

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРВЫЙ САНКТ - ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШЕЛОМОВ

Алексей Сергеевич

**КЛИНИЧЕСКАЯ, ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ,
ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ВИЧ - ИНФЕКЦИИ**

14.01.09 – инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Степанова Е.В.

Санкт-Петербург

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Структура вируса иммунодефицита человека	11
1.2. Патогенез ВИЧ –инфекции	13
1.3. Генетическая гетерогенность ВИЧ	16
1.4. Патогенез ВИЧ-инфекции в центральной нервной системе	18
1.5. Клинические проявления поражений головного мозга при ВИЧ – инфекции	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Материалы исследования	35
2.2. Методы исследования	37
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ЦНС У ВИЧ – ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ ДАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ	41
3.1. Факторы, способствующие развитию поражений центральной нервной системы и их роль в прогрессировании заболевания	41
3.2. Структура поражений ЦНС и клинические особенности у больных ВИЧ- инфекцией	56
ГЛАВА 4. ВИЧ – СВЯЗАННЫЕ И ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ЦНС: КЛИНИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ, ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ВЛИЯНИЕ НА ИСХОДЫ	78

4.1. Особенности поражений центральной нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией по результатам углубленного исследования	78
4.2. Поражения ЦНС в структуре причин смертей у больных с ВИЧ - инфекцией.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	109
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

На начало 2017 года приблизительное число людей, живущих с ВИЧ – инфекцией составило 36,7 млн. человек, в том числе 2,1 млн. детей. В 2017 г. Российская Федерация (РФ) имела наибольшее число ВИЧ-инфицированных граждан, чем в любой стране Европы [1]. В отличие от глобальной эпидемии, эпидемия ВИЧ - инфекция в РФ и в большинстве стран Восточной Европы и Центральной Азии продолжает значительно расширяться. Рост новых случаев ВИЧ-инфекции составил 10% в год с 2011-2016 гг. [2]. Смертность от ВИЧ - инфекции также возрастает и в настоящее время отрицательно сказывается на ожидаемой продолжительности жизни [3]. В Санкт-Петербурге к началу 2018 года было зарегистрировано 51 860 человек с ВИЧ – инфекцией [4].

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является РНК - содержащим, облигатным паразитом и способен к репродукции преимущественно в чувствительных к нему клетках [5]. В этот перечень клеток, которые служат первичной мишенью для ВИЧ, помимо CD4 - лимфоцитов, входят многие другие иммунные и неиммунные клетки в различных органах и тканях организма человека [6]. Главным условием инфицирования клеток вирусом иммунодефицита человека является наличие на ее поверхности клеток рецепторов: CD4 и одного из двух корецепторов — CCR5 и CXCR4 [7].

Такому условию удовлетворяют клетки центральной нервной системы (ЦНС), которые задействованы в иммунном ответе — микроглиальные клетки, в меньшей мере, астроциты, олигодендроциты, клетки капиллярного эндотелия [8]. Эти клетки не являются основными продуцентами вируса и их вклад в общий уровень вирусной нагрузки организма невелик, однако особенности существования ВИЧ в разных тканях и формирование локализованных изолятов приводят к формированию генетически различающихся между собой вариантов вируса в пределах одного субтипа. В процессе болезни это способствует

повышению его разнообразия и, в конечном счете, микроэволюции, позволяющей вирусу успешно размножаться и сопротивляться действию иммунной системы. Антиретровирусная терапия (АРВТ) также приводит к образованию фармакорезистентных вирусов, в том числе в зоне тканевой изоляции, на всех стадиях инфекции [9].

Что касается поражения органов и систем при ВИЧ-инфекции, то нервная система стоит на втором месте после иммунной (Valcour, 2013; Chen et al., 2014). Различные поражения нервной системы выявляются у большинства пациентов на стадии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) [10]. Клинические проявления когнитивных нарушений различной степени тяжести отмечаются у 50–70% больных на всех стадиях ВИЧ-инфекции, однако, они наиболее выражены при тяжелой иммуносупрессии. В 10% случаев эти расстройства являются первыми клиническими симптомами заболевания (Беляков Н.А., 2010; Бартлет Дж., 2012). Со временем у многих пациентов развиваются выраженные нарушения функции высшей нервной деятельности, которые, в свою очередь, могут приводить к потере профессиональных навыков, социальной дестабилизации и ранней инвалидизации (Лобзин Ю.В., 2003, Степанова Е.В., 2011).

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции осуществляется активная репликация вируса в микроглии. В связи с этим, ВИЧ может находиться в спинномозговой (СМЖ) жидкости больных уже в достаточно ранние сроки после инфицирования [11]. Центральная нервная система (ЦНС) может служить резервуаром для вируса иммунодефицита человека, так как является автономной системой, вследствие этого количество РНК ВИЧ плазмы и СМЖ не всегда коррелирует (Дементьева Н.Е., 2014). Несмотря на преобладание в Санкт-Петербурге с середины 2000-х годов полового пути передачи ВИЧ-инфекции, отмечается сохранение доминирующего значения субтипа А вируса иммунодефицита человека [12]. В научной литературе описаны результаты клинических исследований, которые были направлены на изучение особенностей репликации ВИЧ в клетках головного мозга и патогенеза ВИЧ - ассоциированных нейрокогнитивных расстройств

(Letendre S. et al., 2008; Patel K. et al, 2009, Heaton R.K. et al., 2011, Simioni S. Et al., 2010). Было показано, что процесс репликации вируса идет более сложно, чем это представлялось ранее. ВИЧ способен преодолевать контактирующие клетки нерецепторным путем, вовлекая в этот процесс нейроны.

Почти через 30 лет после появления антиретровирусной терапии (АРВТ) в Российской Федерации сохраняется рост числа больных на поздних стадиях болезни с развитием оппортунистических заболеваний ЦНС (Шахгильдян В.И., 2017; Архипов Г.С., 2018), особенно цитомегаловирусного и токсоплазменного поражения (Ермак Т.Н., 2017). Оппортунистические инфекции ЦНС остаются одной из основных причин заболеваемости и смертности у ВИЧ-инфицированных пациентов (Garvey L. et al., 2011). Увеличение возраста пациентов с ВИЧ - инфекцией, низкий уровень CD4 – клеток (менее 250 кл/мкл), высокий уровень РНК ВИЧ в плазме (более 5 lg10 коп/мл) увеличивают вероятность, как ВИЧ – деменции, так и комбинированных оппортунистических инфекций вследствие проницаемости через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [13; 14; 15; 16; 17].

В России таких исследований, которые изучали распространенность поражений ЦНС на фоне ВИЧ – инфекции и были сравнимы с нашим по длительности и объему выборки, не проводилось. Зарубежные исследования выполнялись с использованием биологических образцов больных, которые были инфицированы субтипами ВИЧ, не получившими в РФ широкого распространения [18; 19]. В мире в настоящее время нет единого алгоритма обследования ВИЧ – инфицированных пациентов с поражением ЦНС.

Таким образом, поражение ЦНС при ВИЧ – инфекции является серьезной проблемой и в настоящее время, что говорит о необходимости своевременной диагностики и лечения данной категории пациентов.

Цель исследования

Изучение взаимосвязей между состоянием иммунной системы, интенсивностью репликации ВИЧ и особенностями проявлений и течения поражений центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией для ранней диагностики и повышения эффективности лечения

Задачи исследования

1. Изучить структуру и особенности поражений со стороны центральной нервной системы у больных на разных стадиях ВИЧ – инфекции.

2. Исследовать характер и особенности поражения центральной нервной системы при выраженной иммуносупрессии и присоединении оппортунистических и вторичных инфекций.

3. Провести сравнительное определение количественного состава РНК ВИЧ и CD4 - клеток в крови и в спинномозговой жидкости у больных с поражением центральной нервной системы.

Научная новизна

1. На основе многолетнего анализа проведена оценка распространенности поражений центральной нервной системы. Установлена значимость и выявлен значительный прирост поражений головного мозга, вызванных вирусом иммунодефицита человека и оппортунистическими заболеваниями. Оценено влияние данных поражений на прогрессирование ВИЧ - инфекции и летальный исход.

2. Установлена роль коморбидных состояний в развитии поражений центральной нервной системы у больных с ВИЧ – инфекцией и оппортунистическими заболеваниями.

3. Определены факторы, способствующие раннему развитию и прогрессированию поражений центральной нервной системы у ВИЧ – инфицированных больных: поздняя стадия ВИЧ – инфекции, прогрессирующая выраженная иммуносупрессия, отсутствие приема или прерывание антиретровирусной терапии, наличие других оппортунистических инфекций, сопутствующей патологии, комбинированные поражения центральной нервной системы.

4. Установлена значимость ВИЧ – ассоциированного поражения головного мозга, приводящего к развитию выраженных и тяжелых нейрокогнитивных расстройств у 86,3% больных.

5. Установлены клинические закономерности поражений головного мозга у больных с ВИЧ–инфекцией в зависимости от количества CD4 – клеток и РНК ВИЧ. Установлена корреляционная зависимость между количеством РНК ВИЧ в двух биологических жидкостях инфицированного организма (плазма крови и спинномозговая жидкость). Оценена генотипическая принадлежность вируса иммунодефицита человека у больных в группах с поражением и без поражения центральной нервной системы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты расширяют представления о факторах риска, а также о характере поражения центральной нервной системы у больных с ВИЧ – инфекцией в течение последних лет. Разработанный алгоритм обследования, позволяет индивидуализировать диагностические и лечебные мероприятия. Исследование спинномозговой жидкости на ВИЧ позволяет подобрать антиретровирусную терапию с учетом проницаемости через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), таким образом, положительно влияя на лечебный процесс, а также предупредив возникновение будущих поражений со стороны центральной нервной системы.

Методология и методы исследования

При выполнении научного исследования применялись общенаучные и специальные методы исследования. Основные результаты научной работы получены с применением молекулярно-биологических (определение количества РНК ВИЧ в крови и СМЖ, генотипирование ВИЧ) и иммунологических (определение количества CD4-лимфоцитов в крови) методов исследования.

Для оценки состояния больных использовался комплекс диагностических методов: клинические осмотры пациентов специалистами (инфекционист, невролог, психиатр, психолог и др.), лабораторные методы исследования (общеклинические, биохимические, серологические, молекулярно-биологические, иммунологические, вирусологические и др.), инструментальные методы диагностики (люмбальная пункция, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, компьютерная томография (КТ) головного мозга).

Для анализа значимости выявленных закономерностей применяли современные статистические методы оценки.

Положения, выносимые на защиту

1. За последние годы увеличивается количество больных с поражениями центральной нервной системы, особенно связанных с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга, которые приводят к развитию тяжелых нейрокогнитивных расстройств и неблагоприятным исходам.

2. На фоне прогрессирования иммуносупрессии, отсутствия или прерывания антиретровирусной терапии, увеличения среднего возраста пациентов увеличивается роль коморбидных состояний и оппортунистических заболеваний в развитии и прогрессировании поражений центральной нервной системы.

3. У ВИЧ – инфицированных пациентов с тяжелыми поражениями центральной нервной системы наблюдается выраженная иммуносупрессия, оцененная по количеству CD4 – лимфоцитов в крови, более значимые показатели количества РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости по сравнению с больными без клинических проявлений расстройств высшей нервной деятельности, включая когнитивные дисфункции.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры социально-значимых инфекций ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова; внедрены в практику работы врачей СПб ГБУЗ Центр СПИД, клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, ГКУЗ Ленинградского областного Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, ГБУЗ «Ямало-Ненецкий окружной Центр по профилактике и борьбе со СПИД.

Апробация работы

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 работ в журналах, рецензируемых ВАК в 2011–2018 гг. Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии – приверженность больных к лечению и фармакорезистентность ВИЧ» (III Виноградовские чтения) в 2011 г., на IV

Международном симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и в патологии» в 2013 г., на международной конференции «Нейронауки и ВИЧ-инфекция» (V Виноградовские чтения) в 2013 г., на международной конференции «ВИЧ и коинфекции» (VI Виноградовские чтения) в 2014 г., на V Международном симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» в 2015 г., на международной конференции «ВИЧ-инфекция. Вопросы диагностики, лечения, профилактики, прогноза» (VII Виноградовские чтения) в 2015 г., на II Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием в 2017 г., на симпозиуме «ВИЧ-инфекция и ЦНС» в рамках VI Международного симпозиума «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии».

Личный вклад автора в проведенное исследование

Включал в себя разработку дизайна исследования, участие в лечебно-диагностическом процессе, анализе стационарных медицинских карт (n =5589), проведения проспективного исследования у 2 – х групп больных из 110 и 70 человек, сборе данных, статистическую обработку и обобщение результатов, внедрение результатов в практику, формулирование основных положений и оформление диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 132 литературных источников; из них 36 отечественных и 96 иностранных авторов. Материалы диссертации изложены на 135 страницах машинописного текста, содержат 24 таблицы, иллюстрированы 1 клиническим примером, 13 рисунками и 1 схемой.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Структура вируса иммунодефицита человека

ВИЧ относится к семейству ретровирусов. Он образует сферические вирусные частицы (вирионы) диаметром около 100 нм, внутренняя часть (нуклеокапсид) которых состоит из молекул р24 и имеет икосаэдрическую структуру [20]. Его геном состоит из двух идентичных копий одноцепочечных молекул РНК и характеризуется наличием структурных генов *gag*, *pol* и *env* и сложной комбинацией других регуляторных генов. Ген *gag* кодирует структурные белки ядра (р24, р7 и р6) и матрицу (р17), а ген *env* кодирует гликопротеины вирусной оболочки gp120 и gp41, которые распознают и связывают вирус с рецепторами клетки-хозяина [21]. Ген *pol* кодирует ферменты, участвующие в репликации вируса, включая обратную транскриптазу, которая превращает вирусную РНК в ДНК, интегразу, которая облегчает включение вирусной ДНК в хромосомную ДНК хозяина (провирус) и протеазу, которая расщепляет большие предшественники белка *gag* и *pol* в их компоненты [21]. Аксессуарные или регуляторные гены ВИЧ (*tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *nef* и т.д.) модулируют репликацию вируса [22]. Оболочка вируса представлена вирусными оболочечными белками (gp41 и gp120), которые играют важную роль во взаимодействии с иммунной системой и репликации ВИЧ [23].

Стратегия ВИЧ основана на заражении чувствительных клеток при контакте инфицированных клеток с неинфицированными и направлена на долгосрочную персистирующую инфекцию длительностью в несколько лет [24]. Заражение чувствительных клеток происходит после того, как оболочечный гликопротеин gp120 присоединяется к CD4-рецептору клетки-мишени. Это позволяет белку связаться с корецепторами (CCR5 или CXCR4) на поверхности клетки-мишени. После этого происходит внедрение гликопротеина gp41 в мембрану клетки CD4, что, в свою очередь, приводит к слиянию оболочки вируса и клеточной мембраны

с образованием поры, через которую сердцевина вируса - РНК переносится в клеточную цитоплазму. На втором этапе с помощью фермента обратной транскриптазы синтезируется ДНК-копия РНК-генома вируса. Далее провирусная ДНК переносится в клеточное ядро и встраивается в ДНК инфицированной клетки при помощи вирусного фермента интегразы [21]. Интеграция провирусной ДНК в состав генома клетки может не нарушать способность клетки к развитию и делению, при этом вновь возникшие клетки несут в своем составе провирусный геном [25].

Главным условием инфицирования клетки ВИЧ является наличие на ее поверхности рецепторов: CD4 и одного из двух корецепторов – CCR5 или CXCR4 [25].

Второй по значимости популяцией клеток, чувствительных к ВИЧ, являются макрофаги. Макрофаги также относятся к наиболее древней и ранней мишени для ВИЧ, так как все лентивирусы являются макрофаготропными, и лишь только ВИЧ приобрел способность инфицировать Т-клетки. Особенностью макрофагов является высокая устойчивость к цитопатическому действию ВИЧ, благодаря чему инфицированные макрофаги могут жить в течение длительного времени. Перейдя в латентное состояние, инфицированные макрофаги формируют резервуары ВИЧ, в том числе и в ЦНС [25].

В физиологических условиях макрофаги имеют малое представительство в головном мозге, т.к. их фагоцитирующую роль выполняют клетки микроглии, имеющие полный набор основного и дополнительных рецепторов для адгезии вируса [25].

1.2. Патогенез ВИЧ – инфекции

ВИЧ-инфекция - это заболевание с длительным и хроническим течением, протекающим с множеством сопутствующих и оппортунистических заболеваний на фоне генерализованного истощения иммунокомпетентной системы [5; 24; 25]. Основные три способа передачи ВИЧ-инфекции характерны для всех парентеральных инфекций (таких, как вирусные гепатиты В и С) и включают:

- гетеро- и гомосексуальные контакты;
- кровь и ее продукты: переливание крови, внутривенное потребление наркотиков, профессиональные заражения (укол иглой);
- перинатальная передача (от матери к ребенку); происходит внутриутробно, в момент родов или при кормлении грудью.

Наиболее высокорискованным способом передачи вируса, является непосредственное поступление в кровь, так как в этом случае вирус легко и быстро может встретиться с большим количеством клеток-мишеней [26].

На втором месте стоит перинатальный путь передачи, но механизмы и способы реализации этого пути разнообразны и значительно зависят от количества вируса в крови матери [26].

Чувствительность к заражению ВИЧ во многом определяется состоянием слизистой оболочки, факторами генетической предрасположенности, а также поведением реципиента. Повреждения слизистой в ходе гомо- и гетеросексуального контактов могут приводить к нарушению эпителиального барьера и обеспечивать непосредственный доступ ВИЧ в микроциркуляцию слизистой оболочки. Эрозии и изъязвления, характерные для сопутствующих заболеваний, передающихся половым путем, также способствуют быстрому попаданию ВИЧ в соединительную ткань (*lamina propria*) слизистой оболочки и контакту с ее мононуклеарами. Некоторые хромосомные аллели (например, аллель, кодирующий корецептор CCR5) ассоциированы со сниженной вероятностью инфицирования ВИЧ. Наконец, повышенная частота сексуальных контактов ассоциирована с увеличением частоты передачи ВИЧ [26].

Вероятность передачи ВИЧ-инфекции неодинакова в течение развития болезни; считается, что инфекционность коррелирует с концентрацией РНК ВИЧ в плазме и максимальна на самых ранних стадиях инфекции (до появления антител) и на поздних стадиях при наличии симптомов иммунодефицита [5; 20].

«В РФ для диагноза ВИЧ-инфекции используется клиническая классификация, разработанная академиком В.И. Покровским [27]:

1. Стадия инкубации.
2. Стадия первичных проявлений.
 - 2А. Бессимптомное.
 - 2Б. Острая инфекция без вторичных заболеваний.
 - 2В. Острая инфекция с вторичными заболеваниями.
3. Субклиническая стадия.
4. Стадия вторичных проявлений.

4А – потеря массы тела менее 10%; вирусные, грибковые, бактериальные поражения кожи и слизистых; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы.

Фазы: прогрессирование в отсутствие АРВТ, прогрессирование на фоне АРВТ; ремиссия (спонтанная, после АРВТ, на фоне АРВТ).

4Б – потеря массы тела более 10%; необъяснимая диарея или лихорадка более 1 мес; повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; локализованная саркома Капоши, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай.

Фазы: прогрессирование в отсутствие АРВТ, прогрессирование на фоне АРВТ; ремиссия (спонтанная, после АРВТ, на фоне АРВТ).

4В – Кахексия. Генерализованные вирусные, бактериальные, грибковые, микобактериальные, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких; пневмоцистная пневмония; злокачественные опухоли, различные оппортунистические поражения ЦНС.

Фазы: прогрессирование в отсутствие АРВТ, прогрессирование на фоне АРВТ; ремиссия (спонтанная, после АРВТ, на фоне АРВТ).

5. Терминальная стадия»

Уровень РНК ВИЧ, достигающий крайне высоких значений вскоре после инфицирования, с появлением первых антител к ВИЧ обычно снижается до, менее чем, 1% от начального уровня и в течение нескольких лет остается относительно стабильным. Этот уровень называется «установочной точкой» или «точкой равновесия» (set point). Величина «установочной точки» вирусной нагрузки определяет скорость прогрессирования заболевания. У большинства больных содержащих РНК ВИЧ в плазме крови менее $4 \log_{10}$ копий/мл и стадия СПИДа не наступает даже через 12 лет после инфицирования. В то же время у 80% пациентов, где уровень РНК ВИЧ сохраняется на уровне около $6 \log_{10}$ копий/мл, СПИД развивается быстро, т.е. уже через 2 - 3 года после инфицирования, что было показано в работе O'Brien (1996).

Были установлены общие тенденции в развитии болезни. Во время острой стадии ВИЧ-инфекции обычно происходит существенное (в несколько раз) снижение количества лимфоцитов CD4 в крови. Через несколько месяцев количество CD4 - лимфоцитов возвращается, но не достигает нормы. В дальнейшем у ВИЧ-инфицированных пациентов происходит постепенное снижение количества лимфоцитов CD4. Риск появления СПИД - индикаторных заболеваний возрастает при снижении количества лимфоцитов CD4 ниже 200 кл/мкл [28].

До наступления эпохи АРВТ с момента первых проявлений СПИДа до наступления смерти у наиболее уязвимых больных проходило 2–4 года. По оценкам, более 90% ВИЧ - инфицированных при отсутствии лечения умирают от СПИДа. Сегодня благодаря доступности АРВТ прогрессирование ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа можно остановить. После достижения максимального подавления репликации ВИЧ количество лимфоцитов CD4 обычно восстанавливается и ожидаемая продолжительность жизни таких пациентов почти не отличается от нормальной [28; 29].

1.3. Генетическая гетерогенность ВИЧ

В настоящее время в мире встречается множество генетических вариантов ВИЧ [30; 31; 32]. Наибольшее распространение получила группа М вируса, внутри которой сформировались субтипы и рекомбинантные формы, отличающиеся по аминокислотному составу на 1/4 - 1/3 для env-гена, на 1/5 для gag и на 1/10 для pol. В разных географических регионах мира доминируют различные субтипы и рекомбинантные формы ВИЧ, которые были обнаружены и до сих пор выявляются в странах Центральной, Западной и Южной Африки [31; 32]. В России наибольшую распространенность с начала века получил генетический вариант субтипа А1 - IDU-A (injecting drug use), в Северной Америке, Западной Европе, Австралии и Японии - субтип В [26; 33; 34; 35].

Во многих регионах РФ эпидемия ВИЧ-инфекции в 90-е годы начиналась с появления и медленного распространения субтипа В, главным образом, гетеро- и гомосексуальным путем. С проникновением субтипа А в группу потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) картина быстро изменилась. Субтип В сохранил свое доминирование. Большая численность группы ПИН и рискованные практики наркопотребления стали причиной эпидемического распространения этого субтипа А вируса на постсоветском пространстве [20; 35]. Основным путем передачи ВИЧ-инфекции в РФ и странах, вышедших из Советского союза, стал инъекционный. Характерный для России генетический вариант IDU-A1 занял первое место в многочисленной субпопуляции высоко риска инфицирования [36; 37].

В настоящее время в стране выявляется более десяти разновидностей ВИЧ, субтип А1 на большинстве территорий доминирует, другие субтипы и рекомбинантные формы встречаются реже, занимая различные доли в зависимости от региона [12; 20; 34; 35; 36; 37]. За 20 лет наблюдений этот субтип занял основное пространство в перечне других генетических вариантов.

Такое слежение за распространением различных субтипов ВИЧ – крайне важная часть эпидемиологического мониторинга ВИЧ-инфекции, позволяющая, в том числе, контролировать пути передачи инфекции и формирования

территориальных присутствий или изолятов, обособленно в малонеселенных регионах, а так же миграционных путей распространения вируса (Волова Л.Ю., 2008).

1.4. Патогенез ВИЧ-инфекции в центральной нервной системе

Благодаря АРВТ, начиная с конца 90-х годов в Европе и в первом десятилетии 21 века в России, продолжительность жизни пациентов увеличилась. Возможность полного уничтожения вируса в организме человека в виде вирионов или провирусной ДНК невозможен в настоящее время. Этот факт заставляет бороться с его разрушительным влиянием, в том числе и на ЦНС, на протяжении всей жизни пациента [25; 38; 39]. В то время как распространенность оппортунистических инфекций заметно снизилась, ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства (ВАНР) остаются частыми [40]. Эти и другие проблемы имеют большую социальную, экономическую и нравственную значимость, так как ВИЧ в первую очередь поражает людей в молодом, зрелом и детородном возрасте. Нарушение нейрокогнитивных функций создает трудности в получении образования, воспитания, продуктивной трудовой деятельности и личной жизни у людей с положительным ВИЧ-статусом [25].

На пути свободной циркуляции вируса между головным мозгом и кровью находятся два барьера гематоэнцефалический (ГЭБ) и гематоликворный. Эти биологические структуры в физиологических условиях позволяют защитить мозг от проникновения различных веществ, субстанций и клеток крови, которые способны нарушить его гомеостаз [25].

ВИЧ редко, если вообще когда-либо, заражает сами нейроны (McArthur et al., 2003; Gonzalez-Scarano and Martin-Garcia, 2005; Kaul et al., 2005). Скорее, ВИЧ в головном мозге встречается в клетках линии макрофагов, включая периваскулярные макрофаги, полученные из моноцитов, и микроглии (Gorry et al., 2003; Kaul et al., 2005). Согласно наиболее распространенной модели ВИЧ заражает мозг через метод, называемый «троянский конь» (Liu et al., 2002), пересекая гематоэнцефалический барьер через инфицированные моноциты, которые затем дифференцируются в макрофаги (Albright et al., 2003). Это может произойти в течение 1-2 недель после проникновения вируса в системный кровоток (Davis et al., 1992; Gray et al., 1993). Последующая инфекция и активация соседних клеток происходит через прямой контакт с инфицированными клетками

(Gonzalez-Scarano et Martin-Garcia, 2005). Клетки, непосредственно связанные с инфицированными клетками «тroyанского коня», включают периваскулярные макрофаги, астроциты и микроглию (Williams and Hickey, 2002; Gonzalez-Scarano et Martin-Garcia, 2005). Важно отметить, что, хотя астроциты действительно восприимчивы к ВИЧ-инфекции, у них не развивается продуктивная инфекция, и поэтому периваскулярные макрофаги и микроглия являются единственными клетками ЦНС, которые способны увеличивать концентрацию ВИЧ в головном мозге (Gorry et al., 2003; Gonzalez-Scarano and Martin-Garcia, 2005).

В настоящее время две основные модели объясняют нейродегенерацию и развитие неврологических симптомов при ВАНР: прямая и косвенная модель. Каждая из этих моделей требует начального продуктивного заражения периваскулярных макрофагов и микроглии. Прямая модель предполагает, что вирусные белки, высвобождаемые из инфицированных клеток, полученных из моноцитов в острый период, вызывают гибель нейронов, а так же олигодендроцитов, посредством прямого взаимодействия вирусных белков с этими клетками (Gonzalez-Scarano and Martin-Garcia, 2005). Косвенная модель предполагает, что нейрональные повреждения опосредуется воспалительным ответом против ВИЧ и ВИЧ-белков, высвобождаемых непосредственно инфицированными клетками (Gonzalez-Scarano and Martin-Garcia, 2005; Kaul et al., 2005). Эти две модели не являются взаимоисключающими, а, скорее всего, имеют свое участие на стадиях ВИЧ – обусловленного воспаления.

Инфицированные вирусом клетки ЦНС продуцируют вирусные частицы и медиаторы воспаления, обладающие цитотоксическими свойствами (TNF- α , интерлейкины), что может приводить к разрушению плотных клеточных контактов эндотелиоцитов, появлению дефектов в гематоэнцефалическом барьере и повреждению нервной ткани), приводит к снижению количества нейронов и разрушению миелиновых оболочек [41]. Репликация и действие вируса может нарушать функции астроцитов и олигодендроцитов. Развитие неврологических расстройств может быть также связано с нейротоксическим действием растворимого вирусного белка gp120, который нарушает функционирование

ионных каналов, либо влияет на нейротрансмиттерные процессы, что приводит к гибели нейронов [42].

Инфицированные ВИЧ микроглиальные клетки по аналогии с макрофагами могут продуцировать низкомолекулярные пептиды, оказывающие токсическое действие на астроциты. Астроциты укрепляют через свои отростки базальную мембрану эндотелия и поддерживают метаболизм нейронов, являясь их «нянькой». Повреждение астроцитов, которые активно участвуют в обмене возбуждающего нейротрансмиттера глутамата, приводит к его избыточному накоплению в экстрацеллюлярном пространстве и перевозбуждению глутаматных рецепторов нервных клеток. При этом возникает каскад биохимических реакций, который приводит к деструкции мембран и, в конечном итоге, к гибели нервных клеток [42].

К повреждающим факторам ЦНС относят также и другие патогенетические процессы, характерные для острого, а позже и хронического воспаления. В большинстве случаев развиваются неспецифические воспалительные макрофагальные поражения астроцитов путем воздействия ВИЧ. Происходит активная супрессия и повреждение клеток под действием цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ и др.), хемокинов (CCL2, CCL7, CXCL5) и других веществ (VCAM-фактор межклеточной адгезии, NO, арахидоновой и хинолиновой кислот и др.) [43], нарушается целостность жидкостных, электролитных и белковых взаимоотношений в тканях мозга [44]. Нейроны крайне чувствительны к неблагоприятным воздействиям и быстро подвергаются апоптозу. Связывание gp120 с хемокиновыми рецепторами CXCR4, представленными на мембранах нейронов, через цепь межмолекулярных взаимодействий инициирует апоптоз клетки [45]. По – видимому, перечисленные процессы могут быть пролонгированы во времени и иметь различную активность в разных зонах головного мозга.

Размножение ВИЧ в ЦНС с образованием новых квазивидов происходит в какой-то степени обособленно от системы крово- и лимфообращения, что, в свою очередь, может способствовать формированию отдельного вирусологического,

генетического компартмента в организме. Данное обстоятельство определяет значительные трудности в подборе специфической терапии [46], поскольку АРВТ может не останавливать эти процессы из-за недостаточного проникновения препаратов через ГЭБ [47] или, с другой стороны, сама оказывать токсическое действие на мозг и провоцировать когнитивные нарушения у длительно принимающих терапию пациентов [48; 49]. Необходимо учесть, что метаболизм CD4 – клеток в головном мозге менее интенсивен и представлен меньшей клеточной массой в сравнении с общей системой циркуляции, где накапливается основная масса клеток и вирионов. В этих зонах остаются вирусы, близкие по генетическому составу к «дикому» варианту [50].

1.5. Клинические проявления поражений головного мозга при ВИЧ – инфекции

В настоящее время наблюдается широкий спектр клинической манифестации нейрокогнитивных расстройств при ВИЧ-инфекции, от минимальных, не распознаваемых врачом и не признаваемых самими пациентами, до тяжелых, приводящих к ранней инвалидизации на фоне деменции. [50].

На сегодняшний день ВИЧ-обусловленные поражения ЦНС объединяют под названием «ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства (HIV-associated neurocognitive disorders – HAND)», которые являются серьезной проблемой в различные периоды заболевания [51; 52]. Наиболее часто употребляемая классификация HAND была предложена в 2007 г. и включает 3 категории:

- «бессимптомные HAND (ANI), которые мало влияют на повседневную жизнь и проявляются только лишь при выполнении сложной профессиональной деятельности; затрагивает, по меньшей мере, две когнитивные области (память, внимание, язык, скорость обработки, сенсорные и двигательные навыки);
- легкие HAND (MND), которые существенно мешают профессиональной деятельности и осложняют выполнение бытовой работы и поведение в социуме;
- тяжелые HAND – ВИЧ-ассоциированная деменция (HAD), которая инвалидизирует человека, пациент требует за собой ухода».

ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства сохраняются, несмотря на, по-видимому, эффективное подавление репликации ВИЧ в плазме у большинства пациентов, получающих АРВТ [53; 54; 55; 56; 57]. Основопологающие невропатологические процессы в головном мозге, которые способствуют неврологической дисфункции при HAND в эпоху АРВТ, вероятно, значительно менее выражены на фоне терапии, что приводит к более длительному и менее тяжелому клиническому течению HAND. Частичная защита от HAND путем приема АРВТ подтверждает прямую и, возможно, неполную связь с

репликацией ВИЧ; однако исследования в когортах пациентов, которые принимали АРВТ, указывают на неожиданно частые эпизоды вирусного прорыва в ЦНС у тех, кто, как считается, имел полное подавление вируса. Это указывает на постоянную связь между репликацией ВИЧ в ЦНС, иммунную активацию, воспаление и неврологическую дисфункцию, которую не позволяет полностью подавить текущий прием АРВТ [58; 59].

Распространенность HAND оценивается примерно в 40-50% случаев. Легкие нейрокогнитивные расстройства и асимптоматические нейрокогнитивные расстройства в настоящее время имеют большую распространенность, чем ВИЧ – ассоциированная деменция. В исследовании, проведенном в Швейцарии среди 85% пациентов наблюдалась распространенность HAND, которая свидетельствовала о снижении познавательной способности, и 64% среди тех, у кого не было обнаружено никакого ухудшения. Следует отметить, что в исследование попадали молодые люди, где был минимизирован факторсосудистых и метаболических воздействий. В первой группе у 24% были обнаружены ANI, у 52% - MND и у 8% HAD, а во второй группе 60% имели ANI, 4% MND и 0% HAD. Субклинические изменения, которые не влияют на функциональность пациентов или изменяют их повседневную жизнь, наиболее часто встречались в обеих группах [60]. Такая же картина выявляется и другим автором. В исследовании, проведенном 1555 ВИЧ-инфицированными пациентами, исследование эффективности АРВТ (CHARTER) показало, что у 52% было HAND, из которых у 33% были ANI, 12% MND и 2% HAD. Распространенность нарушений коррелировала с количеством сопутствующих заболеваний [61]. В Испании в недавнем многоцентровом исследовании было установлено, что половина ВИЧ-инфицированных пациентов жаловались на когнитивные нарушения. Большая их доля (72,1%) считала, что они мешают или затрудняют повседневную жизнь [62].

Факторы риска, связанные с нейрокогнитивными расстройствами, не установлены в эпоху АРВТ. Они могут включать факторы хозяина (например, генетическая предрасположенность, нарушения обмена веществ, сердечно-

сосудистый фактор риска или старение), факторы, связанные с ВИЧ (СПИД, иммунная активация, лекарственная устойчивость) и сопутствующие заболевания, такие как коинфекция вируса гепатита «С» или депрессия. Низкий иммунологический статус, который отражал более низкое число лимфоцитов CD4, был связан с нейрокогнитивными нарушениями до и после приема АРВТ [63; 64]. Однако, другие исследования не обнаружили этой связи с уровнями CD4 [65]. Корреляция с уровнем РНК ВИЧ еще менее очевидна в эпоху АРВТ [66; 67; 68]. Более старший возраст ассоциировался с нейрокогнитивными нарушениями [67] и HAD [68]. Valcour и сотрудники обнаружили почти трехкратное повышение риска HAD у пациентов старше 50 лет по сравнению с пациентами в возрасте от 20 до 39 лет независимо от других факторов. Тем не менее, в других исследованиях не было более высокого процента нарушения нейропсихологической функции между ВИЧ положительными и ВИЧ отрицательными популяциями в связи с увеличением возраста [68]. Было обнаружено, что сопутствующие заболевания, протекающие на фоне иммуносупрессии, такие как хронический вирусный гепатит «С» (ХВГС), также являются фактором риска наличия HAND [69]. В последние годы выявлено нейротоксическое действие вируса гепатита «С» даже на доцирротической стадии. Другие сопутствующие заболевания и состояния, такие как дислипидемия, ожирение и диабет, способствуют с нейрокогнитивным нарушениям, особенно у пожилых пациентов [70].

Значимость нейропсихологических нарушений у пациентов, инфицированных ВИЧ, изменилась в последние годы, особенно после появления АРВТ. С одной стороны АРВТ подавляет репликацию ВИЧ, с другой удлиняет жизнь пациента, переводя его в более зрелый возраст. В настоящее время большинство пациентов, у которых есть изменения при нейропсихологическом тестировании не имеют клинических проявлений в повседневной жизни. Было продемонстрировано, что при нейрокогнитивных нарушениях на ранних стадиях ВИЧ - инфекции изменения наблюдаются в подкорковых структурах, а на более поздних стадиях подразумеваются изменения в областях коры головного мозга.

Основные жалобы пациентов с легкой когнитивной дисфункцией связаны с незначительными изменениями в памяти и внимании, снижению скорости обработки информации особенно при реализации более сложных производственных заданий. Двигательные нарушения являются менее распространенными, но могут включать слабость в нижних конечностях, тремор или неустойчивую походку на фоне нейропатии. В более продвинутых стадиях обнаруживаются афазия, агнозия и апраксия, которые более характерны для кортикальных деменций, таких как болезнь Альцгеймера. Другие нейроповеденческие нарушения, вызванные ВИЧ - опосредованным повреждением, включают эмоциональные и другие поведенческие нарушения (например, депрессию, тревогу, расстройства сна, манию и психоз) [71].

Любой человек с ВИЧ-инфекцией имеет риск развития HAND [72]. Поэтому потребность в систематическом контроле когнитивных функций ВИЧ-инфицированных людей в период диспансерного наблюдения становится все более очевидной. Стандарты контроля за развитием HAND, оценивающие нейрокогнитивные нарушения и нейропсихологический дефицит в настоящее время не существует. В обычной клинической практике с учетом большого количества лиц, живущих с ВИЧ – инфекцией, системные или углубленные исследования начинаются с появления первых проявлений. Комплексная оценка различных когнитивных функций требует 2-4 часа, которую могут проводить специалисты, специализирующиеся на клинической нейропсихологии. Они должны оценить, по меньшей мере, несколько когнитивных способностей: речь, внимание, память, способность к обучению, скорость информационной обработки, абстракция, сенсорные и двигательные навыки. В то же время эффективные методы диагностики разработаны только для продвинутых стадий HAND и позволяют диагностировать различные по тяжести случаи ВИЧ - деменции. К данным методам относятся нейропсихологические, клинические, морфологические, лучевые, которые доступны не во всех клиниках и центрах.

Одним из наиболее надежных биомаркеров, используемых в настоящее время для мониторинга прогрессирования заболевания и эффективности ВААРТ,

является количество клеток CD4. Границы выше 200 клеток / мл редко связаны с ВИЧ - деменцией [73]. Также можно определить определение концентрации РНК ВИЧ в СМЖ.

Поскольку основной причиной когнитивных нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов является сама вирусная инфекция, основным лечением остается использование АРВТ, определяемого как комбинация из трех или более препаратов. Также было достигнуто четкое улучшение неврологических результатов в эпоху АРВТ, что привело к заметному сокращению ВИЧ - деменции. Однако, преимущества АРВТ для лечения когнитивных расстройств при ВИЧ - инфекции существенно различаются у индивидуумов [74], а в нескольких исследованиях в последние годы показано сохранение бессимптомных или умеренных форм ВАНР [75], предполагая о том, что системно эффективная АРВТ может не контролировать ВИЧ в ЦНС, а также что тип АРВП и его проникновение могут играть роль в развитии HAND. Количество РНК ВИЧ в СМЖ, как правило, ниже, чем в плазме. Таким образом, у большинства пациентов с подавленной концентрацией РНК ВИЧ в плазме, не обнаруживается также ВИЧ в СМЖ. Однако в некоторых случаях приблизительно 10% пациентов, получавших АРВТ (в течение, по меньшей мере, 6 месяцев), обнаруживают РНК ВИЧ в СМЖ, несмотря на то, что РНК ВИЧ в плазме находится на неопределяемом уровне [76]. Были проведены исследования, в которых говорилось, что подавление вируса в ЦНС связано с улучшением нейрокогнитивной функции [77] и может влиять на выживание [78; 79].

Eden и соавт. обнаружили, что у пациентов с поражением ЦНС при ВИЧ - инфекции была достоверно выше концентрация РНК ВИЧ в СМЖ, как на исходном уровне, так и при сравнении с пациентами без поражения головного мозга [80].

Между различными АРВП существует значительная гетерогенность в отношении проникновения в ЦНС. Ряд характеристик препаратов влияет на проникновение через ГЭБ. Letendre и соавт. создали систему ранжирования эффективности проникновения в ЦНС различных АРВП на основе химических

свойств лекарств (молекулярная масса, ионный заряд и его соединение с белками плазмы) [81]. Было продемонстрировано, что при применении комбинированной АРВТ с более высокой эффективностью проникновения в ЦНС достигалось лучшее подавление концентрации РНК ВИЧ в СМЖ [82]. Не существует убедительных исследований эффективности схем АРВТ в отношении улучшения когнитивных функций или в отношении того, какая комбинация этих препаратов лучше для предотвращения или снижения когнитивных нарушений.

Антиретровирусные препараты имеют низкий молекулярный вес, что способствует проникновению через ГЭБ. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) имеют более лучшую проницаемость через ГЭБ, за которыми следуют ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ). Ингибиторы протеазы (ИП) имеют явно более высокую молекулярную массу и, следовательно, хуже проникают через ГЭБ. Кроме того, их высокое сродство к Р-гликопротеину затрудняет достижение высоких концентраций в ЦНС. Ритонавир - мощный ингибитор Р-гликопротеина, повышает уровни других ИП в СМЖ при использовании в качестве бустера [83]. Не так давно были одобрены новые АРВП, которые также используются для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Ралтегравир - ингибитор интегразы, который предотвращает проникновение вирусной ДНК в геном клетки человека и маравирок - антагонист рецептора хемокинов CCR5, который также служит в качестве ко-рецептора ВИЧ-1. Они имеют более низкий уровень связывания с белками плазмы, чем другие АРВП. Энфувиртид представляет собой ингибитор слияния, который показан пациентам с ВИЧ, у которых были неудачные схемы АРВТ. Имеются ограниченные данные о фармакокинетике в ЦНС этого ингибитора. Таким образом, схемы лечения должны быть оптимизированы для проникновения в ЦНС, поэтому режим лечения с хорошим проникновением в ЦНС может иметь решающее значение для пациентов с нарушениями, которые связаны с нейрокогнитивной функцией [84].

Кроме приема АРВТ необходимо изменить образ жизни (диета, физическая активность, стресс) и отказаться от табака и алкоголя. Приверженность к лечению

также остается основной проблемой у пациентов с ВИЧ, когда необходимо сохранить контроль над уровнем РНК ВИЧ. Нейрокогнитивные нарушения также связаны с плохой приверженностью к АРВТ [85]. Это может привести к резистентности к лекарственным средствам, увеличить заболеваемость / смертность и развитие когнитивных нарушений, особенно у пожилых людей [86].

В то же время когнитивные проблемы могут поставить под угрозу приверженность к лечению, мешают инструментальной повседневной деятельности, такой как вождение автомобиля и управление финансами, увеличивают зависимость от ближайшего окружения и снижают свободу и качество жизни (Степанова Е.В., 2011, Гайсина А.В., 2015).

Многие оппортунистические инфекции ЦНС при ВИЧ - инфекции, которые включают церебральный токсоплазмоз, криптококковый менингит и прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (ПМЛ), являются СПИД-индикаторными с высоким риском смертности. Церебральный токсоплазмоз и криптококковый менингит типично манифестируют при снижении уровня CD4 –лимфоцитов, тогда как ПМЛ может возникать у пациентов с более высоким числом лимфоцитов CD4 [87].

Токсоплазмоз нервной системы при ВИЧ. Токсоплазменный энцефалит - одна из самых частых причин развития объемных образований головного мозга и возникновения очаговых неврологических симптомов (10–50%). Инвазия токсоплазмы является кофактором, ускоряющим и отягощающим течение ВИЧ - инфекции. Токсоплазмоз потенцирует нарушения деятельности иммунной системы, усиливает продукцию фактора некроза опухоли и способствует дальнейшей активации вируса. ЦНС наиболее чувствительна к реактивации токсоплазменных цист [88; 89]. В Западной Европе около трети ВИЧ-инфицированных больных погибают от энцефалита, вызванного токсоплазмой [90; 91]. Токсоплазмоз головного мозга возникает, как правило, при выраженной иммуносупрессии (CD4 – лимфоциты менее 200 кл/мкл) [92]. Возможно острое начало токсоплазменного менингоэнцефалита, но обычно симптомы нарастают в течение двух недель. Заболевание развивается на фоне лихорадки, характерна

цефалгия, нарастают нарушения сознания. Очаговые неврологические симптомы наблюдаются у большинства больных (гемипарезы, гемианопсии, афазии), эпилептические проявления у трети пациентов, возможно развитие симптоматической эпилепсии [93].

Диагностика церебрального токсоплазмоза основывается на определении положительного результата ПЦР в СМЖ и плазмы к *T. gondii* [94], определении положительного результата IgM и IgG [95] в плазме, а также выявлении очагового поражения головного мозга на МРТ, по периферии накапливающее контрастное вещество [95]. В некоторых случаях при трудностях постановки диагноза можно использовать биопсию головного мозга [94; 95].

Криптококковый менингоэнцефалит — наиболее распространенная оппортунистическая инфекция и причина смерти больных со СПИДом [96]. Криптококковый менингоэнцефалит характеризуется подострым течением, часто возникает при уровне CD4 – клеток менее 50 кл/мкл [97]. На фоне общеинфекционных симптомов (гипертермия, интоксикация) развиваются гипертензионные проявления (цефалгия, рвота, гиперестезия кожи). Менингеальные знаки в начале заболевания не выражены. Симптомы развиваются в течение нескольких недель. У пациента снижается аппетит, уменьшается масса тела, постепенно меняется поведение. Типична гипертермия, нарастают нарушения зрения, эпилептические генерализованные приступы (10%). Медленно нарастают расстройства сознания. При отсутствии лечения летальность составляет 100% [98].

Диагностика криптококкового менингита производится главным образом на основе обнаружения криптококкового антигена в СМЖ, метода с высокой чувствительностью (92-100%) и специфичностью (83-98%). Диагностическая люмбальная пункция при подозрении на криптококковый менингит может выявить плеоцитоз, высокий белок, повышенное давление СМЖ. [99]. Первоначальные результаты МРТ головного мозга являются нормальными у 2-8% пациентов, а результаты КТ являются нормальными у 47% пациентов [100, 101]. МРТ более чувствительна, чем КТ, при выявлении ключевых радиологических

признаков, связанных с криптококковым менингитом: расширенными пространствами Вирхова-Робена, кортикальными и лакунарными инфарктами, псевдоцистами [102; 103] гидроцефалией, менингитом [104]. Менее типично наблюдаются очаговые поражения.

Повышенное давление СМЖ присутствует у 50-75% пациентов с криптококковым менингитом. Повышенное давление СМЖ – прогностически неблагоприятный фактор; почти у 30% пациентов в конечном итоге развивается внутричерепная гипертензия [105, 106]. В исследовании, опубликованном в 2016 году, 58% этих пациентов нуждались в постоянных люмбальных пункциях для облегчения внутричерепной гипертензии, а 45% из них нуждались в вентрикулоперитонеальных шунтирующих процедурах [105]. Повторные поясничные пункции связаны с уменьшением смертности, и даже одна терапевтическая поясничная пункция связана с 69% -ным улучшением выживаемости пациентов с криптококковым менингитом [105].

Кандидозное поражение ЦНС вызывается *Candida albicans* и *Candida tropicalis*. Кандидозные менингоэнцефалиты чаще развиваются на фоне септического состояния (кандидемии), характеризуются подострым течением, нейтрофильным плеоцитозом, гиперпротеиноракеей. В клинической картине доминируют общемозговые симптомы, менингеальные знаки не выражены. Прогноз при отсутствии специфического лечения — неблагоприятный [5].

Цитомегаловирусная инфекция встречается наиболее часто и реализуется в виде менингоэнцефалита (75%), ретинита (80%), пневмонии (25%), колита. Эти проявления происходят чаще всего у пациентов с сильно подавленной иммунной системой с числом CD4 - лимфоцитов менее 50 кл/мкл [106]. Клиническая картина представлена гипертермией, дезориентацией, нарушением сознания характерными являются фотофобия, поражение черепных нервов [107]. Острый ЦМВ-энцефалит сопровождается развитием вентрикулита, радикуломиелита, нейропатией черепных нервов. Возможен крайне неблагоприятный вариант течения заболевания с развитием восходящего паралича Ландри. Подострый цитомегаловирусный энцефалит сопровождается

утратой навыков, нейросенсорной тугоухостью, хориоретинитом. Прогноз остается серьезным или неблагоприятным, так как до начала лечения часто развиваются необратимые изменения в ЦНС [108]. Диагностика ЦМВ - энцефалита основана на выявлении положительного результата ПЦР к цитомегаловирусу в плазме и СМЖ. На МРТ головного мозга определяется перивентрикулит. Нормальная МРТ не исключает цитомегаловирусный энцефалит. При люмбальной пункции обычно выявляется нейтрофильный плеоцитоз и повышенный уровень белка [108].

Герпетический энцефалит вызывается вирусами простого герпеса первого и второго типов. Развитие герпетического энцефалита при ВИЧ-инфекции у взрослых и детей старшего возраста связано, прежде всего, с реактивацией латентной герпетической инфекции (2/3 случаев), реже — при первичном инфицировании вирусом. Проникновение вируса в головной мозг может происходить гематогенно, что возможно на фоне ВИЧ – обусловленного воспаления, или ретроаксонально (из ганглиев тройничного, обонятельного, языкоглоточного и блуждающего нервов, реже — зрительного или глазодвигательного). Этот транспорт возбудителя характерен и может реализовываться через черепные нервы. Генерализованная герпетическая инфекция может быть висцеральной (поражение одного органа или системы — серозный менингит, менингоэнцефалит, гепатит, пневмония) или диссеминированной (вирусный сепсис). Диссеминированная форма герпетической инфекции относится к СПИД-индикаторным болезням, встречается у лиц с тяжелой иммуносупрессией нередко в сочетании с другими коморбидными состояниями. В белом и сером веществе головного мозга формируются очаги некроза преимущественно лобных и височных областей. У пациентов старшего возраста возможно развитие более сглаженной клиники, в виде подострого или хронического течения герпетического энцефалита с формированием глиоза, кистозных изменений наряду со свежими очагами некроза, перифокальной мононуклеарной воспалительной инфильтрацией [5]. Эти

изменения регистрируются с помощью МРТ с контрастным усилением (Трофимова Т.Н., 2013)

Клиническая картина характеризуется острым началом, гипертермией, утратой сознания и судорожными приступами. На ранней стадии герпетического энцефалита формируются очаговые неврологические симптомы (двигательные и чувствительные нарушения, поражение корковых функций — афазия, апраксия, различные варианты агнозий) [5].

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия является тяжелым заболеванием центральной нервной системы, вызываемым вирусом JC (JC virus, JCV), обычно возникает на уровне CD4 – лимфоцитов более 200 кл/ мкл [109]. На фоне широкого применения АРВТ распространенность заболевания уменьшилась в несколько раз. Тем не менее, патология продолжает встречаться и должна рассматриваться в качестве одного из вариантов при дифференциальном диагнозе поражения ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов [110].

Возбудитель данного заболевания вызывает повреждение олигодендроцитов, продуцирующ их миелин. По сути, осуществляется двойная атака на эти клетки (ВИЧ и JCV), что делает их наиболее уязвимыми. Процесс возникает на фоне выраженной иммуносупрессии и характеризуется массивным поражением проводящих путей, белого вещества полушарий, ствола головного мозга и мозжечка. Выявляется спонгиоз белого вещества и реактивная пролиферация астроцитов с образованием гигантских клеток с гиперхроматическими ядрами [111].

Клиническими особенностями коинфекции ВИЧ и JCV являются подострое начало, медленно прогрессирующие неврологические нарушения, цефалгия, слабо выраженная или отсутствие гипертермии. Наиболее часто встречающиеся первичные неврологические симптомы - это нарушение координации (у 3/4 больных), когнитивные расстройства (1/2), парезы конечностей (1/2), нарушения речи (1/2), нарушения зрения (1/3), нарушения чувствительности (1/6), судороги (1/7). Процесс имеет многоочаговый характер, поэтому в неврологическом статусе так часто отмечаются сочетания центральных параличей, афазии,

гемианопсии, атаксии, поражения черепных нервов [112]. Пролонгированное течение заболевания отмечено у 5% больных, у большинства развитие летального исхода через несколько месяцев, медиана продолжительности жизни после установления диагноза прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии составляет от 2 до 4 месяцев. Несмотря на снижение заболеваемости прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией в эру АРВТ, заболевание по-прежнему приводит к очень высокой смертности, а у выживших больных сохраняются тяжелые неврологические расстройства [113]. Диагноз ПМЛ устанавливается на основании клинической картины, данных МРТ головного мозга, верификация реализуется при обнаружении положительной ПЦР к JCV в СМЖ [114; 115].

Опухоли центральной нервной системы. Неоплазии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, могут быть ВИЧ – ассоциированными и солидными опухолями, чаще всего они представлены первичными или метастатическими лимфомами головного мозга и регистрируются у 2–6% у пациентов, не получающих АРВТ, что на три порядка выше, чем в общей популяции людей [5]. Заболевание развивается обычно на фоне выраженной или даже умеренной иммуносупрессии. Однако, у половины взрослых пациентов лимфома явилась первым клиническим проявлением СПИДа. Типичной локализацией первичной лимфомы головного мозга является область базальных ядер и зрительного бугра (таламуса). Опухолевые клетки обнаруживаются и в периваскулярном пространстве, субкортикальном белом веществе, стенках боковых желудочков. Процесс характеризуется подострым течением, симптомы нарастают в течение 2–8 недель. Типичным проявлением является головная боль при отсутствии лихорадки, в клинической картине доминируют поведенческие расстройства (60%), затем присоединяются очаговые неврологические симптомы и эпилептические приступы. Вторичные (метастатические) лимфомы характеризуются поражением оболочек головного мозга, периферическим расположением очагов [5]. Исследования последнего десятилетия показали рост солидных опухолей различной локализации с возможностью метастазирования в головной и спинной

мозг. Клиническая картина полиморфна и диагностика требует специальных лучевых и морфологических технологий [5].

Оппортунистические инфекции ЦНС, характерные для ВИЧ-инфицированных пациентов, имеют типичные клиническую и рентгенологическую картину, которой часто достаточно для постановки диагноза. Установление правильного диагноза имеет решающее значение, поскольку лечение является специфическим для каждой патологии. При ПМЛ, криптококковом, кандидозном и туберкулезный менингите возбудители, обнаруживаются в СМЖ. Однако при токсоплазмозе головного мозга чувствительность ПЦР тестирования СМЖ является переменной. В таких случаях оправдано эмпирическое лечение токсоплазмоза. Раннее начало АРВТ после установления диагноза оппортунистической инфекции имеет хороший прогноз в отношении роста иммунного статуса. Однако, раннее начало АРВТ также сопряжено и риском развития синдрома восстановления иммунитета. Другие проблемы включают отсутствие эффективных противовирусных препаратов для лечения ПМЛ и потребность в долгосрочной терапии туберкулеза, которые должны строго соблюдаться. Неизвестно, имеют ли пациенты с оппортунистическими инфекциями, несмотря на эффективное лечение, больший риск развития связанных с ВИЧ нейрокогнитивных расстройств. Эффективная АРВТ для поддержания стабильного количества лимфоцитов CD4 более 200 кл/мкл и подавления РНК ВИЧ является лучшей стратегией предотвращения большинства оппортунистических инфекций ЦНС у ВИЧ – инфицированных пациентов.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

С целью изучения особенностей нарушений со стороны центральной нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией был проведен мониторинг 5589 стационарных карт в период с 2009 по 2016 гг. Работа проводилась в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, а также на базе стационара СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (Центр СПИД).

Центр СПИД – современный, благоустроенный, оборудованный по европейским стандартам медицинский комплекс, являющийся крупнейшей лечебной базой для службы СПИД города. Стационар развернут на 185 коек. В состав стационара входят следующие отделения: приемное отделение, три инфекционных отделения, отделение гравитационной хирургии крови, отделение медико-психологического сопровождения, отделение функциональной диагностики, отделение лучевой диагностики, отделение хирургии и гинекологии с оперблоком, отделение анестезиологии и реанимации.

В стационар поступают пациенты с наличием тяжелых оппортунистических заболеваний и сопутствующей патологии на фоне ВИЧ – инфекции. Набор материала для исследования, в основном, осуществлялся на 3 отделении Центра СПИД, данное инфекционное отделение стационара развернуто на 59 коек.

С целью определения значимости, характера и частоты поражений ЦНС из 5589 пациентов, находившихся под нашим наблюдением на лечении и обследовании, был проведен анализ развития ВИЧ – инфекции на поздних стадиях и отобрана группа из 415 больных с поражением ЦНС.

С целью углубленного изучения поражения ЦНС было проведено исследование у 180 человек, которые были разделены на 2 группы: основная группа пациентов (n=110) имела клинические признаки поражения ЦНС, а

контрольная группа исследуемых (n=70) не имела таких клинических признаков. Все участники (n=180) давали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в углубленное исследование были следующие:

1. Пациенты с ВИЧ – инфекцией.
2. Отсутствие приема АРВТ в анамнезе.
3. Независимо от половой принадлежности.
4. Возраст от 20 до 45 лет.
5. Все стадии заболевания,
6. Уровень CD4 – клеток менее 350 кл/мкл
7. Отсутствие в анамнезе в течение последних 6 месяцев эпизодов употребления алкоголя и психоактивных веществ (ПАВ).

Критерии исключения были следующие:

1. Заболевания ЦНС в анамнезе.
2. Беременность.

2.2. Методы исследования

Обследование пациентов проводилось согласно Российским стандартами: приказ МЗ и СР РФ от 09.07.07 г. № 475 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (при оказании специализированной помощи); приказ МЗ и СР РФ № 758н от 09.11.12 г. № 758н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ – инфекции) [116; 117].

У всех больных было проанализировано клиническое течение заболевания. Пациенты были осмотрены специалистами (инфекционист, невролог, психолог, офтальмолог, фтизиатр, психиатра – нарколог, ЛОР, хирург, кардиолог, терапевт, дерматолог и другие). Набор клинического материала осуществлялся с участием к.м.н. О.Н. Леоновой зав отделением паллиативной помощи Центра СПИД.

Психологическое обследование пациентов проводилось клиническим психологом к.б.н. А.В. Гайсиной с применением следующих методик: шкала памяти Векслера, тест на запоминание 10 слов, черно-белые таблицы Шульте, госпитальная шкала тревоги и депрессии, тест на подбор фраз к пословицам и исключение лишнего слова (вербальный и предметный варианты), тесты – «узнавание предметов по неполным контурам», «кулак-ладонь-ребро», «реципрокная координация», воспроизведение ритмов из нейропсихологического набора А.Р. Лурия [25].

Лабораторное обследование включало в себя подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции методами ИФА и иммунного блота, а также дополнительные методы для постановки развернутого клинического диагноза: клинический анализ крови, биохимические, иммунологические, серологические, молекулярно-биологические исследования, вирусологические исследования крови [5].

Для генотипирования ВИЧ использовалась плазма крови пациента. Образцы крови отбирались в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Плазму крови отделяли центрифугированием при 1500 g в течение 20 минут. Образцы плазмы до

проведения исследования замораживали при температуре -70°C . Для определения профиля резистентности ВИЧ применялась система генотипирования «ViroSeq HIV-1 Genotyping System v.2.0» (Celera Corporation, USA). Детекция нуклеотидной последовательности выполнялась на анализаторе молекул ДНК ABI Prism 3100 Avant с дальнейшей интерпретацией результатов в программе «ViroSeq v.2.8» в лаборатории Центра СИД, зав лабораторией к.м.н. З.Н. Лисициной [9; 26]

Исследование биохимических показателей включало определение активности печеночных ферментов (АлАт, АсАт), уровня глюкозы, билирубина, общего белка, креатинина, мочевины и некоторых других показателей с использованием стандартных методик и биохимических анализаторов Cobas integra 400, Vitalab flexor.

Пациентам проводилась МРТ головного мозга с изучением изображений T2-ВИ и FLAIR ИП в аксиальной плоскости, а также T1-ВИ в аксиальной плоскости после внутривенного введения контрастного препарата, КТ головного мозга. Консультирование изображений осуществлялось д.м.н. проф. Т.Н. Трофимовой [11].

Проводилось исследование СМЖ с целью определения количества РНК ВИЧ и сравнение этих результатов с показателями в плазме совместно с к.м.н. Н.Е. Дементьевой [9].

Определение вирусной нагрузки ВИЧ в плазме и СМЖ выполнялось на автоматизированном комплексе Abbott m2000 RealTime System. Исследование СМЖ проводили по такой же методике, как и для плазмы, так как химический состав и реологические свойства СМЖ позволяют использовать данную методику без дополнительной модификации. Чувствительность метода для плазмы крови составила 40 копий РНК/мл, линейный диапазон измерения от 40 копий РНК/мл до 10 млн. копий РНК/мл [9].

Оценку количества CD4-лимфоцитов в крови выполняли методом проточной цитофлюориметрии на проточном цитометре Becton Dickinson FACS Calibur с использованием реагента TriTEST CD3/CD4/CD45.

Проводилось цитологическое, вирусологическое, бактериологическое, молекулярно-биологическое, биохимическое, микроскопическое, культуральное (выделение бактерий и грибов) исследование спинномозговой жидкости, которое включало бакпосевы, посевы на среды для выявления грибов, выделение антигена криптококка в СМЖ, а также определение методом ПЦР цитомегаловируса, токсоплазмы, вирусов простого герпеса, Эпштейн – Барра, криптококка в СМЖ [118].

С помощью манометрической трубки проводилось измерение давления СМЖ.

Диагностика туберкулезного поражения проводилась по медицинским стандартам: лучевая диагностика органов грудной полости, туберкулинодиагностика, УЗИ органов брюшной полости, микроскопическое и бактериологическое исследование на микобактерии туберкулеза (кровь, мокрота, плевральная жидкость, бронхоальвеолярная жидкость, СМЖ, и др. биологические жидкости).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программной системы «STATISTICA for Windows» (версия 12.5) (StatSoft, Inc., США). При оценке значимости различий средних величин использовался t – критерий Стьюдента. Различия признавали значимыми при критическом уровне вероятности принятия «нулевой гипотезы» $p \leq 0,05$.

Общее количество клинических, лабораторных и инструментальных исследований представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Клинические, лабораторные и инструментальные исследования, выполненные у больных ВИЧ – инфекцией с поражением ЦНС (n=415)

Название исследования	Количество исследований
Осмотр специалистов (невролог, психолог, офтальмолог, фтизиатр, психиатр – нарколог, ЛОР, хирург, кардиолог, терапевт, дерматолог)	3320

Продолжение таблицы 1

Название исследования	Количество исследований
Клинический анализ крови	1445
Биохимический анализ крови	1530
Общий анализ мочи	1226
Молекулярно-биологические исследования, проведенные в плазме крови (качественный и количественный методы ПЦР): ВИЧ, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, токсоплазма, микобактерия туберкулеза	2905
Молекулярно-биологические исследования, проведенные в спинномозговой жидкости (СМЖ) (качественный и количественный методы ПЦР): ВИЧ, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, токсоплазма, криптококк, микобактерия туберкулеза	2935
Культуральные исследования в биологических жидкостях (кровь, СМЖ, моча, мокрота, БАЛЖ, плевральная жидкость, кал и др.)	3306
Бактериоскопические исследования в биологических жидкостях (кровь, СМЖ, моча, мокрота, БАЛЖ, плевральная жидкость, кал и др.)	3856
Серологические исследования	356
Цитологическое исследование СМЖ	460
Вирусологическое исследование плазмы крови (определение генотипа ВИЧ)	101
Вирусологическое исследование СМЖ (определение генотипа ВИЧ)	101
Инструментальные методы: УЗИ брюшной полости, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, люмбальная пункция, измерение давления СМЖ, МРТ головного мозга, КТ головного мозга	2418

Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ЦНС У ВИЧ - ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ ДАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ

3.1. Факторы, способствующие развитию поражений центральной нервной системы и их роль в прогрессировании заболевания

В течение 8-ми лет с 2009 по 2016 гг. на 3 инфекционном отделении было пролечено 5589 человек с ВИЧ – инфекцией (таблица 2). С целью проведения анализа и выявления частоты поражения ЦНС, особенностей течения и развития заболеваний ЦНС на фоне ВИЧ – инфекции, для изучения факторов, влияющих на данные поражения, был проведен анализ стационарных карт данных пациентов с учетом возрастных характеристик, половой структуры, социального статуса, сопутствующей патологии и оппортунистических заболеваний.

Таблица 2 - Количество пациентов, проходивших лечение на 3 отделении Центра СПИД с 2009 по 2016 гг.

Годы	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Итого
Количество больных	978	728	575	658	594	568	682	806	5589

Распределение по путям заражения ВИЧ - инфекцией было примерно одинаковым. Чуть более половины пациентов составляли лица с половым путем передачи ВИЧ - инфекции. Их количество оказалось равным 2933 (52,5%).

Среди пациентов, поступивших в стационар для обследования и лечения, преобладали лица мужского пола 65,2 % (3644 человек). По возрастному составу пациенты распределялись следующим образом (рисунок 1). За период с 2009 до 2016 гг. наблюдались значительные изменения в возрастной структуре пациентов.

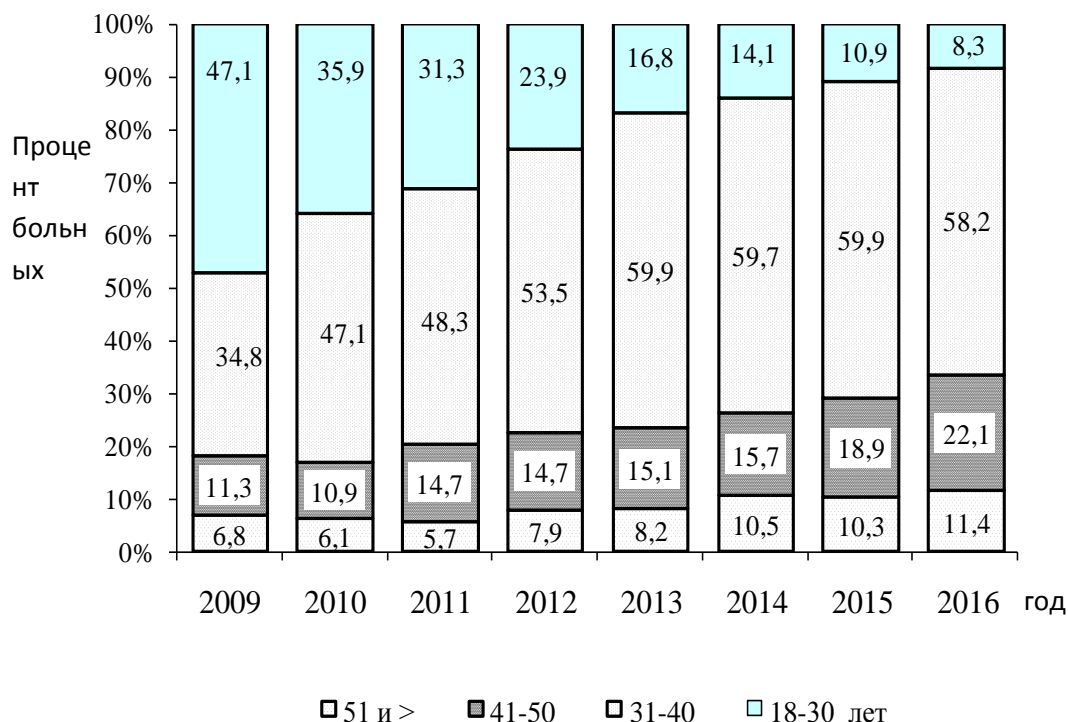


Рисунок 1 - Динамика изменения возрастного состава госпитализированных пациентов в стационар СПб Центр СПИД (2009 по 2016 гг)

Так, доля пациентов наиболее молодой возрастной группы имела тенденцию к снижению с 47,1% в 2009 г. до 17,6% в 2016 г. (убыль составила - 82,4%); достоверность разности показателей в 2009 и 2016 гг. существенна $t=24,3$; $p<0,001$. Доли пациентов в других возрастных группах за исследуемый период имели тенденцию к росту (однако он носил неравномерный характер). Прирост удельного веса пациентов 31- 40 лет в общей структуре составил 72,1%; достоверность разности показателей существенна $t=10,1$; $p<0,01$. В группе 41-50 лет – прирост 16,9%; $t=3,4$; $p<0,1$. В группе лиц старше 50 лет – прирост 10,7%; $t=3,4$; $p<0,1$. Это связано с общим старением эпидемии в г. Санкт- Петербурге. Сроки развития эпидемии в нашей стране составляют более 25 лет и за медицинской помощью в последнее время начинают обращаться пациенты более старшего возраста в связи с прогрессированием ВИЧ – инфекции и развитием оппортунистических заболеваний. Это подтверждает и увеличение доли

пациентов на протяжении 8 лет в возрастной категории от 41 до 50 лет (11,3% в 2009 г. и 22,1% в 2016 г.) и старше 50 лет (6,8% в 2009 г. и 11,4% в 2016 г.).

Динамика распределения пациентов по уровню CD4 – клеток была следующей (рисунок 2): отмечается рост доли пациентов с выраженной иммуносупрессией (CD4 менее 50 кл/мкл) 16,2% в 2009г и 28,7% в 2016 г ($t=6,3$; $p<0,1$)., а также количеством CD4 от 51 до 100 кл/мкл – 12,6% в 2009г и 24,1% в 2016 г. ($t=6,3$; $p<0,1$). В то же время количество CD4 от 201 до 350 и более 350 кл/мкл прогрессивно снижается с течением времени: с 24,5% в 2009 г. до 11,4% в 2016г ($t=7,7$; $p<0,05$) и с 28,6% в 2009 г. до 11,3% в 2016 г. соответственно ($t=9,6$; $p<0,01$).

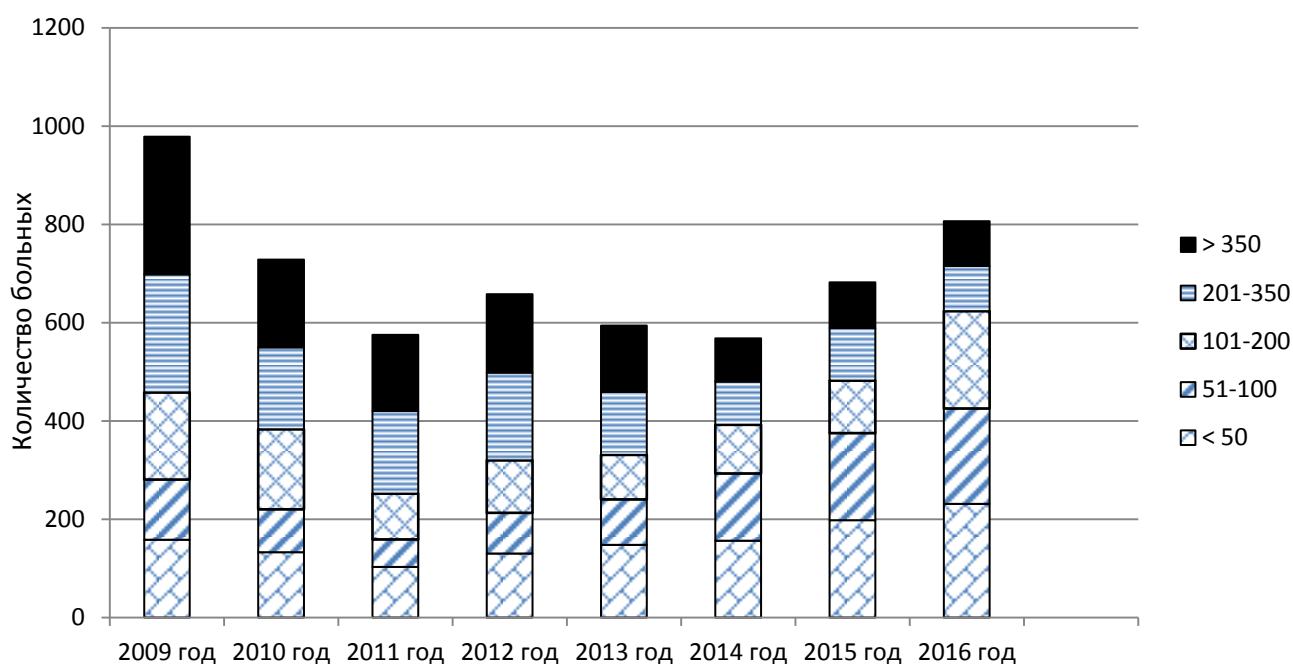


Рисунок 2 - Распределение пациентов с ВИЧ – инфекцией по уровню CD4 - клеток.

За период с 2009 до 2016 гг. наблюдались изменения при распределении пациентов по клиническим стадиям (рисунок 3). Так, пациенты с клиническими стадиями 2Б и 2В имели наименьший удельный вес, и только с 2014 г. он составил 0,1%. С 2009 г. выявлено снижение удельного веса пациентов с 3 стадией: с 10,3% в 2009 г. до 0,2% в 2015 г. (убыль – 98,1%, $p<0,01$). Аналогичная тенденция

была и с удельным весом пациентов со стадией 4А убыль показателя за изученный период составила 30,0% ($p < 0,05$).

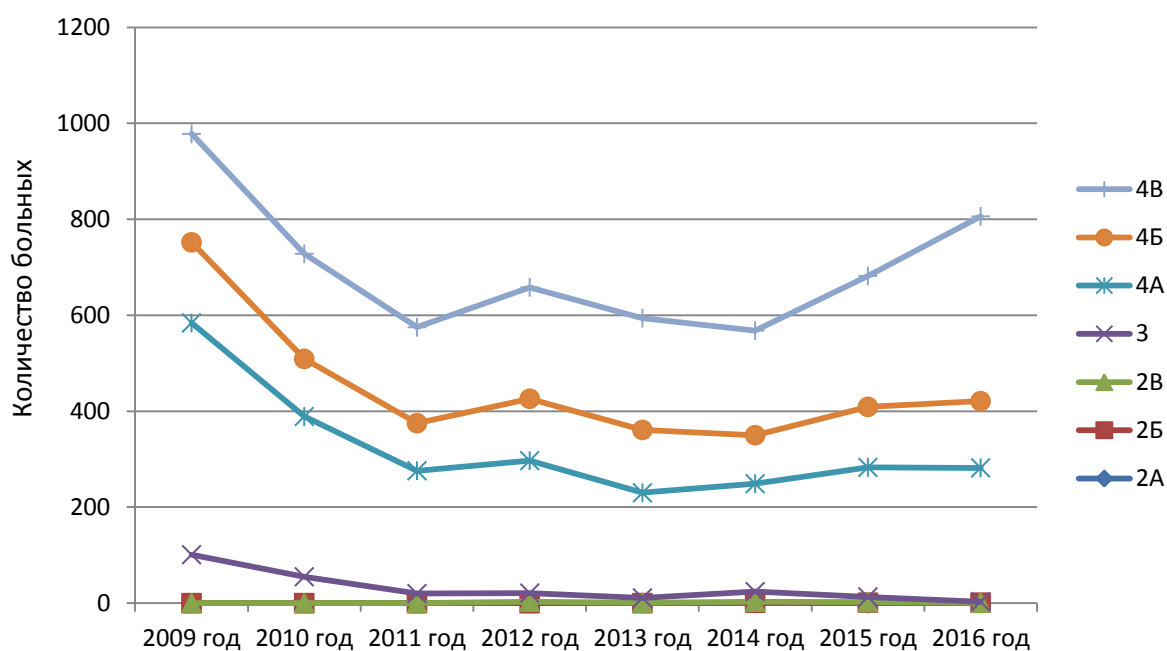


Рисунок 3 - Распределение пациентов с ВИЧ – инфекцией по стадиям

Практически не изменился удельный вес пациентов с 4Б стадией (17,2% в 2009 г. и 17,3% - в 2016 г.). При этом увеличивается число больных, нуждающихся в госпитализации, в стадиях прогрессирования ВИЧ – инфекции, что свидетельствует об усилении тяжести состояния пациентов. Более трети всех пациентов (35,5%) были лица в стадии СПИДа (стадия 4В). Удельный вес данной категории пациентов вырос более чем в два раза (23,1% в 2009 г. и 47,8% - в 2016 г., т.е. прирост составил 106,9%, $p < 0,01$).

Это, в свою очередь, приводит к увеличению продолжительности пребывания больного на койке и сокращению общего числа госпитализированных пациентов с ВИЧ - инфекцией. Если в 2009 г. госпитализированных пациентов было 978 человек, то в 2016 г. только 806 больных. Последние годы отмечается возрастание величины среднего койко-дня и общего количества проведенных койко-дней в стационаре. До 2011 года средний койко-день был равен 18, а с 2011 по 2016 гг. уже 27,5.

Что касается зависимости от инъекционного употребления ПАВ, то общая доля таких пациентов остается достаточно высокой и составляет 47,8%. Однако, следует отметить, что за изученный период времени наблюдалось резкое снижение доли госпитализированных больных с ВИЧ-инфекцией активно употребляющих ПАВ (рисунок 4) с 70,1% в 2009 г. до 17,5% в 2016 г. (убыль составила 75,1%; $p < 0,01$). Наибольший темп убыли был в 2013 г. (27,9%). Все это коррелирует с возрастанием полового пути передачи в последнее время. Динамика удельного веса госпитализированных пациентов, злоупотребляющий алкоголем имела разнонаправленный характер. Построенная линия тренда подтвердила итоговое снижение удельного веса данного показателя в 2009г. с 35,5% до 19,4% ($p < 0,01$).

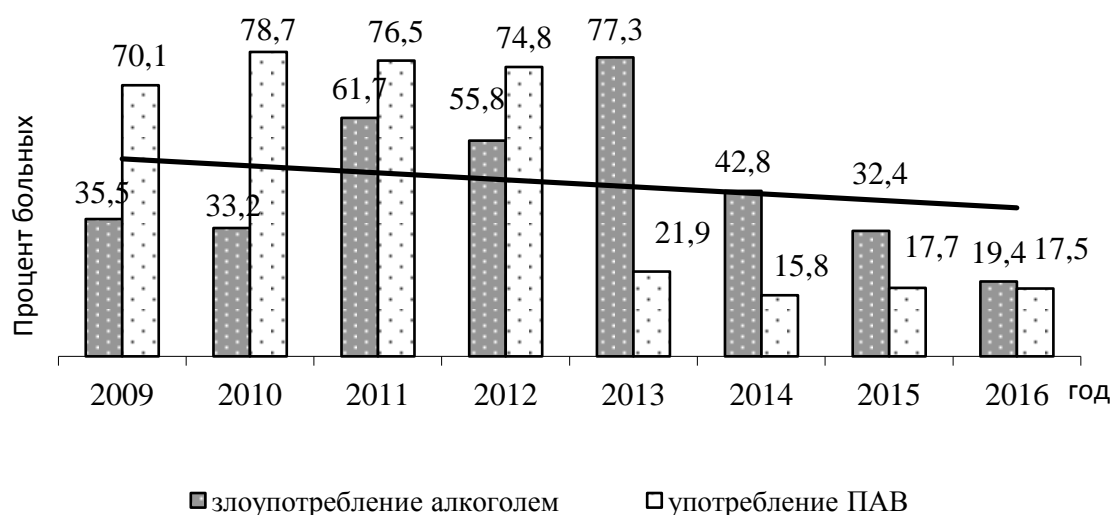


Рисунок 4 - Доля пациентов, госпитализированных больных с ВИЧ-инфекцией злоупотребляющих алкоголем и активно употребляющих ПАВ в динамике 2009 – 2016 гг., %

Учитывая большую роль сопутствующей патологии, влияние ее на течение ВИЧ – инфекции, утяжелении состояния больных, был проведен анализ оппортунистических заболеваний и развитие на их фоне сопутствующей патологии.

Общее количество ВИЧ – инфицированных пациентов, имеющих такую сопутствующую патологию, как вирусные гепатиты, составило 75,6% (таблица 3). Это объясняется высокой долей потребителей инъекционных наркотиков среди ВИЧ-инфицированных лиц в анамнезе.

Подавляющее большинство пациентов – это лица с вирусным гепатитом «С» (ВГС) (64,2%). В основном, данную категорию больных составляли потребители инъекционных наркотиков. Течение сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС зависит от тяжести иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией. Усугубление иммунодефицита ускоряет прогрессирование ВГС.

Таблица 3 - Заболеваемость вирусными гепатитами среди ВИЧ – инфицированных пациентов, госпитализированных в Центр СПИД

Годы Патология	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Итого
	Абс/%	Абс/%	Абс/%	Абс/%	Абс/%	Абс/%	Абс/%	Абс/%	Абс/%
Итого: общее кол-во пациентов с ВГ	798/ 81,6	583/ 80,0	445/ 77,4	502/ 76,3	446/ 75,0	409/ 72,0	510/ 74,8	532/ 66,0	4225/ 75,6
Кол-во пациентов без ВГ	180/ 18,4	145/ 20,0	130/ 22,6	156/ 23,7	148/ 25,0	159/ 28,0	172/ 25,2	274/ 34,0	1364/ 24,4
Всего пациентов	978/ 100	728/ 100	575/ 100	658/ 100	594/ 100	568/ 100	682/ 100	806/ 100	5589/ 100

Доля пациентов с ВГС в течение исследуемого периода снижалась (с 70,4% в 2009 г. до 58,8% в 2016 г. (убыль – 16,5%). Это коррелирует со снижением госпитализации пациентов употреблявших в анамнезе инъекционные ПАВ. Доля пациентов с вирусным гепатитом «В» (ВГВ) оказалась невелика и составила 1,8%. ВИЧ-инфекция неблагоприятно влияет на течение ВГВ: ускоряет

прогрессирование, увеличивает смертность от печеночных осложнений, повышает риск развития цирроза печени. Лица со смешанными формами вирусных гепатитов составляли в общей сложности 9,6%. Пациенты в цирротической стадии вирусных гепатитов составляли 8,9%. Такие больные в большинстве случаев поступали в стационар в среднетяжелом и тяжелом состоянии с проявлениями отечно – асцитического синдрома, синдрома холестаза и синдрома гипокоагуляции (класс В-С по Child – Pugh), усугубляя течение и развитие оппортунистических заболеваний.

По поражению систем органов у пациентов с ВИЧ – инфекцией лидирует поражение желудочно – кишечного тракта – 29,9%: анорексия (100%), хронической диарея (83%), часто рефрактерная к терапии и более чем 10% потеря массы тела за 1–2 мес. (73%) и другие симптомы. В основном, заболевания были представлены поражениями поджелудочной железы (панкреатит – 72%), желчного пузыря (холециститы – 41%, желчнокаменная болезнь – 32%), пищевода (эзофагиты – 30%), желудка и 12-перстной кишки (гастриты – 55%, язвы – 17%).

У каждого седьмого пациента были диагностированы поражения сердечно-сосудистой системы (13,3%). Несмотря на достаточно молодой возраст у больных были обнаружены такие патологии, как артериальная гипертензия (АГ) — 52,1%, сердечная недостаточность различной выраженности — 9,3%, кардиомиопатии — 6,1%. Перикардальный выпот обусловлен тяжестью состояния пациентов на фоне прогрессирующих стадий ВИЧ-инфекции, наличием генерализованных форм туберкулеза, сепсисом (1,3%). У 15,1% больных диагностированы структурные изменения клапанов сердца, что, в основном, было связано с употреблением инъекционных наркотиков или текущим инфекционным эндокардитом. У половины больных встречались различные нарушения ритма и проводимости (49,3%), неспецифические нарушения реполяризации (электролитные и дистрофические изменения) (65%), локальные нарушения

внутрижелудочкового проведения (28%), синдром ранней реполяризации (8%) и удлинение интервала Q–T (29%) [119].

В последние годы наблюдается увеличение частоты поражения почек на фоне ВИЧ-инфекции. В структуре поражений мочевыделительной системы (10,8%) преобладали хронические пиелонефриты (56%), циститы (32%), гломерулонефриты (34%), мочекаменная болезнь (24%). У пациентов с патологией дыхательной системы (3,5%) были, в основном, диагностированы различные хронические бронхиты (56%), бронхиальная астма (5,6%), внебольничные пневмонии (42%). Патология опорно-двигательного аппарата была представлена асептическими некрозами головок бедренных костей (8,9%), остеопенией и остеопорозом.

Также обращает на себя внимание рост общего количества сопутствующей патологии в последние годы. Это значительно затрудняет лечение пациентов с ВИЧ – инфекцией, требует комплексного подхода к обследованию и назначению АРВТ с учетом межлекарственных взаимодействий и возможным риском нежелательных лекарственных явлений на этом фоне.

Что касается анализа динамики заболеваемости, то следует отметить следующее: наблюдался значительный прирост пациентов, имеющих поражения систем органов (рисунок 5). Так процент пациентов, имеющих поражение сердечно-сосудистой системы, вырос почти в 10 раз (с 2,6% в 2009 г. до 26,6% в 2016 г.; $t = 14,6$; $p < 0,01$). Удельный вес пациентов, имеющих поражения пищеварительной системы, увеличился почти в 5 раз (с 11,8% в 2009 г. до 53,2% в 2016 г.; $t = 20,2$; $p < 0,05$). Резко вырос (в 11 раз) удельный вес пациентов с поражениями мочевыделительной системы (с 2,9% в 2009 г. до 31,9% в 2016 г.; $t = 17,1$; $p < 0,01$). Почти в 5 раз увеличился процент лиц с поражениями дыхательной системы (с 1,3% в 2009 г. до 6,5% в 2016 г.; $t = 5,3$; $p < 0,01$). Особенно значительный темп прироста доли пациентов с поражением костно-мышечной системы (с 0,4% в 2009 г. до 14,4% в 2016 г.; $t = 11,4$; $p < 0,01$) (рисунок 6).

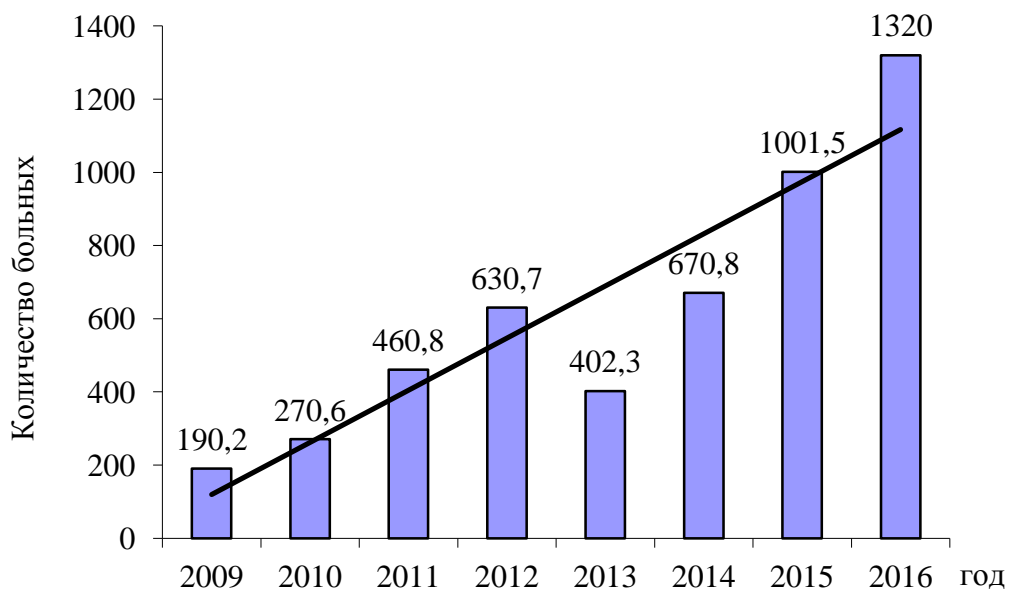


Рисунок 5 - Динамика поражения систем органов у ВИЧ – инфицированных пациентов, госпитализированных в Центр СПИД с 2009 по 2016 гг.

Из оппортунистических заболеваний абсолютным лидером являются микотические поражения (51,8%) (таблица 4). В основном это был оральная и орофарингеальный кандидоз, диагностированный у 39,8% пациентов.

У 200 пациентов (4,9%) был обнаружен кандидоз пищевода. У 262 больных (6,4%) были обнаружены другие микозы. В основном, это были поражения кожи, ногтей (онихомикозы), половых органов (вульвовагиниты и баланопоститы).

На протяжении 8 лет наблюдений неизменным спутником пациентов с ВИЧ – инфекцией был туберкулез. Таких пациентов оказалось 302 человека (5,4%), прирост – 4,4%; $t = 0,2$. ВИЧ-инфекция является важным фактором развития туберкулеза в результате активизации латентного процесса. Туберкулез на ранних стадиях ВИЧ-инфекции существенно не отличался в формах и течении от туберкулеза у пациентов без ВИЧ-инфекции. У больных преобладало поражение органов дыхания, структура форм туберкулеза органов дыхания была близка к таковой у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции [120].

До постановки диагноза больной с туберкулезом находились в Центре СПИД, далее они переводились в специализированный стационар, (Городская

туберкулезная больница №2) где проводилось лечение туберкулеза. Туберкулез на фоне поздних стадий ВИЧ-инфекции характеризовался высокой склонностью к генерализации с поражением органов дыхания, так и других органов и систем одновременно, в том числе туберкулезный менингит. При этом локальное внелегочное поражение наблюдалось крайне редко. Туберкулез у больных с выраженным иммунодефицитом протекал с молниеносным течением, тотальным поражением внутренних органов, клиникой полиорганной недостаточности,

Последние годы наблюдается рост такого заболевания, как атипичный микобактериоз, прирост – 280%; $t = 5$. Это связано, прежде всего, с ростом пациентов в стадии СПИД, а также более лучшей диагностикой, в последнее время данной патологии, у пациентов с ВИЧ – инфекцией. Атипичный микобактериоз является оппортунистическим заболеванием и манифестирует на поздних стадиях заболевания. Всего такой диагноз был установлен 43 пациентам (0,8%).

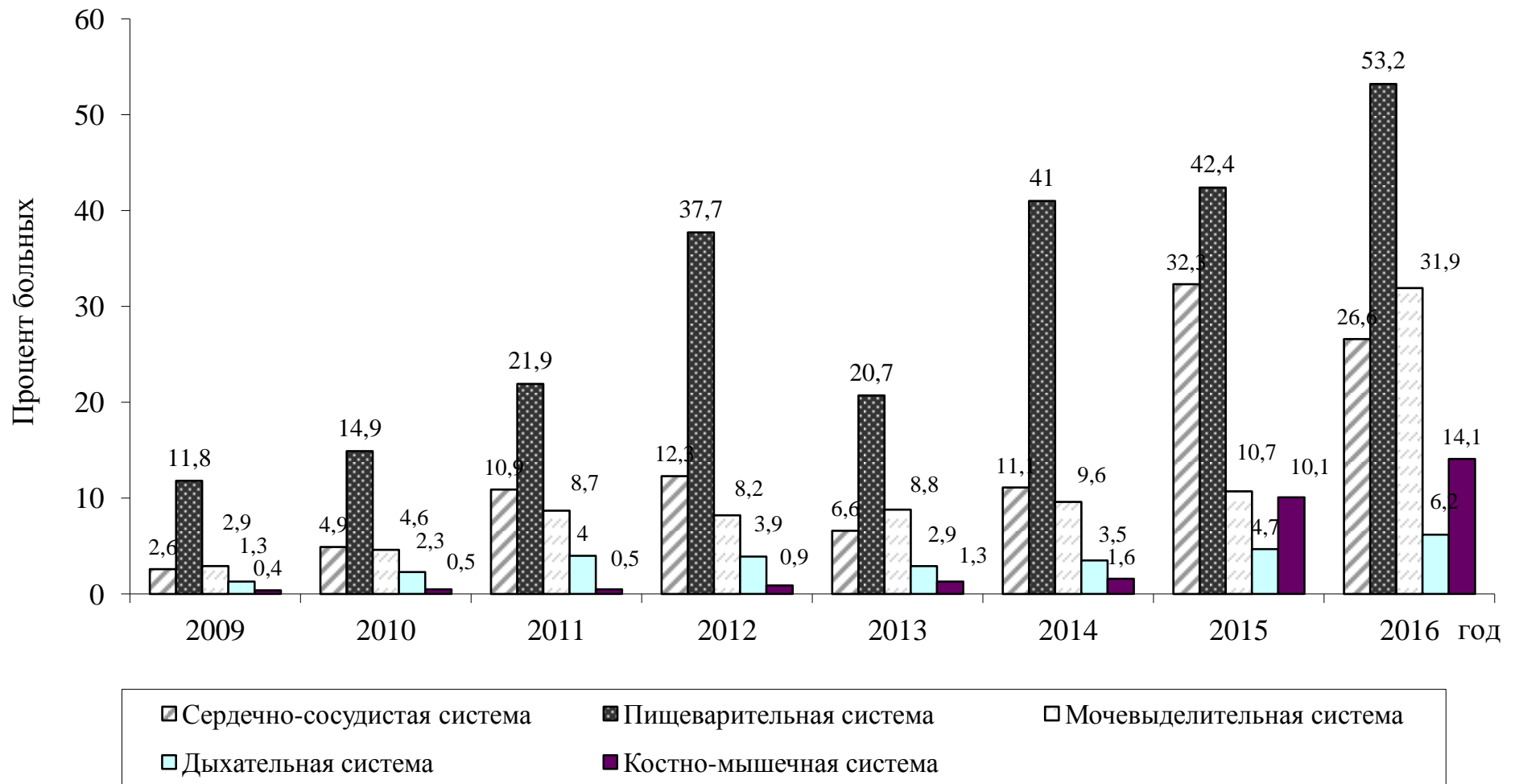


Рисунок 6 - Удельный вес пациентов с поражений систем органов среди ВИЧ – инфицированных пациентов, госпитализированных в СПб Центр СПИД, %

Таблица 4 - Общая характеристика оппортунистических заболеваний у пациентов с ВИЧ – инфекцией, госпитализированных в стационар Центр СПИД

Заболевание	2009 год	2010 год	2011 год	2012 год	2013 год	2014 год	2015 год	2016 год	Итого
Туберкулез	43/4,4	41/5,6	36/6,3	32/4,9	36/6,1	34/6,0	43/6,3	37/4,6	302/5,4
Атипичный микобактериоз	0/0	0/0	3/0,5	2/0,3	8/1,3	8/1,4	7/1,0	15/1,9	43/0,8
Другие бактериальные инфекции	8/0,8	36/4,9	44/7,6	52/7,9	46/7,7	36/6,3	47/6,9	45/5,6	314/5,6
ВИЧ – ассоциированное поражение головного мозга	2/0,2	4/0,5	5/0,9	29/4,4	28/4,7	24/4,2	35/5,1	34/4,2	161/2,9
Мультифокальная лейкоэнцефалопатия	1/0,1	2/0,3	3/0,5	2/0,3	3/0,5	5/0,9	1/0,1	1/0,1	18/ 0,3
Цитомегаловирусная инфекция	15/1,5	17/2,3	18/3,1	6/0,9	15/2,5	12/2,1	13/1,9	21/2,6	117/2,1
Простой герпес	5/0,5	8/1,1	7/1,2	8/1,2	11/1,9	9/1,6	8/1,2	15/1,9	71/ 1,2
Опоясывающий герпес	6/0,6	12/1,6	10/1,7	6/0,9	4/0,7	11/1,9	16/2,3	10/1,2	75/1,3
ВЭБ -м/энцефалит	0 /0	0/0	1/0,2	1/0,2	3/0,5	9/1,6	10/1,5	18/2,2	42/0,8
Кандидоз (всего)	206/ 21,1	371/ 51,0	315/ 54,8	444/ 67,5	444/ 74,7	345/ 60,7	598/ 87,7	670/ 83,1	3393/60,7
Пневмоцистная пневмония	10/1,0	4/0,5	6/1,0	2/0,3	9/1,5	4/0,7	16/2,3	16/2,0	67/ 1,2
Криптококковый менингит	2/0,2	3/0,4	16/2,8	0/0	8/1,3	7/1,2	8/1,2	12/1,5	56/ 1,0
Церебральный токсоплазмоз	2/0,2	5/0,7	15/2,6	2/0,3	15/2,5	10/1,8	15/2,2	13/1,6	77/ 1,4
Злокачественные заболевания	14/1,5	12/1,6	17/3,0	12/1,9	17/2,8	20/3,5	16/2,3	42/5,2	151/2,7
Всего больных	978	728	575	658	594	568	682	806	5589

Такие больные поступали в стационар в тяжелом состоянии, истощенные (потеря веса в 75% случаях составляла более 10%), с жалобами на боли в животе, повышением температуры до 39С, слабостью, у некоторых больных (27%) были обнаружены увеличенные шейные и подмышечные лимфоузлы.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) была диагностирована у 117 человек (2,1%), прирост составил 69,9%; $t=1,6$. Из всех диагностированных форм самой частой была генерализованная форма (72 чел. – 61,5%).

Также часто наблюдался ЦМВ - хориоретинит, который был выявлен, как моноформа у 20 человек (17,1%), а в целом наблюдался у 23 больных (19,7%). ЦМВИ поражение легких (ЦМВИ - пневмонит) был обнаружен в 11 случаях (9,4%). ЦМВ - колит был обнаружен в 4-х случаях (3,4%) ЦМВ - эзофагит был также обнаружен у 4-х пациентов (3,4%). У некоторых больных в связи с патологическим действием цитомегаловируса на красный росток костного мозга развивалась панцитопения. Во всех случаях ЦМВИ была верифицирована лабораторными методами [121].

Герпетические поражения, в общем, были диагностированы в 2,4% случаях. Они включали в себя поражения простым герпесом – 1,2%, прирост на 264%. У 75 человек были проявления опоясывающего герпеса – 1,2%, прирост составлял 102,2%; $t = 0,7$. Наиболее частая локализация поражений была следующей - грудные дерматомы (48%), черепные нервы (26,7%), шейные (13,3%), поясничные (6,7%) и крестцовые (5,3%) дерматомы.

Такое серьезное осложнение, как пневмоцистная пневмония (ПЦП) была диагностирована у 67 человек (1,2%), прирост составил 94,1%; $t = 5,5$. Надо отметить, что больные часто выявлялись уже на поздней стадии пневмонии, с низким содержанием количества CD4-лимфоцитов (преимущественно менее 200 кл/мкл) и поступали в стационар в тяжелом состоянии с выраженной дыхательной недостаточностью, в том числе из других больниц в связи с поздней диагностикой.

В 29 случаях (0,5%) был установлен диагноз саркомы Капоши (СК), прирост составил 264,0%; $t=1,1$. У 13 пациентов (44,8%) были отмечены локализованные кожные проявления данного заболевания, которые достаточно хорошо регрессировали при начале АРВТ. В 14 (45,2%) случаях заболевание имело тенденцию к генерализации. Были поражены легочная паренхима, плевра, желудочно-кишечный тракт. Диагноз СК подтверждался путем гистологического исследования биоптата кожи и/или слизистых.

У 62 (1,9 %) пациентов были диагностированы различные злокачественные заболевания (лимфомы, раки различных локализаций), прирост составил 223,6%; $t=3,5$.

На основании данных исследования можно сделать следующие заключения: среди госпитализированных пациентов преобладали лица мужского пола - 65, 2%. Наблюдается рост в течение всего периода исследования доли лиц старше 30 лет. Прирост удельного веса пациентов с 31 до 40 лет в общей структуре составил 72,1% ($t=10,1$; $p<0,01$); с 41 до 50 лет -16,9% ($t=3,4$; $p<0,1$); старше 50 лет - 10,7% ($t=3,4$; $p<0,1$). С 2009 по 2016 гг. наблюдается рост количества больных более социально адаптированных групп (снижение доли госпитализированных больных с ВИЧ-инфекцией активно употребляющих ПАВ: с 70,1% в 2009 г. до 17,5% в 2016 г. (убыль составила 75,1%, $p<0,01$), злоупотребления алкоголем - итоговое снижение удельного веса данного показателя с 2009г. до 2016 г. на 45,4% - с 35,5% до 19,4% соответственно ($p<0,01$). Увеличивается число больных, нуждающихся в госпитализации, в стадиях прогрессирования ВИЧ - инфекции. Более трети всех пациентов (35,5%) были лица в стадии СПИДа (стадия 4В). Удельный вес данной категории пациентов вырос более чем в два раза (с 23,1% в 2009 г. до 47,8% - в 2016 г., т.е. прирост составил 106,9%, $p<0,01$). В то же время выявлено снижение удельного веса пациентов с 3 стадией: с 10,3% в 2009 г. до 0,2% в 2015 г. (убыль - 98,1%, $p<0,01$). Происходит увеличение количества тяжелых больных, вследствие этого, возрастание величины среднего койко-дня. До 2011 года средний койко-день был равен 18, а с 2011 по 2016 гг. уже 27,5.

Отмечается рост доли пациентов с выраженной иммуносупрессией (CD4 менее 50 кл/мкл) 16,2% в 2009г и 28,7% в 2016 г ($t=6,3$; $p<0,1$), а также количеством CD4 от 51 до 100 кл/мкл – 12,6% в 2009г и 24,1% в 2016 г. ($t=6,3$; $p<0,1$). В то же время количество CD4 от 201 до 350 и более 350 кл/мкл прогрессивно снижается с течением времени: с 24,5% в 2009 г. до 11,4% в 2016г ($t=7,7$; $p<0,05$) и с 28,6% в 2009 г. до 11,3% в 2016 г. соответственно ($t=9,6$; $p<0,01$). Высокий процент лиц, имеющих коморбидные состояния, сопутствующую патологию: доля лиц с вирусными гепатитами в общей популяции составляет 75,6%, в том числе в стадии цирроза – 8,9%. Наблюдался значительный прирост пациентов, имеющих поражения основных систем органов: процент пациентов, имеющих поражение сердечно-сосудистой системы, вырос почти в 10 раз (с 2,6% в 2009 г. до 26,6% в 2016 г.; $t =14,6$; $p<0,01$). Удельный вес пациентов, имеющих поражения пищеварительной системы, увеличился почти в 5 раз (с 11,8% в 2009 г. до 53,2% в 2016 г., $t =20,2$; $p<0,05$). Резко вырос (в 11 раз) удельный вес пациентов с поражениями мочевыделительной системы (с 2,9% в 2009 г. до 31,9% в 2016 г.; $t =17,1$; $p<0,01$). Почти в 5 раз увеличился процент лиц с поражениями дыхательной системы (с 1,3% в 2009 г. до 6,5% в 2016г.; $t=5,3$; $p<0,01$). Прирост доли пациентов с поражением костно-мышечной системы составил с 0,4% в 2009 г. до 14,4% в 2016 г.; $t=11,4$; $p<0,01$). Все это неблагоприятно сказывается на течении ВИЧ – инфекции, оппортунистических заболеваний, в том числе ЦНС. Прирост по оппортунистическим заболеваниям в течение исследуемого периода составил 274,8%; $t =9,3$; $p<0,05$.

Таким образом, установлены следующие факторы, влияющие на прогрессирование ВИЧ – инфекции: отсутствие АРВТ, коморбидность, возраст, иммуносупрессия, стадия прогрессирования ВИЧ – инфекции.

3.2. Структура поражений центральной нервной системы и клинические особенности у больных ВИЧ-инфекцией

Из 5589 больных поражение центральной нервной системы было диагностировано у 415 человек, что, в свою очередь, составило 7,4% от всех госпитализированных больных и 20,9% от пациентов в стадии 4В. Следует отметить, что из пациентов, у которых было диагностировано поражение ЦНС, умерло 42 человека (10,1%). Подробно причины смерти данных больных описаны в главе 4.2.

Средний возраст больных составил $36,3 \pm 7,2$ года, пациенты были преимущественно мужского пола (75,7%) со средней продолжительностью заболевания $8,3 \pm 2,4$ года (таблица 5). Время инфицирования устанавливалось ретроспективно на основании результатов эпидемиологического расследования, анамнеза заболевания и даты получения положительного результата ИФА и/или иммунного блоттинга. Все пациенты были на поздней стадии ВИЧ – инфекции (стадия 4В-5).

Таблица 5 - Общая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением головного мозга (n=415)

Характеристики		Значения
Средний возраст (годы)		$36,3 \pm 7,2$
Средняя продолжительность заболевания (годы)		$8,3 \pm 2,4$
Пол	мужчины	314 (75,7%)
	женщины	101 (24,3%)

Продолжение таблицы 5

Характеристики		Значения
Путь передачи	инъекционный	328 (79%)
	половой	87 (21%)
Стадия ВИЧ - инфекции	4А	0
	4Б	0
	4В	415 (100%)

Большинство пациентов с поражением центральной нервной системы были мужчины (75,7%), 150 пациентов (47,8%) были активными наркопотребителями (употребление ПАВ в течение последних 6 месяцев). У 16,9% (70 человек) в анамнезе было нахождение в местах лишения свободы. Следует отметить, что поражение ЦНС у больных отягощалось присутствием неблагоприятного фона – наличие сопутствующей патологии: сердечно - сосудистой системы у 13% пациентов; желудочно-кишечного тракта – 29,9%; мочевыделительной системы – 10,8%; костно-мышечной системы – 8%; органов дыхания – 3,5%.

Больше половины пациентов (55,9%) не принимали ранее АРВТ, 17,3% больных ранее принимали АРВТ, но прервали в силу различных причин (употребление ПАВ, нежелательные лекарственные явления и т.д.). Каждому пятому пациенту пришлось проводить смену АРВТ в связи с развитием нежелательных лекарственных явлений (таблица 6). Не назначалась АРВТ 18 пациентам (10 из них были переведены в Городскую туберкулезную больницу №2 для продолжения лечения, а 5 пациентов были выписаны за нарушения режима и самовольный уход из стационара).

Таблица 6 - АРВТ у пациентов с поражением головного мозга (n=415)

Категории пациентов	Кол-во/%
Всего пациентов	415/100
Пациенты, которые ранее не принимали АРВТ	232/55,9

Продолжение таблицы 6

Категории пациентов	Кол-во/%
Пациенты, которые ранее принимали АРВТ, из них:	183/45,1
Смена АРВТ	83/20,0
Возобновление АРВТ после прерывания	72/17,3
Отмена АРВТ	10/2,5
АРВТ не назначалась	18/4,3

Большинство больных (98,8%) имели, кроме поражения ЦНС, другие оппортунистические заболевания (таблица 7). Среди них наиболее часто встречался оральная кандидоз (98,8%) и другие микозы (62,7%). Почти у половины больных был дефицит массы тела более 10% (49,4%).

Таблица 7 - Другие оппортунистические заболевания у пациентов с поражением ЦНС

Заболевание	Кол-во/%
Поверхностный кандидоз (оральный кандидоз, кандидозный баланопостит, кандидозный вагинит и др.)	410/98,8
Инвазивные кандидозы (кандидозный эзофагит, кандидозный бронхит и др.)	260/62,7
Пневмоцистная пневмония	4/0,9
Опоясывающий герпес	35/8,4
Бактериальные инфекции	96/23,1

Более трети пациентов (38,8%) имели диагноз ВИЧ – ассоциированного поражения головного мозга (таблица 8). Обращает на себя внимание значимый рост количества лиц с данной патологией с течением времени. В 2009 г. таких пациентов было 0,5% в общей структуре неврологической патологии, а в 2016 г. уже 8,2% ($t = 5,5$; $p < 0,01$).

У больных развивался хронический энцефалит с прогрессирующей или стабильной энцефалопатией, обусловленный поражением ЦНС вирусом иммунодефицита человека с выраженной ответной воспалительной реакцией.

Бессимптомные нейрокогнитивные расстройства (БНР) были обнаружены у 7 пациентов (4,4%), такие больные не предъявляли жалоб, были работоспособны, диагноз выявлялся при тестировании. Легкие нейрокогнитивные расстройства (ЛНР) были диагностированы у 15 человек (9,3%), такие пациенты жаловались на умеренное снижение работоспособности, снижение скорости мыслительных процессов, процессов запоминания.

Выраженные нейрокогнитивные расстройства (ВКР) были обнаружены у 53 больных (32,9%), а тяжелые нейрокогнитивные расстройства (ТКР) у 86 человек (53,4%).

Когнитивные проявления включали нарушение концентрации внимания, нарушения/замедленность мышления, памяти у всех больных. *Эмоциональные* проявления также были диагностированы у подавляющего количества больных. Они включали в себя утрату стремления действовать, безинициативность, отстранение от социальной жизни, подавленность, притупление эмоций (81,7%); *Двигательные* нарушения манифестировали замедленностью и затруднением выполнения тонких движений, нарушением походки, координации движений, гиперрефлексией, глагодвигательными расстройствами (75,6%). *Вегетативные* – нарушение физиологических отправлений отмечены у половины пациентов (52,7%). На поздних стадиях выявлялись грубые нарушения памяти и интеллекта, выраженная деградация психомоторных функций, мутизм [122].

Таблица 8 - Поражения головного мозга у ВИЧ – инфицированных пациентов, госпитализированных в СПб Центр СПИД с 2009 по 2016 гг. (n=415)

Годы Заболевание	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Итого
	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %
Туберкулезный менингоэнцефалит	2/ 14,2	1/ 5,0	3/ 6,0	1/ 2,9	1/ 1,7	0/0	0/0	0/0	8/ 1,9
ВИЧ – ассоциированное поражение головного мозга (энцефалит, энцефалопатия, деменция)	2/ 14,2	4/ 20,0	5/ 10,0	29/ 85,3	28/ 46,7	24/ 36,9	35/ 48,6	34/ 34,0	161/ 38,8
Мультифокальная лейкоэнцефалопатия	1/ 7,1	2/ 10,0	3/ 6,0	2/ 5,9	3/ 5,0	5/ 7,7	1/ 1,4	1/ 1,0	18/ 4,3
ЦМВ – м/энцефалит	6/ 42,9	5/ 25,0	8/ 16,0	3/ 8,8	8/ 13,3	10/ 15,4	11/ 15,3	21/ 21,0	72/ 17,3
Менингоэнцефалит, вызванный вирусом простого герпеса	2/ 14,2	2/ 10,0	1/ 2,0	1/ 2,9	1/ 1,7	2/ 3,1	0/0	0/0	9/ 2,2
ВЭБ -м/энцефалит	0/0	0/0	1/ 2,0	1/ 2,9	3/ 5,0	9/ 13,8	10/ 13,9	18/ 18,0	42/ 10,3
Кандидозный менингит	2/ 14,2	3/ 15,0	4/ 8,0	6/ 17,6	8/ 13,3	7/ 10,8	13/ 18,1	3/ 3,0	46/ 11,1
Криптококковый менингит	2/ 14,2	3/ 15,0	16/ 32,0	0/0	8/ 13,3	7/ 10,8	8/ 11,1	12/ 12,0	56/ 13,4
Церебральный токсоплазмоз	2/ 14,2	5/ 25,0	15/ 30,0	2/ 5,9	15/ 25,0	10/ 15,4	15/ 20,8	13/ 13,0	77/ 18,6

Продолжение таблицы 8

Годы Заболевание	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Итого
	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%
Лимфома головного мозга	1/ 7,1	2/ 10,0	1/ 2,0	0/0	3/ 5,0	3/ 4,6	2/ 2,8	4/ 4,0	16/ 8,7
Всего заболеваний	20	27	57	45	78	77	95	106	505
Всего больных с поражением головного мозга	14	20	50	34	60	65	72	100	415

При диагностике ВИЧ – ассоциированных расстройств мы использовали несколько методических подходов: клинические (оценка неврологических, психологических и других отклонений), вирусологические (определение ВН ВИЧ в крови и СМЖ), лучевые (магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием, компьютерная томография головного мозга с контрастированием). У большинства больных (n= 139; 86,3%) наблюдались поздние стадии ВИЧ – ассоциированного поражения головного мозга и у 13,7% (n=22) - ранние стадии.

При ранних стадиях у 15 человек были выявлены следующие неврологические нарушения – нистагм, быстрые движения конечностей, генерализованная гиперрефлексия. На поздних стадиях у 86 человек выявлялись – тремор, клонусы, симптомы поражения лобных долей.

При проведении лучевых исследований (рисунок 7) обнаруживались признаки расширения желудочков мозга, атрофии коры (32,9%). На ранних стадиях у больных выявлялись расширения субарахноидальных пространств, в основном, в проекции лобных долей, минимальная кортикальная атрофия (6,2%).

По мере прогрессирования и развития энцефалопатии возникали выраженные атрофические изменения, а также очаги в перивентрикулярном белом веществе и семиовальных центрах (22,3%) На поздних стадиях у пациентов определялись расширения желудочковой системы, что отражало дистрофические изменения в белом веществе головного мозга (27,3%).

Церебральный токсоплазмоз выявлен у каждого пятого больного (18,6%) от всех поражений центральной нервной системы. Прирост заболевания за 8 лет исследования вырос в семь раз и составил 688,7% ($t = 3,0$). Необходимо отметить, что токсоплазмоз головного мозга является жизнеугрожающим состоянием, которое требует сложного, комплексного лечения. Последствиями этого заболевания являются остаточные длительно текущие неврологические симптомы, инвалидизация в результате гемипарезов, когнитивного дефицита или судорожные приступы. Генерализация процесса приводит к образованию множественных кист головного мозга. Кроме того, следует обратить внимание на способность заболевания рецидивировать даже спустя длительное время, что обусловлено персистенцией возбудителя в головном мозге [123].

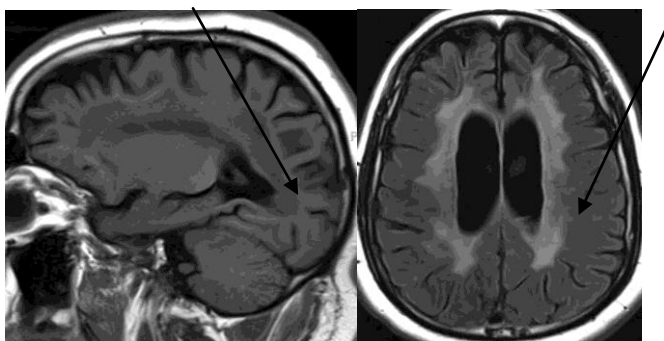


Рисунок 7 - МРТ - картина ВИЧ – ассоциированного поражения головного мозга

У обследованных больных с церебральным токсоплазмозом в клинической картине преобладали проявления очагового энцефалита (62,7%), свидетельствующие о поражении полушарий, мозжечка или ствола мозга (гемипарез, дезориентация, афазия, гемианопсия, судороги и пр.). Очаговые явления сочетались с признаками энцефалопатии (76,1%). Судороги очагового

и/или генерализованного характера отмечались у 14,9% больных, головная боль — у 50,7%, лихорадка — у 56,7%. В спинномозговой жидкости у всех больных отмечалось повышенное содержание белка, у некоторых — нерезко выраженный смешанный цитоз.

При использовании МРТ головного мозга с контрастированием выявлялись множественные паренхимальные узловые или кольцевидные поражения (рисунок 8), очаги локализовались в церебральных гемисферах и базальных ганглиях, изредка определялись гемorragии и кальцификаты.

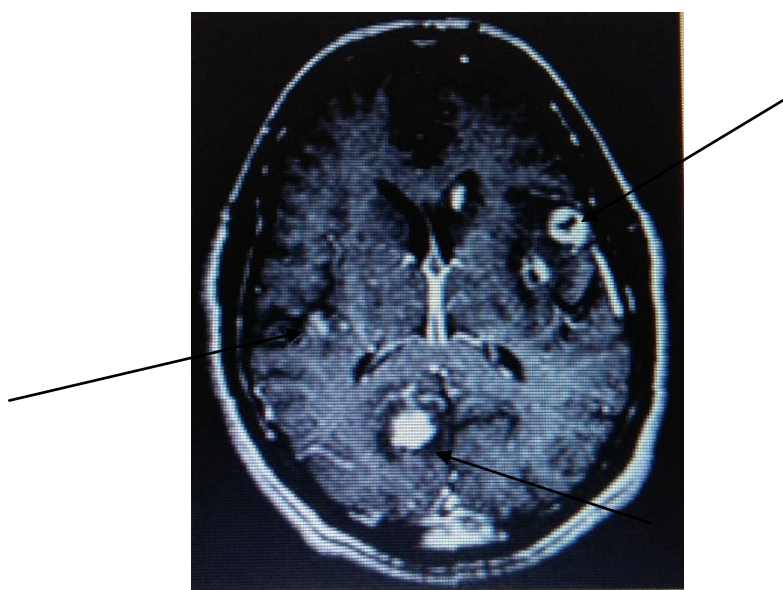


Рисунок 8 - МРТ – картина церебрального токсоплазмоза

Поражения головного мозга характеризовались тремя зонами: некротическим центром, промежуточной зоной интенсивной воспалительной реакции и периферической зоной с инцистированными формами токсоплазмы. При выраженной иммуносупрессии имелась тенденция к отсутствию отграничения.

Доля грибковых поражений головного мозга оказалась велика и составила в общем 24,6% от всех заболеваний центральной нервной системы (криптококковый менингит – 13,4%; кандидозный менингит – 11,1%). Увеличение заболеваемости кандидозным менингитом составило 82,0%. ($t = 0,8$). С 2009 по

2016 гг. произошло также увеличение поражения пациентов с ВИЧ – инфекцией криптококковым менингитом - прирост на 628,0% ($t = 2,9$). Основные жалобы при криптококковом поражении головного мозга были следующие — головная боль (76,8%), лихорадка (64,3%), поражения черепных нервов (39,3%) и спутанность сознания (39,3%), которые быстро нарастали в течение нескольких дней.

Также отмечались такие особенности заболевания, как нарушение походки (39,3%), нарушения слуха или зрения (26,8%), менингеальный синдром (30%). Трудности ранней диагностики криптококкового менингита у больных с ВИЧ – инфекцией были связаны с нетипичным течением: невыраженностью общемозговых симптомов – менингеальные симптомы диагностировались у 30% больных и отмечался невысокий цитоз при исследовании СМЖ. При подозрении на криптококковый менингит проводилась люмбальная пункция, КТ и МРТ с контрастированием. Давление СМЖ было повышено у 75% пациентов с данной патологией и составило более 200 мм. вод. ст., что являлось особенностью криптококкового менингита. В свою очередь, высокое давление СМЖ сопровождалось сильными головными болями, которые уменьшались или купировались на фоне проведения люмбальной пункции. Люмбальная пункция при заболевании криптококковым менингитом является лечебной процедурой, которая уменьшает вероятность развития осложнений и летального исхода. При исследовании СМЖ наблюдалось повышение содержания белка, сахара, умеренный/незначительный лимфоцитарный плеоцитоз (64,3%). При люмбальной пункции исследовали ликвор путем микроскопии (100%) и посева с целью выявления роста криптококка (100%), а также проводили определение специфического криптококкового антигена (39,3%). Все больные с криптококковым менингитом осматривались окулистом для того, чтобы выявить возможные противопоказания к проведению люмбальной пункции и избежать процесса вклинения головного мозга вследствие повышенного внутричерепного давления. При проведении КТ или МРТ у больных (рисунок 9) наблюдались признаки повышенного внутричерепного давления, очаговые изменения в ядрах,

множественные очаги в белом веществе головного мозга, увеличение объема желудочков, расширение субарахноидальных пространств, псевдокисты.

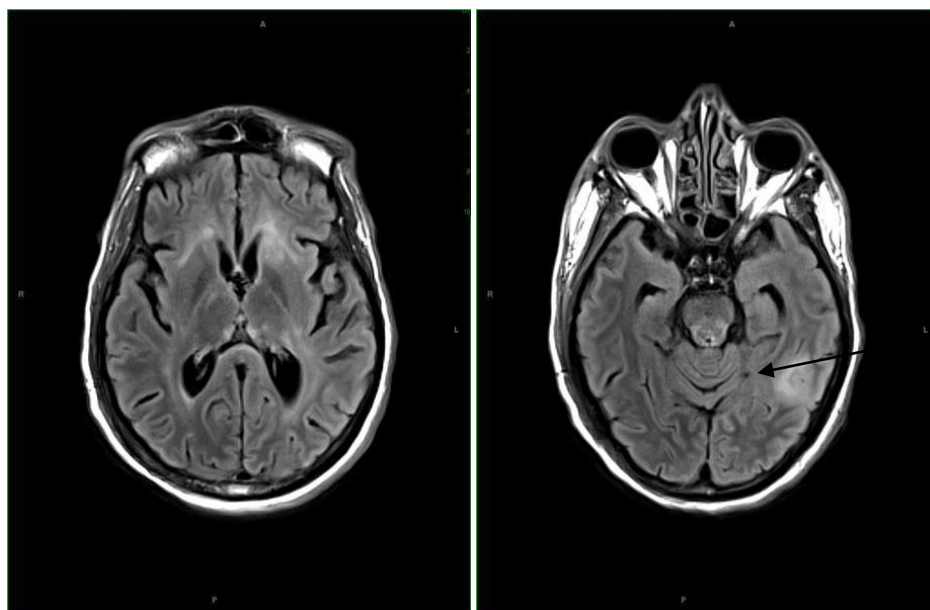


Рисунок 9 - МРТ – картина криптококкового поражения головного мозга

Кандидозный менингит был диагностирован у 46 больных. При поражении головного мозга грибами рода *Candida* больные жаловались на головную боль (77,1%) и лихорадку (52,2%). Диагноз кандидозного поражения ЦНС ставился на основании высева грибов рода *Candida* из СМЖ. Вспомогательными методами являлись инструментальные методы (КТ и МРТ головного мозга). При обследовании выявлялись микроабсцессы (58,7%) и перифокальный отек вещества головного мозга (73,9%).

Поражения головного мозга герпесвирусами (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ) составили в общем количестве 29,8% (123 человека). Из них абсолютное большинство составляли это цитомегаловирусные менингоэнцефалиты (17,3%), поражения головного мозга вирусом простого герпеса - 2,2%, а поражения вирусом Эпштейна – Барр - 10,3%.

При поражении головного мозга цитомегаловирусом наблюдался прирост на 324,7% ($t = 3,3$). ЦМВ — герпесвирус 5-го типа. ЦМВ - менингоэнцефалит наблюдался у 72 пациентов. Характеризовался быстро прогрессирующим течением, нарушением функции черепных нервов (67,8%), нистагмом (50,8%), атаксией (38,9%), головными болями с лихорадкой (77,9%). Диагностика ЦМВ

поражения головного мозга основывалась на клинической неврологической симптоматике, определении возбудителя методом ПЦР ЦМВ в крови (67,8%) и СМЖ (100%), а также наличии изменений при инструментальных исследованиях. На МРТ головного мозга у данных больных были обнаружены такие признаки, как кортикальная атрофия и поражение белого вещества головного мозга (67,8%). Также у данных больных обнаруживались субэпендимальные изменения с венрикулитом и перивентрикулярные сливные очаги с усилением контраста.

При поражении головного мозга вирусом простого герпеса наблюдался прирост заболеваемости до 2014 г. на 72,2%. У всех 9-ти больных выявлялись поражения черепных нервов, головная боль, признаки атаксии. Диагноз ставился на основе клинических данных, обнаружения возбудителя методом ПЦР вируса герпеса в СМЖ. На МРТ головного мозга (рисунок 10) у всех 9 больных диагностировались признаки поражения полушарий головного мозга с обеих сторон, наблюдалось неоднородное контрастирование очагов поражения, обнаруживалось понижение плотности и отек в перивентрикулярных отделах и в лобной доле.

Со временем наблюдался значимый прирост поражения головного мозга вирусом Эпштейна – Барр (прирост 1000%; $t = 3,7$). При поражении центральной нервной системы вирусом Эпштейн – Барр выявлялись схожие клинические проявления, как и при поражении головного мозга вирусом простого герпеса. Диагностика основывалась на клинических данных, результатов исследования СМЖ (обнаружение возбудителя методом ПЦР ВЭБ), а также инструментальных методах. На МРТ головного мозга обнаруживали признаки гидроцефалии и очаговых поражений.

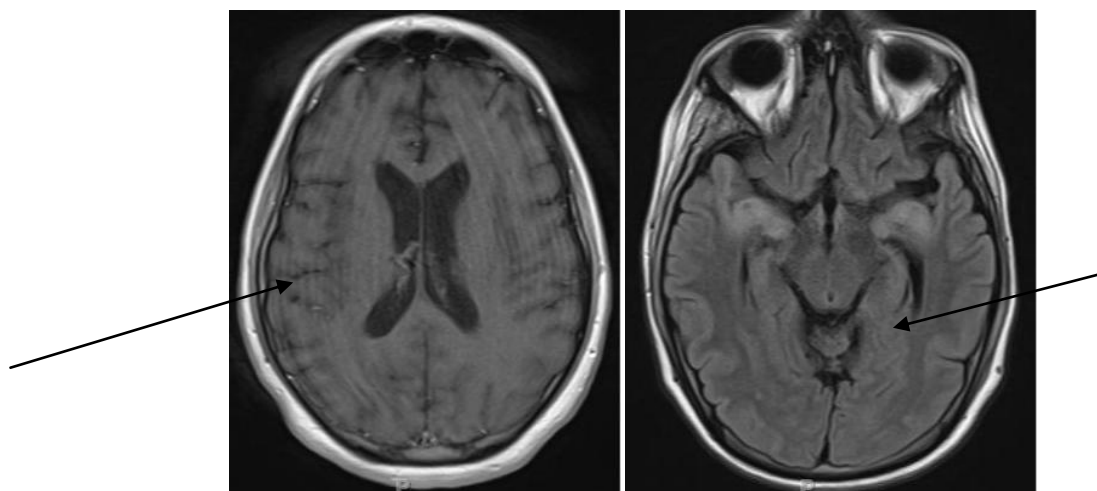


Рисунок 10 - МРТ - картина поражения головного мозга вирусом простого герпеса

Такое серьезное осложнение ВИЧ – инфекции, как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, была выявлена у 18 пациентов и составила 4,3% от общего количества пациентов с поражениями головного мозга (прирост на 21,3%; $t = 1,6$). Процесс у больных характеризовался массивным поражением белого вещества полушарий, ствола головного мозга и мозжечка. Было характерно наличие цефалгии. У 6 больных отмечались нарушения координации, у 5 больных - когнитивные расстройства, у 4-х парезы конечностей, нарушения речи, у 2 больных - нарушения зрения, У всех больных с нарушениями координации имелись подтвержденные на МРТ очаги поражения в мозжечке или стволовых структурах мозга. Выявлялась демиелинизация, множественные очаги в белом веществе головного мозга и субкортикально без перифокального отека. ПЦР JC в крови и СМЖ была положительна в 8 случаях. В настоящее время эффективного лечения данного заболевания не существует. Назначение АРВТ показано всем больным с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией (все пациенты с данной патологией начали/возобновили АРВТ в стационаре).

Лимфома головного мозга была диагностирована у 8,7% пациентов (16 человек), прирост составил 385,4%; $t = 1,5$. Данная патология была диагностирована других медицинских учреждениях, пациенты уже поступали с установленным диагнозом. Типичной локализацией первичной лимфомы

головного мозга являлась область базальных ядер и зрительного бугра (таламуса). Процесс характеризовался подострым течением, симптомы выросли в течение 3-6 недель. Типичным проявлением данного заболевания являлась головная боль при отсутствии лихорадки (50%) , в клинической картине доминировали поведенческие расстройства (62,5%), очаговые неврологические симптомы (62,5%) и эпилептические приступы (37,5%). На МРТ головного мозга выявлялись один или несколько очагов, рядом с желудочками, а также признаки сдавления окружающих тканей (масс-эффект), отек. В 62,5 % случаях в СМЖ был обнаружен ВЭБ (ВИЧ – ассоциированная лимфома, вызванная ВЭБ).

Туберкулезный менингоэнцефалит был обнаружен в 8-ми случаях (1,9%). Характеризовался тяжелым течением, фебрильной температурой тела, выраженной интоксикацией с развитием быстрой «загруженности» больных. Быстро нарастала неврологическая симптоматика в виде парезов и параличей, симптомов раздражения мозговых оболочек. Диагностика основывалась на клинической картине, обнаружении микобактерии туберкулеза из СМЖ методом ПЦР, а также путем микроскопии и посева на питательные среды. На МРТ головного мозга (рисунок 11) обнаруживались признаки гидроцефалии с расширением желудочков, очаговое поражение головного мозга, туберкулема.

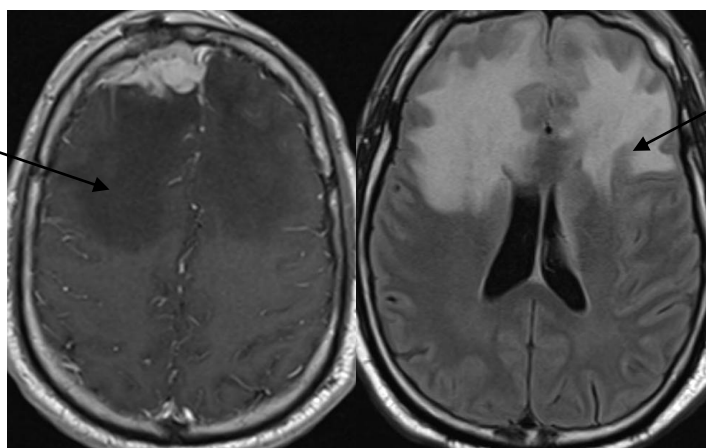


Рисунок 11 - МРТ – картина туберкулезного менингита

Большую долю поражений ЦНС составляют вирусные инфекции (рисунок 12), а с учетом поражения вирусом иммунодефицита человека, количество поражений головного мозга превышает половину.

У больных наиболее частые заболевания ЦНС были обусловлены ВИЧ – ассоциированными поражениями (32%), а также различными вирусными поражениями (28%). На втором месте были установлены грибковые поражения (20%), на третьем месте располагались поражения головного мозга, вызванные простейшими организмами (15%).

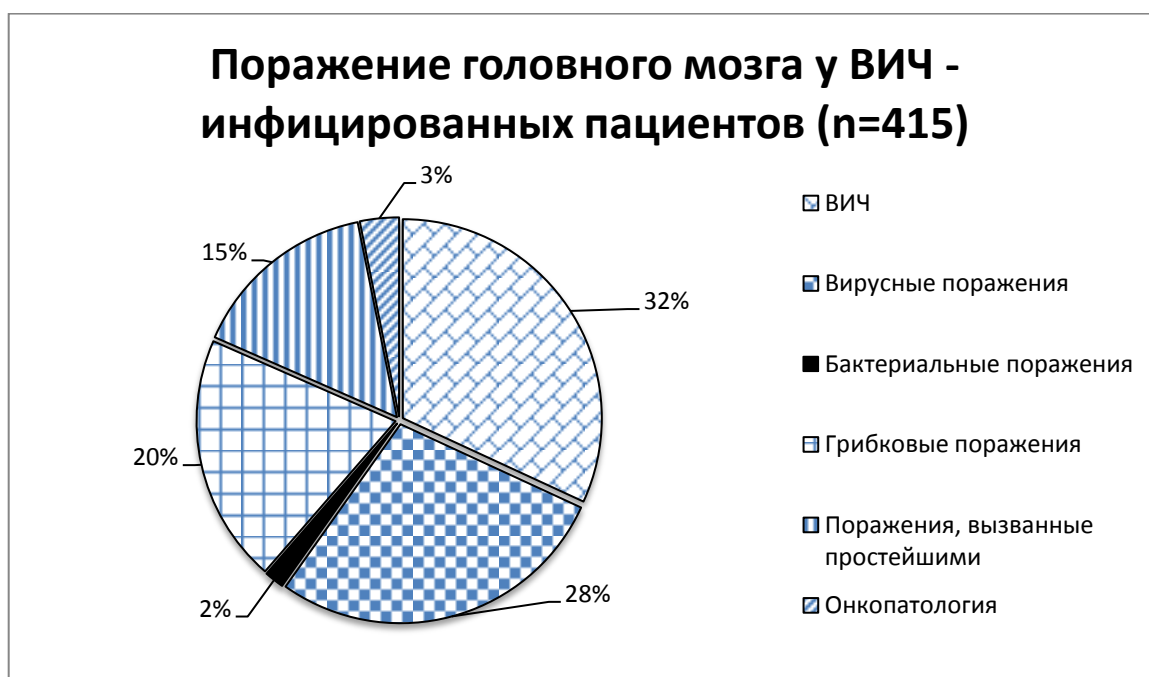


Рисунок 12 - Поражение головного мозга у ВИЧ – инфицированных пациентов

Следует отметить, что 90 пациентов имели микст – поражения ЦНС (21,6%). У пациентов с моно и микст поражениями при сравнении показателей иммунограммы выявлены статистически значимые различия ($p < 0,02$). При сравнении показателей ВН РНК ВИЧ статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,4$). Однако у пациентов с микст – поражением ЦНС средние показатели уровня ВН РНК ВИЧ были выше, чем у пациентов с моно-поражениями головного мозга (таблица 9).

Таблица 9 - Характеристика показателей иммунограммы, вирусной нагрузки в плазме у пациентов с моно и микст - поражением ЦНС

Патология	Кол-во/%	CD4 в плазме кл/мкл	Кол-во РНК ВИЧ в плазме lg_{10} коп/мл
Моно - поражение	325/ 78,4	$59 \pm 5^*$	$5,8 \pm 4,9^{**}$
Микст - поражение	90/21,6	$39 \pm 6^*$	$5,9 \pm 5,3^{**}$
Значение t-критерия Стьюдента:		t= 2,35 Различия статистически значимы ($p < 0,02$)	t= 0,86 Различия статистически не значимы ($p > 0,4$)

Среди пациентов с поражением головного мозга было проведено сравнение показателей иммунограммы и РНК ВИЧ в плазме крови (таблица 10). Самые низкие показатели уровня CD4 были обнаружены у пациентов с цитомегаловирусным поражением головного мозга $26,5 \pm 15,3$ кл/мкл. Самые высокие показатели РНК ВИЧ в плазме крови отмечались у больных с ВИЧ – энцефалитом $6,08 \pm 5,76$ lg_{10} коп/мл, они достоверно отличались ($p < 0,05$) от остальных поражений головного мозга. Что касается показателей иммунограммы, то наиболее высокие средние показатели были при ВИЧ – ассоциированном поражении головного мозга. Они в свою очередь, статистически значимо отличались от группы герпетических поражений головного мозга, церебрального токсоплазмоза, мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Следует отметить, что практически у всех групп больных с оппортунистическими поражениями головного мозга (кроме ВИЧ – обусловленных поражений головного мозга) была обнаружена выраженная иммуносупрессия (CD4 – лимфоциты менее 100 кл/мкл), а у группы вирусных поражений головного мозга (ВЭБ – м/энцефалит; мультифокальная лейкоэнцефалопатия; ЦМВ – м/энцефалит; м/энцефалит, вызванный ВПГ) количество CD4-лимфоцитов было около 50 и менее кл/мкл).

Что касается РНК ВИЧ в плазме крови, то статистически значимые различия при сравнении ВИЧ – ассоциированных поражений головного мозга и остальных поражений были выявлены при ЦМВ – м/энцефалите; м/энцефалите, вызванном ВПГ; мультифокальной лейкоэнцефалопатии; кандидозном менингите; церебральном токсоплазмозе; лимфоме головного мозга.

Таблица 10 - Характеристика показателей иммунограммы, вирусной нагрузки в плазме у пациентов с поражением ЦНС (n= 415)

Заболевание	Доля патологии %	СД4 в плазме кл/мкл	РНК ВИЧ в плазме lg_{10} коп/мл
ЦМВ – м/энцефалит	17,3	$26 \pm 15^{***}$	$5,76 \pm 5,13^*$
М/энцефалит, вызванный простым герпесом	2,2	$51 \pm 17^{***}$	$5,75 \pm 5,64^*$
ВЭБ - м/энцефалит	10,3	$49 \pm 8^{***}$	$5,95 \pm 5,73^{**}$
ВИЧ – ассоциированные поражения головного мозга	38,8	107 ± 12	$6,08 \pm 5,76$
Мультифокальная лейкоэнцефалопатия	4,3	$45 \pm 3^{***}$	$4,48 \pm 4,22^*$
Кандидозный менингит	11,1	$89 \pm 20^{****}$	$5,66 \pm 5,15^*$
Криптококковый менингит	13,4	$87 \pm 19^{****}$	$5,94 \pm 5,12^{**}$
Церебральный токсоплазмоз	18,6	$47 \pm 5^{***}$	$5,22 \pm 4,16^*$
Туберкулезный менингоэнцефалит	1,9	$67 \pm 14^{****}$	$5,95 \pm 5,64^{**}$
Лимфома головного мозга	8,7	$81 \pm 7^{****}$	$5,77 \pm 5,28^*$
Всего заболеваний	505		

* $p < 0,05$ – сравнение количества РНК ВИЧ в крови у пациентов с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга и другими поражениями ЦНС.

** $p > 0,05$ – сравнение количества РНК ВИЧ в крови у пациентов с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга и другими поражениями ЦНС.

*** $p < 0,05$ – сравнение показателей иммунограммы у пациентов с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга и поражением ЦНС ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, а также у пациентов с мультифокальной лейкоэнцефалопатией, церебральным токсоплазмозом.

**** $p > 0,05$ – сравнение показателей иммунограммы у пациентов с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга и грибковыми поражениями ЦНС, туберкулезным менингитом, лимфомой головного мозга.

Таким образом, за последние годы увеличивается количество поражений головного мозга у ВИЧ – инфицированных больных с 1,4% до 12,4%. Средняя продолжительность заболевания ВИЧ – инфекцией до развития неврологической симптоматики составила $8,3 \pm 2,4$ лет. Превалировал инъекционный путь передачи ВИЧ – инфекции (79%), 150 пациентов (47,8%) были активными наркопотребителями (употребляли ПАВ в течение последних 6 месяцев). Употребление ПАВ, в свою очередь, может приводить к нарушению ГЭБ и повышению рисков поражения головного мозга. Факторами раннего развития поражения ЦНС также являлись: отсутствие приема АРВТ в анамнезе у 55,9% пациентов; отказ от приема/прерывание у 17,3% больных; смена схем АРВТ у 20%. В общей структуре заболеваемости у ВИЧ – инфицированных пациентов частота поражения ЦНС составило 7,4% от всех госпитализированных больных и 20,9% от пациентов в стадии 4В. Выраженные нейрокогнитивные нарушения (ВКР) были обнаружены у 53 больных (32,9%), а тяжелые нейрокогнитивные расстройства (ТКР) у 86 человек (53,4%). Самый максимальный прирост за последние годы был отмечен у ВИЧ – ассоциированного поражения головного мозга с 0,5% до 8,2% ($t = 5,5$; $p < 0,01$). Поражение головного мозга вирусом иммунодефицита человека среди пациентов с поражением ЦНС составило 38,8%. Среди поражений головного мозга у ВИЧ – инфицированных больных наблюдается прирост: кандидозный менингит - на 82,0% ($t = 0,8$), криптококковый менингит - на 628,0% ($t = 2,9$), церебральный токсоплазмоз – на 688,7% ($t = 3,0$),

цитомегаловирусный менингоэнцефалит – на 324,7% ($t = 3,3$), вирус Эпштейна – Барр менингоэнцефалит - на 1000% ($t = 3,7$). Поражение ЦНС отягощалось наличием других оппортунистических заболеваний (орофарингеальный кандидоз – 98,8%; различные микозы, в том числе инвазивные – 62,7%; дефицит массы тела – 49,4%; различные бактериальные инфекции – 23,1%; пневмоцистная пневмония – 0,9%) и сопутствующей патологией (патологией сердечно - сосудистой системы у 13% пациентов; желудочно-кишечного тракта – 29,9%; мочевыделительной системы – 10,8%; костно-мышечной системы – 8%; органов дыхания – 3,5%). Микст – поражения ЦНС наблюдались у 21,6% пациентов. У пациентов с моно и микст поражениями при сравнении показателей иммунограммы выявлены значимые различия ($p < 0,02$). При сравнении показателей РНК ВИЧ в крови статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,4$). Однако у пациентов с микст – поражением ЦНС средние показатели уровня РНК ВИЧ были выше, чем у пациентов с моно-поражениями головного мозга. Самые высокие показатели ВН в плазме крови отмечались у больных с ВИЧ – энцефалитом $6,08 \pm 5,76$ Ig коп/мл, они достоверно отличались ($p < 0,05$) от ЦМВ – м/энцефалита; м/энцефалита, вызванного ВПГ; мультифокальной лейкоэнцефалопатии; кандидозного менингита; церебрального токсоплазмоза; лимфомы головного мозга.

Ниже представлен клинический случай пациентки с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга.

Пациентка С., 38 лет. ВИЧ – инфекция была выявлена в 2015 году. Путь заражения половой (пациентка отрицала внутривенное введение ПАВ, злоупотребление алкоголем). В июне 2015 года отметила ухудшение состояния – появились головные боли в височной области, судорожные приступы. Была госпитализирована в Александровскую больницу, сделала КТ головного мозга. При обследовании были обнаружены очаги в головном мозге и гидроцефалия. В стационаре были назначены противосудорожные препарат финлепсин и дексаметазон 12 мг в сутки. Консультирована нейрохирургами в НИИ им. Поленова, был заподозрен инфекционный генез заболевания. Был выполнен забор

крови на ИФА ВИЧ и анализ оказался положительным. Пациентка была направлена для дообследования и лечения в стационар Центра СПИД.

С 11.06.15 по 31.07.15 находилась на лечении в стационаре Центра СПИД. При обследовании: CD4 – 10%, 84 кл/мкл; ПЦР РНК ВИЧ в плазме– 5,7 Ig₁₀ коп/мл; Была проведена люмбальная пункция: цитоз – 56/3; белок – 0,34 г/л; сахар – 3,8 ммоль/л; ПЦР РНК ВИЧ в СМЖ– 5,18 Ig₁₀ коп/мл. ПЦР к ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, токсоплазме, микобактерии туберкулеза, криптококку были отрицательными. Также были отрицательными посевы и микроскопия СМЖ на грибы. Биохимические показатели, клинический анализ крови, общий анализ мочи без патологических изменений. Был установлен диагноз: ВИЧ – инфекция 4В стадия, фаза прогрессирования без АРВТ. ВИЧ – энцефалит. Оральный кандидоз

Была назначена АРВТ, в качестве схемы первой линии, а также в связи с выраженной иммуносупрессией с 30.06.15: ламивудин 150/зидовудин 300 + лопинавир 200/ритонавир 50. Далее была проведена смена схемы в связи с анемией 25.07.15 на: ламивудин 150 + диданозин 250 + лопинавир 200/ритонавир 50. На фоне лечения состояние больной улучшилось. Регрессировала левосторонняя пирамидная симптоматика, судорожные приступы не повторялись. Наблюдался рост CD4 – до 15%, 143 кл/мкл и снижение количества РНК ВИЧ в плазме до 3,59 Ig₁₀ коп/мл, а также в СМЖ до 4,1 Ig₁₀ коп/мл. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

Далее у больной происходит ухудшение состояния, с 22.08.15 – на фоне жаркой погоды и нерегулярного приема карбамазепина был судорожный приступ. 27.08.15 происходит серия судорожных приступов, которые перерастают в судорожный статус. При повторном поступлении в стационар 28.08.15 – наблюдался легкий гемипарез, невыраженная дизартрия, сглаженность носогубной складки слева. При обследовании CD4 – 27%, 315 кл/мкл; ПЦР РНК ВИЧ в плазме– 3,38 Ig₁₀ коп/мл; ПЦР ВИЧ в СМЖ – 4,13 Ig₁₀ коп/мл. Также в СМЖ был обнаружен положительный результат ПЦР к ВЭБ. Проводилось лечение фамцикловиrom с положительным эффектом. Также была проведена смена АРВТ в связи с побочными эффектами (диспепсия на

лопинавир/ритонавир) ламивудин 150+видекс 250+атазанавир 200. Далее смена схемы терапии в связи с токсикодермией на ламивудин 150/абакавир 300 + атазанавир 200. Был установлен диагноз: менигоэнцефалит смешанной этиологии (ВИЧ+ВЭБ). На фоне лечения состояние больной улучшилось, неврологические проявления регрессировали, но в плазме постоянно сохранялся уровень РНК ВИЧ от 3,54 до 3,76 \lg_{10} коп/мл. Был проведен анализ на наличие у пациентки резистентности ВИЧ к препаратам АРВТ. В связи с выявленной резистентностью к абакавиру, атазанавиру была проведена 16.10.15 очередная смена схемы АРВТ на ламивудин 150+тенофовир 300 + ралтегравир 400. При контрольном исследовании уровня РНК ВИЧ в плазме наблюдалось снижение количества \lg_{10} коп/мл до 2,73. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение под наблюдение врача-инфекциониста, невролога в Городском эпилептологическом Центре.

В течение года самочувствие больной было удовлетворительное, однако количество РНК ВИЧ в плазме крови не удавалось подавить полностью (самые минимальные значения РНК ВИЧ были 2,15 \lg_{10} коп/мл). В октябре 2016 года у пациентки снова повторилась серия судорожных приступов, была госпитализирована 21.10.16 в стационар Центра СПИД. При обследовании: CD4 – 25%, 503 кл/мкл; ПЦР РНК ВИЧ в плазме крови – 2,82 \lg_{10} коп/мл. На МРТ головного мозга с контрастным усилением - многоочаговое поражение головного мозга, МРТ - признаки активного процесса в правой лобной доле.

Был проведен анализ СМЖ в динамике (таблица 11). Обращало внимание, то, что у пациентки, несмотря на длительный прием АРВТ (более 1 года) в СМЖ было обнаружено большое количество РНК ВИЧ – 4,75 \lg_{10} коп/мл. Другие оппортунисты в СМЖ обнаружены не были. Больной была проведена очередная смена схемы АРВТ с учетом индекса эффективности пенетрации в ЦНС (СРЕ) препаратов для лечения ВИЧ (модификация Letendre 2010): ламивудин 150/зидовудин 300 + невирапин 200. Также в течение 7 дней использовался препарат ретровир для внутривенного введения. На фоне лечения состояние улучшилось, количество РНК ВИЧ в СМЖ снизилось до уровня менее 1,6 \lg_{10}

коп/мл, эпилептические приступы не повторялись. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии 26.12.16.

Таблица 11 - Анализ СМЖ в динамике у больной С.

Дата	Цвет и прозрачность СМЖ	Цитоз	Лимфоциты %	Нейтрофилы %	Белок г/л	Глюкоза ммоль/л
27.10.16	бесцветный, прозрачный	144/3	126	18	0,76	3,86
14.11.16	бесцветный, прозрачный	20/3	100	0	0,76	4,05
09.12.16	бесцветный, прозрачный	45/3	42	3	0,7	3,62

В феврале 2017 года у пациентки появились выраженные головные боли. На этом фоне повторились судорожные приступы. Была вновь госпитализирована в стационар Центра СПИД. При обследовании: количество РНК ВИЧ в плазме было менее 1,6 lg₁₀ коп/мл, уровень CD4 – клеток составлял 30%, 516 кл/мкл. Была проведена диагностическая люмбальная пункция – цитоз 4/3; сахар – 3,79 ммоль/л; белок – 0,57 г/л. При посеве СМЖ был обнаружен рост *Candida albicans*., количество РНК ВИЧ в СМЖ было менее 40 коп/мл. Проводилось лечение амфотерицином В в/в 50 000 МЕ в сут в течение 14 дней с переходом на поддерживающую дозу флюконазола 400 мг в сут с положительным эффектом. 06.04.17 больная была выписана на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии. В настоящее время судорожные приступы не повторяются, количество РНК ВИЧ в плазме и СМЖ менее 40 коп/мл. Пациентка продолжает прием АРВТ

Этот клинический случай демонстрирует, что на фоне ВИЧ – обусловленного поражения головного мозга, могут возникать и другие различные вирусные и грибковые поражения ЦНС даже на фоне удовлетворительных показателей иммунограммы. Всегда следует исследовать СМЖ на количество РНК ВИЧ, т.к. ввиду повреждения ГЭБ у пациентов могут обнаруживаться высокие концентрации ВИЧ в данной среде. Это приводит к повреждению головного мозга вирусом иммунодефицита человека, а также пенетрации других

возбудителей в головной мозг. В связи с этим необходим подбор АРВТ с учетом индекса эффективности пенетрации в ЦНС, контроль РНК ВИЧ в СМЖ. Происходит формирование резервуаров ВИЧ в головном мозге и, несмотря на повышение уровня CD4 – клеток, видимо не происходит элиминации вируса из головного мозга.

Глава 4. ВИЧ – СВЯЗАННЫЕ И ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ЦНС: КЛИНИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ, ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ВЛИЯНИЕ НА ИСХОДЫ

4.1. Особенности поражений центральной нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией по результатам углубленного исследования

В углубленном исследовании приняли участие 180 человек с ВИЧ – инфекцией, которые были разделены на 2 группы: основная (110 человек) – пациенты с клиническими признаками поражения ЦНС и контрольная (70 человек) – пациенты без клинических признаков поражения ЦНС.

Для сопоставимости групп были выделены следующие критерии включения: иммуносупрессия и уровень CD4- клеток меньше 350 кл/мкл; длительная ремиссия не менее полугода по употреблению наркотиков и других ПАВ и алкоголя; отсутствие заболеваний и поражений головного мозга, не связанных с ВИЧ. Средний срок инфицирования больных без признаков поражения ЦНС (n=70) в контрольной группе составлял $6,3 \pm 1,2$ года, состояние больных оценивали, как удовлетворительное или средней тяжести. В основной группе (больные с признаками ВИЧ - обусловленного поражения ЦНС) – $8,5 \pm 2,1$ года, а состояние, как среднетяжелое или тяжелое.

Диагноз ВИЧ-инфекции был установлен и подтвержден у всех 180 пациентов, в большинстве случаев субтип А, который характерен для нашего региона (преимущественно инъекционный путь заражения у потребителей инъекционных наркотиков). Инфицирование ВИЧ – инфекцией при употреблении наркотиков произошло в 71,4% и 72,9% случаев для обеих групп пациентов соответственно [26; 33]. Общий стаж по употреблению ПАВ составил в среднем $9,4 \pm 2,6$ лет для контрольной группы и $11,4 \pm 2,8$ лет для основной группы, различия не были статистически достоверными.

Группы были представлены обоими полами, где в контрольной группе было 65,7%, а в основной – 72,7% мужчин. Инъекционный путь инфицирования был

равен 72,9% в контрольной, 63,6% в основной группе. Средний возраст для пациентов контрольной группы был $33,4 \pm 6,2$ лет, а для основной - $37,1 \pm 6,9$ лет. Такое увеличение среднего возраста больных основной группы, вероятно, объясняется большей продолжительностью заболевания ВИЧ – инфекцией с момента инфицирования и до развития неврологических проявлений [124].

Следует отметить, что в контрольной группе, несмотря на идентичные или близкие показатели иммунитета больные были на стадиях 4А (40%), 4Б (34,3%), 4В (25,7%). В свою очередь, больные основной группы все соответствовали 4В стадии заболевания. В дебюте клинических проявлений у пациентов с поражением центральной нервной системы чаще встречался менингизм (47,2%), гемипарезы (31,8%), судорожный синдром (24,5%), дизартрия (14,5%), различные зрительные нарушения (17,2%), обусловленные поражением зрительного нерва [124].

При обследовании пациентов основной группы (n=110) были диагностированы следующие поражения ЦНС, представленные в таблице 12.

В 18 случаях поражение ЦНС имело характер комбинированных поражений. Таким образом, у 16,4% больных поражения ЦНС были сочетанными и представляли собой различные вирусные, грибковые, бактериальные и другие комбинации.

Таблица 12 - Распределение поражений центральной нервной системы у пациентов основной группы (n=110) в % от общего числа

Поражения головного мозга	%
ВИЧ – ассоциированное поражение головного мозга	36,3
Токсоплазмоз головного мозга	25,4
Вирус Эпштейна-Барр менингоэнцефалит	12,7
Криптококковый менингит	11,8

Продолжение таблицы 12

Поражения головного мозга	%
Цитомегаловирусный менингоэнцефалит	16,4
Кандидозный менингит	4,5
Туберкулезный менингит	4,5
Герпетический менингоэнцефалит	4,5
Менингоэнцефалит смешанной этиологии	16,4

Из представленных данных следует, что на первом месте по частоте находятся ВИЧ – ассоциированные поражения головного мозга. У этих пациентов не было выявлено при лабораторном исследовании других инфекционных причин поражения ЦНС. Эти больные, в большинстве случаев, поступали в стационар в тяжелом состоянии, с нарушением сознания или деменцией [124].

Ранее, исследования, проведенные в Центре СПИД совместно с Институтом мозга человека им. Н.П. Бехтерева показали, что ВИЧ внедряется и обнаруживается в СМЖ уже в ранней доклинический, латентный период. По-видимому, лишь у трети больных в этом процессе ВИЧ остается основным поражающим мозг фактором. В других 2/3 случаев присоединяются бактериальные, грибковые и вирусные инфекции.

При проведении лучевых методов исследований (в основном, МРТ головного мозга) диагностировались: кальцификаты базальных ганглиев, атрофия коры головного мозга и мозжечка, внутричерепная гипертензия, венрикулодилатация. Эти находки являются характерными для ВИЧ – ассоциированных процессов в головном мозге (Трофимова Т.Н. и соавторы, 2013)

Количество CD4-лимфоцитов у пациентов с ВИЧ – ассоциированными нарушениями головного мозга было низким и составило 82 ± 15 кл/мкл. Количество РНК ВИЧ в плазме составляло $6,09 \pm 5,44$ Ig₁₀ коп/мл, а количество

РНК ВИЧ в СМЖ было очень высоким и составило $5,67 \pm 5,08$ Ig₁₀ коп/мл. Плеоцитоз был на уровне 23 ± 5 в 1 мкл лейкоцитов [124].

Токсоплазмоз головного мозга чаще всего развивается у людей на фоне ВИЧ – инфекции. В нашем исследовании был выявлен у 18 пациентов (25,7%). У этих больных преобладали симптомы очагового энцефалита, которые свидетельствовали о поражении полушарий, мозжечка или ствола мозга. У 8 пациентов первыми симптомами заболевания оказались генерализованные судорожные припадки, которые, в свою очередь, послужили причиной обращения за медицинской помощью. В остром периоде при оценке неврологического статуса у 5 больных обнаруживались поражения черепных нервов (лицевого, подъязычного, глазодвигательного), гемипарезы конечностей нарастали по мере прогрессирования заболевания. У 3 пациентов наблюдалась клиника менингита со слабовыраженными менингеальными симптомами: ригидностью затылочных мышц, симптомами Кернига и/или Брудзинского. Таким образом, был зафиксирован у пациентов полный симптомокомплекс, характерный для тяжелого течения токсоплазмоза на фоне ВИЧ – инфекции с преимущественным поражением головного мозга [124].

На фоне вышеописанных неврологических проявлений, выявлялись другие признаки токсоплазмоза: гепатолиенальный синдром, полиаденопатии, артралгии и миалгии. Полиорганность локализации паразита с поражением других функциональных систем усугубляло течение болезни.

Уровень CD4-лимфоцитов у больных с церебральным токсоплазмозом составил 81 ± 16 кл/мкл. Количество РНК ВИЧ в плазме было на уровне $5,53 \pm 5,12$ Ig₁₀ коп/мл, количество РНК ВИЧ в СМЖ находилось на уровне $5,4 \pm 5,05$ Ig₁₀ коп/мл. Плеоцитоз составлял 26 ± 7 в 1 мкл лейкоцитов [124].

У 18 пациентов было диагностировано и верифицировано *микотическое поражение ЦНС* (в 13 случаях вызванное *Cryptococcus neoformans* и в 5 случаях вызванное *Candida albicans*). Первыми жалобами, на которые пациенты обращали внимание, были снижение внимания, выраженная общая слабость, нарастающая головная боль, повышение температуры до 38-39°C в течение нескольких недель.

Наблюдалось также головокружение несистемного характера, нарушение зрения, диспептические явления (тошнота и рвота). Явления интоксикации, а также симптомы прогрессирования ВИЧ-инфекции имели место у всех больных (лихорадка, диарейный синдром, снижение массы тела) [124].

У 2 больных были обнаружены положительные менингеальные знаки: ригидность затылочных мышц шеи и симптом Кернига. Также у 2 пациентов были диагностированы застойные диски зрительных нервов. Уровень CD4-лимфоцитов у пациентов с *криптококковым менингитом* составлял 54 ± 14 т/ккл. Количество РНК ВИЧ в плазме было на уровне $6,02 \pm 5,45 \lg_{10}$ коп/мл. В спинномозговой жидкости отмечалось повышение белка $1,3 \pm 0,4$ г/л, а также плеоцитоз $94 \pm 8,4$ в 1 мкл лейкоцитов. Количество РНК ВИЧ в СМЖ составило $5,55 \pm 5,19 \lg_{10}$ коп/мл. При посеве СМЖ выявлялись положительные результаты роста *Cryptococcus neoformans*, а также выявлялся положительный антиген к криптококку в 2 случаях [124].

У пациентов с *кандидозным менингитом* определялся уровень CD4-лимфоцитов на уровне 73 ± 15 т/ккл. Концентрация РНК ВИЧ в плазме была $6,28 \pm 6,22 \lg_{10}$ коп/мл, а в СМЖ составляла $4,08 \pm 3,9 \lg_{10}$ коп/мл. При посеве СМЖ определялись положительные результаты роста *Candida albicans*, а также плеоцитоз 84 ± 8 в 1 мкл лейкоцитов [124].

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

ВЭБ - менингоэнцефалит был диагностирован у 14 (12,7%) больных и характеризовался атипичным течением, невыраженной неврологической симптоматикой, незначительным цитозом.

Уровень CD4-лимфоцитов у таких пациентов был в среднем на уровне 59 ± 15 т/ккл. РНК ВИЧ в плазме составляла в среднем $6,01 \pm 5,86 \lg_{10}$ коп/мл, в СМЖ была на уровне $5,01 \pm 4,45 \lg_{10}$ коп/мл, а плеоцитоз составил 14 ± 3 в 1 мкл лейкоцитов [124].

ЦМВ - менингоэнцефалит был диагностирован у 18 больных (16,4%). Заболевание развивалось подостро: с общего недомогания, слабости, с цефалгии

продолжительностью от нескольких недель до 3 месяцев. Однако, в большей степени, пациентов беспокоило: снижение внимания, памяти, рассеянность, расстройство сна, сонливость. У больных также выявлялись также гипертермия, дезориентация, нарушение уровня сознания. Характерными проявлениями ЦМВ – инфекции были также фотофобия, клиника поражения черепных нервов. Наличие высокой концентрации ДНК ЦМВ в крови подтверждало диагноз манифестной ЦМВ - инфекции, при этом в плазме количество копий ДНК ЦМВ было более $4 \lg_{10}$ коп/мл. В СМЖ был обнаружен плеоцитоз, который составил 16 ± 4 в 1 мкл лейкоцитов [121; 124].

Уровень CD4-лимфоцитов у таких больных составлял 52 ± 27 кл/мкл. Количество РНК ВИЧ в плазме было на уровне $5,94 \pm 5,61 \lg_{10}$ коп/мл, а в СМЖ $4,62 \pm 4,27 \lg_{10}$ коп/мкл. МРТ – картина характеризовалась наличием единичных очагов, а также гидроцефалией.

Кроме того, следует отметить такое серьезное и тяжелое поражение ЦНС, как *туберкулезный менингит*, который был диагностирован у 5 пациентов (4,5%). Такое поражение ЦНС быстро прогрессировало, преобладала фебрильная температура и выраженная интоксикация [124].

У 5 (4,5%) больных был установлен диагноз *герпетического менингоэнцефалита*. В клинической картине отмечалось острое начало заболевания, гипертермия до 39°C , потеря сознания и генерализованные судорожные приступы. На начальной стадии герпетического менингоэнцефалита появлялась очаговая неврологическая симптоматика (двигательные и чувствительные нарушения, поражение корковых функций — афазия, апраксия, различные варианты агнозий) [124].

Ниже представлена таблица 13, в которой приведены поражения ЦНС и соответствующие им величины CD4 – клеток, вирусной нагрузки в плазме и спинномозговой жидкости.

Таблица 13 - Характеристика показателей CD4-лимфоцитов, вирусной нагрузки в плазме и спинномозговой жидкости у пациентов с поражением ЦНС

Заболевание	Количество человек Абс (%)	CD4 лимфоциты в плазме кл/мкл	Количество РНК ВИЧ в плазме Ig10 коп/мл	Количество РНК ВИЧ в СМЖ Ig10 коп/мл
ВИЧ ассоциированное поражение головного мозга	40 (36,3%)	82 ± 15	6,09 ± 5,44*	5,67 ± 5,08**
Токсоплазмоз головного мозга	28 (25,4%)	81 ± 16	5,53 ± 5,12	5,4 ± 5,05**
ЦМВ менингоэнцефалит	18 (16,4%)	52 ± 27	5,94 ± 5,61*	4,62 ± 4,27 **
ВЭБ-менингоэнцефалит	14 (12,7%)	59 ± 15	6,01 ± 5,86*	5,01 ± 4,45**
Криптококковый менингит	13 (11,8%)	54 ± 14	6,02 ± 5,45*	5,55 ± 5,19
Туберкулезный менингит	5 (4,5%)	36 ± 19	6,18 ± 5,48*	5,6 ± 5,19
Герпетический энцефалит	5 (4,5%)	63 ± 18	6,25 ± 5,55*	5,05 ± 4,88**
Кандидозный менингит	5 (4,5%)	53 ± 10	6,28 ± 6,22	4,08 ± 3,9 **

* $p1 > 0,05$ - сравнение показателей уровня РНК ВИЧ в плазме между пациентами с поражением головного мозга, вызванного ВИЧ и пациентами с другими поражениями головного мозга

** $p2 < 0,05$ - сравнение показателей уровня РНК ВИЧ в СМЖ между пациентами с поражением головного мозга, вызванного ВИЧ и пациентами с другими поражениями головного мозга

Уровень РНК ВИЧ в СМЖ среди пациентов с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга был выше, чем у пациентов с другими оппортунистическими поражениями ЦНС (таблица 14) ($p < 0,05$).

Таблица 14 - Сравнительный анализ количества РНК ВИЧ в СМЖ у пациентов с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга в сравнении с другими оппортунистическими поражениями ЦНС

Заболевание	Количество человек Абс (%)	РНК ВИЧ в СМЖ Ig_{10} коп/мл
ВИЧ – ассоциированное поражение головного мозга	40 (36,4%)	$5,67 \pm 5,08$
Другие оппортунистические заболевания головного мозга	70 (63,6%)	$5,25 \pm 4,9$

У пациентов с клиническими признаками поражения ЦНС средний уровень РНК ВИЧ в СМЖ был в 10,9 раз выше (таблица 15), чем у пациентов без поражения ЦНС ($p < 0,05$), что отмечалось нами уже с первых исследований в этом направлении [125].

Таблица 15 - Характеристика показателей CD4 - лимфоцитов, вирусной нагрузки в плазме и спинномозговой жидкости у пациентов с поражением ($n=110$) и без поражения ЦНС ($n=70$)

Заболевание	Количество человек	CD4 лимфоциты в плазме кл/мкл	Количество РНК ВИЧ в плазме Ig_{10} коп/мл	Количество РНК ВИЧ в СМЖ Ig_{10} коп/мл

Продолжение таблицы 15

Пациенты с поражением ЦНС	110	$60 \pm 17^*$	$6,02 \pm 5,48^{**}$	$5,34 \pm 4,92^{***}$
Пациенты без поражения ЦНС	70	$79 \pm 9^*$	$5,84 \pm 5,2^{**}$	$4,3 \pm 3,8^{***}$

* $p > 0,05$ - сравнение показателей уровня CD4 -клеток в плазме между пациентами с поражением и без поражения ЦНС.

** $p < 0,05$ - сравнение показателей уровня РНК ВИЧ в плазме между пациентами с поражением и без поражения ЦНС.

*** $p < 0,05$ - сравнение показателей уровня РНК ВИЧ в СМЖ между пациентами с поражением и без поражения ЦНС.

При обследовании оказалось, что все поражения головного мозга были у больных с выраженной иммуносупрессией: средние показатели CD4 – клеток были менее 200 кл/мкл. У пациентов с поражением ЦНС отмечали высокие средние показатели количества РНК ВИЧ в плазме (более $5,69 \lg_{10}$ коп/мл), практически во всех подгруппах. У больных с поражением головного мозга, вызванного ВИЧ, криптококком, вирусом Эпштейна – Барр, цитомегаловирусом, микобактерией туберкулеза, вирусом простого герпеса средние значения РНК ВИЧ в плазме составляли более $6 \lg_{10}$ коп/мл.

Показатели уровня РНК ВИЧ у больных в плазме были значительно выше показателей в СМЖ.

Самые высокие показатели РНК ВИЧ в СМЖ были установлены у больных с ВИЧ – ассоциированными поражениями головного мозга и составили $5,67 \pm 5,08 \lg_{10}$ коп/мл. При сравнении количества РНК ВИЧ данной подгруппы с показателями РНК ВИЧ 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, токсоплазмозом головного мозга ($p < 0,05$).

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

Высокий уровень РНК ВИЧ в СМЖ при других поражениях ЦНС может свидетельствовать и о комбинированном поражении, связанным с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга, т.к. как ГЭБ может стать проницаем для ВИЧ вследствие повреждения оппортунистическими агентами.

Следует отметить, что у пациентов с вирусными поражениями головного мозга средние уровни РНК ВИЧ в СМЖ меньше, чем у пациентов с бактериальными поражениями ЦНС, а также поражением *T. gondii* головного мозга. Вероятно, это связано с более тяжелым поражением оболочек головного мозга и повышением проницаемости через ГЭБ, для вируса иммунодефицита человека.

Что касается пациентов без неврологической симптоматики ($n=70$), то средняя величина CD4 – клеток была на уровне $79,1 \pm 9,1$ кл/мкл. Количество РНК ВИЧ в плазме составило $5,84 \pm 5,2$ \lg_{10} коп/мл, а в СМЖ было $4,3 \pm 3,8$ \lg_{10} коп/мл (таблица 16).

Таблица 16 – Сравнительная характеристика показателей CD4 - лимфоцитой, вирусной нагрузки в плазме и спинномозговой жидкости у пациентов с поражением ($n=110$) и без поражения ЦНС ($n=70$)

Заболевание	Количество человек	CD4–лимфоциты в плазме кл/мкл	Количество РНК ВИЧ в плазме \lg_{10} коп/мл	Количество РНК ВИЧ в СМЖ \lg_{10} коп/мл
Пациенты с поражением ЦНС	110	$60 \pm 17^*$	$6,02 \pm 5,48^{**}$	$5,34 \pm 4,92^{***}$
Пациенты без поражения ЦНС	70	$79 \pm 9^*$	$5,84 \pm 5,2^{**}$	$4,3 \pm 3,8^{***}$

* $p1 > 0,05$ - сравнение показателей уровня CD4 -клеток в плазме между пациентами с поражением и без поражения ЦНС.

** $p2 < 0,05$ - сравнение показателей уровня РНК ВИЧ в плазме между пациентами с поражением и без поражения ЦНС.

*** $p2 < 0,05$ - сравнение показателей уровня РНК ВИЧ в СМЖ между пациентами с поражением и без поражения ЦНС.

Что касается других проявлений ВИЧ – инфекции (таблица 17), то у пациентов контрольной группы преобладал оральный кандидоз (70,0%), анемия (25,7%), тромбоцитопения (17,1%), дефицит массы тела (22,9%). Встречались пневмоцистная пневмония, саркома Капоши, ЦМВ – хориоретинит, опоясывающий герпес, туберкулез внутригрудных и периферических лимфоузлов, что за наблюдаемые годы изменилось по нашим наблюдениям незначительно [124].

Таблица 17 - Сопутствующая патология у пациентов контрольной группы

Осложнения	Абс. кол-во (%)
Оральный кандидоз	49 (70,0%)
Кандидоз пищевода	7 (10,0%)
Анемия	18 (25,7%)
Тромбоцитопения	12 (17,1%)
Дефицит массы тела	16 (22,9%)
Опоясывающий герпес	2 (2,9%)
ЦМВ-хориоретинит	4 (5,7%)
Саркома Капоши	1 (1,4%)
Туберкулез	5 (7,1%)
Пневмоцистная пневмония	1 (1,4%)

Особый интерес представляют 8 больных (2 пациентов из основной группы и 6 из контрольной группы), у которых в СМЖ концентрация РНК ВИЧ превышала концентрацию в плазме. При проведении анализа среди больных основной и контрольной групп были выделены пациенты, у которых уровень РНК ВИЧ в СМЖ превышал этот показатель в плазме. Результаты исследования показали, что среди пациентов контрольной группы средний уровень РНК ВИЧ в

плазме составил 4,85 \lg_{10} коп/мл, а в СМЖ 5,31 \lg_{10} коп/мл. У пациентов с клиническими признаками поражения ЦНС уровень РНК ВИЧ в плазме был 5,3 \lg_{10} коп/мл, в СМЖ – 5,5 \lg_{10} коп/мл. Сравнение содержания количества РНК ВИЧ в плазме и СМЖ, свидетельствовало о более интенсивной репликации вируса в клетках головного мозга (микроглии, олигодендроцитов и астроцитов) у пациентов обеих групп, особенно у пациентов основной группы, имеющих оппортунистические заболевания ЦНС различной этиологии, в которой отмечались более высокие значения вирусной нагрузки ВИЧ в СМЖ, чем у пациентов контрольной группы, не имеющих признаков заболеваний ЦНС. Таким пациентам необходимо назначение АРВТ с учетом проницаемости через ГЭБ для исключения ВИЧ – обусловленного поражения головного мозга в будущем [9].

Также нами было проведено генотипическое исследование у пациентов с поражением и без поражения ЦНС с целью сравнения данных показателей в СМЖ и плазме для выявления возможных различий между субтипами (таблица 18).

Генотипирование ВИЧ удалось провести в 101 образцах плазмы и СМЖ. (51 в основной группе, 50 в контрольной группе). Во всех случаях результаты определения субтипа ВИЧ в образцах крови и парных образцах СМЖ совпадали между собой. Частота выявления различных субтипов ВИЧ у пациентов с признаками поражения ЦНС и у больных без таких симптомов статистически не отличалась ($p > 0,05$) [33].

У 3 пациентов, принявших участие в исследовании, были обнаружены мутации в гене *pol* ВИЧ, связанные с формированием лекарственной устойчивости. Данные пациенты никогда ранее не принимали антиретровирусные препараты. Мутации генома ВИЧ, которые были обнаружены у непринимавших АРВТ пациентов, являлись второстепенными или полиморфными и при анализе трактовались, как мутации, приводящие к «низкому» и «потенциально низкому уровню устойчивости» к некоторым препаратам [33].

В образце крови у одного из пациентов, который ранее не принимал АРВТ в обратной транскриптазе ВИЧ были обнаружены аминокислотные замены (K70TK и V106IV), ассоциированные с развитием лекарственной устойчивости к нуклеозидным и ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Одна из этих мутаций, K70T, интерпретировалась, как мутация, вызывающая потенциально низкую устойчивость к большинству нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. В СМЖ эти мутации не обнаруживались [33].

У второго больного, который также ранее не принимал АРВТ, при исследовании образца СМЖ была обнаружена замена T69NT в аминокислотной последовательности обратной транскриптазы. Эта мутация была ассоциирована с потенциальной резистентностью низкого уровня к диданозину. У ВИЧ, который циркулировал в крови, такой мутации обнаружено не было [33].

В третьем случае расхождения результатов тестирования лекарственной устойчивости ВИЧ (A1411) в образце СМЖ была выявлена мутация T215IT, которая приводила к потенциально низкой лекарственной устойчивости к абакавиру, диданозину и тенофовиру, а также резистентности низкого уровня к зидовудину и ставудину. При исследовании образца крови эта мутация не выявлялась [33].

По-видимому, эти наблюдения за мутациями, несмотря на их малочисленность имеют важное значение для понимания, а в дальнейшем для клинического использования. ВИЧ у этих трех пациентов вел себя и мутировал, как типичный изолят, отличающийся от популяции в крови. Поскольку мозговые изоляты могут иметь иную резистентность с ВИЧ в крови в перспективе проведения их генотипирования и определения устойчивости к АРВП. Можно полагать, что на начальных этапах заболевания ВИЧ - инфекцией ВИЧ тканях, отдавая предпочтение конкретным CD4-клеткам, реплицируется и мутирует там в своем режиме, отличном от других тканей. Поскольку проницаемость барьеров (гематоэнцефалического и гематоликворного) для препаратов АРВТ разная,

различны и фармакообусловленные мутации ВИЧ, что было показано для вируса в СМЖ на генетическом уровне. Возникают ситуации, когда изолят в СМЖ может быть как менее чувствительным, так и более чувствительным к АРВП [33].

Таблица 18 - Частота выявления различных субтипов ВИЧ у пациентов с наличием и без клинических признаков поражения ЦНС

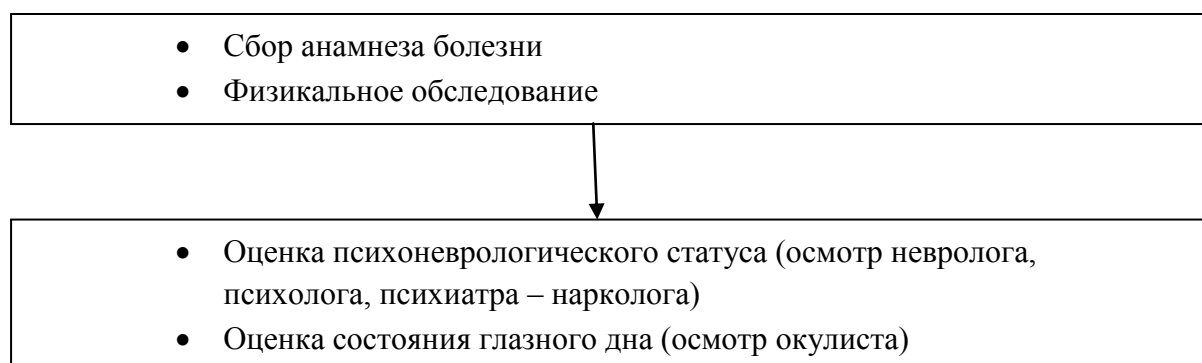
Субтипы ВИЧ	Основная группа	Контрольная группа
Субтип А	45 (88,2%)	36 (72,0%)
Субтип В	5 (9,8%)	14 (28,0%)
Циркулирующая рекомбинантная форма CRF 06_crx	1 (2,0%)	-

На основании вышеизложенных данных можно сделать следующие заключения: средняя продолжительность развития ВИЧ-инфекции от момента постановки диагноза до развития симптомов поражения ЦНС составила $8,7 \pm 2,3$ лет, что может быть обусловлено как прогрессированием ВИЧ-инфекции, так и поздним выявлением ВИЧ-инфекции у больных с заболеваниями ЦНС. В структуре поражений ЦНС у ВИЧ – инфицированных пациентов были диагностированы следующие заболевания: токсоплазмоз головного мозга – 28 случаев (25,4%); ВИЧ – ассоциированное поражение головного мозга – 40 (36,3%); грибковое поражение головного мозга (13 случаев – криптококковое поражение; 5 случая – кандидозное) – всего 18 случаев (16,3%); вирус Эпштейна-Барр – менингоэнцефалит – 14 (12,7%); цитомегаловирусный менингоэнцефалит – 18 (16,4%); туберкулезный менингит – 5 (4,5%); герпетический менингоэнцефалит – 5 (4,5%). У 18 больных (16,4%) были обнаружены микст - 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. У больных с клиническими признаками поражения ЦНС средний уровень РНК ВИЧ в СМЖ был в 10,9 раз выше, чем у пациентов без поражения ЦНС ($p < 0,05$). Основным субтипом ВИЧ,

выявленным у пациентов, является субтип А (основная группа – 94,5%; контрольная группа – 81,2%). Профили лекарственной устойчивости ВИЧ, полученные при анализе образцов СМЖ, у ряда пациентов отличались от результатов, полученных при исследовании крови. Пациенты, у которых наблюдается выраженная иммуносупрессия, требуют проведения спинномозговой пункции с исследованием количества РНК ВИЧ, а так же других возбудителей из числа оппортунистических инфекций. Несвоевременное выявление ВИЧ-инфекции, позднее поступление пациентов в специализированный стационар приводит к наибольшим сложностям диагностики и лечения больных в связи с генерализацией процессов и тяжестью состояния.

С учетом опыта 8-летней работы и проведенного анализа оппортунистических заболеваний, которые были диагностированы у пациентов в стационаре Центра СПИД (глава 3.1.), в частности, с поражением ЦНС, нами был разработан и внедрен алгоритм обследования, который мы рекомендуем применять у больных с ВИЧ – инфекцией для оценки неврологического статуса (схема 1).

По материалам собственных наблюдений, опубликованных в ряде статей [124; 125; 126; 127; 128; 129] нами также была разработана дифференциально-диагностическая таблица (таблица 19), которая включает основную неврологическую симптоматику при поражениях головного мозга, а также другие клинические симптомы и методы верификации возбудителя. Данная таблица представлена на основании обследования 415 больных, описанных в главе 3.2 с учетом дополнительных данных углубленного исследования, описанных в главе 4.1.



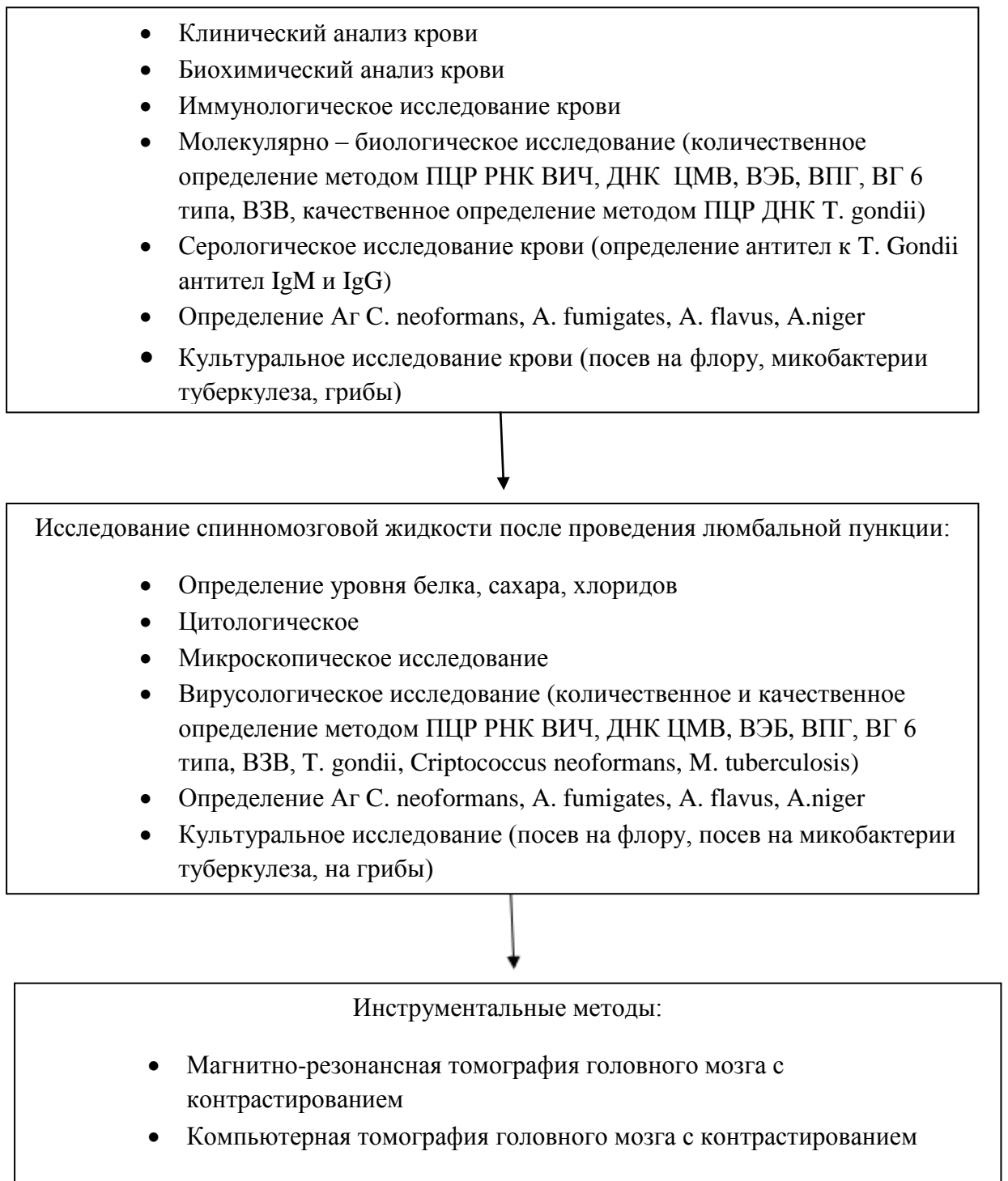


Схема 1 - Алгоритм обследования у больных с ВИЧ – инфекцией для диагностики поражений центральной нервной системы

Таблица 19 - Клинические проявления поражений головного мозга у больных с ВИЧ-инфекцией по материалам собственных исследований и публикаций [124; 125; 126; 127; 128; 129].

Возбудители	Вирус иммунодефицита человека	Вирус Эпштейна-Барр	Цитомегаловирус	JC -вирус	Toxoplasma gondii	Cryptococcus neoformans	Candida albicans	Микобактерия туберкулеза
Неврологические симптомы	Часто: генерализованная деменция, параплегия, мутизм Редко: ригидность затылочных мышц	Часто: нарушение функции черепных нервов, развитие полирадикулоневритов Редко: ригидность затылочных мышц, фотофобия, очаговые неврологические симптомы	Часто: нарушение функции черепных нервов, фотофобия Редко: ригидность затылочных мышц, очаговые неврологические симптомы	Часто: нарушения координации, когнитивные расстройства, парезы конечностей, нарушения речи Редко: нарушения зрения, эпилептические приступы	Часто: очаговые неврологические симптомы, судорожные припадки Редко: поражения черепных нервов, признаки повышения внутричерепного давления	Часто: невыраженная ригидность затылочных мышц, нарушения функции черепных нервов, признаки повышения внутричерепного давления Редко: судорожные припадки	Часто: головная боль, нарушения функции черепных нервов, признаки повышения внутричерепного давления Редко: судорожные приступы	Часто: менингеальные симптомы, очаговые неврологические нарушения

Другие клинические симптомы	Часто: отсутствие лихорадки, нарушение когнитивной функции, двигательные расстройства, нарушение поведения Редко: лихорадка, головная боль	Часто: головная боль Редко: лихорадка, сонливость, дезориентация	Часто: снижение внимания, памяти, рассеянность, расстройство сна, сонливость, острый хориоретинит Редко: дезориентация, нарушение сознания	Часто: отсутствие лихорадки Редко: быстрое прогрессирование	Часто: Лихорадка, вялость, головная боль, нарушение сознания, дезориентация Редко: отсутствие лихорадки, увеит	Часто: лихорадка, повышенная тревожность, утрата внимания, выраженная общая слабость, нарастающая по интенсивности головная боль на фоне повышения температуры до 38-39° С, головокружение несистемного характера Редко: нарушение зрения, диарейный синдром	Часто: лихорадка, выраженная общая слабость Редко: нарушение зрения	Часто: лихорадка, вялость, головная боль, ранняя загруженность Редко: отсутствие интоксикации
Развитие заболевания, прогрессирование	постепенное	острое/постепенное	острое/постепенное	постепенное	острое	острое	острое	острое
Инструментальные методы нейровизуализации (МРТ, КТ картина)	Многоочаговое поражение головного мозга (мелкие гиперинтенсивные очаги МР – сигнала). Поражение белого	Очаговое поражение головного мозга. Гидроцефалия	Микроскопические инфаркты коры головного мозга. Вентрикулоэнцефалит. Некротическое поражение черепных	Демиелинизация, множественные очаги в белом веществе головного мозга и субкортикально без	Очаговое поражение головного мозга с кольцевидным накоплением. Гидроцефалия	Расширение субарахноидальных пространств. Расширение пространства Вирхова-Робена. Криптококкомы с кольцевидным	Микроабсцессы, перифокальный отек вещества головного мозга. Тромбозы и васкулиты. Микотические аневризмы	Очаговое поражение головного мозга, туберкулемы, абсцессы Гидроцефалия

	вещества. Атрофия коры. Расширение боковых желудочков. Гидроцефалия		нервов. Атрофия и поражение белого вещества головного мозга	перифокального отека		или узловым типом контрастного усиления Гидроцефалия		
Другие методы верификации	Нейропсихологическое обследование, Определение методом ПЦР РНК ВИЧ в СМЖ	Определение методом ПЦР ДНК ВЭБ в СМЖ и плазме крови.	Определение возбудителя методом ПЦР ДНК ЦМВ в СМЖ и плазме крови, офтальмологическое обследование (ЦМВ-ретинит).	Определение возбудителя методом ПЦР ДНК JC – вируса в крови и СМЖ	Определение серологическим методом Ig M и IgG к T. gondii. ПЦР ДНК T. gondii в СМЖ и плазме крови, эмпирическое лечение. Офтальмологическое исследование - ретинит	Определение криптококкового антигена в сыворотке крови, в СМЖ. Обнаружение возбудителя методом ПЦР ДНК в крови и СМЖ. Обнаружение возбудителя в мазке, окрашенной тушью, выделение культуры возбудителя, при офтальмологическом обследовании – атрофия дисков зрительных нервов. Повышение ликворного давления при люмбальной пункции	Обнаружение возбудителя в мазке, окрашенной тушью, выделение культуры возбудителя. Офтальмологическое исследование	Выделение культуры возбудителя из СМЖ, ПЦР на микобактерию туберкулеза, на рентгенограмме признаки активного туберкулеза в 50 % случаев

4.2. Поражения ЦНС в структуре причин смертей у больных с ВИЧ – инфекцией

За 8 лет в стационаре СПб Центра СПИД умерло 416 человек (таблица 20). Проведено патологоанатомическое вскрытие в 392 случаях (94,2%). В целом, за период с 2009 по 2016 гг. наблюдалось снижение числа умерших в стационаре (убыть – 6,0%), однако динамика носила разнонаправленный характер. Темп убыли был наибольшим в 2015 г. (29,3%); темп прироста в 2014 г. (82,9%). Для более точного определения тенденций изучаемого явления мы рассчитали полиномиальную линию тренда (рисунок 11).



Рисунок 13 - Количество умерших пациентов в стационаре в динамике (2009 – 2016 гг.), (абс.) и выровненные значения

Как видно на рисунке 13, единственный год, в котором было значимое увеличение летальных исходов – 2014 г. (75 человек). Среднее количество смертей составляло показатель $52 \pm 4,3$ случаев в год.

Продолжение таблицы 20

Год Заболевания	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2009- 2016
	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %
ХВГ в стадии цирроза из них гепатоцеллюлярная карцинома	16/ 30,8	16/ 25,8	14/ 22,9	7/ 14,0	7/ 14,9	13/ 13,4	16/ 21,1	11/ 15,4	100/ 19,5
Сепсис	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1,3	0/0	1/0,2
Сепсис	3/ 5,7	1/ 1,6	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/ 2,9	6/ 1,2
Другие причины (алкогольный цирроз печени, эмпиема плевры, полиорганная недостаточность, отравление ПАВ, и др.)	1/ 1,9	2/ 3,2	1/ 1,6	1/ 2,0	0/0	6/ 6,2	2/ 2,6	2/ 2,9	15/ 2,9
Итого (количество заболеваний)	52	62	61	50	47	97	76	69	514
Количество смертей	50	57	52	41	41	75	53	47	416
Количество вскрытий	42	53	45	40	39	73	53	47	392

*Анализ причин смерти проводился на основании патологических исследований, проведенных у 392 умерших пациентов

Самой частой причиной смерти у ВИЧ – инфицированных пациентов являлось поражение ЦНС различной этиологии – 40,3%. У 10,9% умерших была обнаружена онкологическая патология, которая включала раки различных локализаций, ходжкинские и неходжкинские лимфомы. Большую долю причин смерти составила декомпенсация цирротической стадии хронических вирусных гепатитов. В общей структуре данная причина смерти встречалась у 19,5% умерших лиц. Значимое место в структуре смертей занимает патология дыхательной системы (24,6%): различные пневмонии -14,9%. Генерализованный туберкулез, как причина смерти был обнаружен у 7,6% умерших пациентов. Характерно, что практически у трети умерших больных (31,1%) были выявлены несколько конкурирующих заболеваний, которые послужили причиной смерти (таблица 21). И в последнее время замечена тенденция к росту доли таких

пациентов (с 23,6% в 2009 г. по 46,8% в 2016 г.), что свидетельствует, в целом, об увеличении доли тяжелых больных. Таких пациентов сложно лечить, особенно когда одно заболевание наслаивается на декомпенсацию другого.

Количество смертей в связи с поражением головного мозга составило 158 человек (40,3%), более трети от всех умерших пациентов. Структура смертей в результате поражения ЦНС представлена в таблице 22. Следует отметить, что у 16 (4,1%) пациентов посмертно были установлены микст – поражения головного мозга.

Самое большое количество летальных исходов было связано с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга – 36 пациентов (22,8%). Больные в большинстве случаев были истощены (дефицит массы тела более 10%) и поступали в стационар в тяжелом состоянии. Ранее не получали АРВТ 30 пациентов (61,2%), прервали в прошлом АРВТ – 14 человек (28,6%), 2 человека в момент смерти находились на АРВТ (раннее начало). Таким образом, отсутствие или прерывание АРВТ является фактором риска для развития тяжелого поражения головного мозга. У 5 пациентов (13,9%) на вскрытии обнаруживались комбинированные поражения ЦНС, вызванные ВЭБ (2 человека) и ЦМВ (3 человека). Для данной патологии характерен рост в последние 5 лет исследования в общей структуре смертности у ВИЧ - инфицированных больных (с 2009 по 2011 гг – 3,7%; с 2012 по 2016 гг – 12,7%). ВИЧ – ассоциированное поражение головного мозга является лидером по числу летальных исходов и занимает 1/3 случаев в структуре смертности от заболеваний ЦНС. ВИЧ – ассоциированные поражения головного мозга не теряют актуальности и в настоящее время, в эпоху широкого назначения АРВТ. Это связано с несколькими причинами: поздней выявляемостью ВИЧ – инфекции, прерыванием АРВТ в анамнезе по различным причинам, употребление ПАВ, злоупотребление алкоголем, нежелательные лекарственные явления, старение больных, увеличение количества больных с многолетней ВИЧ - инфекцией и развитием хронического воспаления, формирование латентных очагов в головном мозге. При патологоанатомическом

исследовании у таких больных были выявлены характерные для ВИЧ – ассоциированного поражения причины. При исследовании головного мозга отмечались признаки атрофии коры больших полушарий, неравномерное полнокровие подкорковых узлов и полушарий «мозаичного» характера с чередованием мелких участков полнокровия и малокровия, а также признаки неоднородности ткани на разрезе в виде чередования мелких участков выбухания и западения, отличающихся различной плотностью.

Таблица 21 - Количество больных, имевших более одной причины смерти

Год	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2009-2016
	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%
Более одной причины смерти	10/23,8	9/16,9	16/35,6	10/25,0	8/20,5	24/32,9	23/43,4	22/46,8	122/31,1
Количество больных умерших	42	53	45	40	39	73	53	47	392

Таблица 22 - Основные причины смерти, связанные с поражением головного мозга среди больных с ВИЧ-инфекцией

Год	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2009 - 2016
	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%
Кандидоз генерализованный с поражением головного мозга	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/3,7	0/0	0/0	1/0,6

Продолжение таблицы 22

Год	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2009 - 2016
Заболевание	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %
Криптококковый менингоэнцефалит	0/0	1/5,0	8/34,8	3/16,7	3/13,6	2/7,4	1/4,8	1/6,7	19/12,0
Туберкулез с поражением головного мозга (менингит, лептоменингит)	0/0	2/10,0	3/13,0	2/11,1	3/13,6	0/0	0/0	0/0	10/6,3
Атипичный микобактериоз с поражением головного мозга	0/0	0/0	0/0	2/11,1	0/0	1/3,7	0/0	0/0	3/1,9
ЦМВ менингоэнцефалит	2/16,7	5/25,0	6/26,1	2/11,1	3/13,6	4/14,8	3/14,3	1/6,7	26/16,5
Энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса	0/0	1/5,0	1/10,0	0/0	0/0	0/0	1/4,8	0/0	3/1,9
Токсоплазмоз головного мозга	2/16,7	4/20,0	3/13,0	2/11,1	3/13,6	6/22,2	5/23,8	1/6,7	26/16,5
Онкологические заболевания с поражением головного мозга	2/16,7	2/10,0	1/10,0	0/0	2/9,1	2/7,4	0/0	1/5,6	10/6,3
ВИЧ-энцефалит, деменция, демиелинизация	2/16,7	1/5,0	2/8,7	4/22,2	7/31,8	7/25,9	7/33,3	6/40,0	36/22,8
Менингоэнцефалит другой этиологии, менингит серозный, гнойный	5/41,7	5/25,0	1/10,0	3/16,7	2/9,1	2/7,4	3/14,3	4/26,7	25/15,8
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия	0/0	0/0	0/0	0/0	2/9,1	5/18,5	2/9,5	2/13,3	11/6,9

Продолжение таблицы 22

Год Заболевание	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2009 - 2016
	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %	Абс./ %
Генерализованная ВЭБ-инфекция с поражением головного мозга	0/0	3/15,0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/1,9
Сепсис, с поражением головного мозга	0/0	1/5,0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0,6
Количество больных с поражением головного мозга Абс/ %	12/ 28,6	20/ 37,7	23/ 51,1	18/ 45,0	22/ 56,4	27/ 37,0	21/ 39,6	15/ 31,9	158/ 40,3
Всего поражений головного мозга	13	25	25	18	25	30	22	16	174

Наиболее выраженные морфологические изменения локализовались в белом веществе, в том числе, и перивентрикулярно, и в оболочках головного мозга. Отмечалось увеличение степени выраженности неспецифических изменений (отек мозговых оболочек, коры, эпендимы желудочков, губчатая трансформация). Встречались также характерные васкулиты, или более часто определяющиеся в оболочках и сосудистых сплетениях желудочков. При тяжелых поражениях увеличивалось число сосудов, в стенке которых, наблюдался выраженный отек, пролиферация эндотелия, выраженная трансформация клеток.

На втором месте по частоте смертности в структуре поражения головного мозга стоит церебральный токсоплазмоз и цитомегаловирусная инфекция с поражением головного мозга (16,5%) по 26 человек. У пациентов с церебральным токсоплазмозом выявлялись на вскрытии токсоплазмы, как в нервных клетках, так и внеклеточно; некротические изменения при слабо выраженной экссудативной,

преимущественно микроглиальной реакции. В кровеносных сосудах отмечался стаз, набухание эндотелия, разрастание клеток адвентиции и нередко тромбоз. Встречались одиночные и множественные очаги некроза, располагаясь в коре больших полушарий и в субэпендимарной зоне боковых желудочков, как в сером, так и в белом веществе. У больных церебральным токсоплазмозом в зонах поражения выявлялся кальциноз от едва заметного до массивного, что характерно для данного заболевания.

У пациентов, имевших ЦМВ – менингоэнцефалит, смерть, в большинстве случаев, наступала от нарастающей внутричерепной гипертензии. ЦМВ - менингоэнцефалит был представлен некротическим характером процесса с образованием очагов деструкции, главным образом в субэпендимарных участках, и воспалительной реакцией. Под влиянием внутриклеточного развития ЦМВ в инфицированных тканях начинается клеточный метаморфоз, который приводит к образованию гигантских клеток — цитомегалов — с ядерными и цитоплазматическими включениями. Светлый ободок, который окружает включения в ядре, придает клетке вид «совиного глаза». Чаще цитомегалы образуются в эпителиальной ткани, реже — в соединительной, мышечной и нервной. При генерализованной форме наибольшее число цитомегалов встречается в извитых канальцах почек, в портальных желчных протоках печени, в слюнных железах, а также в альвеолах легких, головном мозге и других органах. Специфический метаморфоз касается и астроцитов, микроглии, ганглиоцитов, клеток эпендимы. В головном мозге ЦМВ-клетки локализовались, главным образом, в субэпендимарных участках. Именно здесь чаще всего развивалась деструкция нервной ткани. Макроскопически отмечалось утолщение эпендимы с образованием железистоподобных структур, в результате чего она приобретала вид «мохнатого одеяла». Желудочки мозга были расширены, вмещали увеличенное количество жидкости. Некротические очаги, кроме субэпендимарной локализации, находились в веществе полушарий мозга (височные, теменные, затылочные доли), его стволе, мозжечке. Для ЦМВ-энцефалита был характерен

выраженный геморрагический компонент: кровоизлияния под эпендиму желудочков, массивные кровоизлияния в очагах некроза. В одном случае были обнаружены субарахноидальные кровоизлияния. Воспалительная реакция при ЦМВ-энцефалите проявлялась образованием периваскулярных инфильтратов, состоящих из мононуклеарных элементов. Они также локализовались, прежде всего, в перивентрикулярных участках.

Доля пациентов умерших от криптококкового менингита оказалась равной 12,0% (19 человек). Макроскопически при выраженном поражении головного мозга мозговые оболочки, были утолщены и приобретали «студенистый вид». При гистологическом исследовании в тканях обнаруживались криптококки при окраске гематоксилином и эозином.

Следует выделить, что в 25 случаях (15,8%) этиологию менингита/менингоэнцефалита уточнить не удалось. Возможно, что это были вирусные поражения головного мозга (с учетом клинико-лабораторных данных). У большинства таких пациентов выявлялись признаки атрофии коры больших полушарий.

Количество летальных исходов от кандидозного менингита (0,3%), менингоэнцефалита, вызванного вирусом простого герпеса (1,9%) оказалось невелико в общей структуре смертности от заболеваний ЦНС. В связи с малым количеством больных при патологоанатомическом исследовании особенностей не было выявлено.

Количество смертей от злокачественных новообразований головного мозга составило 10 случаев (6,3%) При патологоанатомическом исследовании у данных пациентов были выявлены некрозы, сосудистая пролиферация, эндотелиальная гиперплазия вещества головного мозга.

На основании полученных результатов выделены основные признаки, характерные для различных этиологических причин поражений ЦНС у ВИЧ – инфицированных пациентов (таблица 23).

Таблица 23 - Характеристика патологоанатомического поражения ЦНС у ВИЧ – инфицированных пациентов (по данным литературы и собственных исследований) [130; 131; 132]

Заболевание	Характерные особенности
ВИЧ – ассоциированное поражение	<ul style="list-style-type: none"> • Атрофия коры больших полушарий • Изменения в белом веществе головного мозга и оболочках • Отек мозговых оболочек • Васкулиты • Неравномерное полнокровие подкорковых узлов и полушарий «мозаичного» характера с чередованием мелких участков полнокровия и малокровия
Церебральный токсоплазмоз	<ul style="list-style-type: none"> • Выявление токсоплазм в нервных клетках и внеклеточно • Одиночные или множественные очаги некроза коры больших полушарий, зоны боковых желудочков • Изменения в сером и белом веществе головного мозга • Кальциноз в зоне поражения • Набухание эндотелия сосудов
Цитомегаловирусный энцефалит	<ul style="list-style-type: none"> • Некротический характер процесса с формированием очагов деструкции • Выраженный геморрагический компонент (кровоизлияния в зоне поражения) • Расширение желудочков мозга • Обнаружение цитомегалов • Периваскулярная инфильтрация

Продолжение таблицы 23

Заболевание	Характерные особенности
Криптококковый менингит	<ul style="list-style-type: none"> • Утолщение и «студенистый вид» мозговых оболочек • Обнаружение криптококков при гистологическом исследовании
Злокачественные новообразования головного мозга	<ul style="list-style-type: none"> • Некрозы • Сосудистая пролиферация • Эндотелиальная гиперплазия вещества головного мозга

Были проведено сравнение показателей РНК ВИЧ и CD4 - клеток у умерших пациентов с поражением и без поражения головного мозга. Различия средних показателей РНК ВИЧ в плазме в группах умерших пациентов с поражением и без поражения головного мозга (таблица 24) имели существенную разницу ($t=3,2$; $p<0,01$). Средние показатели иммунограммы в плазме крови в группах умерших пациентов с поражением и без поражения головного мозга также имели существенную разницу ($t=3,5$; $p<0,03$). Таким образом, наблюдались значительно более высокие показатели количества РНК ВИЧ и более низкие показатели уровня CD4 - клеток в плазме в группе умерших пациентов с поражением ЦНС.

Таблица 24 - Средние показатели уровня РНК ВИЧ и иммунограммы в плазме крови у умерших больных

Вирусная нагрузка РНК ВИЧ в плазме крови Ig_{10} коп/мл			Иммунограмма (кол-во CD4-лимфоцитов кл/мкл)		
Пациенты с поражением головного мозга (M±m) n=158	Пациенты без поражения головного мозга (M±m) n=234	t-критерий	Пациенты с поражением головного мозга (M±m)	Пациенты без поражения головного мозга (M±m)	t-критерий
6,0 ± 5,25	5,6 ± 4,81	3,2	57,8±12,1	133,4±17,8	3,5

Заключение: Летальные исходы от заболеваний, связанных с поражением головного мозга составили 40,3% и занимают 1 место среди причин смерти от всех умерших пациентов с ВИЧ – инфекцией. Среди пациентов с поражением ЦНС самое большое количество летальных исходов было связано с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга – 36 пациентов (22,8%). Для ВИЧ – ассоциированного поражения головного мозга характерен рост в последние 5 лет исследования (с 2009 по 2011 гг.- 3,7%; с 2012 по 2016 гг. – 12,7%). У 16 пациентов (4,1%) посмертно были установлены микст – поражения головного мозга. Практически у трети умерших больных (29,1%) было выявлено несколько конкурирующих заболеваний, которые послужили причиной смерти. Среди них у 26 человек (6,6%) были обнаружены поражения ЦНС. Это означает, что тяжелым пациентам с ВИЧ – инфекцией необходимо тщательное и углубленное обследование и своевременное лечение. Отмечены статистически достоверные различия ($t=3,5$; $p<0,03$) в показателях иммунограммы между умершими пациентами с поражением головного мозга и без него, а также в показателях РНК ВИЧ в плазме ($t=3,2$; $p<0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы репликации и концентрации ВИЧ в различных тканях и биологических жидкостях организма остаются недостаточно изученными. Важной проблемой остается оценка степени тяжести поражения различных органов и систем организма, и, в первую очередь, ЦНС вследствие высокой распространенности нейрокогнитивных нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов, несмотря на широкое применение АРВТ. Анализы крови малоинформативны для диагностики ВИЧ-ассоциированного поражения ЦНС. Для лабораторной диагностики состояния ЦНС используют клинические и биохимические исследования ликвора, но оценить степень инфицированности нервной ткани и тяжесть ВИЧ-ассоциированного поражения ЦНС с помощью этих методов не представляется возможным.

В последние годы значительно изменился «портрет» пациентов с ВИЧ – инфекцией. Результаты исследования показали, что в последние несколько лет происходит «старение» эпидемии ВИЧ – инфекции. Преобладает рост доли лиц старше 30 лет. В свою очередь отмечено снижение доли пациентов, которые являются активными наркопотребителями и злоупотребляющие алкоголем. Таким образом, начинают преобладать более социально - адаптированные группы населения. Однако в общей популяции исследуемых превалировал инъекционный путь передачи ВИЧ – инфекции.

Наблюдается рост больных в прогрессирующих стадиях ВИЧ - инфекции. Все это, как правило, происходит на фоне выраженной иммуносупрессии, что, в свою очередь, является фактором развития оппортунистических заболеваний.

Отмечается высокий процент пациентов с коморбидными состояниями. Наблюдается рост патологии всех основных органов и систем. У 75,6% лиц имеются вирусные гепатиты, а у 8,9% пациентов в стадии цирроза. Все это значительно отягощает течение ВИЧ – инфекции.

За последние годы значительно увеличился рост пациентов с поражением центральной нервной системы с 1,4% до 12,4%. Такие больные были сложны в диагностике и лечении. Нами была установлена ориентировочная средняя

продолжительность развития неврологической симптоматики, которая составила $8,3 \pm 2,4$ лет. У данной категории больных превалировал инъекционный путь передачи ВИЧ – инфекции (79%). Употребление ПАВ, в свою очередь, может приводить к нарушению ГЭБ и повышению рисков поражения головного мозга.

Установлено, что к факторам раннего развития поражения ЦНС следует отнести отсутствие приема АРВТ в анамнезе у 55,9% пациентов; отказ от приема/прерывание у 17,3% больных; смена схем АРВТ у 20%.

В общей структуре заболеваемости у ВИЧ – инфицированных пациентов поражение ЦНС составило 7,4% от всех госпитализированных больных и 20,9% от пациентов в стадии 4В. Выраженные нейрокогнитивные нарушения (ВКР) были обнаружены у 32,9%, а тяжелые нейрокогнитивные расстройства (ТКР) у 53,4%.

Доля ВИЧ – ассоциированного поражения ЦНС значительно выросла в последние годы 0,5% до 8,2%. В общей структуре поражения ЦНС поражение вирусом иммунодефицита составило 38,8%, что является лидером среди всех поражений ЦНС.

В последние годы отмечается рост практически всех поражений ЦНС, среди которых кандидозный менингит, церебральный токсоплазмоз, цитомегаловирусный менингоэнцефалит, вирус Эпштейна – Барр менингоэнцефалит. У данных пациентов поражение ЦНС также отягощалось наличием других оппортунистических заболеваний и состояний, среди которых различные микозы, дефицит массы тела, различные бактериальные инфекции, пневмоцистная пневмония и другие.

Следует отметить, что микст – поражения ЦНС наблюдались у 21,6% пациентов. Таким образом, у каждого 5 пациента возможно наличие поражений головного мозга несколькими возбудителями. Об этом необходимо не забывать и проводить диагностику более тщательно. Нами удалось разработать алгоритм обследования пациентов с ВИЧ – инфекцией при подозрении на поражение ЦНС. Использование данного алгоритма может существенно повысить диагностическую составляющую. Данный алгоритм включал клинические

методы, которые оценивали различные неврологические, психологические отклонения; генетические, включающие генотипирование ВИЧ в СМЖ и крови; лучевые (КТ и МРТ головного мозга с контрастным усилением). Основные методики, с помощью которых были получены результаты данной работы, включали применение молекулярно-биологических (определение количества РНК ВИЧ в крови и СМЖ, генотипирование ВИЧ) и иммунологических (определение количества CD4-лимфоцитов в крови) методов исследования.

У пациентов с моно и микст поражениями при сравнении показателей иммунограммы выявлены значимые различия ($p < 0,02$). При сравнении показателей уровня РНК ВИЧ статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,4$). Однако у пациентов с микст – поражением ЦНС средние показатели уровня РНК ВИЧ были выше, чем у пациентов с моно-поражениями головного мозга.

Самые высокие показатели РНК ВИЧ в плазме отмечались у больных с ВИЧ – энцефалитом $6,08 \pm 5,76 \lg_{10}$ коп/мл, они достоверно отличались ($p < 0,05$) от ЦМВ – м/энцефалита; м/энцефалита, вызванного ВПГ; мультифокальной лейкоэнцефалопатии; кандидозного менингита; церебрального токсоплазмоза; лимфомы головного мозга.

При углубленном исследовании при сравнении уровня РНК ВИЧ средние показатели в СМЖ у пациентов с поражением ЦНС ($n=110$) были выше в 10,9 раза, чем у пациентов без поражения ЦНС ($n=70$), выявлены статистически значимые различия $p < 0,05$.

Основным субтипом ВИЧ, выявленным у пациентов, являлся субтип А (основная группа – 94,5%; контрольная группа – 81,2%). Профили лекарственной устойчивости ВИЧ, полученные при анализе образцов СМЖ, у ряда пациентов отличаются от результатов, полученных при исследовании крови. Это наблюдение является интересным, так как возможно возникновение изолятов в ЦНС, у которых будет совсем иной профиль резистентности ВИЧ, чем в плазме крови. В связи с этим, несмотря на подавленную РНК ВИЧ в плазме крови у пациента, может развиваться и прогрессировать поражение ЦНС.

У 8 пациентов (2 пациентов из основной группы и 6 из контрольной группы), были обнаружены показатели РНК ВИЧ в СМЖ, которые превышали концентрацию в плазме крови. Этот факт может в будущем повлиять на развитие поражений ЦНС. Сравнение содержания уровня РНК ВИЧ в плазме и СМЖ, свидетельствовало о более интенсивной репликации вируса в клетках головного мозга у пациентов обеих групп, особенно у пациентов основной группы, имеющих оппортунистические заболевания ЦНС различной этиологии, в которой отмечались более высокие значения РНК ВИЧ ликворе. Таким пациентам необходимо назначение АРВТ с учетом проницаемости через ГЭБ для исключения ВИЧ – обусловленного поражения головного мозга в будущем.

Летальные исходы от заболеваний, связанных с поражением головного мозга составили 40,3% и заняли лидирующее место среди причин смерти от всех умерших пациентов с ВИЧ – инфекцией. Среди пациентов с поражением ЦНС самое большое количество летальных исходов было связано с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга – 22,8%.

Интересным фактом явилось то, что практически у трети умерших больных (29,1%) было выявлено несколько конкурирующих заболеваний, которые послужили причиной смерти. Среди них у 6,6% были обнаружены поражения ЦНС. Это означает, что тяжелым пациентам с ВИЧ – инфекцией необходимо тщательное и углубленное обследование и своевременное лечение. Отмечены статистически достоверные различия ($t=3,5$; $p<0,03$) в показателях иммунограммы между умершими пациентами с поражением головного мозга и без него, а также в показателях РНК ВИЧ в плазме ($t=3,2$; $p<0,01$). Таким образом, поражение головного мозга развивалось на фоне более выраженной иммуносупрессии, которая, в свою очередь, являлась прогностически неблагоприятным фактором для развития летальных исходов.

Таким образом, поражение ЦНС является одной из лидирующих патологий при заболевании ВИЧ – инфекцией. Такие пациенты являются диагностически сложными и очень трудными в лечении. При наличии отягощающих факторов, таких как возраст, наличие сопутствующих оппортунистических и

сопутствующих заболеваний, употребление ПАВ, выраженной иммуносупрессии, отсутствии АРВТ и др. высок риск летальных исходов. К данной категории больных необходим более тщательный диагностический подход, своевременное назначение лечения, а также применение АРВТ с учетом проницаемости через ГЭБ.

В настоящее время поражения головного мозга при ВИЧ - инфекции приводят к снижению качества жизни, и это является важной проблемой из-за высокой распространенности оппортунистических заболеваний и ВАНР. Тот факт, что ВИЧ обнаруживается в ЦНС уже на ранних стадиях заболевания, а также, когда АРВТ эффективна (РНК ВИЧ подавлена в плазме), позволяет говорить о том, что риск поражения головного мозга у ВИЧ – инфицированных пациентов сохраняется на протяжении всей жизни, хотя и значительно снижается при приверженном приеме АРВТ. Необходимо развивать исследования, которые были бы направлены на изучение нейропсихологической функции и выявление поражений ЦНС на ранних этапах. Кроме того, в настоящее время, у нас мало информации о факторах риска или маркерах прогрессирования ВАНР. Крайне важно учитывать сопутствующие заболевания у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска или депрессией. Возрастающий интерес к нейрокогнитивным нарушениям, связанным с ВИЧ, приводит к разработке новых диагностических методик, улучшению нейропсихологических тестов и использованию новых биомаркеров и новых методов нейровизуализации, которые могут помочь в диагностике. Приоритетным требованием является стандартизация нейрокогнитивных тестов, а также нормализация и упрощение легкодоступных инструментов для скрининга пациентов с повышенным риском развития когнитивных нарушений. На данный момент все еще нет универсальной рекомендации о том, как лечить пациентов с ВАНР. Настоятельно рекомендуется регулярно обследовать пациентов на предмет когнитивных изменений, поскольку выявление нейрокогнитивных нарушений может служить основанием для начала АРВТ. Также важно правильно отслеживать когнитивные жалобы при каждом посещении пациента.

Лечение поражений головного мозга при ВИЧ – инфекции необходимо проводить этиотропными препаратами на фоне АРВТ. Для ВИЧ – инфицированных пациентов с признаками когнитивного дефицита рекомендуется начать АРВТ с оптимизированным рангом эффективности проникновения через ГЭБ.

ВЫВОДЫ

1. В течение 8 – летнего периода (с 2009 по 2016 гг.) возросло количество поражений центральной нервной системы у больных ВИЧ – инфекцией с 1,4% до 12,4%, что в общей структуре оппортунистических заболеваний составляет 20,9%. Максимальный прирост был отмечен при ВИЧ – ассоциированном поражении головного мозга ($p<0,01$), с развитием среднетяжелых и тяжелых нейрокогнитивных расстройств у 86 % больных.
2. Установлен прирост следующих оппортунистических инфекций, протекающих в тяжелых формах: кандидозный менингит; криптококковый менингит; церебральный токсоплазмоз; цитомегаловирусный менингоэнцефалит; менингоэнцефалит, вызванный вирусом Эпштейна - Барр. У 21,6% пациентов выявлены комбинированные поражения ЦНС на фоне более низкого количества CD4-лимфоцитов ($p<0,02$). При ВИЧ– ассоциированном поражении головного мозга установлены более высокие показатели количества РНК ВИЧ в плазме крови в сравнении с другими оппортунистическими поражениями центральной нервной системы ($p<0,05$).
3. Поражения центральной нервной системы развивались на фоне выраженной иммуносупрессии (количество CD4 – лимфоцитов менее 100 кл/мкл) и отягощались наличием других оппортунистических заболеваний (инвазивные кандидозы, бактериальные инфекции, пневмоцистная пневмония и др.) и сопутствующей патологией (сердечно - сосудистой системы у 13% пациентов; желудочно-кишечного тракта – 29,9%; мочевыделительной системы – 10,8%; костно-мышечной системы – 8%; органов дыхания – 3,5%).
4. В структуре причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией поражения центральной нервной системы занимали 1-ое место и составили 40,3%. Наибольшее количество смертей было связано с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга (22,8%) и ростом за

последние 5 лет с 3,7% до 12,7% ($p < 0,01\%$); у 4% посмертно были установлены микст – поражения головного мозга.

5. У пациентов с клиническими признаками поражения центральной нервной системы среднее количество РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости было в 10,9 раз выше, чем у пациентов без поражения ЦНС ($p < 0,05$). При ВИЧ–ассоциированном поражении головного мозга установлены более высокие показатели количества РНК ВИЧ в плазме крови и в спинномозговой жидкости в сравнении с другими оппортунистическими поражениями центральной нервной системы ($p < 0,05$). Профили лекарственной устойчивости ВИЧ, полученные при анализе образцов спинномозговой жидкости, у ряда пациентов отличались от результатов, полученных при исследовании крови.
6. При тяжелых формах ВИЧ-инфекции, отмечены статистически достоверные различия в показателях иммунограммы ($t=3,5$; $p < 0,03$) и в показателях количества РНК ВИЧ в плазме крови ($t=3,2$; $p < 0,01$) у умерших больных с поражением и без поражения центральной нервной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики поражений ЦНС у больных в поздних стадиях ВИЧ – инфекции рекомендуется комплексное обследование в условиях стационара.
2. Для раннего выявления поражения ЦНС на фоне ВИЧ – инфекции рекомендуется алгоритм обследования, включающий комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований, представленных в данной работе
3. С целью диагностики поражений головного мозга у ВИЧ – инфицированных пациентов рекомендуется использовать дифференциально-диагностические критерии, представленные в таблице 19, главе 4.1.
4. Рекомендуется ранняя диагностика нейрокогнитивных расстройств на поздних стадиях ВИЧ – инфекции. При наличии клинических проявлений поражения ЦНС необходимо проведение люмбальной пункции с исследованием СМЖ на количество ПЦР РНК ВИЧ с целью назначения схемы, включающих препараты, обладающие наибольшим проникновением через ГЭБ.
5. Рекомендуется проведение исследований лекарственной устойчивости ВИЧ в СМЖ у больных с поражением головного мозга при назначении АРВТ, особенно при наличии вирусологической неэффективности лечения.
6. В связи с большим количеством комбинированных поражений ЦНС рекомендуется неоднократные обследования биологических материалов с использованием бактериологических, серологических, иммунологических, инструментальных и других методов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВТ - антиретровирусная терапия

АРВП - антиретровирусные препараты

БНР (ANI) - бессимптомные нейрокогнитивные расстройства

ВАНР (HAND) - ВИЧ - ассоциированное нейрокогнитивное расстройство

ВГ – вирусные гепатит

ВГВ – вирусный гепатит В

ВГС – вирусный гепатит С

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВНР (MND) - выраженные нейрокогнитивные расстройства

ВПГ – вирус простого герпеса

ВЭБ - вирус Эпштейна - Барр

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

ЛНР - легкие нейрокогнитивные расстройства

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПАВ - психоактивные вещества

ПИН - потребители инъекционных наркотиков

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ПЦП – пневмоцистная пневмония

РНК – рибонуклеиновая кислота

СК - саркома Капоши

СМЖ - спинномозговая жидкость

СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

ТНК (HAD) - тяжелые нейрокогнитивные расстройства

ЦНС - центральная нервная система

ЦМВ – цитомегаловирус

По завершению работы мне искренне хочется поблагодарить коллег, которые непосредственно, либо косвенно способствовали набору клинического материала, обсуждению результатов и подготовку совместных публикаций и докладов.

Я искренне признателен научному руководителю доктору медицинских наук, профессору Елене Владимировне Степановой, она помогла мне в выборе темы и поддерживала на всех этапах работы.

Я благодарю кандидата медицинских наук, доцента кафедры и заведующую отделением паллиативной медицины Центра СПИД Ольгу Николаевну Леонову, у которой я учился и в дальнейшем набирал клинический материал под ее руководством.

Я благодарен академику РАН, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой социально значимых инфекций Николаю Алексеевичу Белякову, под руководством которого я участвовал в крупнейшем исследовании по изучению поражений ЦНС у пациентов с ВИЧ – инфекцией.

Все лабораторные исследования реализовывались в лаборатории Центра СПИД, руководителем которой является кандидат медицинских наук, доцент кафедры социально значимых инфекций Зоя Николаевна Лисицина.

Исследования по генотипированию и фармакорезистентности ВИЧ проводились кандидатом медицинских наук Натальей Евгеньевной Дементьевой, за что я ей искренне признателен.

Нейрокогнитивные исследования мы выполняли совместно с кандидатом биологических наук Александрой Владимировной Гайсиной.

Я также благодарен доктору медицинских наук, профессору Татьяне Николаевне Трофимовой за осуществление консультационной работы по интерпретации радиологических находок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. UNAIDS. Gap. Report. Geneva: UNAIDS, 2016. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-prevention-gap-report_en.pdf
2. Federal Scientific for the Prevention and Combat of AIDS of the Public Office of the Central Scientific Research Institute Rospotrebnadzor. Reference on HIV infection in the Russian Federation as of June 30, 2016.
3. Pokrovsky, V.V. HIV/AIDS reduces the number of Russians and their life expectancy / V.V Pokrovsky., N. Ladnaia, A . Pokrovskaya // Demographic Review. – 2017. - №1. - P. 65–82.
4. Пантелеева, О. В., Бембеева Н. А., Волкова Т. М., Кусниязова И. Е., Васильева В. А., Куприянова Т. С. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.07.2018г.»
5. Вирус иммунодефицита человека - медицина: руководство для врачей / Под ред. Н. А. Белякова, А. Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.
6. Sierra, S. Basics of the virology of HIV-1 and its replication / S. Sierra, B. Kupfer, R. Kaiser // J. Clin. Virol. — 2005. — Dec. — Vol. 34, no. 4. — P. 233–244.
7. Fauci, A. S. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis / A. S. Fauci // Science. — 1988. — Feb. — Vol. 239, no. 4840. — P. 617–622.
8. Абдурасулова, И. Н. Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейродегенерации / И. Н. Абдурасулова, В. М. Клименко // Медицинский Академический журнал – 2011. - Т.11, № 1. – С. 12-29.
9. Дементьева, Н. Е. Особенности репликации и компарментализации ВИЧ в ЦНС / Н. Е. Дементьева, А. С. Шеломов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т.4, №4. – С. 132 – 133.
10. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. – 2012. – М.: Р. Валент, 2012. – 528 с.

11. Ragin, A.B. Diffusion tensor imaging of subcortical brain injury in patients infected with human immunodeficiency virus / A.B. Ragin, Y. Wu, P. Storey, B.A. Cohen, R.R. Edelman, L.G. Epstein // *J. Neurovirol.* – 2005. – Vol. 11. – P. 292–298.
12. Мусатов, В.Б. Прогностическое значение результатов генотипирования вирусов иммунодефицита человека, выделенных от больных первичной ВИЧ – инфекцией в 2009 и 2011 годах в Санкт - Петербурге / В. Б. Мусатов, А. А. Яковлев, Т. В. Тыргина, Н. Н. Ладная // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина* 2013. – №1. – С. 171 – 178.
13. Азовцева, О. В. Анализ основных причин летальных исходов у ВИЧ – инфицированных больных / О. В. Азовцева, Т. Е. Богачева, В. Р. Вебер, Г. С. Архипов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2018. – Т.10, №1. – С. 84 – 91.
14. Lanoy, E. Survival after neuroAIDS: association with antiretroviral CNS Penetration-Effectiveness score / E. Lanoy et al. // *Neurology* – 2011.- Vol.76. – P. 644–651.
15. Caniglia, E. C. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions / E. C Caniglia et al. // *Neurology* – 2014. Vol. 83. – P. 134–141.
16. Canestri, A. Discordance between cerebrospinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy / A. Canestri, F.-X., Lescure, S. Jaureguiberry et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. Vol. 50, no. 5. – P. 773–778.
17. Peluso, M.J., Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load / M.J. Peluso, F. Ferretti, J. Peterson, et al.// *AIDS.* – 2012. – Vol. 26, no.14. – P.1765–1774.
18. Letendre, S.L. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system / S. Letendre, J. Marquie-Beck, E. Capparelli, B. Best, D. Clifford, et al. // *Arch. Neurol.* – 2008. – Vol. 65. – P. 65.

19. Valcour, V. Screening for cognitive impairment in human immunodeficiency virus / V. Valcour, R. Paul, S. Chiao, et al. // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 53. – P. 836–842.
20. Бобкова, М.Р. Патофизиология ВИЧ-инфекции / Вирус иммунодефицита человека – медицина. Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 753 с., ил., с. 43–70.
21. Рахманова, А.Г. Результаты исследования генотипической резистентности вируса ВИЧ-1 / А. Г. Рахманова, Е. В. Степанова, И. В. Каргальцева, Н. В. Сизова, Е. А. Москвина // Российский семейный врач. – 2003. – № 3. – С. 12–16.
22. Belasio, E.F. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview / E. F. Belasio, M. Raimondo, B. Suligoì and S. Buttò // Ann. Ist. Super Sanità. – 2010. – Vol. 46. – P. 5-14.
23. Бобкова, М. Р. Биология ВИЧ / М. Р. Бобкова // Вирус иммунодефицита человека - медицина: руководство для врачей / Под ред. Н. А. Белякова, А. Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — С. 17–42.
24. Бобкова, М.Р. Иммуитет и ВИЧ-инфекция.— М.: Олимпия Пресс, 2006.— 240 с.
25. Беляков, Н.А. Особенности проявлений нейрокогнитивных расстройств у больных при ВИЧ - инфекции/ Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, Т. Д. Сизова, А. В. Гайсина, О. В. Кольцова, С. И. Пархоменко, Е.А.Громова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Т.5, №1. — С.76-85.
26. Дементьева, Н. Е. Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга / Н. Е. Дементьева, Н. В. Сизова, З. Н. Лисицина, В. А. Маклакова, Л. И. Крутицкая, Н. А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т.3, №4. — С.34-43.

27. Покровский, В. И. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции / В. И. Покровский, В. В. Покровский, О. Г. Юрин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2001. — Т. 1. — С. 7–10.
28. Cohen, R.A. Effects of nadir CD4 count and duration of human immunodeficiency virus infection on brain volumes in highly active antiretroviral therapy era / R.A. Cohen, J. Harezlak, et al. // J. Neurovirol. – 2010. – Vol. 16. № 1. – P. 25–32
29. Heaton, R.K. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study / R.K. Heaton, D.B. Clifford, D.R. Franklin Jr., et al. // Neurology. – 2010. – Vol. 75. – P. 2087–2096.
30. Huang, A. Global analysis of sequence diversity within HIV-1 subtypes across geographic regions / A. Huang, J. W. Hogan, S. Istrail et al. // Future Virol. — 2012. — May. — Vol. 7, no. 5. — P. 505–517.
31. Taylor, B. S. The challenge of HIV-1 subtype diversity / B. S. Taylor, S. M. Hammer // N. Engl. J. Med. — 2008. — Oct. — Vol. 359, no. 18. — P. 1965–1966.
32. HIV sequence database. [Electronic resource] // Los Alamos National Laboratory. — URL: <http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HelpDocs/subtypes-more.html> (дата обращения 20.04.2013)
33. Дементьева, Н.Е. Определение ВИЧ и его генотипов в спинномозговой жидкости / Н. Е. Дементьева, Н. В. Фоменкова, О. Н. Леонова, А. С. Шеломов, Н. А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т.3, №4. — С.96.
34. Ханина, Т.А. Биологические свойства вариантов ВИЧ-1, циркулирующих среди наркоманов на территории России / Т. А. Ханина, Л. М. Селимова, Е. В. Казеннова и др. // Вопросы вирусологии. — 2005. — Т. 50, № 4. — С. 24–28.
35. Бобков, А.Ф., Казеннова Е.В., Селимова Л.М. и др. Молекулярно-вирусологические особенности эпидемии ВИЧ-инфекции в России и других странах СНГ // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2003. — № 12. — С. 83–85.

36. Суханова, А.Л. Варианты вируса иммунодефицита человека типа 1, обнаруживаемые в России среди инфицированных половым путем / А.Л. Суханова, Е.В. Казеннова, М. Р. Бобкова и др. // Вопросы вирусологии. — 2004. — Т. 49, № 1. — С. 4–7.
37. Бобков, А.Ф. Молекулярно - генетическая характеристика ВИЧ-1 на территории России / А. Ф. Бобков, Е. В. Казеннова, М. Р. Бобкова и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2002. — № 8. — С. 40–42.
38. Онищенко, Г. Г. ВИЧ-инфекция – проблема человечества / Г. Онищенко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 5–9.
39. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma / A. G. Marcelin, R. Tubiana, S. Lambert-Niclot et al. // AIDS. — 2008. — Aug. — Vol. 22, no. 13. — P. 1677–1679
40. Ferretti, F. Cerebrospinal fluid HIV escape from antiretroviral therapy / F. Ferretti, M. Gisslen, P. Cinque, R. W. Price // HIV/AIDS Rep. – 2015. – Vol. 12, no. 2. – P. 280–288.
41. Abbott, N. J. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability / N. J. Abbott // J. Anat. — 2002. — Jun. — Vol. 200, no. 6. — P. 629–638.
42. Gabuzda, D. Chemokine receptors and mechanisms of cell death in HIV neuropathogenesis / D. Gabuzda, J. Wang // J. Neurovirol. — 2000. — May. — Vol. 6 Suppl 1. — P. 24–32.
43. Deeks, S. G. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection / S. G. Deeks, R. Tracy, D. C. Douek // Immunity. – 2013. – Vol. 39, no.4. – P. 633–645.
44. Vivithanaporn, P. Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival. A population-based study / P. Vivithanaporn, G. Heo, J. Gamble, H.B. Krentz, A. Hoke, M.J. Gill et al. // Neurology. – 2010. – Vol. 75. – P. 1-9.
45. Lackner, P. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in HIV-1 associated neurocognitive disorder: a cross-sectional cohort study / P. Lackner, B. Kuenz, M. Reindl et al. // J. Neuroinflammation. — 2010. — Vol. 7. — P. 79.

46. Coleman, C. M. Cellular and viral mechanisms of HIV-1 transmission mediated by dendritic cells / C. M. Coleman, C. S. Gelais, L. Wu // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2013. — Vol. 762. — P. 109–130
47. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009 / M. Oette, S. Reuter, R. Kaiser et al. // *Intervirology.* — 2012. — Vol. 55, no. 2. — P. 154–159.
48. Eyre, R. C. Multiple drug resistance mutations in human immunodeficiency virus in semen but not blood of a man on antiretroviral therapy / R. C. Eyre, G. Zheng, A. A. Kiessling // *Urology.* — 2000. — Apr. — Vol. 55, no. 4. — P. 591.
49. Huang, A. Global analysis of sequence diversity within HIV-1 subtypes across geographic regions / A. Huang, J. W. Hogan, S. Istrail et al. // *Future Virol.* — 2012. — May. — Vol. 7, no. 5. — P. 505–517.
50. Lambert-Niclot, S. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey / S. Lambert-Niclot, R. Tubiana, C. Beaudoux et al. // *AIDS.* — 2012. — May. — Vol. 26, no. 8. — P. 971–975.
51. Serena S. CROI 2017: Neurologic Complications of HIV Infection / S. Serena Spudich, M. Beau Ance // *Top Antivir. Med.* — 2017. — May-Jun. — Vol. 25, no.2. — P. 69–76.
52. Everall, I. Clinico-neuropathologic correlates of human immunodeficiency virus in the era of antiretroviral therapy / I. Everall, F. Vaida, N. Khanlou, et al. // *J. Neurovirol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 360–370.
53. Heaton, R.K. CHARTER Group. HIV - associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy / R. K. Heaton, D. B. Clifford, D. R. Franklin et al. // *Neurology.* — 2010. — Vol.75, no.23. — P. 2087–2096.
54. Ragin, A. B. Diffusion tensor imaging of subcortical brain injury in patients infected with human immunodeficiency virus / A. B. Ragin, Y. Wu, P. Storey, B. A. Cohen, R. R. Edelman, L. G. Epstein // *J. Neurovirol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 292–298.

55. Letendre, S. CHARTER Group. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system / S. Letendre, J. Marquie-Beck, E. Capparelli et al. // *Arch Neurol.* - 2008. – Vol.65, no.1. – P. 65–70.
56. Manji, H. HIV, dementia and antiretroviral drugs: 30 years of an epidemic / H. Manji, H. R. Jager, A. Winston // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 84. – P. 1126–1137.
57. Price, R.W. Evolving Character of Chronic Central Nervous System HIV Infection / R. W. Price, S. S. Spudich, J. Peterson et. al. // *Semin. Neurol.* – 2014. –Vol. 34. – P. 7–13.
58. Canizares, S. HIV and Aging: Effects on the Central Nervous System / S. Canizares, M. Cherner, R. J. Ellis // *Semin. Neurol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 27–34.
59. Clifford, D.B. HIV-associated neurocognitive disorder / D. B. Clifford, B. M. Ances // *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P.976–986.
60. Gill, A. J. Chronic Inflammation and the Role for Cofactors (Hepatitis C, Drug Abuse, Antiretroviral Drug Toxicity, Aging) in HAND Persistence / A. J. Gill, D. L. Kolson. // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2014. – Vol. 11. – P. 325 – 335.
61. Simioni, S. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia / S. Simioni, M. Cavassini, J. Annoni, A. Rimbault Abraham, I. Bourquin, V. Schiffer, A. Calmy, J.P. Chave, E. Giacobini, B. Hirschel, R.A. Du Pasquier // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1243–1250.
62. Bonnet, F. Aquitaine Cohort Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? / F. Bonnet, H. Amieva, F. Marquant // *AIDS.* – 2013. – Vol. 27. –P. 391–400.
63. Mc Arthur, J. C. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors / J. C. Mc Arthur, D. R. Hoover, H. Bacellar, E. N. Miller, B. A. Cohen, J. T. Becker, N. M. Graham, J. H. McArthur, O. A. Selnes, L. P. Jacobson // *Multicenter AIDS cohort Study. Neurology.* – 1993. – Vol. 43. – P. 2245–2252.
64. Robertson, K. R. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era / K. R. Robertson, M. Smurzynski, T. D. Parsons, R. J.

Wu, K. Bosch, J. Wu, J. C. McArthur, A. C. Collier, S. R. Evans, R. J. Ellis // *AIDS*. - 2007. – Vol. 21. – P. 1915–1921.

65. Tozzi, V. Neurocognitive impairment and survival in a cohort of HIV-infected patients treated with HAART / V. Tozzi, P. Balestra, D. Serraino, R. Bellagamba, A. Corpolongo, P. Piselli, P. Lorenzini, U. Visco-Comandini, C. Vlassi, M. E. Quartuccio, M. Giulianelli, P. Noto, S. Galgani, G. Ippolito, A. Antinori, P. Narciso // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. – 2005. – Vol. 21 – P. 706–713.

66. Tozzi, V. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors / V. Tozzi, P. Balestra, R. Bellagamba, A. Corpolongo, M. F. Salvatori, U. Visco-Comandini, C. Vlassi, M. Giulianelli, S. Galgani, A. Antinori, P. Narciso // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2007. – Vol. 45. – P. 174–182.

67. Valcour, V. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii aging with HIV-1 cohort / V. Valcour, C. Shikuma, B. Shiramizu, M. Watters, P. Poff, O. Selnes, P. Holck, J. Grove, N. Sacktor // *Neurology*. – 2004. - Valcour, V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O, Holck P, Grove J, Sacktor N. Vol. 63. – P. 822–827.

68. Cysique, L. A. HIV and age do not substantially interact in HIV-associated neurocognitive impairment / L. A. Cysique, P. Maruff, M. P. Bain, E. Wright, B. J. Brew // *Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2011. – Vol. 1. – P. 83–89.

69. Sun, B. Differential cognitive impairment in HCV coinfecting men with controlled HIV compared to HCV mono-infection / B. Sun, L. Abadjian, H. Rempel, A. Monto, L. Pulliam // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2013. – Vol. 62. – P. 190–196.

70. McCutchan, J. A. CHARTER Group Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive disorder / J. A. McCutchan, J. A. Marquie-Beck, C. A. Fitzsimons, S. L. Letendre., R. J. Ellis, R. K. Heaton, W. Tolfson, D. Rosario, T. J. Alexander, C. Marra, B. M. Ances, I. Grant // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78, no.7. – P. 485 – 492.

71. Letendre, S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder / S. Letendre // *Topics in Antiviral Medicine*. - 2011. - Vol. 19. - P.137–142.
72. Mind exchange working group Assessment, diagnosis and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program // *Clin. Infect. Dis.* - 2013. - Vol. 56. -P. 1004.
73. Brew, B. J. Biomarkers of HIV related central nervous system disease / B. J. Brew, S. L. Letendre // *Int. Rev. Psychiatry*. - 2008. - Vol. 20. - P. 73–88.
74. Brew, B. J. Markers of AIDS dementia complex: the role of cerebrospinal fluid assays / B. J. Brew // *AIDS*. - 2001. - Vol. 15. - P. 1883–1884.
75. Letendre, S. L. HNRC Group Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders / S. L. Letendre, J. A. McCutchan, M. E. Childers, S. P. Woods, D. Lazzaretto, R. K. Heaton, I. Grant, R. J. Ellis // *Ann. Neurol.* - 2004. - Vol. 56. - P. 416–423.
76. Robert, K. H. CHARTER Group HIV- associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature and predictors / K. H. Robert, D. R. Franklin, R. J. Ellis, J. A. McCutchan, S. Letendre, S. Leblanc, S. H. Corkran, N. A. Duarte, D. B. Clifford, S. P. Woods, A. C. Collier, C. M. Marra, S. Morgello, M. R. Mindt, M. J. Taylor, T. D. Marcotte, J. H. Atkinson, T. Wolfson, B. B. Gelman, J. C. McArthur, D. M. Simpson, I. Abramson, A. Gamst, C. Fennema-Notestine, T. L. Jernigan, J. Wong, I. Grant // *J. Neurovirol.* - 2010. - Vol.10. - P. 3–16.
- 77 Mellgren, A. Cerebrospinal fluid HIV-1 infection usually responds well to antiretroviral treatment / A.Mellgren, A.Antinori, P.Cinque, R.W.Price, C.Eggers, L.Hagberg, M.Gisslén // *Antivir. Ther.* - 2005. - Vol.10. - P. 701–707.
78. Trunfio, M. Cerebrospinal fluid HIV-1 escape according to different thresholds and underlying comorbidities: is it time to assess the definitions? / M. Trunfio, C. Pinnetti, E. Focà, F. Bai, G. Maffongelli, L. Celani, P. Cinque, A. Celotti, M. Andreoni, A. D. Monforte, G. D'Ettorre, A. Antinori, A. Calcagno // *AIDS*. - 2018. -Vol. 27. - P. 1097.

79. Patel, K. 3rd International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials 219/219C Study Team Impact of HAART and CNS penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents / K. Patel, X. Ming, P. L. Williams, K. R. Robertson, J. M. Oleske, G. R. Seage / AIDS. - 2009. – Vol. 23. – P. 1893–1901.

80. Eden, A. HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment / A. Eden, D. Fuchs, L. Hagberg, S. Nilsson, S. Spudich, B. Svennerholm, R. W. Price, M. Gisslén // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol.202. – P. 1819–1825.

81. Letendre, S. CHARTER Group Validation of the CNS penetration-Effectiveness Rank for quantifying antiretroviral penetration into de central nervous system / S. Letendre, J. Marquie-Beck, E. Capparelli, B. Best, D. Clifford, A. C. Collier, B. B. Gelman, J. C. McArthur, J. A. McCutchan, S. Morgello, D. Simpson, I. Grant, R. J. Ellis // Arch. Neurol. – 2008. – Vol.65. – P. 65–70.

82. Cusini, A. Swiss HIV Cohort Study Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid / A. Cusini, P. L. Vernazza, S. Yerly, L. A. Decosterd, B. Ledergerber, C. A. Fux, J. Rohrbach, N. Widmer, B. Hirschel, R. Gaudenz, M. Cavassini, T. Klimkait, F. Zenger, C. Gutmann, M. Opravil, H. F. Günthard // J.AIDS. – 2013. – Vol. 62. – P. 28–35.

83. Ene, L. How much do antiretroviral drugs penetrate into the central nervous system? / L. Ene, D. Duiculescu, S. M. Ruta // J. Med. Life. – 2011. – Vol.4. – P. 432–439.

84. Smurzynski, M. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort / M. Smurzynski, K. Wu, S. Letendre, K. Robertson, R. J. Bosch, D. B. Clifford, S. Evans, A. C. Collier, M. Taylor, R. Ellis // AIDS. – 2011. – Vol.25. – P. 357–365.

85. Ettenhofer, M. L. Aging, neurocognition, and medication adherence in HIV infection / M. L. Ettenhofer, C. H. Hinkin // Am. J. Geriat. Psychiatry. – 2009. – Vol. 17. – P. 281–290.

86. Hinkin, C. H. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status and substance abuse / C. H. Hinkin, D. J. Hardy, K. I. Mason, S. A. Castellon, R. S. Durvasula, M. N. Lam, M. Stefaniak // *AIDS*. – 2004. – Vol.18. – P. 19–25.
87. Djawe, K. Mortality risk after AIDS-defining opportunistic illness among HIV-infected persons—San Francisco 1981-2012 / K. Djawe, K. Buchacz, L. Hsu et al. // *J. Infect. Dis.* – 2015. - Vol. 212, no. 9. – P. 1366–1375.
88. Kodym, P. Incidence, immunological and clinical characteristics of reactivation of latent *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected patients / P. Kodym, M. Malý, O. Beran // *Epidemiol. Infect.* – 2015. –Vol. 143, no. 3. – P. 600–607.
89. Tan, I. L. HIV - associated opportunistic infections of the CNS / I. L.Tan, B. R. Smith, von G. Geldern, F. J. Mateen, J. C. McArthur // *Lancet Neurol.* – 2012. – Vol. 11, no. 7. – P. 605–617.
90. Kumar, G. G. Eccentric target signin cerebral toxoplasmosis: neuropathological correlatetothe imaging feature / G. G. Kumar, A. Mahadevan, A. S. Guruprasad et al. // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2010. – Vol. 31, no. 6. – P. 1469–1472.
91. Martin-Blonde I. G. Toxoplasmic encephalitis IRIS in HIV-infected patients: a case serie sand review of the literature / I.G.Martin-Blonde, M.Alvarez, I.P.Delobe // *J. Neurol . Neurosurg. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 82, no. 6. – P. 691–693.
92. Ермак, Т. Н. Церебральный токсоплазмоз в структуре вторичных поражений ЦНС у больных ВИЧ – инфекцией в Российской Федерации. Клинико-диагностические особенности / Т.Н.Ермак, А.Б.Перегудова, В.И.Шахгильдян, Д.Б.Гончаров // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* - 2013. — № 1. — С. 3–7.
93. Belaz, S. 10-year retrospective comparison of two target sequences, REP-529 and B1, for *Toxoplasma gondii* detection by quantitative PCR / S.Belaz, J. P. Gangneux, P. Dupretz, C. Guiguen & F. A Robert-Gangneux // *J. Clin. Microbiol.* – 2015. -Vol. 53. – P. 1294–1300.

94. Colombo, F. A. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients in Brazil: importance of molecular and immunological methods using peripheral blood samples / F. A. Colombo et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol.43. – P. 5044–5047.
95. Meira, C. S. IgG4 specific to *Toxoplasma gondii* excretory/secretory antigens in serum and/or cerebrospinal fluid support the cerebral toxoplasmosis diagnosis in HIV-infected patients / C. S. Meira et al. // *J. Immunol. Methods.* – 2013. – Vol. 395. – P. 21–28.
96. Rhein, J. Efficacy of adjunctive sertraline for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: an open-label dose-ranging study / J. Rhein et al. // *Lancet Infect. Dis.* – 2016. - Vol.16. – P. 809–818.
97. Albarillo, F. Opportunistic neurologic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) / F. Albarillo, P. O’Keefe // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2016. – Vol. 16. –P. 10.
98. Kolson, D. Neurologic Complications in Persons with HIV Infection in the Era of Antiretroviral Therapy / D. Kolson // *Top Antivir. Med.* – 2017. – Vol 25, no.3. – P. 97-101.
99. Charlier, C. Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era / C. Charlier et al. // *P.Lo.S.* – 2008. – Vol. 3. – P.1950.
100. Loyse, A. Neurological, visual, and MRI brain scan findings in 87 South African patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis / A.Loyse et al. // *J. Infect.* – 2015. –Vol. 70. – P. 668–675.
101. Katchanov, J. Cryptococcal meningoencephalitis relapse after an eight-year delay: an interplay of infection and immune reconstitution / J. Katchanov et al. // *Int. J. STD. AIDS.* – 2015. – Vol. 26. – P. 912–914.
102. Offiah, C. E. Spectrum of imaging appearances of intracranial cryptococcal infection in HIV/AIDS patients in the anti-retroviral therapy era / C. E. Offiah, A. Naseer // *Clin. Radiol.* – 2016. – Vol. 71. – P. 9–17.
103. Cherian, J. Shunting in cryptococcal meningitis / J. Cherian, R. L. Atmar, S. P. Gopinath // *J. Neurosurgery.* – 2016. – Vol. 125. – P. 177–186.

104. Chen, C. H. Epidemiological characterization and prognostic factors in patients with confirmed cerebral cryptococcosis in central Taiwan / C. H. Chen et al. // *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.* – 2015. – Vol. 21. – P. 12.

105. Rolfes, M. A. The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis / M. A. Rolfes et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59 – P. 1607–1614.

106. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America [Electronic resource].— URL: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 3/10/2018.

107. Anduze-Faris, B. M. Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients / B. M. Anduze-Faris et al. // *AIDS.* – 2000. – Vol. 14. – P. 517–524.

108. Silva, C. A. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: retrospective review of 13 cases and review of the literature / C. A. Silva et al. // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* . – 2010. – Vol. 52. – P. 305–310.

109. Cinque, P. The effect of highly active antiretroviral therapy-induced immune reconstitution on development and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy: study of 43 cases with review of the literature / P. Cinque, S. Bossolasco, A. M. Brambilla et al. // *J. Neurovirol.* – 2003. – Vol. 9(Suppl 1). – P. 73–80.

110. Sainz-de-la-Maza, S. Incidence and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy / S. Sainz-de-la-Maza, J. L. Casado, M. J. Perez-Elias, et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2016. – Vol.23, no.5. – P. 919-925.

111. Cinque, P. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection / P. Cinque, I. J. Koralnik, S. Gerevini, J. M. Miro, R. W. Price // *Lancet Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 9, no.10. – P. 625–636.

112. Lima, M. A. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy / M.A.Lima, F.W.Driscoll, I.J. Koralnik // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66, no.2. – P. 262–264.

113. Berger, J. R. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section / J.R. Berger, A.J. Aksamit, D.B.Clifford et al. // *Neurology*. – 2013. Vol. 80, no.15. – P.1430–1438.

114. Berger, J. R. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection / J. R. Berger, L. Pall, D. Lanska, M. Whiteman // *J. Neurovirol.* - 1998. Vol. 4, no. 1. – P. 59–68.

115. Tan, C. S. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis / C. S. Tan, I. J. Koralnik // *Lancet Neurol.* – 2010. – Vol. 9, no.4. – P. 425–437.

116. Приказ МЗ и СР РФ от 09.07.07 г. № 475 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (при оказании специализированной помощи). – Москва, 2007. – 9 с.

117. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 758н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)". – Москва, 2012. – 18 с.

118. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол / В. В. Покровский, О. Г. Юрин, А. В. Кравченко, В. В. Беляева, Т. Н. Ермак, В. Г. Канестри, В. И. Шахгильдян, Н. В. Козырина, В. В. Буравцова, Р. С. Нарсия, О. Н. Хохлова, А. В. Покровская, О. С. Ефремова, В. В. Коннов, У. А. Куимова, А. А. Попова, Е. Е. Воронин, Л. Ю. Афолина, И. А. Васильева, В. Н. Зимица // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.*— 2017.— № 6.— 72 с.

119. Леонова, О. Н. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных ВИЧ – инфекцией / О. Н. Леонова, Е. А. Жукова, А. С. Шеломов, Е. В. Степанова, Н. Л. Смирнова // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2016. – Т. 8, №4. – С. 87 – 88.

120. Пантелеев, А. М. Туберкулез органов дыхания у больных с ВИЧ – инфекцией / А. М. Пантелеев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2, №1. – С. 16 – 22.

121. Степанова, Е. В. Цитомегаловирусная инфекция у больных с ВИЧ / Е. В. Степанова, О. Н. Леонова, В. И. Кабанова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, №2. – С. 66 – 73.

122. Гайсина, А. В. Диагностика и механизмы поражения центральной нервной системы при ВИЧ – инфекции / А. В. Гайсина, Е. П. Магонов, Е. А. Громова, О. Е. Гурская, Т. Н. Трофимова, В. В. Рассохин, Н. А. Беляков // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – №2 (7). – С. 6 – 21.

123. Hoffman C., Rockstroh J.K. HIV 2015/2016.— 2015.— 755 p. [Electronic resource].— URL: <http://www.hibook.com>.

124. Шеломов, А. С. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ – инфекцией / А. С. Шеломов, Е. В. Степанова, О. Н. Леонова, Н. Л. Смирнова // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, №3. – С. 107 – 115.

125. Шеломов, А. С. Причины поражения центральной нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией / А. С. Шеломов, Е. В. Степанова, О. Н. Леонова, Н. Л. Смирнова // Журнал инфектологии. – 2016. Т. 8, №4. - С. 86.

126. Шеломов, А. С. Клиническая и радиологическая характеристики поражений центральной нервной системы у больных с ВИЧ – инфекцией / А. С. Шеломов, Е. В. Степанова, О. Н. Леонова, Н. Л. Смирнова, Т. Н. Трофимова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.— 2017. — Т. 9, №1.— С. 43–54.

127. Степанова, Е. В. Основные причины поражения головного мозга при ВИЧ – инфекции / Е. В. Степанова, О. Н. Леонова, А. С. Шеломов, Н. Л. Смирнова // Журнал инфектологии. – 2017. - Т. 9, №4. - С. 94.

128. Степанова, Е. В. Анализ основных причин поражения головного мозга при ВИЧ – инфекции / Е. В. Степанова, А. С. Шеломов, О. Н. Леонова // Журнал инфектологии. – 2018. Т. 10, №1(s1). - С. 31.

129. Степанова, Е. В. Клиническое значение парного определения ВИЧ – 1 у больных в крови и цереброспинальной жидкости / Е. В. Степанова, О. Н. Леонова, А. С. Шеломов, Н. В. Фоменкова, Н. Е. Дементьева, Н. А. Беляков // Журнал инфектологии. – 2013. – Т.5, №1. – С. 55 – 62.

130. Цинзерлинг, В. А. Поражение центральной нервной системы при ВИЧ – инфекции / В. А. Цинзерлинг // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.— 2014. — Т. 6, №1.— С. 40–45.

131. Константинова, А. М. Патологическая анатомия криптококкового поражения головного мозга у ВИЧ – инфицированных пациентов / А. М. Константинова, В. А. Цинзерлинг // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.— 2010. — Т. 2, №3.— С. 113–117.

132. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные очаговые поражения головного мозга (морфологические аспекты) / В. А. Цинзерлинг, Д. Е. Мацко // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. — 2010. — Т. 2, №1.— С. 20–27.