

Запорожский государственный медицинский университет
Кафедра патологической анатомии

ВИЧ-инфекция

Лекция для интернов-патологоанатомов
Лектор: проф. Шаврин Владимир Александрович

ВИЧ-инфекция

Определение:

Длительно текущее инфекционное заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), имеющее полиморфную клиническую картину с развитием **в финале синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД)** с тотальным угнетением иммунной системы, сопровождающимся развитием оппортунистических инфекций и опухолей (саркома Капоши, лимфомы).
Всегда **заканчивается летально.**

История, эпидемиология

- 1979** — в США зарегистрированы первые необычные случаи **пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши** у молодых людей (гомосексуалистов) с летальным исходом. Ранее эти заболевания считались очень редкими, характерными для пожилого и старческого возраста, не приводили к смерти. Заподозрено появление новой болезни, основным проявлением которого является состояние **иммунодефицита**
- 1981** — заболевание официально зарегистрировано под названием СПИД. В последующем переименовано в «ВИЧ-инфекция», а название «СПИД» оставлено только за финальной частью болезни.
- 1991** — заболевание зарегистрировано во всех странах мира и **приобрело официальный статус пандемии** (13 млн ВИЧ-инфицированных — из них около 5 млн женщин и более 1 млн детей)

Вероятно, **ВИЧ существовал и раньше** = 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 большая часть больных выявлена в США, странах Западной Европы, Африке. В отдельных регионах Центральной Африки 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.** 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.**

Первооткрыватели ВИЧ



Люк Монтанье
Пастеровский институт
(Франция)

1979 — Р.Галло разработал методику культивирования Т-лимфоцитов в пробирке (впервые в мире)

1982 — сообщил об открытии ВИЧ, но ошибся

1983 — Л.Монтанье по методике Галло открыл ВИЧ

1984 — Р.Галло открыл аналогичный вирус

Оба ученых признаны первооткрывателями ВИЧ



Роберт Галло
Национальный институт рака (США)

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — **T-лимфоцитарный** (лимфотропный) вирус иммунодефицита человека - ВИЧ (HTLV-III или **HIV**).

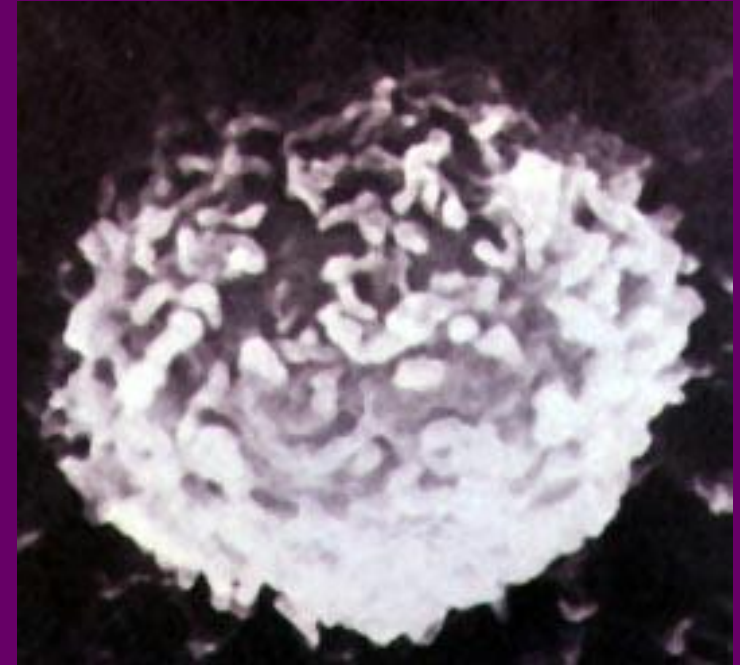
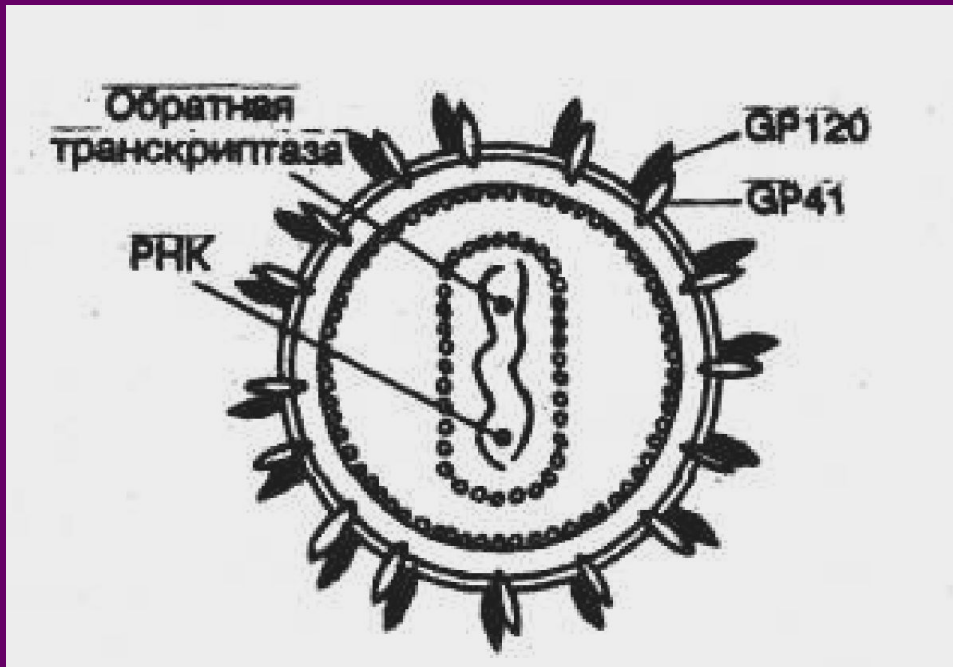
Принадлежит к семейству T-лимфотропных ретровирусов. Вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) назван в 1986 г.

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**.

Строение вируса



Диаметр вирусных частиц 100-150 нм.

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, имеющими на своей поверхности рецептор **CD4**.

Клетки, имеющие на своей поверхности рецептор CD4:

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

Пути заражения

Источники заражения — больной человек и вирусоноситель. Наибольшая концентрация вируса обнаруживается **в крови, сперме, спинномозговой жидкости**, в меньших количествах — **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 - **транспланцентарный** или с **молоком.**

Половой путь заражения

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 немногочисленные 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.

В то же время, описано много случаев, когда постоянный партнер (муж или жена) больного оставались без признаков инфекции, несмотря на длительные половые контакты с вирусоносителем.

Пути заражения от матери к ребенку

Передача ВИЧ от матери ребенку (плоду) может происходить:

- трансплацентарно,**
- в родах**
- в постнатальном периоде.**

Вероятность заражения плода (новорожденного) от инфицированной матери составляет от 10 до 70% (в среднем 20-40%).

Парентеральные пути заражения

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**.

Патогенез

1. Обладая тропизмом к **CD4+ рецепторам**, вирус прикрепляется к эпитопам клеточной мембраны, чаще всего **T-лимфоцитов-хелперов**, а также **моноцитов и макрофагов**.
2. Затем он проникает внутрь, где **встраивается в генетический аппарат** клетки.
3. С помощью обратной транскриптазы, используя хромосомную ДНК клетки-мишени, вирус **кодирует продукцию себе подобных частиц** до тех пор, пока клетка не погибнет.
4. После гибели клетки, вирус заселяет новые клетки, имеющие CD4+ рецепторы.

В CD4+ лимфоцитах-хелперах ВИЧ может находиться в латентном состоянии неопределенно долго.

В моноцитах и макрофагах репликация происходит постоянно, но очень медленно – они переносят вирус в различные ткани.

Поведение ВИЧ в организме хозяина зависит от типа инфицированной клетки, уровня ее метаболизма, состояния иммунной системы.

Патогенез

Экспрессируемые на поверхности 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. Развивается **прогрессирующая лимфопения**, главным образом, за счет Т-хелперов.

Снижается отношение CD4+/ CD8+ (**хелперно-супрессорное отношение**), которое при развитии СПИДа 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 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.

Стадии (периоды) ВИЧ-инфекции

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



Период инкубации

Длительность – от **6 недель до 12 лет** и более.

В большинстве случаев симптомов заболевания не выявляется.

В этот период можно установить сам факт инфицирования при определении в крови антигена или анти-ВИЧ-антител («сероконверсия»).

Примерно в 50% случаев наблюдаются **острые проявления первичного инфицирования ВИЧ**, развивающиеся спустя **3-6 недель** с момента заражения. Его клиническими и морфологическими признаками являются:

-  – высокая лихорадка (38-39°C) с поражением лимфатических узлов
-  – шейная лимфаденопатия, сопровождающаяся кожной сыпью и более или менее выраженным синдромом мононуклеоза, являющегося обычным проявлением острого вирусного поражения.

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 (преСПИД)

Развивается на фоне умеренного иммунодефицита.

Характеризуется **снижением массы тела до 20%,
развитием лихорадки, диареи, прогрессирующей
полилимфаденопатии**, повторных острых вирусных
респираторных инфекций.

Длится несколько лет.

Синдром 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).



Основные патологические процессы при СПИДе

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

Изменения в лимфатических узлах

- 1 стадия: **фолликулярная гиперплазия** в кортикальных и медуллярных зонах лимфатических узлов с многочисленными **крупными фолликулами**, которые содержат объемные светлые центры;
- 2 стадия: диффузная гиперплазия типа **ангиоиммунобластной лимфаденопатии**. Фолликулы **атрофируются** вплоть до полного их отсутствия. Ткань лимфузлов представлена множеством сосудов и полиморфными клетками (малыми лимфоцитами, плазмócитами, иммунобластами, эозинофилами, базофилами);
- 3 стадия: **лимфоидное истощение**. Лимфузлы состоят из одной стромы; отмечается резкое расширение синусов, переполненных крупными одноядерными клетками. Лимфузлы становятся маленькими, склерозированы, со значительным уменьшением числа лимфоидных элементов и сохранением лишь некоторых плазмócитов и иммунобластов.

Оппортунистические инфекции

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

Таковыми возбудителями инфекции являются:

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

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

Поражения легких при СПИДе

Легкие при СПИДе поражаются чаще всего (до 80% больных). Чаще всего развивается **десквамативная пневмония** (как при других РНК-вирусных инфекциях) с гиперплазией и сращиванием альвеолоцитов.

Характерна также **интерстициальная пневмоцистная пневмопатия** (вызванная *Pneumocystis carinii*) с наличием внутриальвеолярных паразитов, хорошо выявляемых импрегнацией серебром.

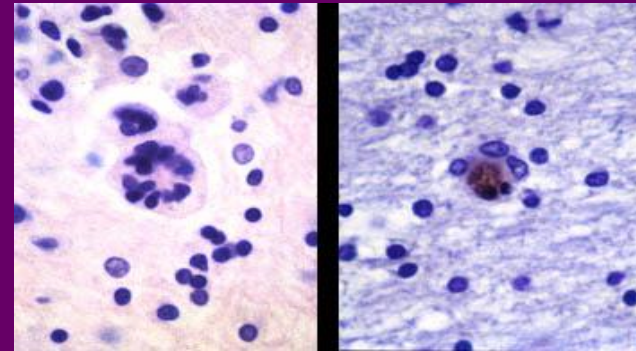
Часто встречается **цитомегаловирусная интерстициальная пневмопатия**, сочетающаяся с инфицированием пневмоцистами. Диагноз подтверждает выявление внутриклеточных цитомегаловирусных включений.

Другие легочные поражения наблюдаются реже, к ним относятся гистоплазмоз, криптококкоз, кандидоз, паразитарные поражения (токсоплазмоз), банальные бактериальные или микобактериальные инфекции.

Поражения ЦНС при СПИДе

Второе место по частоте и тяжести поражений после легких.

– Поражения, обусловленные непосредственно вирусом иммунодефицита. При гистологическом исследовании находят **микроглиальные узелки и многоядерные симпласты**, в которых удастся обнаружить частицы ВИЧ.



– Энцефалопатии, вызванные **цитомегаловирусом**, реже - вирусом герпеса или **микобактериями**.

– Энцефалопатии, связанные с **токсоплазмозом** и проявляющиеся в виде множественных или единичных **абсцессов**.

– Повреждение мозговых оболочек в виде вялотекущего негнойного лептоменингита, возбудителем которого чаще всего является **Cryptococcus neoformans**.

Поражения кожи и слизистых оболочек при СПИДе

Обусловлены оппортунистическими инфекциями.

- Кожные поражения, связанные с генерализованной септициемией, например, гистоплазмозом и криптококкозом.
- Кандидоз, банальный гингивит и стоматит.
- Неизвестное раньше повреждение, именуемое **«волосковой лейкоплакией» языка**, локализующееся по его краям и имеющее вид беловатых линейных образований, обусловленных выраженным поверхностным паракератозом со светлыми клетками, содержащими многочисленные вирусные частицы типа Эпштейна-Барра, хорошо выявляемые при электронной микроскопии.

Другие поражения

Возможно **поражение яичек** с частичным или полным прекращением дифференцировки сперматозоидов, тяжелой атрофией семенных канальцев, лимфоидной инфильтрацией и фиброзом.

В **почках** выявляется отложение иммунных комплексов в клубочках, дистрофические изменения нефротелия, очаговый гломерулосклероз.

В **надпочечниках** возможны очаговые некрозы и обширные кровоизлияния.

Опухоли при СПИДе: ангиосаркома Капоши

Часто является начальным проявлением СПИДа, особенно у гомосексуалистов. Сочетается с повреждением слизистой неба, лимфузлов, в некоторых случаях - множественными висцеральными поражениями, развивается медленно.

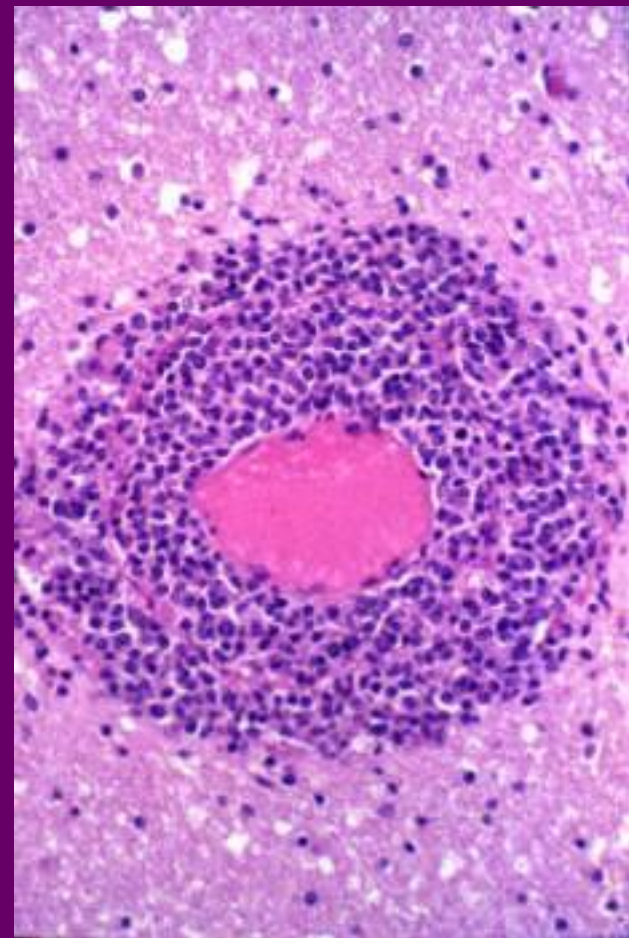
Микроскопически опухоль состоит из множества тонкостенных сосудов. В рыхлой строме - кровоизлияния и скопления гемосидерина.

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.

Опухоли при СПИДе: злокачественные лимфомы типа В

Высокозлокачественные лимфомы иммунобластического типа или типа Беркитта.

Часто располагаются вне лимфузлов, поражают центральную нервную систему, пищеварительный тракт, верхние дыхательные пути, КОСТНЫЙ МОЗГ.



Причины смерти при СПИДе

- 📌 – Оппортунистические инфекции
- 📌 – Генерализация опухолей
- 📌 Летальность = 100%
- 📌 50% больных умирают в течение 18 мес,
- 📌 80% – в течение 36 мес после установления диагноза «СПИД»