниченко С.А. Анализ летальных исходов при ВИЧ-инфекции / С.А. Сотниченко // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2010. – № 4. – С. 31–34.
2. Яковлев Н.А. НейроСПИД: неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции, СПИДе / Н.А. Яковлев, Н.М. Жулев, Т.А. Слюсарь. – М. : МИА, 2005. – 278 с.
3. Manfredi R. AIDS and other manifestations of HIV-infection / R. Manfredi // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 1393–1394.
4. Stevens L. HIV infection: the basics / L. Stevens, C. Lynn, R. Glass // JAMA. – 2006. – Vol. 296. – P. 892.
5. Brosnan M. Immunofluorescence vysetrovanie formal-parafinovego materialu // M. Brosnan, Cs. Patol. – 1979. – Vol. 15, № 4. – P. 215–220.
6. Евтушенко С.К. НейроСПИД как одна из актуальных проблем современной практической неврологии / С.К. Евтушенко, И.Н. Деревянко // Международный неврологический журнал. – 2006. – № 5(9) – С. 147–157.
7. Тимченко В.Н. Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции / В.Н. Тимченко // Детские инфекции. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 32–35.
8. Особенности изменения гематоэнцефалического барьера ВИЧ-инфицированных больных с разными этиологическими возбудителями менингоэнцефалита / А.И. Гоженко, Н.А. Гуменюк, В.С. Гойдык [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 4 (50). – С. 29–32.

А.В. Бондаренко

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО И ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Приведены результаты гистологического исследования ткани головного мозга и мозговых оболочек с микобактерией туберкулеза и Эпштейна–Барр вирусными поражениями ЦНС у ВИЧ-инфицированных лиц. Морфологическое исследование выявило существенные изменения в тканях. Спе-

Висновки

1. Морфологічні особливості МБТ-менінгоенцефаліту на фоні ВІЛ-інфекції полягають в локалізації найбільш виражених змін у базиллярних відділах; в наявності набряку, гліозу, тромбоваскуліту, дрібновогнищевих крововиливів; у формуванні МБТ0-гранульом з малою кількістю клітин Пирогова–Лангханса або їх відсутністю, переважанням альтеративно-ексудативних реакцій та локальної ішемії.

2. Перебіг ЕБВ-інфекції на фоні ВІЛ-інфекції характеризується пошкодженням ЦНС з розвитком підгострого гігантоклітинного енцефаліту з наявністю ділянок дем'єлінізації, слабо вираженим астрогліозом, розвитком продуктивного васкуліту з тромбозом, що ускладнюються ішемічними ураженнями головного мозку.

3. Ураження головного мозку у ВІЛ-позитивних хворих обумовлено в першу чергу змінами гематоенцефалічного бар'єра, пов'язаними з дією ВІЛ. Приєднання тієї чи іншої опортуністичної інфекції тільки підсилює окремі механізми ушкодження.

цифичность изменений во многом зависит от возбудителя-оппортуниста. Однако повреждения в первую очередь обусловлены изменениями гематоэнцефалического барьера, связанными с действием ВИЧ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, МБТ-инфекция, ВЕБ-инфекция, ткань головного мозга, ткань мозговых оболочек.

A. V. Bondarenko

PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF THE TUBERCULOSIS AND EPSTEIN-BARR VIRUS LESIONS OF CNS IN HIV-INFECTED

The results of histological examination of brain tissue and meninges with MBT and EBV lesions of the CNS in HIV-infected persons are presented. Morphological study revealed significant changes in the tissues. Specificity of the changes depends to a large extent on the pathogen-opportunist. However, damages are conditioned, first of all, by the changes of hematoencephalic barrier, related to the action of HIV.

Key words: HIV-infection, MBT-infection, EBV-infection, brain tissue, meninges tissue.

Поступила 25.03.14