

ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ПРИЧИНЫ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А.С. Шеломов, Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, Н.Л. Смирнова

Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Opportunistic diseases as the cause of damage to the central nervous system in patients with HIV-infection

A.S. Shelomov, E.V. Stepanova, O.N. Leonova, N.L. Smirnova

Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель. Изучение клинических проявлений поражений центральной нервной системы, вызванных различными причинами на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Обследовано 128 больных с ВИЧ-инфекцией с показателем количества CD4-лимфоцитов < 350 кл/мкл, нуждающихся в назначении антиретровирусной терапии, разделенных на две группы: основная — имеющие признаки поражения центральной нервной системы (63 человека), контрольная — без клинических признаков поражения центральной нервной системы (65 человек). Проанализированы клинические, лабораторные показатели, результаты инструментальных исследований, психоневрологический статус.

Результаты. В структуре поражений центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов наиболее часто были диагностированы следующие заболевания: ВИЧ-энцефалит (29 случаев — 46,0%); токсоплазмоз головного мозга (18—28,6%); грибковое поражение головного мозга (10—17,2%), герпесвирусные инфекции (14—22%). В 28,6% случаев поражения вызваны микст-инфекциями. У пациентов основной группы уровень количество РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости в 13,2 раза выше, чем у пациентов контрольной группы. Количество РНК ВИЧ в плазме значительно выше показателей в спинномозговой жидкости.

Заключение. Установлены причины наиболее часто встречающихся поражений головного мозга (ВИЧ, токсоплазмоз, микозы, герпес-вирусы). Сделан вывод о целесообразности проведения исследований спинномозговой жидкости на ВИЧ, возбудители из числа оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов с выраженной иммуносупрессией.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические заболевания, центральная нервная система, вирусная нагрузка ВИЧ, CD4 лимфоциты, спинномозговая жидкость.

Введение

Распространенность ВИЧ-инфекции носит в мире характер настоящей пандемии. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в

Abstract

Objective. To study the clinical manifestations of CNS lesions caused by different factors in patients with HIV disease progression.

Materials and methods. The study involved 128 ART naive HIV patients with CD4 cell counts <350 cells/mcL. These patients were divided into two groups: Group 1 (main group) consisted of 63 patients with clinical features of CNS involvement and Group 2 (control group) consisted with 65 patients without clinical features of CNS involvement (65). We analyzed the data of clinical, laboratory and instrumental parameters and neuropsychiatric status.

Results. In the main study group the most commonly diagnosed CNS disorders were HIV encephalitis in 29 cases (46.0%), cerebral toxoplasmosis in 18 cases (28.6%); fungal infection of the CNS in 10 cases (17.2%), HSV infection in 14 cases (22%). In 28.6% of cases CNS lesions were caused by mixed infection. On average, the CSF HIV RNA level in the main group was 13.2 times higher than in the control group. The HIV RNA levels were higher in plasma than CSF.

Conclusion: We determined the most common causes of CNS involvement in HIV patients (HIV, toxoplasmosis, fungal infections, HSV). This study shows the feasibility of CSF testing for HIV RNA load and opportunistic infections in HIV patients with advanced immunosuppression.

Key words: HIV infection, opportunistic diseases, central nervous system, HIV viral load, CD4 lymphocytes, cerebrospinal fluid.

конце 2014 г. в мире насчитывалось около 36,9 млн человек, живущих с ВИЧ-инфекцией. В этом же году примерно 2 млн человек установили диагноз первично, а около 1,2 млн человек умерли от причин, связанных с ВИЧ [1].

Общее число россиян, инфицированных ВИЧ, зарегистрированных в Российской Федерации на 31 декабря 2015 г., достигло 1 006 388 человек (по предварительным данным на 3.02.2016 г.). Из них умерло по разным причинам 212 579 ВИЧ-инфицированных, в том числе 27 564 в 2015 г. (на 12,9% больше, чем за аналогичный период 2014 г.), по данным формы мониторинга Роспотребнадзора «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» [1, 2].

В Санкт-Петербурге с начала официальной регистрации ВИЧ-инфекции (1987 г.) по 1 января 2016 г. выявлены 51 834 случая ВИЧ-инфекции у жителей города [2, 3].

У пациентов с ВИЧ-инфекцией со временем могут развиваться оппортунистические заболевания (ОЗ), которые являются лидирующей причиной заболеваемости и смертности среди данной категории больных [3–7].

В Санкт-Петербурге наиболее часто встречающиеся ОЗ за последние 3 года: туберкулез – 46%; кандидоз пищевода – 20%; криптококковая инфекция – 6,4%; токсоплазмоз головного мозга – 5,2%; пневмоцистная пневмония – 5%; онкологические заболевания – 4,5%; цитомегаловирусная инфекция – 3% [3, 4, 8, 9].

Согласно современным данным, поражение нервной системы является частой причиной серьезной заболеваемости среди больных с ВИЧ-инфекцией [7, 9–13]. Неврологические заболевания могут быть как первичными, вызванными самим ВИЧ [3, 14], так и вторичными, обусловленными оппортунистическими инфекциями [3, 4, 7, 12]. Клиническая манифестация поражений нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией наблюдается в 40–70%. Неврологическая симптоматика может быть и первым клиническим проявлением болезни.

Основными факторами, которые способствуют поражению центральной нервной системы, являются свойства возбудителя, особенности организма больного, сопутствующие заболевания, черепно-мозговые травмы, злоупотребление алкоголем, психоактивными веществами.

Цель исследования – изучение клинических проявлений при поражениях центральной нервной системы (ЦНС), вызванных различными причинами на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Исследование проводилось в стационаре Санкт-Петербургского Центра СПИД, рассчитанном на 180 коек, где в течение года проходят лечение примерно 2000–2500 больных. Объектом исследования являлись наивные больные с ВИЧ-инфекцией

независимо от половой принадлежности в возрасте от 20 до 45 лет на всех стадиях заболевания при отсутствии в анамнезе в течение последних 6 месяцев эпизодов употребления алкоголя и наркотиков. Также у данных пациентов должны были отсутствовать заболевания ЦНС в прошлом, острые соматические заболевания, беременность.

В исследовании приняли участие 128 больных с ВИЧ-инфекцией, из которых основная группа 63 человека, имеющие признаки поражения ЦНС различной этиологии. В качестве контрольной группы обследованы 65 больных без выраженных клинических признаков поражения ЦНС.

Обследование больных проводилось в соответствии с российскими стандартами «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 758н от 09.11.2012 г.) [15]

У данных пациентов было проанализировано клиническое течение болезни. В план обследования входила оценка психоневрологического статуса, консультации невролога, психолога, психиатра-нарколога. Проводилась спинномозговая пункция с исследованием состава спинномозговой жидкости (СМЖ). Также были выполнены: биохимическое, вирусологическое (в том числе определение количества РНК ВИЧ в СМЖ), бактериологическое исследование СМЖ и плазмы крови. Для определения вирусной нагрузки ВИЧ в СМЖ использовался автоматизированный комплекс Abbott m2000 Real Time System.

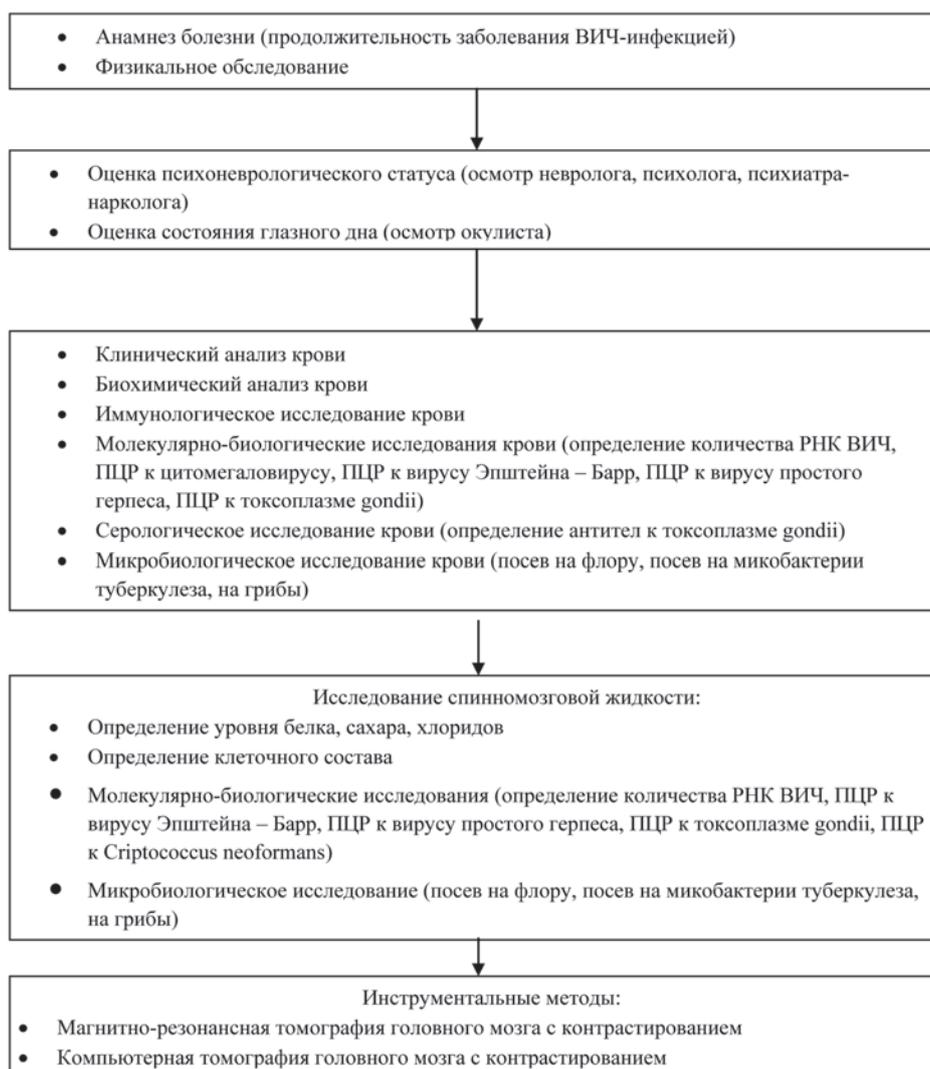
Для оценки неврологического статуса нами был разработан алгоритм (рис. 1).

В общем комплексе диагностических мероприятий пациентам с поражением головного мозга проводилась диагностика инструментальными методами (магнитно-резонансная томография и компьютерная томография с контрастированием).

Результаты и обсуждение

Средний срок инфицирования в контрольной группе составлял $6,3 \pm 1,2$ года, состояние больных оценивали как удовлетворительное или средней тяжести; в основной группе – $8,7 \pm 2,3$ года состояние было расценено как среднетяжелое или тяжелое ($p > 0,05$).

Время инфицирования устанавливалось ретроспективно на основании данных истории болезни: результатов эпидемиологического расследования, лабораторных, клинических данных и даты получения положительного результата ИФА и/или иммунного блотинга. Предположительное время инфицирования у большинства пациентов можно оценивать только ориентировочно, но больные основной группы имели больший срок заболевания на $2,4 \pm 1,1$ лет.



Диагноз ВИЧ-инфекции был установлен и подтвержден у всех 128 пациентов, возбудителем был ВИЧ-1, в большинстве случаев субтип А, характерный в нашем регионе для преимущественно инъекционного заражения у наркопотребителей. Инфицирование ВИЧ-инфекцией при употреблении внутривенных наркотиков произошло в 73,8% и 73,0% случаев для обеих групп пациентов соответственно.

Средний возраст пациентов контрольной группы составил $33,4 \pm 6,2$ лет, во 2-й группе $37,3 \pm 7,7$ лет. Некоторое увеличение среднего возраста больных основной группы, вероятно, объясняется большей продолжительностью заболевания ВИЧ-инфекцией с момента инфицирования до момента развития неврологических проявлений.

По стадиям ВИЧ-инфекции больные распределялись следующим образом:

– контрольная группа: 4А – 35,4% (n=23), 4Б – 36,9% (n=24), 4В – 27,7% (n=18);

– основная группа: 4А – 0,0% (n=0), 4Б – 1,6% (n=1), 4В – 98,4% (n=62).

Основную группу пациентов отмечал высокий процент больных на стадии СПИД.

Среди больных, включенных в исследование, преобладали мужчины: 64,6% (контрольная группа) и 77,6% (основная группа).

Таким образом, в контрольной группе стадии ВИЧ-инфекции среди больных распределялись примерно одинаково, а в основной группе преобладали тяжелые пациенты в стадии 4В (98,4%) с наличием поражения центральной нервной системы.

В дебюте клинических проявлений у пациентов с поражением центральной нервной системы чаще были диагностированы: менингизм (47,5%); гемипарезы (32,5%); судорожный синдром (25,0%); дизартрия (15,0%); зрительные нарушения (17,5%), обусловленные поражением зрительного нерва.

При обследовании больных основной группы (n=63) были диагностированы различные по-

ражения центральной нервной системы (табл. 1). В 18 случаях поражение ЦНС имело характер микст-поражений. Таким образом, у 28,6% больных поражения ЦНС были сочетанными и представляли собой различные вирусные, грибковые, бактериальные и другие комбинации: токсоплазмоз головного мозга – 18 случаев (28,6%); ВИЧ-энцефалит – 29 (46,0%); грибковое поражение головного мозга (у 7 пациентов криптококковое поражение; у 3 больных – кандидозное) – всего 10 случаев (17,2%); вирус Эпштейна – Барр с развитием менингоэнцефалита – у 8 (12,6%) пациентов; острое нарушение мозгового кровообращения – в 3 случаях (5,2%); цитомегаловирусный менингоэнцефалит – у 6 (9,5%) больных; туберкулезный менингит – у 2 (3,4%) пациентов; нейросифилис – у 2 (3,4%); менингит/менингоэнцефалит неуточненной этиологии – у 5 (8,6%); герпетический менингоэнцефалит – у 2 (3,4%).

Среди больных с выраженными неврологическими проявлениями преобладали лица с поражением ЦНС, вызванным преимущественным влиянием вируса иммунодефицита человека (46,0%), поскольку у них не было выявлено при лабораторном обследовании других причин поражения ЦНС. Эти больные поступали в стационар в тяжелом состоянии с низким уровнем CD-лимфоцитов, высокой вирусной нагрузкой в крови и спинномозговой жидкости, спутанным сознанием или деменцией.

Таблица 1

Клинический характер поражений центральной нервной системы у пациентов основной группы (63 человека)

Поражения головного мозга	Количество больных	%
ВИЧ-энцефалит	29	46,0
Токсоплазмоз головного мозга	18	28,6
Менингоэнцефалит, вызванный вирусом Эпштейна – Барр	8	12,6
Криптококковый менингит	7	11,1
Цитомегаловирусный менингоэнцефалит	6	9,5
Менингоэнцефалит неуточненной этиологии	5	8,6
Кандидозный менингит	3	5,2
Острое нарушение мозгового кровообращения	3	5,2
Туберкулезный менингит	2	3,4
Нейросифилис	2	3,4
Герпетический менингоэнцефалит	2	3,4
Менингоэнцефалит смешанной этиологии	18	28,6

При проведении магнитно-резонансного (МРТ) исследования головного мозга диагностировались:

кальцификаты базальных ганглиев, атрофия коры головного мозга и мозжечка, внутричерепная гипертензия, венотрикулодилатация.

Иммунный статус пациентов с ВИЧ-энцефалитами составил $92,4 \pm 15,4$ кл/мкл. Вирусная нагрузка в плазме крови была на уровне $1\,139\,808 \pm 381\,294$ коп/мл. Вирусная нагрузка в СМЖ была также высока и составила $477\,810 \pm 121\,491$ коп/мл. Плеоцитоз был на уровне $23,6 \pm 5,34$ в 1 мкл лейкоцитов.

Токсоплазмоз головного мозга был выявлен у 18 пациентов (28,6%). У иммунокомпетентных лиц инфекция протекает бессимптомно, т.к. возбудитель ведет себя как условно-патогенный микроорганизм; активация латентного токсоплазмоза происходит на фоне иммунодефицитных состояний (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, гормонотерапия, длительный прием иммунодепрессантов). Размножаясь, токсоплазмы изменяют метаболизм клеток, что ведет к их быстрому разрушению и некрозу. Центральная нервная система является наиболее чувствительной к реактивации токсоплазменных цист по сравнению с другими тканями, а развившееся заболевание без специфической терапии приводит к летальному исходу [4, 8, 13].

Токсоплазмозный менингоэнцефалит у больных с ВИЧ-инфекцией начинался постепенно и медленно прогрессировал. Следует отметить, что в клинической картине церебрального токсоплазмоза у пациентов преобладали симптомы очагового энцефалита, свидетельствующие о поражении полушарий, мозжечка или ствола мозга (гемипарез, дезориентация, афазия, судороги и пр.). У 4 больных первыми симптомами заболевания были эпилептические припадки, которые послужили причиной обращения за медицинской помощью. В остром периоде в неврологическом статусе у 5 пациентов обнаруживались поражения черепных нервов (лицевой, подъязычный, глазодвигательный). Пирамидные парезы конечностей по гемитипу нарастали по мере прогрессирования заболевания. У 2 пациентов наблюдалась клиника менингита со слабовыраженными менингеальными симптомами: ригидностью затылочных мышц, симптомами Кернига, Брудзинского.

Постановка диагноза токсоплазменного энцефалита основывалась на совокупности клинических, неврологических проявлений, данных МРТ, серологических исследований (обнаружение антител к *T.gondii*), положительного результата исследования спинномозговой жидкости методом ПЦР (в 12 случаях), а также проведения специфического эмпирического лечения. Использование КТ или МРТ головного мозга с контрастом выявляло множественные паренхимальные узловые или кольцевидные поражения, с перифокальным отеком с локализацией в церебральных гемисфе-

рах и базальных ганглиях, в лобных долях, подкорковых образованиях, реже в области моста, мозжечка. Позднее при динамическом наблюдении при МРТ с контрастированием выявлялись кисты с перифокальным отеком в веществе головного мозга.

Также на фоне доминирующей картины неврологических проявлений, выявлялись другие признаки токсоплазмоза: гепатолиенальный синдром, полилимфаденопатии, артралгии и миалгии.

Иммунный статус пациентов с токсоплазменным поражением головного мозга составлял $84,4 \pm 16,9$ кл/мкл. Количество РНК ВИЧ в плазме крови было на уровне $538\ 903 \pm 134\ 790$ коп/мл, в СМЖ находилась на уровне $353\ 780 \pm 152\ 007$ коп/мл. Плеоцитоз составлял $26,3 \pm 7,04$ в 1 мкл лейкоцитов

У 10 пациентов было диагностировано грибковое поражение ЦНС (7 случаев – вызванное *Cryptococcus neoformans*; 3 случая – вызванное *Candida albicans*). Первыми психоневрологическими жалобами, на которые больные обращали внимание, были утрата внимания, выраженная общая слабость, нарастающая по интенсивности головная боль на фоне повышения температуры до $38 - 39^\circ\text{C}$ в течение нескольких недель. Наблюдалось головокружение несистемного характера, нарушения зрения, тошнота и рвота. Явления интоксикации и прогрессирование ВИЧ-инфекции имело место у всех больных: лихорадка, диарейный синдром, снижение массы тела.

У пациентов были обнаружены положительные менингеальные знаки: ригидность затылочных мышц шеи и симптом Кернига. Больным с диагностической целью проводилась спинномозговая пункция с последующей микроскопией и посевом СМЖ, а также определялся титр антигена *Cryptococcus neoformans* в СМЖ и плазме крови.

Иммунный статус у пациентов с криптококковым поражением головного мозга составлял $159,7 \pm 45,9$ кл/мкл. Количество РНК ВИЧ в плазме крови было на уровне $1\ 437\ 412 \pm 342\ 329$ коп/мл. В спинномозговой жидкости отмечалось повышение белка до $1,3$ г/л, а также невыраженный плеоцитоз от нескольких десятков до 198 лейкоцитов в 1 мкл. ВН в СМЖ составляла $360\ 132 \pm 157\ 762$ коп/мл. При посеве СМЖ выявлялись положительные результаты роста *Cryptococcus neoformans*. Также выявлялся положительный Аг к криптококку в 2 случаях.

У пациентов с поражением головного мозга, вызванным *Candida albicans*, определялся иммунный статус на уровне $122 \pm 85,1$ кл/мкл. Количество РНК ВИЧ в крови была $585\ 047 \pm 357\ 324$ коп/мл, а ВН в СМЖ составляла $18\ 159 \pm 14\ 097$ коп/мл. При посеве СМЖ определялись положительные результаты роста *Candida albicans*.

На МРТ головного мозга выявлялись очаги, увеличение объема желудочков мозга и окклюзионная гидроцефалия.

ВЭБ-менингоэнцефалит диагностирован у 8 (12,6%) пациентов и характеризовался атипичным течением, невыраженной неврологической симптоматикой, незначительным цитозом.

Иммунный статус таких больных составлял в среднем $184,8 \pm 149,2$ кл/мкл. Количество РНК ВИЧ в плазме крови составляло в среднем $1\ 838\ 620 \pm 938\ 128$ коп/мл. ВН в СМЖ была на уровне $112\ 720 \pm 48\ 733$ коп/мл.

Диагноз цитомегаловирусного (ЦМВ) поражения ЦНС в представленном исследовании был поставлен 6 пациентам (9,5%). Заболевание развивалось постепенно: с общего недомогания, слабости, с небольшой цефалгии продолжительностью от нескольких недель до 3 месяцев. Однако в большей степени больных беспокоили: снижение внимания, памяти, рассеянность, расстройство сна, сонливость. Активация ЦМВ-инфекции приводит к ускорению прогрессирования инфекционного процесса, вызванного ВИЧ, обладая иммуносупрессивным действием и стимулируя репродукцию вируса иммунодефицита человека [4, 8, 16]. Клиническая картина также была представлена гипертермией, дезориентацией, нарушением сознания. Характерными проявлениями ЦМВ-инфекции у данных пациентов были фотофобия, клиника поражения черепных нервов. Наличие высокой концентрации ДНК ЦМВ в крови подтверждало диагноз манифестной ЦМВ-инфекции, при этом в плазме крови количество копий ДНК ЦМВ было более 10 000 коп/мл. В спинномозговой жидкости обнаружены незначительный цитоз и повышение белка.

Иммунный статус таких пациентов был крайне низким и составлял $82,3 \pm 59,2$ кл/мкл. ВН ВИЧ в плазме крови составляла в среднем $953\ 837 \pm 535\ 183$ коп/мл. ВН ВИЧ в СМЖ находилась на уровне $43\ 789 \pm 18\ 638$ коп/мл. На МРТ головного мозга выявлялись единичные очаги, а также гидроцефалия.

Кроме того, следует отметить такое серьезное и тяжелое поражение ЦНС, как туберкулезный менингит, который был диагностирован у 2 больных (3,4%). Особенности течения туберкулезного менингита являлось быстрое прогрессирование, характерная клиническая картина менингита с развитием ранней загруженности больного, выраженная интоксикация.

У 2 (3,4%) пациентов был диагностирован герпетический менингоэнцефалит. Клиническая картина характеризовалась острым началом, гипертермией до 39°C , утратой сознания и генерализованными судорожными приступами. На ранней стадии герпетического энцефалита формировались очаговые неврологические симптомы (двига-

тельные и чувствительные нарушения, поражение корковых функций: афазия, апраксия, различные варианты агнозий).

У 3 пациентов (5,2%) поражение головного мозга было определено острым нарушением мозгового кровообращения. Клетки эндотелия кровеносных сосудов имеют CD4-рецептор и являются прямыми клетками-мишенями для вируса иммунодефицита человека. По литературным данным, у 10% пациентов с ВИЧ-инфекцией развиваются цереброваскулярные осложнения. Частота инсульта у больных с ВИЧ-инфекцией моложе 40 лет в 50 раз выше, чем у лиц того же возраста в популяции. Это свидетельствует о необходимости проведения дифференциального диагноза и обязательного обследования на ВИЧ-инфекцию молодых пациентов с инсультами неизвестного генеза. В структуре острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с ВИЧ-инфекцией и больных в стадии СПИД описаны как геморрагические, так и ишемические варианты. Интрацеребральные геморрагии чаще обусловлены нарушениями свертывания крови на фоне аутоиммунной тромбоцитопении. Возможны кровоизлияния в опухоли на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при выраженной иммуносупрессии [17]. Реже встречаются гранулематозные ангииты (васкулиты) на фоне оппортунистических инфекций или первичной лимфомы головного мозга.

Ишемические поражения обусловлены артериопатиями (чаще лептоменингеальных сосудов) или

артериитами, ассоциированными с бактериальными менингитами [4].

В 2 случаях (3,4%) был диагностирован нейросифилис. Такие пациенты жаловались на головную боль, особенно в вечернее время. В анамнезе был нелеченный или недолеченный сифилис. Диагноз ставился на основании результатов тестирования крови и спинномозговой жидкости методом ИФА и МРП.

В 5 случаях (8,6%) причину менингита/менингоэнцефалита не удалось установить. Возможно, у данных пациентов имело место поражение головного мозга вирусом иммунодефицита человека.

Что касается пациентов без неврологической симптоматики ($n=65$), то средняя величина CD4-клеток была на уровне $79,1 \pm 9,1$ кл/мкл. Количество РНК ВИЧ в плазме крови составила $693\,595 \pm 161\,638$ коп/мл. ВН в СМЖ была $20\,327 \pm 6\,367$ коп/мл.

В таблице 2 представлены основные заболевания центральной нервной системы с соответствующими при данных заболеваниях уровнем CD4-лимфоцитов, ВН ВИЧ в спинномозговой жидкости и в плазме крови.

По материалам собственных наблюдений в таблице 3 представлены данные, включающие основную неврологическую симптоматику, а также другие клинические симптомы и методы верификации возбудителя при поражениях головного мозга у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Проведенные нами исследования показали, что с наибольшей частотой у ВИЧ-инфицированных

Таблица 2

Характеристика показателей иммунограммы, вирусной нагрузки ВИЧ в плазме и спинномозговой жидкости у пациентов с поражением ЦНС

Заболевание	Количество человек (%)	CD4 кл/мкл в плазме	ВН в плазме коп/мл	ВН в СМЖ коп/мл	p_1	p_2	p_3	p_4
ВИЧ-энцефалит	29 (46,0%)	$92,4 \pm 15,4$	$1\,139\,808 \pm 381\,294$	$477\,810 \pm 121\,491$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Токсоплазмоз головного мозга	18 (28,6%)	$84,4 \pm 16,9$	$538\,903 \pm 134\,790$	$353\,780 \pm 152\,007$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
ВЭБ-менингоэнцефалит	8 (12,6%)	$184,8 \pm 149,2$	$1\,838\,620 \pm 938\,128$	$112\,720 \pm 48\,733$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
ЦМВ-менингоэнцефалит	6 (9,5%)	$82,3 \pm 59,2$	$953\,837 \pm 535\,183$	$43\,789 \pm 18\,638$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Криптококковый менингит	7 (11,1%)	$159,7 \pm 45,9$	$1\,437\,412 \pm 342\,329$	$360\,132 \pm 157\,762$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
Менингит/менингоэнцефалит неуточненной этиологии	5 (7,9%)	$99,4 \pm 69,7$	$903\,827 \pm 607\,265$	$260\,471 \pm 175\,059$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

p_1 — сравнение показателей уровня CD4-клеток между группами пациентов с поражением головного мозга;

p_2 — сравнение показателей уровня ВН в плазме между группами пациентов с поражением головного мозга;

p_3 — сравнение показателей уровня ВН в СМЖ между пациентами с поражением головного мозга, вызванного ВИЧ и пациентами с другими поражениями головного мозга;

p_4 — сравнение показателей ВН в СМЖ у пациентов без поражения головного мозга и между группами пациентов с поражением головного мозга.

Таблица 3

Клинические проявления поражений головного мозга у больных с ВИЧ-инфекцией по материалам собственных наблюдений и литературных данных

Возбудители	Sturiosoccus neofortmans	Вирус Эпштейна – Барр	Цитомегаловирус	Токсоплазма	Микобактерия туберкулеза	Вирус иммунодефицита человека
Неврологические симптомы	Часто: ригидность затылочных мышц, нарушения функции черепных нервов, признаки повышения внутричерепного давления Редко: судорожные припадки	Часто: нарушение функции черепных нервов Редко: ригидность затылочных мышц, фотофобия, очаговые неврологические симптомы	Часто: нарушение функции черепных нервов, фотофобия Редко: ригидность затылочных мышц, очаговые неврологические симптомы	Часто: очаговые неврологические симптомы, судорожные припадки Редко: поражения черепных нервов, признаки повышения внутричерепного давления	Часто: менингеальные симптомы, очаговые неврологические нарушения Редко: постепенное прогрессирование	Часто: генерализованная деменция, паралич, мутизм Редко: ригидность затылочных мышц
Другие клинические симптомы	Часто: лихорадка, повышенная тревожность, утрата внимания, выраженная общая слабость, нарастающая по интенсивности головная боль на фоне повышения температуры до 38-39°С, головное жжение несистемного характера Редко: нарушение зрения, диарея, синдром	Часто: головная боль Редко: лихорадка, сонливость, дезориентация	Часто: снижение внимания, памяти, рассеянность, расстройство сна, сонливость, острый хориоретинит Редко: гипертермия, дезориентация, нарушение сознания	Часто: Лихорадка, вялость, головная боль, нарушение сознания, дезориентация Редко: отсутствие лихорадки, острый хориоретинит	Часто: лихорадка, вялость, головная боль, ранняя загруженность Редко: отсутствие интоксикации	Часто: отсутствие лихорадки, нарушение когнитивной функции, двитательные расстройства, нарушение поведения Редко: лихорадка
МРТ, КТ	Очаговое поражение головного мозга. Гидроцефалия	Очаговое поражение головного мозга. Гидроцефалия	Очаговое поражение. Атрофия. Гидроцефалия	Многоочаговое поражение головного мозга. Гидроцефалия	Очаговое поражение головного мозга, туберкулемы, абсцессы Гидроцефалия	Многоочаговое поражение головного мозга. Гидроцефалия
Методы верификации	Определение криптококкового антигена в сыворотке крови, в СМЖ, обнаружение возбудителя в мазке, окрашенном тушью, выделение культуры возбудителя, КТ, МРТ, при офтальмологическом обследовании – атрофия дисков зрительных нервов	ПЦР на ВЭБ в СМЖ и плазме крови, КТ, МРТ	ПЦР на ЦМВ в СМЖ и плазме крови, офтальмологическое обследование (ЦМВ-ретиинит), КТ, МРТ	Определение Ig G к токсоплазме, ПЦР на токсоплазму в СМЖ и плазме крови, эмпирическое лечение, МРТ, КТ	Выделение культуры возбудителя из СМЖ, ПЦР на микобактерию туберкулеза; КТ, МРТ, на рентгенограмме признаки активного туберкулеза в 50% случаев	Нейропсихологическое обследование, КТ, МРТ, ВН ВИЧ в СМЖ

были диагностированы такие поражения головного мозга пациентов, как ВИЧ-энцефалит – в 29 случаях (46,0%); токсоплазмоз головного мозга – в 18 случаях (28,6%); грибковое поражение головного мозга (7 случаев – криптококковое поражение; 3 случая – кандидозное) – всего 10 случаев (17,2%). Также следует отметить, что у 18 пациентов (28,6%) были обнаружены комбинированные поражения ЦНС.

Все поражения головного мозга были диагностированы у пациентов с выраженной иммуносупрессией: средние показатели CD4-клеток были менее 200 кл/мкл, а при поражениях ВИЧ, токсоплазмозом и цитомегаловирусом – менее 100 кл/мкл.

У больных с поражением ЦНС отмечали высокие средние показатели количества ВИЧ в крови, более 500 000 коп/мл практически во всех подгруппах (за исключением пациентов с нейросифилисом). У пациентов с поражением ЦНС вирусом иммунодефицита человека, криптококком, вирусом Эпштейна – Барр, микобактерией туберкулеза, вирусом герпеса средние значения ВН в плазме крови составляли более 1 000 000 коп/мл.

Показатели вирусной нагрузки у пациентов, как правило, в плазме крови значительно выше показателей в спинномозговой жидкости.

Самые высокие средние показатели ВН в СМЖ были определены у пациентов с ВИЧ-энцефалитом и составляли $477\ 810 \pm 121\ 491$ коп/мл. При сравнении данной подгруппы с показателями ВН в СМЖ в других подгруппах были выявлены статистически значимые различия для поражения головного мозга у пациентов с ВЭБ-менингоэнцефалитом, ЦМВ-менингоэнцефалитом, кандидозным менингитом, герпетическим менингоэнцефалитом, нейросифилисом, а также у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения ($p < 0,05$).

При сравнении показателей CD4-клеток и ВН ВИЧ в плазме крови среди подгрупп у пациентов с поражением ЦНС статистически значимых различий между показателями не выявлено ($p > 0,05$).

У группы пациентов без поражения ЦНС ($n = 65$) средняя ВН ВИЧ в СМЖ была меньше, чем в любой из подгрупп пациентов с поражением ЦНС (за исключением пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения) и составила $20\ 327 \pm 6367$ коп/мл. Однако статистически значимые различия были только в подгруппах пациентов с ВИЧ-энцефалитом, токсоплазмозом головного мозга, криптококковым и туберкулезным менингитом ($p < 0,05$).

Средний уровень ВН ВИЧ в СМЖ у пациентов с поражением ЦНС ($n = 63$) был выше в 13,2 раза, чем у пациентов без поражения ЦНС ($n = 65$), различия статистически значимы $p < 0,05$.

Выводы

1. Средняя продолжительность ВИЧ-инфекции от момента постановки диагноза до развития сим-

птомов поражения ЦНС составила 8,7 лет, что может быть обусловлено прогрессирующим ВИЧ-инфекцией или же поздним выявлением ВИЧ-инфекции у пациентов с заболеваниями ЦНС.

2. В структуре поражений ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов были диагностированы следующие заболевания: ВИЧ-энцефалит – в 29 случаях (46,0%); токсоплазмоз головного мозга – в 18 случаях (28,6%); грибковое поражение головного мозга (7 случаев – криптококковое поражение; 3 случая – кандидозное) – всего 10 случаев (17,2%), герпес-вирусные поражения (14 – 22%).

3. В 5 случаях (8,6%) причину менингита/менингоэнцефалита не удалось установить. Возможно, у данных пациентов имело место поражение головного мозга вирусом иммунодефицита человека, т.к. уровень ВН ВИЧ в СМЖ был высок и составлял $260\ 471 \pm 175\ 059$ коп/мл.

4. У 18 пациентов (28,6%) были обнаружены комбинированные поражения ЦНС (различные вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные комбинации). Из этого следует, что необходим комплексный подход к обследованию таких пациентов с учетом разработанного нами алгоритма.

5. У пациентов с клиническими признаками поражения ЦНС средний уровень ВН ВИЧ в СМЖ был в 13,2 раза выше, чем у пациентов без поражения ЦНС ($p < 0,05$).

6. Пациенты, у которых наблюдается выраженная иммуносупрессия, требуют проведения спинномозговой пункции с исследованием ВН на ВИЧ, а также других возбудителей из числа оппортунистических инфекций.

7. Несвоевременное выявление ВИЧ-инфекции, позднее поступление пациентов в специализированный стационар приводит к наибольшим сложностям диагностики и лечения пациентов в связи с генерализацией процессов и тяжестью состояния.

Литература

1. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31.12.2015 года». – М.: Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016. – 4 с.
2. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2016». – СПб.: Санкт-Петербургский Центр СПИД, 2016. – 13 с.
3. Вирус иммунодефицита человека – медицина / под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – 2-е изд. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – 656 с.
4. Лобзин, Ю.В. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.Л. Пастушенков. – СПб.: Фолиант, 2003. – 133 с.
5. Иванов, К.С. ВИЧ-инфекция: некоторые клинические и экспертно-диагностические аспекты / К.С. Иванов, Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов // Военно-медицинский журнал. – 1994. – № 1. – С. 17–19.
6. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Канестри В.Г., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Буравцова В.В., Нарсия Р.С., Хохлова О.Н., Покров-

ская А.В., Ефремова О.С., Коннов В.В., Куимова У.А., Попова А.А. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — № 6, приложение.

7. Леонова, О.Н. Поражение нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией / О.Н. Леонова, Е.В. Степанова, Т.Н. Виноградова // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2012. — № 3. — С. 44–51.

8. Бартлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ — инфекции — 2012 / Д. Бартлетт, Д. Галант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2012. — 528 с.

9. Инфекции нервной системы с прогрессивным течением / В.И. Покровский [и др.]. — СПб: ФОЛИАНТ», 2009. — 264 с.

10. Леонова, О.Н. Поражения нервной системы у больных с ВИЧ — инфекцией на опыте работы отделения паллиативной медицины / О.Н. Леонова [и др.] // ВИЧ — инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 62–69.

11. Shapshak, P. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции / P.Shapshak, P.Kangueance, R. K.Fujimura // AIDS (русское издание). — 2011. — №1. — с. 3–21.

12. Bicanic T. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated Cryptococcal meningitis: A Prospective Study // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. — 2009. — Vol. 51. — P. 130-134.

13. Перегудова А.Б. Церебральный токсоплазмоз в структуре поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией / А.Б. Перегудова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2013. — № 1. — С. 26-30.

14. Antinori A., Arendt G., Becker J.T. Updated nosology for HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) // Neurology. — 2007. — Vol. 69. — P. 1789-1799.

15. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ — инфекции) // Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 758н от 09.11.2012г. — 15 с.

16. Рахманова, А.Г. Клинико-лабораторные показатели у ВИЧ-инфицированных больных с патологией головного мозга и хориоретинитом / А.Г. Рахманова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Том 5. — No 4. — С. 51-56.

17. Selwyn PA, Forstein M. Comprehensive care for late-stage HIV/AIDS: Overcoming the false dichotomy of "curative" vs. "palliative" care // JAMA.— 2003.— № 290:806.— P.14

References

1. Spravka «VICH — infekcija v Rossijskoj federaciji na 31.12.2015 goda» Federal'nogo nauchno-metodicheskogo

Centra po profilaktike i bor'be so SPIDom FBUN Central'nogo NII jepidemiologii Rospotrebnadzora: M., 2016 (in Russian)

2. Informacionnyj bjulljuten» «VICH — infekcija v Sankt — Peterburge po sostojaniju na 01.01.2016» Sankt — Peterburgskogo Centra SPID: SPb., 2016 (in Russian)

3. Beljakov N. A., Rahmanova A. G. /Human Immunodeficiency Virus — medicine SPb: Baltic Medical Educational Center, 2011 (in Russian)

4. Lobzin Ju. V., Zhdanov K. V., Pastushenkov V. L. / SPb. : HIV infection: clinical features, diagnosis, treatment SPb. : Folio, 2003 (in Russian)

5. K. S. Ivanov, Ju. V. Lobzin, K. V. Zhdanov. // Voenno-meditsinskij zhurnal. 1994; 1: 17–19. (in Russian)

6. Pokrovskij V.V., Jurin O.G., Kravchenko A.V., Beljaeva V.V., Ermak T.N., Kanestri V.G., Shahgil'djan V.I., Kozyrina N.V., Buravcova V.V., Narsija R.S., Hohlova O.N., Pokrovskaja A.V., Efremova O.S., Konnov V.V., Kuimova U.A., Popova A.A. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. 2015; 6, prilozhenie (in Russian)

7. Leonova O.N., Stepanova E.V., Vinogradova T.N. //Mediko-biologicheskie isocial'no psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah. 2012; 3: 44-51 (in Russian)

8. D.Bartlett, D.Galant, P. Fam. / Clinical Aspects of HIV — infection — 2012 M. : R. Valent, 2012.- 528 p. (in Russian)

9. Pokrovskij V. I., Lobzin Ju. V, Volzhanin V. M. i dr. Infections of the nervous system with a progressive course. St. Petersburg: FOLIO, 2007. (in Russian)

10. Leonova O.N., Fomenkova N.V., Smirnova N.L., Chikova R.S., Shelomov A.S. // VICH — infekcija i immunosupressii. 2011; 3, №2: 62-69 (in Russian)

11. P.Shapshak, P.Kangueance, R. K.Fujimura // AIDS (russkoe izdanie). 2011; 1: 3–21 (in Russian)

12. Bicanic T. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated Cryptococcal meningitis: A Prospective Stud. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2009; 51: 130-134.

13. Peregudova A.B., Ermak T.N., Shahgil'djan V.I., Shipulina O.Ju., Goncharov D.B. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. 2013; 1: 26-30.

14. Antinori A., Arendt G., Becker J.T. Updated nosology for HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) Neurology. 2007; 69: 1789-1799.

15. Ob utverzhenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshhi pri bolezni, vyzvannoj virusom immunodeficitа čeloveka (VICH — infekcii). Prikaz Ministerstva Zdravoohranenija Rossijskoj Federacii № 758n 09.11.2012g. 15s. (in Russian)

16. Rahmanova A.G., Hizhnjak T.V., Hajden D., Soboleva M.V., Lisicina Z.N., Nikulina O.V. VICH-infekcija i immunosupressii. 2013; 5 (4): 51-56. (in Russian)

17. Selwyn PA, Forstein M. Comprehensive care for late-stage HIV/AIDS: Overcoming the false dichotomy of "curative" vs. "palliative" care. JAMA. 2003 ; 290:806 : 14 (in Russian)

Авторский коллектив:

Шеломов Алексей Сергеевич — врач отделения паллиативной медицины Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)495-92-65, e-mail: shelomov_rambov@mail.ru

Степанова Елена Владимировна — заместитель главного врача по медицинской части Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)786-35-55, e-mail: evs.55@mail.ru

Леонова Ольга Николаевна — заведующая отделением паллиативной медицины Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(812)495-92-65, e-mail: hiv-hospis@mail.ru

Смирнова Нина Львовна — врач отделения паллиативной медицины Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)495-92-65, e-mail: sm_nina@bk.ru