

УДК 616.98:578.828.6]-07:616.428-076.5

DOI 10.17816/pmj36251-59

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАХОВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

*Н.И. Гуляева<sup>1\*</sup>, Г.Г. Фрейд<sup>1</sup>, Н.Г. Шмагель<sup>3</sup>, Л.Б. Королевская<sup>2</sup>,  
Е.В. Сайдакова<sup>2</sup>, К.В. Шмагель<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН, г. Пермь,

<sup>3</sup>Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД  
и инфекционными заболеваниями, Россия

## MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF INGUINAL LYMPH NODES IN HIV INFECTION

*N.I. Gulyaeva<sup>1\*</sup>, G.G. Freind<sup>1</sup>, N.G. Shmagel<sup>3</sup>, L.B. Korolevskaya<sup>2</sup>,  
E.V. Saidakova<sup>2</sup>, K.V. Shmagel<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>2</sup>Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch of RAS, Perm,

<sup>3</sup>Perm Regional Center for Prevention and Fight against AIDS  
and Infectious Diseases, Russian Federation

**Цель.** Установить морфологические изменения паховых лимфатических узлов у больных 4а-стадией ВИЧ-инфекции, принимающих антиретровирусную терапию.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось у 12 ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на лечении в ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», имеющих 4а-стадию ВИЧ-инфекции и принимающих в течение 2 лет антиретровирусную терапию. Выделены две группы пациентов: 1-я – 6 человек, у которых количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови составляло более 350 в 1 мкл; 2-я – 6 человек с содержанием CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови менее 350 в 1 мкл. Паховые лимфатические узлы (ЛУ) забирали под местной анестезией, готовили гистологические препараты по обычной схеме, окрашивали гематоксилином и эозином, трехцветной окраской по Массону. В иммуногистохимических реакциях оценивали экспрессию маркеров Ki-67 и CD4<sup>+</sup>.

**Результаты.** Установлено изменение гистоархитектоники лимфоузлов в результате массивного развития склероза в области ворот, капсулы и трабекул. На фоне склероза происходило обеднение лимфоцитами, изменение структуры стромальных клеток и неоплазматический некроз во всех зонах лимфоузла. В участках склероза выявлена гибель лимфоцитов. У пациентов 2-й группы установлено более активное развитие фолликулов с центрами размножения в корковом веществе лимфоузлов и увеличение количества клеток, экспрессирующих маркер Ki-67.

© Гуляева Н.И., Фрейд Г.Г., Шмагель Н.Г., Королевская Л.Б., Сайдакова Е.В., Шмагель К.В., 2019  
тел. +7 909 102 31 40  
e-mail: bizon55@mail.ru

[Гуляева Н.И. (контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии; Фрейд Г.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с секционным курсом; Шмагель Н.Г. – кандидат медицинских наук, врач-иммунолог; Королевская Л.Б. – кандидат медицинских наук, научный сотрудник; Сайдакова Е.В. – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник; Шмагель К.В. – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией].

**Выводы.** В ПЛУ развитие склеротических процессов вызывает гибель Т-лимфоцитов, которые, в свою очередь, являются источником образования лимфотоксина-β. Утрата CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов сопровождается дефицитом лимфотоксина-β и приводит к потере уже самих фибробластических ретикулярных клеток, которые через продукцию ИЛ-7 поддерживают жизнедеятельность Т-клеток.

**Ключевые слова.** ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, паховые лимфатические узлы, склероз лимфоузла, стромальные клетки, CD4<sup>+</sup>-лимфоциты.

**Aim.** To assess the morphological changes in inguinal lymph nodes among patients with stage 4a HIV infection, who receive antiretroviral therapy.

**Materials and methods.** There were examined 12 HIV-infected patients with stage 4a, treated at “Perm Regional Center for Prevention and Fight against AIDS and Infectious Diseases”, who received antiretroviral therapy for 2 years. Two groups of patients were formed: group I – 6 persons, whose CD<sup>+</sup> blood lymphocyte number was more than 350 in 1 mcl; group II – 6 persons with CD<sup>+</sup> blood lymphocyte number less than 350 in 1 mcl. Inguinal lymph nodes (ILN) were taken under local anesthesia, histological preparations were prepared by traditional scheme, stained with hematoxylin and eosin using Masson three-colour staining. In immunohistochemical reactions expression of Ki-67 and CD<sup>+</sup> markers was estimated.

**Results.** Histoarchitectonics of lymph nodes was changed as a result of massive development of sclerosis in the region of hilum, capsule and trabecules. Against the background of sclerosis, there occurred lymphocyte depletion, change in structure of stromal cells and neoangiogenesis in all the zones of the lymph node. In the regions of sclerosis, death of lymphocytes was revealed. In patients of the second group, more active development of follicles with the centers of reproduction in the lymph node cortical substance, as well as growth of the number of Ki-67 maker-expressing cells was established.

**Conclusions.** In the inguinal lymph nodes, the development of sclerotic processes causes the death of T-lymphocytes, which, in their turn, are the source of lymphotoxin-β formation. Loss of CD<sup>+</sup>-T-lymphocytes is accompanied by deficit of lymphotoxin-β and induces the loss of fibroblastic reticular cells themselves, which through the production of IL-7 support the vital activity of T-cells.

**Key words.** HIV infection, antiretroviral therapy, inguinal lymph nodes, lymph node sclerosis, stromal cells, CD<sup>+</sup>lymphocytes.

## ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция является одной из наиболее актуальных медицинских проблем XXI в., что связано с ежегодным увеличением числа инфицированных и высоким уровнем летальности [6]. В настоящее время в мире насчитывается около 40 млн заболевших, и их количество постоянно растет. Вирус иммунодефицита, обладая тропизмом к лимфоидной ткани, поражает CD4<sup>+</sup>-лимфоциты, моноциты и дендритные клетки, которые мигрируют в лимфатические узлы, вызывая развитие лимфаденитов в виде фолликулярной гиперплазии, завершающейся инволюцией лимфоидной ткани в поздние стадии заболевания [3]. В лимфатических узлах постоянно происхо-

дит размножение ВИЧ, что не только определяет массовую гибель и снижение числа CD4<sup>+</sup>-Т-клеток крови, но и сопровождается развитием локального и системного воспаления. Применяемая в настоящее время высокоактивная антиретровирусная терапия (АРТ) подавляет репликацию вируса, повышает численность CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов крови и приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов. Основная часть работ, направленных на исследование состояния иммунитета при ВИЧ-инфекции, проводится на клетках крови, в то время как подавляющее большинство лимфоцитов находится в лимфоидной ткани. В настоящее время недостаточно изучены морфологические изменения лимфоидных органов при ВИЧ-инфекции, отсутствует целостное

представление об их роли в нарушении пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне АРТ.

*Цель работы* – установить морфологические изменения паховых лимфатических узлов у больных 4а-стадией ВИЧ-инфекции, принимающих антиретровирусную терапию.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено гистологическое исследование паховых лимфатических узлов (ПЛУ) у 12 ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на антиретровирусной терапии в ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». У пациентов диагностирована 4а-стадия ВИЧ-инфекции по классификации В.И. Покровского (1989). Все больные подписали письменное информационное согласие на участие в исследовании. Пациенты принимали АРТ в течение 2 лет, показателем ее эффективности явилось полное прекращение репликации вируса: концентрация вируса в крови была менее 50 копий в 1 мл. Пациенты были разделены на две группы: 1-я – ВИЧ-инфицированные лица (6 человек), у которых количество CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов за время лечения превысило уровень 350 в 1 мкл крови (наличие иммунологического ответа на АРТ); 2-я – ВИЧ-инфицированные субъекты (6 человек), у которых количество CD4<sup>+</sup>-Т-клеток в крови за время терапии не достигло этого значения (иммунологические неответчики). Паховые лимфатические узлы забирали под местной анестезией, фиксировали в 4%-ном параформальдегиде, заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм ок-

рашивали гематоксилином и эозином, трехцветной окраской по Массону. Для определения пролиферативной активности клеток оценивали экспрессию маркера Ki-67, для идентификации CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов – экспрессию маркера CD4. Для этого использовали меченные пероксидазой моноклональные антитела, полученные от клона М1В-1 и клона 4В12 соответственно. Иммуногистохимическое окрашивание проводили по стандартной методике с использованием 3,3-диаминобензидина. Изготовление гистологических препаратов и их окрашивание проведено в лаборатории Тима Шакера (Университет Миннесоты, США). Анализ изображения осуществляли с помощью морфометрической установки Olympus. В поле зрения микроскопа при увеличении 10×100 подсчитывали все клетки и определяли процент клеток, дающих положительную реакцию на Ki-67-белок. Для статистического анализа использовали метод Стьюдента для независимых средних величин.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Паховые лимфатические узлы ВИЧ-инфицированных пациентов характеризовались повышенной плотностью. На разрезе отмечалось изменение гистоархитектоники лимфоузлов, их зоны определялись нечетко: паракортикальная зона не выявлялась, а мозговое вещество было значительно уменьшено в размерах. У всех больных наблюдался выраженный склероз в области ворот ПЛУ, а также утолщение капсулы и трабекул. Краевой и корковые синусы на большем протяжении были склерозированы. Склеротические процессы наблюдались в ПЛУ повсюду, начиная от перичеселлюлярного коллагеногелиза до образования крупных участков фиб-

роза во всех зонах, особенно в области ворот и трабекул. Наличие перицеллюлярной тонкопетливой сети коллагеновых волокон свидетельствует о продолжающемся процессе фиброзирования лимфоузлов, несмотря на двухлетнюю эффективную АРТ (рис. 1).

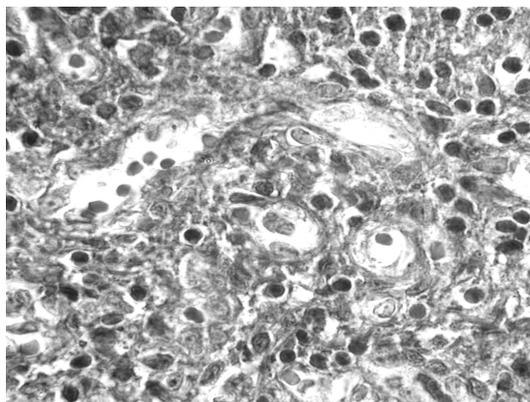


Рис. 1. Сеть коллагеновых волокон в корковом веществе. Окраска по Массону. Ув.  $10 \times 100$

Во всех зонах лимфоузлов происходили изменения стромальных клеток и сосудисто-го компонента. В корковом веществе наблюдалось формирование посткапиллярных венул, образующих многочисленные ветвления как в корковом, так и в мозговом веществе. Стенки венул были утолщены в результате набухания эндотелия и за счет склероза. Наряду с разрастанием посткапиллярных венул в лимфоузлах происходило образование множества тонкостенных сосудов капиллярного типа, густо располагавшихся в корковом и мозговом веществе. Причиной неоангиогенеза, вероятно, является развивающаяся на фоне склероза лимфоузла гипоксия, которая вызывает стабилизацию фактора транскрипции HIF-1 в эндотелиальных клетках сосудов, их активизацию и синтез ангиогенных факторов: VEGF и его рецепторов [7].

В ПЛУ плотность расположения лимфоцитов была неравномерной, наблюдались уча-

стки разрежения с обнажением ретикулярной стромы. Стромальные клетки увеличивались в размерах, некоторые из них теряли отростчатую форму, обособлялись от других клеток. Цитоплазма стромальных клеток характеризовалась неравномерной эозинофилией и наличием в ней зернистости. Ретикулярные клетки стромы подвергались гипертрофии, формировали кластеры. Трансформация клеток стромы лимфоузлов, по мнению В.А. Цинзерлинга [8], является характерным признаком ВИЧ-инфекции на ранних стадиях заболевания. Изменение формы клеток с потерей отростков свидетельствует об усилении их фагоцитарной активности, однако при этом снижаются их антигенпрезентирующие свойства [5]. В нашем исследовании в цитоплазме некоторых стромальных клеток выявлялись фрагменты лимфоцитов. Цитоплазма стромальных клеток часто подвергалась фрагментации, встречались клетки стромы с пикнотичными и деформированными ядрами, что, возможно, связано с непосредственным действием вируса. Известно, что клетки стромы, в частности дендритные клетки лимфоузлов, первыми захватывают вирус иммунодефицита и являются его активными продуцентами [3]. Также имеются данные [16] о том, что стромальные клетки лимфоузлов являются прямыми мишенями при некоторых вирусных инфекциях, что приводит к разрушению стромы, нарушению формирования Т- и В-зависимых зон, увеличению фиброза и подавлению иммунитета. В синусах мозгового вещества, а также в корковых синусах, не подверженных склерозу, наблюдалось увеличение количества макрофагов. В макрофагах отмечались признаки активного фагоцитоза. Согласно ранее представленной гипотезе [9], при ВИЧ-инфекции макрофаги поддерживают хроническое вялотекущее системное воспаление, что обусловлено их акти-

вацией по альтернативному пути в результате воздействия на них циркулирующих иммунных комплексов. Альтернативно активированные макрофаги вызывают смещение баланса  $CD4^+$ -Т-клеток в сторону образования Th2-лимфоцитов, стимулируют фибробласты к синтезу коллагеновых волокон, следствием чего является развитие склероза.

Лимфоидная ткань ПЛУ была представлена на корковом веществом, содержащим первичные и вторичные фолликулы разных размеров, и мозговым веществом. Вторичные фолликулы характеризовались малыми размерами и неправильной формой. Однако у пациентов 2-й группы определялись и крупные фолликулы с хорошо выраженными центрами размножения (ЦР) и широкой мантийной зоной, состоящей из 6–10 слоев равномерно расположенных лимфоцитов. ЦР фолликулов были представлены стромальными клетками, макрофагами, единичными центробластами, малыми и средними лимфоцитами. Иммунобласты и митотически делящиеся клетки практически не встречались. Большая часть клеток в ЦР экспрессировала Ki-67-белок (рис. 2).

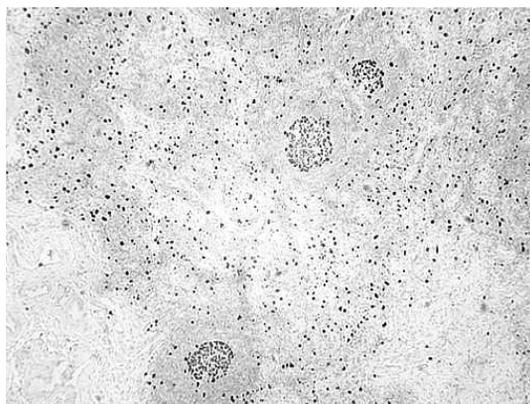


Рис. 2. Ki-67-положительные клетки в центрах размножения фолликулов и в корковом веществе. ИГХ: Ki-67. Ув. 10 ×4

У больных 1-й группы вторичные фолликулы выявлялись значительно реже по сравнению со 2-й группой. Многие фолликулы у пациентов 1-й группы не имели четких границ или отсутствовали.

Клеточный состав коркового вещества в тех участках, где в меньшей степени выражен склероз, был представлен лимфоцитами, в основном малыми и средними. Достаточно часто встречались большие лимфоциты, а иммунобласты выявлялись редко. Плазмобласты и плазмоциты определялись в основном в межфолликулярной зоне, где они формировали небольшие скопления, в то время как в мозговом веществе они практически полностью отсутствовали. В корковом и мозговом веществе равномерно располагались Ki-67-положительные клетки. При подсчете процентного соотношения Ki-67-положительных клеток среди клеток коркового вещества ПЛУ установлено, что их число во 2-й группе больных преобладало над их количеством в 1-й группе (21,6 и 12,3 % соответственно,  $p < 0,001$ ). Среди Ki-67-положительных клеток во 2-й группе количество клеток с выраженной и умеренной экспрессией также было выше, чем их количество у больных 1-й группы. Такая же динамика относительного количества пролиферирующих клеток была характерна и для мозгового вещества: в 1-й группе Ki-67-положительные клетки составляли 11,8 %, во второй – 21,2 % ( $p < 0,001$ ).

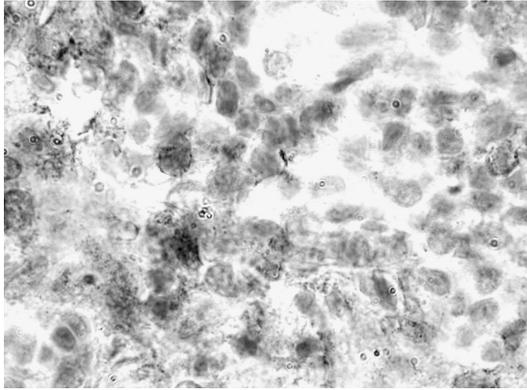
Увеличение количества Ki-67-положительных клеток у больных 2-й группы, наличие в корковом веществе ПЛУ вторичных фолликулов с активно пролиферирующими клетками свидетельствует об иммунной активации лимфоидной ткани. Активация иммунитета в ранние стадии ВИЧ-инфекции происходит в результате стимуляции лим-

фоцитов вирусом иммунодефицита и его антигенами, а также в связи с поступлением бактериальных продуктов из кишечника через разрушенный кишечный барьер [11]. При развитии хронической фазы инфекции опустошение лимфоидной ткани кишечника ведет к увеличению в крови больных концентрации бактериальных продуктов, что сопровождается стимуляцией макрофагов и дендритных клеток, ростом концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферонов) и сывороточных маркеров воспаления в крови, что, в свою очередь, является причиной активации иммунокомпетентных клеток. Развитие системного воспаления при ВИЧ-инфекции поддерживает высокий уровень пролиферации лимфоцитов в лимфоузле, несмотря на проводимую АРТ, что подтверждается более высоким содержанием Ki-67-положительных клеток во всех зонах ПЛУ у больных 2-й группы. Увеличение числа клеток с положительной экспрессии Ki-67-белка у больных 2-й группы свидетельствует об укорочении времени полужизни лимфоцитов и увеличении скорости их обновления. Однако отсутствие иммунобластов в фолликулах и клеток плазмочитарного ряда в мозговом веществе говорит о нарушении процессов дальнейшей дифференцировки лимфоцитов. Изучение пролиферации Т-лимфоцитов на фоне эффективного подавления вирусной нагрузки при АРТ показало, что она снижается по сравнению с уровнем до лечения, но полного восстановления иммунной системы у больных не происходит [13].

Иммунная активация лимфоцитов при ВИЧ-инфекции приводит к апоптозу Т-клеток, который рассматривается как один из механизмов истощения популяции CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов [12]. В наших исследованиях в

участках склероза: в субкапсулярной зоне, вдоль разрастающихся трабекул и в области ворот лимфоузла определялись скопления лимфоцитов, у которых наблюдались изменения формы ядер с конденсацией хроматина, или фрагментация клеток с образованием апоптотических телец. Иногда в участках склероза, особенно в субкапсулярной зоне, выявлялся так называемый «краш-феномен», при котором ядра лимфоцитов приобретали вытянутую форму в виде базофильных тяжей ядерного материала, напоминающих «струи» и «потoki». Такие изменения клеток описаны при мелкоклеточном раке, когда опухолевые клетки, становясь хрупкими, легко деформируются [1]. По мнению Ю.Р. Зюзя и соавт. [2], при ВИЧ-инфекции происходят апоптотические изменения клеток с последующим их некрозом. С. Doitsh и соавт. [14] установили, что Т-лимфоциты, пораженные ВИЧ, в лимфоузле погибают путем апоптоза через активацию каспазы-3, в то время как лимфоциты, не пораженные вирусом, погибают путем пироптоза, при котором каспаза-1 нарушает целостность цитолеммы и вызывает некроз клетки. При этом выделяются ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, не только способствующие гибели большого числа лимфоцитов, но и запускающие воспалительную реакцию. В наших исследованиях апоптотические тельца в виде мелкой зернистости определялись в цитоплазме стромальных клеток и макрофагов, а также выявлялись между клетками стромы (рис. 3).

Формирование тотального склероза в лимфатическом узле в результате развития при ВИЧ-инфекции хронического воспаления сопровождается утратой фибробластических ретикулярных клеток, являющихся источником ИЛ-7 и других цитокинов, обеспечивающих пролиферацию и дифференцировку



*Рис. 3. Стромальные клетки лимфоузла, дающие положительную окраску на CD4<sup>+</sup> в виде зернистости, выявляемой в цитоплазме. ИГХ: CD4<sup>+</sup>. Ув. 10×100*

лимфоцитов [11, 18]. Затруднение доступа Т-лимфоцитов к ИЛ-7 нарушает процесс их самоподдержания. В исследованиях D. Jacob и соавт. [17] показано, что фибробластические ретикулярные клетки создают в лимфоузле трехмерную сеть, обеспечивающую перемещение и взаимодействие лимфоцитов, и оптимальные условия для их контакта с регуляторными факторами. Изменение морфологии и связей между стромальными клетками, перестройка сосудистого компонента нарушают синтез и распределение цитокинов, факторов роста и других посредников, обеспечивающих миграцию лимфоцитов и эффективное формирование иммунного ответа. Более того, развитие склеротических процессов в лимфоузле при ВИЧ-инфекции приводит к гипоксии [15], создающей условия для гибели лимфоцитов. Гипоксия способствует неоангиогенезу, обеспечивающему усиленный приток лимфоцитов, в том числе Т-reg, которые синтезируют трансформирующий ростовой фактор  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), активизирующий фибробласты к синтезу коллагена. Известно [4], что дефицит ИЛ-7 снимает его ингибирующее

влияние на функцию Т-reg-лимфоцитов. Высокий уровень продукции TGF- $\beta 1$  был обнаружен у зараженных вирусом иммунодефицита макаки и у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что сопровождалось усилением синтеза коллагеновых волокон в лимфоидной ткани [19]. Продукция факторов, способствующих развитию склероза в лимфоузлах, осуществляется также пораженными при ВИЧ-инфекции макрофагами [9], которые при взаимодействии с апоптотическими клетками активно продуцируют TGF- $\beta 1$ . Иммунная активация лимфоцитов в условиях гипоксии и дефицита регуляторных факторов в результате развития склероза приводит клетки к гибели. Массовая гибель лимфоцитов, наблюдаемая особенно в зонах склеротических изменений лимфоузла, возможно, является причиной значительного снижения концентрации Т-лимфоцитов в крови. В ранее проведенных [10] исследованиях с помощью проточной цитофлуориметрии установлено, что уменьшение числа лимфоцитов в периферической крови происходит за счет наивных CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Дефицит CD4<sup>+</sup>-Т-клеток индуцирует процесс гомеостатической пролиферации. Это может происходить как за счет влияния ИЛ-7, так и за счет образования при разрушении клеток внеклеточной ДНК, циркулирующей во всех жидких средах организма [4]. Анализ экспрессии маркера Ki-67 показал, что деление наивных CD4<sup>+</sup>-Т-клеток в лимфатическом узле протекает значительно более интенсивно по сравнению с кровью. Пролиферирующие лимфоциты, не получая дальнейших стимулов к дифференцировке в результате поражения стромальных клеток и развития склеротических процессов в лимфоузле, подвергаются гибели путем апоптоза или некроза, а «обломки» апоптотировавших элементов фаго-

цитируются стромальными клетками и тканевыми макрофагами. Таким образом, согласно современной концепции [12], высокий уровень гибели Т-лимфоцитов в лимфоузлах определяется не столько прямым действием вируса на Т-лимфоциты, сколько иммунной активацией CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов в результате действия разных факторов, в том числе и развитием хронического воспаления. Результатом воспаления является формирование склеротических процессов в лимфатическом узле, приводящих к нарушению взаимодействия лимфоцитов и стромальных клеток.

Массивная гибель лимфоцитов способствует активизации фагоцитарной функции стромальных клеток ПЛУ, и вся строма органа участвует в утилизации разрушающихся клеток. При иммуногистохимическом определении лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD4<sup>+</sup>, слабое положительное окрашивание выявлялось лишь в лимфоцитах, расположенных в синусах лимфоузла. Во всех зонах ПЛУ, исключая мантийную зону ВФ, стенки сосудов и участки склероза, положительная реакция на CD4<sup>+</sup>-лимфоциты определялась в виде мелкой зернистости в цитоплазме стромальных клеток и макрофагов синусов (см. рис. 3). Создавалось впечатление, что осуществляется фагоцитоз стромальными клетками всех зон CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, подвергшихся массивному разрушению. Лимфатический узел, таким образом, становился «кладбищем» для гибнущих лимфоцитов. В результате в ПЛУ формируется замкнутый круг: развитие склеротических процессов в лимфоузле вызывает гибель Т-лимфоцитов, которые, в свою очередь, являются источником образования лимфотоксина-β [19]. Утрата CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов сопровождается дефицитом

лимфотоксина-β и приводит к потере уже самих фибробластических ретикулярных клеток, которые через продукцию IL-7 поддерживают жизнедеятельность Т-клеток.

## Выводы

1. В ПЛУ ВИЧ-инфицированных больных наблюдаются развитие тотального склероза, захватывающего все зоны лимфоузла, и изменение структуры стромальных клеток, сохраняющиеся на фоне эффективной АРТ.

2. При ВИЧ-инфекции происходит нарушение гистоархитектоники ПЛУ с исчезновением паракортикальной зоны и уменьшением размеров мозгового вещества.

3. У всех пациентов, получающих АРТ, происходит гибель лимфоцитов, более выраженная в участках склероза.

4. У пациентов с дискордантным ответом иммунной системы на АРТ наблюдается более выраженная активация иммунитета, проявляющаяся в развитии вторичных лимфоидных фолликулов в корковом веществе и более высоком уровне пролиферации лимфоцитов.

*Работа выполнена в рамках государственного задания, номер гос. регистрации темы: 01201353248. Авторы выражают благодарность Тиму Шаккеру (Университет Миннесоты, США) за помощь в работе.*

## Библиографический список

1. Должанский О.В., Каабах М.М., Соловьева С.Е. и др. Диссеминированный комбинированный мелкоклеточный рак с поражением трансплантатов после пересадки почек от умершего донора двум больным. Архив патологии 2017; 6: 53–59.

2. Зюзя Ю.Р., Бархина Т.Г., Пархоменко Ю.Г., Черников В.П. Гистологические и ультраструктурные изменения в легких при ВИЧ-инфекции в сочетании с туберкулезом. Архив патологии 2015; 1: 23–29.
3. Иммунология: учеб. Под ред. А.А. Ярилина. М.: ГОЭТАР-Медиа 2010; 752.
4. Козлов А.В. Гомеостатическая пролиферация как основа неизбежного формирования тотального иммунодефицита. Медицинская иммунология 2014; 5: 403–407.
5. Леенман Е.Е., Мухина М.С., Гиришович М.М. и др. Место дендритных клеток в микроокружении при лимфоме Ходжкина. Архив патологии 2010; 2: 3–7.
6. Морфологические аспекты ВИЧ-инфекции. Под ред. Ю.Г. Пархоменко, Ю.Р. Зюзя, А.И. Мазус. М.: Литтерра 2016; 168.
7. Раденска-Лоповок С.Г., Корзенёва Е.Г., Алекперов Р.Т. Ангиогенез и его связь с воспалением и фиброзом в ходе развития системной склеродермии. Архив патологии 2015; 2: 56–60.
8. Цинзерлинг В.А., Комарова Д.В., Васильева М.В. и др. Патологическая анатомия ВИЧ-инфекции по материалам Санкт-Петербурга. Архив патологии 2003; 1: 42–44.
9. Шмагель К.В., Королевская Л.Б., Черешнев В.А. Роль иммунных комплексов в активации иммунокомпетентных клеток при ВИЧ-инфекции (гипотеза). Иммунология 2014; 2: 117–120.
10. Шмагель К.В., Шмагель Н.Г., Королевская Л.Б. и др. Сравнение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови и лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных пациентов. Российский иммунологический журнал 2016; 2 (1): 404–406.
11. Шмагель Н.Г., Шмагель К.В., Королевская Л.Б. и др. Системное воспаление и повреждение кишечного барьера при эффективном лечении ВИЧ-инфекции. Клиническая медицина 2016; 1: 47–51.
12. Черешнев В.А., Шмагель К.В., Королевская Л.Б. и др. Влияние коинфекции вирусом гепатита на активацию и апоптоз Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию. Иммунология 2013; 4: 236–241.
13. Anthony K.B., Yoder C., Metcalf J.A. Incomplete CD4 T cell recovery in HIV-1 infection after 12 months of highly active antiretroviral therapy is associated with ongoing increased CD4 T cell activation and turnover. Immunology 2003; 2: 125–133.
14. Doitsb G., Galloway N.L.K., Geng X. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. Nature 2014; 7484: 509–514.
15. Durudas A., Milush J.M., Chen H.L. Elevated levels of innate immune modulators in lymph nodes and blood are associated with more-rapid disease progression in simian immunodeficiency virus-infected monkeys. J Virol 2009; 23: 12229–12240.
16. Fletcher A.L., Acton S.A., Knoblich K. Lymph node fibroblastic reticular cells in health and disease. Nature Reviews Immunology 22 May 2015. DOI: 10.1038/nri3846
17. Jacob D. E., Haaseb A.T., Schacker T.W. The role of collagen deposition in depleting CD4+ T cells and limiting reconstitution in HIV-1 and SIV infections through damage to the secondary lymphoid organ niche. Seminars in Immunology 2008; 20: 181–186.
18. Link A., Vogt T.K., Favre S. Fibroblastic reticular cells in lymph nodes regulate the homeostasis of naive T cells. Nat Immunol 2007; 11: 1255–1265.
19. Zeng M., Smith A.J., Wietgreffe S.W. Cumulative mechanisms of lymphoid tissue fibrosis and T cell depletion in HIV-1 and SIV infections. J Clin Invest 2011; 3: 998–1008.

Материал поступил в редакцию 30.01.2019