

Системный цитомегаловирусный васкулит у ВИЧ-инфицированного больного

«Эпидемиология и инфекционные болезни», 2001. — №1. — С. 31-36.
О. А. Тишкевич, В. И. Шахгильдян, С. В. Морозова, В. Г. Канестру

Клиническая инфекционная больница №2, Москва

Российский научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) занимает одно из первых мест в структуре вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией [1]. По нашим данным, в течение последних пяти лет манифестная ЦМВИ имела место у 39.2% больных СПИДом, наблюдавшихся в МГЦ СПИД, и служила непосредственной причиной их гибели в 17.5% случаев [5]. В то же время клиническая картина и патогенез заболевания описаны в научной литературе лишь в общих чертах. До настоящего времени остаются невыясненными основные патогенетические механизмы, приводящие к столь тяжелому поражению различных органов при ЦМВИ. Ряд авторов указывает на возможность развития у больных ЦМВ-васкулитов и даже подчеркивает вероятную роль цитомегаловируса в развитии первичных и вторичных системных васкулитов [2, 3, 4]. Наши собственные наблюдения показывают, что тяжелая висцеральная патология может быть связана с ЦМВ поражением сосудов, которое нередко является преобладающим в ходе развития патологических процессов и ведущим в танатогенезе. Показательным примером развития цитомегаловирусного системного васкулита у ВИЧ-инфицированного больного служит следующий клинический случай.

Больной Т., 1970 г. р., наблюдался в МГЦ СПИД с 1995 г. (а/к №859, и/б №№4111/97, 3199/98, 4460/98, 7882/98, 8416/98, 11003/99). На момент выявления ВИЧ-инфекция имела стадию вторичных проявлений, III А (снижение веса до 10% массы тела). Абсолютное количество CD4-лимфоцитов составляло 820 кл/мм³ (норма 600 — 1900 кл/мм³), относительное — 30% (35-65%).

В течение 1996 и 1997 гг. состояние больного сохранялось удовлетворительным, но беспокоили рецидивирующий кандидоз слизистых ротовой полости. Противоретровирусные препараты больной не принимал. К июню 1997 г. количество CD4-лимфоцитов снизилось до 120 кл/мм³ (9%).

В конце 1997 г. состояние пациента ухудшилось. Имели место повышение температуры тела до 38.0-38.50°С, снижение веса, слабость. В крови больного методом ПЦР была обнаружена ДНК ЦМВ в умеренном титре — 1:100 (3+) в 105 лейкоцитах. Стадия ВИЧ-инфекции была изменена на III Б.

В мае 1998 г. у больного развилось тяжелое поражение легких. В течение месяца диагноз оставался неясным. Поэтапное назначение антибактериальной терапии, бисептола-480 в высоких дозах, противотуберкулезной терапии улучшения состояния больного не принесло. 08.06.98 г. установлено существенное повышение титра ДНК ЦМВ, достигшего уровня — 1:1000 (4+) в 105 лейкоцитах периферической крови. Учитывая неэффективность проводимой терапии, наличие в легких инфильтративных теней мигрирующего характера на фоне усиленного легочного рисунка, скудные аускультативные данные, сочетающиеся с сильным сухим кашлем и умеренной одышкой, наличие лихорадки ремиттирующего типа с повышением температуры тела до 40°С, обнаружение высокого титра ДНК ЦМВ в клетках крови, наличие глубокой иммуносупрессии (количество CD4-лимфоцитов 20 кл/мм³), был поставлен диагноз манифестной ЦМВ-инфекции с преимущественным поражением легких. Стадия ВИЧ-инфекции изменена на III В (СПИД). Проведена этиотропная антицитомегаловирусная терапия цимевеном (ганцикловиром) в дозе 5 мг/кг 2 р/сут в/в, продолжительностью 21 день. К моменту завершения терапевтического курса самочувствие больного — удовлетворительное. Жалоб нет. Концентрация ДНК ЦМВ в крови снизилась более чем

в 1000 раз и достигла неопределяемого уровня. В течение последующего месяца пациент получал поддерживающий курс цимевена (5 мг/кг/сут).

Осенью 1998 г. больного стали беспокоить периодические боли в животе без четкой локализации, жидкий стул 2-4 р/сут, выраженная болезненность по ходу уплотненной толстой кишки, особенно в правой подвздошной области. Дважды больной переводился в хирургическое отделение с предположительным диагнозом «острый аппендицит». Помимо симптомов колита имели место повышение температуры тела до 38.5-39.00°C, выраженная слабость, анорексия, снижение веса более 20% массы тела, сухой кашель, одышка при ходьбе, а также признаки кандидоза слизистых ротовой полости, сочетающиеся с болями, чувством «комка в горле» при глотании. 21.09.98 г. вновь зафиксированы высокий титр ДНК ЦМВ в лейкоцитах и высокая концентрация ДНК ЦМВ в плазме крови. Несмотря на применение противогрибковой терапии, боли по ходу пищевода при прохождении пищи усилились, появились боли в эпигастральной области. Проведена ЭГДС: слизистая пищевода бледная, умеренно отечная, тускловатая, зубчатая линия четко не видна, розетка кардии смыкается; в области пищеводно-желудочного перехода по задней стенке с переходом на кардию отмечены небольшие полиповидные образования в виде бугорков до 0,2-0,3 см в диаметре, высотой до 0,2 см, с умеренно гиперемированной слизистой (рис.1). В желудке — картина поверхностного атрофического гастрита. Гистологическое исследование биопсийного материала выявило цитомегаловирусное поражение слизистой желудка с наличием очаговой кистозной гиперплазии желез и формированием полипа. Цитомегаловирусная природа имеющейся патологии была подтверждена обнаружением ДНК ЦМВ в биоптатах пищевода и желудка. Учитывая результаты обследования, диагностирован рецидив манифестной ЦМВ-инфекции в форме эзофагита, гастрита, колита, пневмонии. В результате проведенной терапии цимевеном клинические проявления эзофагита были полностью купированы, исчезли кашель, одышка, температура тела снизилась до субфебрильных цифр.

В конце ноября состояние больного существенно ухудшилось. На первый план у больного вновь выступили клинические симптомы эзофагита. Боли по ходу пищевода, иррадиирующие в межлопаточное пространство, приобрели крайне выраженный характер, возникали при прохождении твердой, жидкой пищи и даже при глубоком вдохе. Периодически болевые ощущения за грудиной появлялись спонтанно, независимо от приема пищи. Интенсивность болей была настолько высока, что пациент отказывался от приема пищи. Кроме того, его беспокоили боли в животе, болезненность при пальпации в эпигастральной и правой подвздошной областях, учащенный жидкий стул с примесью слизи. Дефицит веса достиг 20 кг. При проведении УЗИ определены увеличение печени и диффузные изменения в ее паренхиме, в области ворот печени — участок фиброза. Выявлены умеренные диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы, паренхиме почек. Отмечены эхо-признаки правостороннего колита: утолщение стенок восходящего отдела ободочной кишки, толщиной до 9 мм, сужение его просвета. Количество CD4-лимфоцитов составило 10 кл/мм³ (3%). Диагностирован рецидив манифестной ЦМВ-инфекции (эзофагит, энтероколит). В связи с отсутствием в отделении цимевена, проводилась противовирусная терапия с использованием препаратов ацикловир (800 мг x 5 р/сут.) и циклоферон (500 мг в/м 1 р/нед.). Положительного эффекта не получено.

29.12 больной был консультирован офтальмологом. При осмотре глазного дна в наружном сегменте сетчатки левого глаза выявлена периваскулярная инфильтрация, а также несколько желтоватых некротических очагов с единичными геморрагиями. Поставлен диагноз — начинающийся ЦМВ-ретинит левого глаза, ретинальный васкулит (рис.2). Повторной осмотр 10.01 зафиксировал появление в наружном сегменте сетчатки левого глаза множественных очагов некротического ретинита с геморрагиями вдоль сосудов. Проведение непрямой офтальмоскопии 22.01. показало существенную

отрицательную динамику — увеличение площади старых очагов ретинита, возникновение новых очагов с гемморагиями и периваскулярной инфильтрацией. Очаги некротического ретинита не имели четких границ и располагались вдоль сосудов.

При осмотре больного 08.02. его состояние тяжелое. Жалобы: крайне выраженная слабость, температура тела 39.00°С, боли по ходу пищевода, анорексия, сильный приступообразный кашель, сильные боли в ногах. Кожа бледная с землистым оттенком. Себорейный дерматит. Грибковые налеты на слизистых ротовой полости. ЧДД — 28 в 1 мин. При аускультации дыхание ослабленное, единичные сухие хрипы. Тоны сердца глухие. ЧСС 100 уд. в 1 мин, АД 80/50 мм рт. ст. Живот болезненный в правой подвздошной области и по ходу восходящей ободочной кишки. Имеет место периодическое недержание мочи и кала. Стул водянистый, 6 — 8 раз в сутки. В сознании, но вял, заторможен, с трудом отвечает на вопросы. Резко снижена память. Расходящееся косоглазие за счет правого глаза. Выраженные нарушения чувствительности — гипалгезия по внешней стороне нижних конечностей, гиперпатия. На рентгенограмме органов грудной клетки выявлены на фоне деформированного легочного рисунка полиморфные мелкоочаговые и инфильтративные тени, расположенные преимущественно в средних отделах правого легочного поля и по всему левому легочному полю. Корни легких расширены, инфильтрированы, малоструктурные. В крови больного сохранялась высокая концентрация ДНК ЦМВ: титр в лейкоцитах — 1:10000 (5+), концентрация в плазме 6.5×10^5 коп/мл. Имели место анемия и тромбоцитопения высокой степени.

11.02. больной скончался. Заключительный диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний, Ш В (СПИД). Генерализованная ЦМВ-инфекция (эзофагит, энтероколит, пневмония, ретинит левого глаза, энцефалит, полирадикулопатия); висцеральный кандидоз; кахексия, себорейный дерматит.

Данные секции. Труп резко истощенного мужчины. Кожные покровы землистые сухие. Мягкие мозговые оболочки тусклые, особенно по ходу сосудов. На горизонтальном разрезе вещество мозга обычной структуры, желудочковая система не расширена, с тусклой рыхлой эпендимой и малокровными сосудистыми сплетениями. Висцеральная плевра тусклая, междольевые пространства рыхло спаяны. Легкие увеличены в объеме и весе, плотной консистенции почти на всем протяжении. Воздушными сохраняются верхушки и передние края в виде розоватых участков и каемок. Плотные части легких на разрезах представлены взбухающими серовато-желтоватыми участками с зернистой поверхностью, с обильно стекающей мутноватой жидкостью. Сердце $8 \times 6 \times 5$ см, массой 350 г, резко дряблой консистенции, с дилатированными полостями. Миокард во всех отделах светло-коричневого цвета. Клапанный и пристеночный эндокард гладкий. В глотке — обширные циркулярные и продольные дефекты, дно которых представлено плотной рубцовой тканью. На всем протяжении пищевода также имеются множественные дефекты с плоскими и валикообразными краями, однако, начиная с нижней трети пищевода, стенка сплошь представлена плотной рубцовой тканью с полным замещением мышечного слоя. Местами толщина ее достигает 0,3 см. Без видимых границ рубцовая ткань распространяется на большую часть желудка в виде обширных полос и полей с валикообразными краями. Поджелудочная железа резко плотная, подпаяна к серозной оболочке желудка, рисунок ее стерт. Петли кишечника спавшиеся, с тускло-белесоватой серозной оболочкой, толстая кишка выглядит несколько укороченной. При продольном рассечении стенки кишки в дистальных отделах выделяется умеренное количество кровянистой жидкости. При рассмотрении слизистой оболочки наблюдаются очаговые дефекты различных размеров и форм в тонкой кишке. Начиная со слепого отдела и далее на всем протяжении толстой кишки, отмечается непрерывный характер глубоких, чаще плоских дефектов, дном и стенкой которых в подавляющем большинстве является плотная рубцовая ткань. Небольшие участки сохранившейся слизистой оболочки выделяются в виде бляшковидных утолщений или полиповидных разрастаний. Червеобразный отросток 8 см, резко плотной консистенции, представлен сероватой

тканью с точечным просветом. Печень размерами 20×11×8×6 см, с морщинистой капсулой, на разрезе дрябловатой консистенции, коричневато-желтоватого цвета. Почки с гладкой поверхностью, на разрезе плотноватые, с четким анатомическим рисунком, бледным корковым слоем. Селезенка 7×5×3 см, массой 200 г, на разрезе плотноватой консистенции, темно-вишневого цвета, без соскоба. Лимфатические узлы плотные. Надпочечники подушечнообразно утолщены, с неровной поверхностью, на разрезе рисунок стерт.

Гистологическое исследование. Желудок. Поверхностный слой в большинстве препаратов образован некротическими массами, среди которых в антральном отделе при ПАС реакции выявляется мицелий грибов. Среди сохранившихся деформированных желез встречаются цитомегалоклетки (ЦМК). Подслизистый слой замещен соединительной тканью, с единичными клеточными элементами. В отдельных препаратах вся стенка желудка представлена соединительной тканью. В местах фиброза просвет мелких и средних сосудов полностью облитерирован, сохранены лишь крупные сосуды, в эндотелии которых и в просвете обилие ЦМК; некротические участки соответствуют ЦМВ-васкулитам мелких и средних сосудов (рис. 3). Толстая кишка. Стенка кишки на большем протяжении представлена фиброзной тканью с облитерированными сосудами. Некротические участки соответствуют ЦМВ-васкулитам мелких и средних сосудов; в солитарных лимфатических фолликулах и в кишечномышечных нервных сплетениях — большое количество ЦМК (рис.4). Тонкая кишка. В слизистом и подслизистом слое — фиброз, имеются лишь единичные островки деформированных ворсинок и крипт с ЦМК; в мышечной и серозной оболочках — распространенные ЦМВ-васкулиты и фокусы некрозов, соответственно. Аппендикс. Стенка фиброзирована, имеются единичные сохранные сосуды с обилием ЦМК, полностью облитерирующими просвет; цитомегалоклетки также встречаются среди лимфоидных образований и в эпителии. Легкие. Обилие ЦМК в просветах и эндотелии сосудов, в альвеоцитах и просветах альвеол; отмечается распространенный фиброз интерстиция, межальвеолярных перегородок, особенно в местах запустевания сосудов. Имеются единичные участки некрозов различной величины, среди которых при ПАС реакции выкрашивается мицелий грибов. В эпителии и стенках бронхов содержатся ЦМК; воспалительная инфильтрация слабо выражена (рис. 5). Печень. Распространенная ЦМВ-трансформация синусоидальных клеток эндотелия артериол и реже — эпителиоцитов желчных протоков в портальных трактах. Распространенные очаги некрозов. Разрастания соединительной ткани в дольках с расширением портальных трактов. Селезенка. Резкое обеднение клеточными элементами с отсутствием фолликулов и выраженной пролиферацией соединительной ткани; в просветах и стенках интрафолликулярных артерий — обилие ЦМК. Надпочечники. Зональный тип строения разрушен множественными фокусами некрозов и тяжами фиброза, в группах сохранных клеток мозгового вещества — распространенная цитомегаловирусная трансформация с некрозами и не резко выраженной воспалительной инфильтрацией. Обращает на себя внимание обилие ЦМК в просветах сосудов и просветах петель капилляров, а также — в стенках крупных вен (рис. 6). Поджелудочная железа. Разрастания соединительной ткани между ацинусами, протоками и островками. В эндотелии и просветах сосудов — ЦМК. Головной мозг. В субэпендимарной зоне латеральных желудочков определяются ЦМВ-панваскулиты и очаговые некрозы вещества мозга. Блуждающий нерв. В разветвленной сети кровеносных сосудов блуждающего нерва на большом протяжении — ЦМВ-васкулиты, местами с полной облитерацией просвета; имеется отек и рассеянная воспалительная инфильтрация эндо- и периневрия. Лимфатические узлы. Выраженный фиброз со значительным уменьшением клеточных элементов. В паракортикальной зоне, в просветах мелких пролиферирующих сосудов, а также среди элементов скудной лимфоидной ткани встречаются ЦМК.

Патологоанатомический диагноз. ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний, III В (СПИД). Вторичные заболевания: генерализованная ЦМВ-инфекция с поражением головного мозга, легких, пищевода, кишечника, печени, поджелудочной железы, селезенки, лимфатических узлов, периферической нервной системы, надпочечников. Системный ЦМВ- васкулит с исходом в фиброз большей части желудочно-кишечного тракта, надпочечников, лимфатических узлов, селезенки. Кандидозное поражение антрального отдела желудка, легких. Себорейный дерматит. Кахексия.

Обсуждение. Приведенное наблюдение демонстрирует типичное для больных СПИДом течение ЦМВ-инфекции, с дебютом в виде «лихорадочного» периода (повышение температуры ремитирующего типа, значительное снижение массы тела, анорексия, выраженная слабость) и дальнейшей генерализацией патологического процесса с вовлечением органов зрения, желудочно-кишечного тракта, легких, нервной системы, надпочечников. У данного больного цитомегаловирусная природа органной патологии была подтверждена обнаружением высокого титра ДНК ЦМВ в крови, наличием ДНК ЦМВ и ЦМК в биопсийном и аутопсийном материалах.

Особенностью данного случая является развившейся системный васкулит с распространенной редукцией сосудистой сети и фиброзированием. При морфологическом исследовании выявлен полиморфизм изменений в органах и тканях, обусловленный различной степенью поражения сосудистого русла. Нами отмечена своеобразная мозаичность структур поражения: определялись свежие очаги некрозов, соответствующие калибру пораженных сосудов, и участки фиброза в местах их полной облитерации. Васкулиты имели ступенчатый характер, распространяясь, в первую очередь, на микроциркуляторное русло, сосуды мелкого и среднего калибра и, лишь впоследствии — на крупные сосуды. В своем развитии поражение сосудов, связанное с ЦМВ, проходит стадии ЦМВ-трансформации эндотелиальных клеток, облитерирующего тромбоваскулита (трансформация эндотелия, скопление цитомегалоклеток в просвете сосуда и воспалительная инфильтрация стенки), продуктивного панваскулита с исходом в склероз стенки (крупные сосуды) или полное зарастание просвета (микроциркуляторное русло, мелкие и средние сосуды).

По нашим наблюдениям наибольшее количество «свободных» цитомегалоклеток обнаруживается в органах, имеющих либо разветвленную сеть венозных сплетений, либо такие образования, как синусоиды, где в норме отмечается замедленный кровоток. Здесь же наблюдались наиболее выраженные морфологические изменения, исходом которых был массивный фиброз. Показательным в этой связи является поражение мозгового слоя надпочечников, где вены и венулы составляют основную функциональную сосудистую сеть.

Отметим, что еще при жизни больного была выявлена заинтересованность сосудов в патологическом процессе по наличию ретинального васкулита. Кроме того, кистозная дилатация желез, обнаруженная при ЭГДС, по-видимому, была связана с нарушением сократительной функции мышечной пластинки стенки желудка, вследствие циркуляторных нарушений. Свидетельством нарушения трофики служат обнаруженные ЦМВ-васкулиты мелких сосудов, воспалительная инфильтрация и выраженный отек слизистой оболочки.

Таким образом, данное клинико-морфологическое наблюдение свидетельствует о широком спектре патологических процессов, вызванных ЦМВ-инфекцией у больных СПИДом, одним из которых является прогрессирующий системный ЦМВ-васкулит с масштабным вовлечением в процесс сосудов различного калибра.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В. В. Покровский, Т. Н. Ермак, В. В. Беляева, О. Г. Юрин; Под общ. ред. В. В. Покровского. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. — 496 с.

2. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания / А. Я. Лысенко, М. Х. Турьянов, М. В. Лавдовская, В. М. Подольский. — М.: ТОО «Рарогъ», 1996. — 624 с.

3. Лыскина Г. А. Поражение органов дыхания при системных васкулитах у детей, легочные васкулиты // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 1999. — Т.44, №2. — С. 19-23.

4. Самохин П. А. Цитомегаловирусная инфекция у детей (клинико-морфологические аспекты. — М.: Медицина, 1987 — 160 с.

5. Шахгильдян В. И. Клинико-лабораторная характеристика, диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией: Дис. канд. мед. наук. — М., 1999. — 249 с