

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:

д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

## **РЕФЕРАТ**

на тему: «ВИЧ-ассоциированное поражение нервной системы»

Выполнил:

ординатор 1 года обучения

кафедры нервных болезней с курсом ПО

специальности 31.08.42 Неврология

Козлов Н.Р.

Красноярск 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	3
1.Этиопатогенез.....	4
2.Клиническая картина.....	6
3.Диагностика.....	19
4.Лечение.....	20
Заключение.....	22
Список литературы.....	23

## ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция – антропонозное вирусное заболевание, в основе патогенеза которого лежит прогрессирующий иммунодефицит и развитие вследствие этого вторичных оппортунистических инфекций и опухолевых процессов.

Заболевание первоначально выявлено в США в 1981 г. Затем было установлено, что эта инфекция широко распространена в странах Центральной Африки и из этого региона, вероятно, была перенесена в Америку, Европу и Азию.

На сегодняшний день ВИЧ-инфекция является актуальной проблемой современной медицины по причине ее катастрофически быстрого распространения среди популяции. По данным ООН, во всем мире более 36 млн. человек ВИЧ положительны. Показатель заболеваемости в Российской Федерации на декабрь 2016 составил 70,6 случаев на 100 тыс. Населения, в связи с чем, по заключению В.В. Покровского, Россия вышла на 3 место после ЮАР и Нигерии. Ежедневно в России диагностируется более 100 новых случаев заражения ВИЧ. Общее число ВИЧ-инфицированных, зарегистрированных в Российской Федерации на июль 2016 года, превысило отметку в 1300000 человек. По данным федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора к концу 2016 года ВИЧ-инфекция была диагностирована более чем у миллиона россиян, 240 тыс. из которых умерли в трудоспособном возрасте.

Хотя патоморфологические исследования показывают, что поражение нервной системы выявляется у 90% больных СПИДом, клинически неврологические осложнения выявляются у 50-70% больных, причем в 10% случаев они бывают первым клиническим проявлением заболевания. Именно неврологические осложнения - одна из основных причин инвалидизации и летальных исходов при ВИЧ-инфекции. Спектр неврологических осложнений весьма широк и отражает вовлечение практически всех отделов нервной системы, Ответственность врача в диагностике неврологических осложнений ВИЧ-инфекции велика в связи с тем, что некоторые из них поддаются лечению и таким образом можно продлить жизнь больных, хотя само заболевание в целом остается неизлечимым.

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Возбудителем ВИЧ-инфекции является РНК-содержащий вирус иммунодефицита человека (ВИЧ, или HIV - human immunodeficiency virus), относящийся к семейству ретровирусов.

Преимущественно передача вируса осуществляется половым путем, особенно среди мужчин-гомосексуалистов, при использовании нестерильных шприцев для инъекций (наркоманы, больные, не соблюдающие правил асептики), но также существует риск при переливании крови или препаратов, приготовленных из крови зараженных вирусом людей. Возможна также передача вируса от матери плоду внутриутробно или во время родов.

Вирус отличается высокой антигенной изменчивостью, полный жизненный цикл вируса реализуется довольно быстро, всего за 1-2 сутки, в день формируется до 1 млрд. вирионов.

В нервную систему вирус иммунодефицита человека способен проникать несколькими путями:

1. Транспорт в составе лимфоцитов и макрофагов (гипотеза "троянского коня");
2. Миграция по нервным волокнам или с током спинномозговой жидкости;
3. Миграция через межэндотелиальные щели капилляров.

При попадании вируса в организм в первую очередь страдает клеточное звено иммунитета, главным образом хелперная популяция Т-лимфоцитов. Кроме того, ВИЧ поражает моноциты, макрофаги, клетки нейроглии. Снижение иммунитета приводит к активизации эндогенной условно-патогенной флоры (вирус герпеса, дрожжеподобные грибы *Candida*) и повышению чувствительности к экзогенным агентам (атипичные микобактерии, криптококки, *Aspergillus*, *Pneumocystis carinii*, цитомегаловирусы, токсоплазмы и др.). Более чем у трети больных развиваются своеобразные опухолевые поражения кожи в виде лимфом и злокачественно протекающей геморрагической саркомы Капоши.

ВИЧ уже на ранней стадии попадает в ЦНС (макрофаги и моноциты выступают в роли «троянского коня», внутри которого ВИЧ проникает через ГЭБ, но, по-видимому, непосредственно не инфицирует нейроны, а многочисленные неврологические осложнения связаны с нейротоксическим действием веществ, продуцируемых ВИЧ, или факторов, высвобождаемых

инфицированными дающих аминокислоты, и т.д.). Предполагают, что некоторые вирусные белки (например, gp 120), связываясь с нейронами, могут нарушать функционирование кальциевых или иных ионных каналов либо влиять на нейромедиаторные процессы, что в конечном итоге может приводить к гибели нейронов.

Первичное поражение головного мозга морфологически проявляется наличием гигантских многоядерных клеток – синцития с возникновением очагового гигантоклеточного энцефалита с типичной локализацией в коре больших полушарий, чаще – в лобных и височных долях, а также в мозжечке. Важными признаками ВИЧ-ассоциированных неврологических нарушений являются множественные микроинфаркты в базальных ядрах, перивентрикулярных отделах белого вещества на фоне первичных ВИЧ-васкулитов и васкулопатий. Причиной этих цереброваскулярных осложнений является прямое повреждение эндотелия сосудов головного мозга либо с локализацией здесь узлов саркомы Капоши. Данный факт свидетельствует о росте риска возникновения инсультов у молодых людей, их частота у ВИЧ-инфицированных в 50 раз выше, чем у лиц, не зараженных ВИЧ

Следует учитывать, что у ВИЧ-инфицированного, но иммунокомпетентного больного неврологические осложнения обычно не связаны с ВИЧ-инфекцией. Исключение составляют наиболее ранняя фаза ВИЧ-инфекции (фаза сероконверсии, когда появляются ВИЧ-антитела и становятся положительными серологические реакции). В первые 2-4 недели после инфицирования на фоне сероконверсии могут возникать острые монофазные неврологические осложнения, полностью регрессирующие в течение нескольких дней или недель – менингит, менингоэнцефалит, миелопатия, краниальная невропатия, плечевая плексопатия, синдром Гийена-Барре, миопатия. Даже при асимптомном течении болезни в этот период выявляются легкий лимфоцитарный плеоцитоз или повышение содержания белка в ЦСЖ. Более серьезные осложнения возникают уже на фоне развития иммунодефицита (обычно через 10-11 лет после инфицирования, иногда раньше). Одни из них непосредственно связаны с ВИЧ-инфекцией, другие - с оппортунистической инфекцией, происхождение части из них остается неизвестным.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

### Ключевые признаки собственно ВИЧ-инфекции:

1. Лимфаденопатия
2. Похудание на 10% массы тела и более в течение нескольких месяцев без видимых причин
3. Стойкая беспричинная лихорадка в течение 1 месяца и более
4. Беспричинная диарея в течение 1 месяца и более
5. Беспричинное увеличение более чем двух групп лимфатических узлов, исключая паховые, на протяжении более 2 месяцев
6. Постоянное и необъяснимое ночное потоотделение
7. Быстрая утомляемость, заставляющая все больше время проводить в положении лежа
8. Выявление пневмоцистной пневмонии, интерстициальных заболеваний легких с лимфоидной инфильтрацией, саркомы Капоши у лиц моложе 60 лет, бронхиального или легочного кандидоза, криптоспоридиоза кишечника, диссеминированного гистоплазмоза, криптококкового менингоэнцефалита, токсоплазмоза мозга, цитомегаловирусного хориоретинита, злокачественных лимфом

### Клинические стадии ВИЧ-инфекции:

#### **I. Стадия инкубации**

Период от момента заражения до появления реакции организма в виде клинических проявлений острой инфекции и/или выработки АТ

Продолжительность ее обычно составляет от 3 недель до 3 месяцев, но в единичных случаях может затягиваться и до года

#### **II. Стадия первичных проявлений**

В этот период активная репликация ВИЧ в организме продолжается, но проявляется уже первичный ответ организма на внедрение этого возбудителя в виде клинических проявлений и/или выработки АТ

Продолжительность клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, но в среднем составляет 2-3 недели

А.Бессимптомная

Б.Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний

Лихорадка, высыпания на коже и СО, увеличение л/у, фарингит, может отмечаться гепатоспленомегалия, появление диареи, в крови больных с острой ВИЧ-инфекцией могут обнаруживаться широкоплазменные лимфоциты (мононуклеары)

В.Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями

На фоне снижения уровня клеток CD4 и развившегося вследствие этого ИД появляются вторичные заболевания различной этиологии, в частности, тонзиллит, бактериальная и пневмоцистная пневмония, кандидозы, герпетическая инфекция и т.д.

В связи с тем, что клиническая картина острой ВИЧ-инфекции часто напоминает корь, краснуху, инфекционный мононуклеоз, она получила названия мононуклеозоподобный синдром, краснухоподобный синдром

Сходство с инфекционным мононуклеозом усиливает появление в крови больных острой ВИЧ-инфекцией широкоплазменных лимфоцитов (мононуклеаров)

### **III. Латентная стадия**

Характеризуется медленным прогрессированием ИД, компенсируемого за счет модификации иммунного ответа и избыточного воспроизводства клеток CD4

Единственным клиническим проявлением заболевания является увеличение 2 и более л/у не менее чем в двух не связанных между собой группах, не считая паховые, а непосредственно л/у обычно эластичные, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями, кожа над ними не изменена

Длительность латентной стадии может варьировать от 2 до 20 и более лет, в среднем - 6-7 лет

В этот период отмечается постепенное снижение количества кл~к CD4 со средней скоростью 50-70 клеток/мкл в год

#### **IV. Стадия вторичных заболеваний**

Продолжающаяся репликация ВИЧ, приводящая к гибели клеток CD4 и истощению их популяций, приводит к развитию на фоне иммунодефицита оппортунистических заболеваний, в частности, инфекционных и/или онкологических

В стадии вторичных заболеваний выделяют фазы прогрессирования на фоне отсутствия противоретровирусной терапии или на фоне противоретровирусной терапии и ремиссии, возникшей спонтанно или на фоне противоретровирусной терапии

А. Потеря веса менее 10%, грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и СО, опоясывающий герпес, повторные фарингиты, синуситы, повышенная утомляемость

Обычно стадия 4А развивается у пациентов с уровнем клеток CD4 около 350 клеток/мкл

Б. Потеря веса более 10%, необъяснимая диарея или лихорадка более одного месяца, волосистая лейкоплакия, туберкулез легких, повторные или стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай, локализованная саркома Капоши, прогрессирующая общая слабость

Обычно стадия 4Б развивается у пациентов с уровнем клеток CD4 200-350 клеток/мкл

В. Кахексия, генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония, кандидоз пищевода, бронхов, легких, внелегочный туберкулез, атипичные микобактериозы, диссеминированная саркома Капоши, поражения ЦНС различной этиологии

Обычно стадия 4В развивается у пациентов с уровнем клеток CD4 менее 200 клеток/мкл

#### **V. Терминальная стадия**

В этой стадии имеющиеся у больных вторичные заболевания приобретают необратимое течение и даже адекватно проводимые



противовирусная терапия и терапия вторичных заболеваний не эффективны, больной погибает в течение нескольких месяцев

Первичные неврологические проявления:

**1. ВИЧ-ассоциированные минимальные познавательно-двигательные нарушения**

Выявляются практически у всех больных с ВИЧ-инфекцией и характеризуются относительно наименьшей тяжестью повреждений. У пациентов часто наблюдаются забывчивость, замедление мыслительных процессов, снижение способности к концентрации – со стороны когнитивных функций, что регистрируется нейропсихологическим тестированием, нарушение походки, неловкость являются нарушениями со стороны двигательных функций.

**2. ВИЧ-ассоциированная деменция (ВИЧ-энцефалопатия)**

ВИЧ-энцефалопатия развивается на фоне выраженной иммуносупрессии и системных проявлений заболевания (похудание, лимфаденопатия, алопеция), но у 3-5% больных. ВИЧ-энцефалопатия является начальным или даже единственным проявлением СПИДа. Патоморфологически выявляются диффузные изменения перивентрикулярных и глубинных отделов белого вещества, которое связывают с демиелинизацией или экстравазацией плазменных белков в результате повреждения ГЭБ, многоядерные гигантские клетки в коре большого мозга и белом веществе, астроцитарный глиоз, микроглиальные узелки, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, уменьшение численности нейронов. Многоядерные гигантские клетки содержат вирусные частицы или по крайней мере вирусные антигены и, по-видимому, возникают в результате синцитиального слияния макрофагов и микроглиальных клеток.

Симптоматика развивается исподволь, и первые проявления имеют неспецифичный характер: головная боль, быстрая утомляемость, снижение либидо, потеря интереса к работе. Постепенно снижается память, больным все труднее концентрировать внимание, мышление становится замедленным. Появляются эмоциональная лабильность или депрессия. Со временем больные становятся апатичными и безразличными к окружающим, неадекватно оценивают свое состояние.

Постепенно развивается деменция, имеющая преимущественно подкорково-лобный характер. Часто отмечают нарушения сна. Примерно у половины больных развиваются двигательные нарушения: акинетико-ригидный синдром, постуральная неустойчивость и нарушение походки,

пирамидная недостаточность, мозжечковая атаксия, иногда глазодвигательные расстройства. Состояние прогрессивно ухудшается из месяца в месяц. По мере прогрессирования развивается потеря ориентации, спутанность сознания, эпилептические припадки, акинетический мутизм. После развития деменции летальный исход наступает в среднем через 6 мес.

### **3. ВИЧ-ассоциированная миелопатия**

Основная причина поражения спинного мозга при СПИДе – вакуолярная миелопатия (ВИЧ-миелопатия), непосредственно связанная с ВИЧ-инфекцией. На аутопсии она наблюдается у 10-25% больных СПИДом.

Патоморфологически выявляется демиелинизация и спонгиозная дегенерация при относительной сохранности аксонов. Вакуолярная область обычно возникает вследствие выраженного отека нервных волокон внутри миелиновой оболочки и содержит аксональные сфероиды, нагруженные узелки и многоядерные гигантские клетки, содержащие вирусные частицы.

Как и при фуникулярном миелозе, преимущественно страдают боковые и задние столбы спинного. Характеризуется медленно нарастающим спастическим парезом с оживлением сухожильных рефлексов, патологическими стопными знаками, нарушением глубокой чувствительности в нижних конечностях с парестезиями и явлениями сенситивной атаксии, нарушением мочеиспускания по гиперрефлекторному типу. Нередко поражение спинного мозга бывает асимметричным. Хотя патоморфологические изменения бывают наиболее выражены в грудных сегментах, клинически установить уровень поражения спинного мозга часто не удастся. При МРТ можно не выявить изменений, но иногда обнаруживаются атрофия спинного мозга и область усиленного сигнала (в T2-режиме).

### **4. ВИЧ-ассоциированные синдромы поражения периферической нервной системы и мышц**

В период сероконверсии могут возникать синдром Гийена-Барре, невропатия лицевого нерва (VII), плечевая плексопатия, острая сенсорная полиневропатия, проявляющаяся сенситивной атаксией. Иногда они бывают первым проявлением заболевания. Единственное отличие синдрома Гийена-Барре при ВИЧ-инфекции от традиционной картины заключается в обнаружении плеоцитоза в ЦСЖ (обычно не более 50 клеток в 1 мкл). В дальнейшем на асимптомной серопозитивной стадии поражение периферических нервов практически не встречается (хотя в отдельных случаях возможны синдром Гийена-Барре или ХВДП), но частота его значительно нарастает с развитием лабораторных и клинических признаков

иммунодефицита. При синдроме Гийена-Барре лечение проводят плазмаферезом или внутривенно иммуноглобулином, при ХВДП, помимо перечисленного, еще и кортикостероидами.

Наиболее частый вариант поражения ПНС при СПИДе - медленно нарастающая в течение нескольких недель или месяцев дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия, которая возникает примерно у трети больных на поздней стадии заболевания. Больных беспокоят боли и жжение в стопах, усиливающиеся при малейшем прикосновении. Из-за этого больные иногда не в состоянии ходить. При осмотре выявляется гипестезия поверхностных видов чувствительности по типу носков и перчаток, выпадение ахиллова рефлекса. Коленные рефлексы обычно сохранены. Иногда отмечаются легкая слабость и атрофия мелких мышц стоп, трофические и вазомоторные нарушения на нижних конечностях. У некоторых больных доминируют проявления вегетативной недостаточности ортостатическая гипотензия, нарушение ритма сердца, дисфункция мочеполовой системы, диарея (вегетативная невропатия). Со временем болевой синдром иногда уменьшается и даже полностью регрессирует. Нормальная скорость проведения по нервам в сочетании с отсутствием проведения по чувствительным волокнам или снижением амплитуды сенсорных потенциалов свидетельствует об аксональном характере невропатии. При биопсии нерва выявляется аксональная дегенерация, иногда сопровождающаяся эпинеуральным воспалением. Причина этого варианта полиневропатии остается неясной. Полагают, что причина заключается в токсическом действии цитокинов и нарушении продукции фактора роста нервов.

Миопатия может проявляться на различных стадиях ВИЧ-инфекции. Самую частую форму миопатии при СПИДе связывают с непосредственным воздействием ВИЧ-инфекции. Патоморфологически в мышцах обнаруживают дегенерацию, некроз и фагоцитоз волокон, умеренную воспалительную инфильтрацию. Непосредственно в мышечных волокнах ВИЧ не обнаруживается, но вокруг них выявляются ВИЧ-инфицированные моноциты, макрофаги, многоядерные гигантские клетки. Клинически миопатия напоминает полимиозит и проявляется подостро развивающейся слабостью мышц в проксимальных отделах конечностей, миалгиями и повышением активности КФК. Иногда отмечается выраженная мышечная атрофия, особенно ягодичных мышц. На ЭЭГ выявляют патологическую спонтанную активность и признаки миопатии. При этом варианте миопатии иногда эффективны кортикостероиды, азатиоприн или плазмаферез. Иногда миопатия возникает на фоне снижения массы тела или диареи, может быть вызвана алиментарными факторами. Миопатия бывает обусловлена и лекарственными препаратами (например, зидовудином).

## **5. Острый асептический менингит**

Возникает в результате аутоиммунных процессов, связанных с выработкой антител к собственным инфицированным ВИЧ клеткам, до стадии приобретенного иммунодефицита. Это форма острого серозного воспаления мозговых оболочек. Больной жалуется на интенсивную распирающую головную боль, шум в ушах, головокружение, болезненность при движении глазных яблок, светобоязнь.

В условиях иммунодефицита менингит может протекать при нормальном цитозе, поэтому важное значение в диагностике имеют данные КТ и МРТ, выявляющие контрастное усиление оболочек и подпаутинного пространства, черепных нервов, признаки отека мозга (сдавление корковых борозд и желудочков), сообщающуюся гидроцефалию, инфаркты мозга, вызванные тромбозом артерий и вен. Решающее значение имеют бактериологические, серологические, цитологические исследования.

## **6. Менингоэнцефалит**

Является следствием аутоиммунных процессов, возникающих при заражении ВИЧ-инфекцией. Начинается с эпилептических припадков и нарушений сознания вплоть до комы. Видимые симптомы – лимфоаденопатия, макулопапулезная сыпь, увеличение селезенки.

### Вторичные неврологические проявления:

К группе вторичных клинических проявлений относятся оппортунистические и неопластические заболевания нервной системы, развивающиеся в организме с иммунодефицитным статусом, вызванным дисрегуляцией защитных механизмов.

## **1. Цитомегаловирусная инфекция**

Цитомегаловирус, являясь для организма здорового человека условно-патогенным, реактивируется при заражении человека ВИЧ. Он поражает перивентрикулярное белое вещество с развитием воспалительных очагов с некрозом и кровоизлияниями, сопровождается другими инфекциями – пневмонии, колиты, ретиниты.

Цитомегаловирусная инфекция может быть причиной острого или подострого энцефалита (менингоэнцефалита), проявляющегося спутанностью сознания, эпилептическими припадками, иногда галлюцинациями и психозом, нарастающими в течение нескольких недель, вплоть до сопора и комы. Возможны как мультифокальное поражение, так и

поражение мозгового ствола, включая нистагм, а также краниальная невралгия. Возможно хроническое течение энцефалита, проявляющееся прогрессирующей деменцией. В этом случае клинически заболевание трудно дифференцировать с ВИЧ-энцефалопатией. КТ- и МРТ-картина часто остается нормальной, но нередко выявляются резкое расширение желудочков и диффузные изменения перивентрикулярного белого вещества, которые аналогичны нейровизуализационным находкам при ВИЧ-энцефалопатии. В то же время для цитомегаловирусной инфекции относительно специфичны изменения эндимы, прилегающей перивентрикулярной зоны и нижних отделов семиовального центра, которые гиподенсивны при КТ, а при МРТ - гипоинтенсивный (в T1-режиме) и гиперинтенсивны (в T2-режиме). Кроме того, в отличие от изменений при ВИЧ-энцефалопатии, они накапливают контраст.

Цитомегаловирусная инфекция вызывает и восходящий полирадикуломиелит, начинающийся с пояснично-крестцовой полирадикулопатии, к которой может присоединиться некротический миелит. Заболевание начинается остро с боли в спине, которая иррадирует в нижние конечности и перианальную область. Затем присоединяются нарушения чувствительности в области иннервации поясничных и крестцовых корешков, задержка мочеиспускания, быстро нарастающий нижний вялый парапарез. Дифференциальный диагноз проводят с грыжей диска, нейросифилисом, туберкулезным спондилитом, лимфомой. У больных нередко выявляется гипонатриемия, вызванная поражением надпочечников. Цитомегаловирусная инфекция может также вызывать болезненную полиневропатию или множественную мононевропатию, неврит зрительного нерва (II), ретинит, пневмонию, гепатит, гастроэнтерит. ЦСЖ при цитомегаловирусной инфекции может быть нормальной, но нередко в ней выявляются нейтрофильный плеоцитоз, повышение содержания белка при нормальной или сниженной концентрации глюкозы. Диагноз подтверждается серологическим исследованием и ПЦР. Лечение цитомегаловирусной инфекции проводят Ацикловиром, Ганцикловиром и/или Фоскарнетом.

## **2. Герпетическая инфекция**

Вирус опоясывающего герпеса может быть причиной радикулопатии (особенно на грудном уровне), энцефалита (иногда сопровождающегося васкулитом), миелита, неврита зрительного нерва (II), невралгии лицевого нерва (VII), некроза сетчатки. Вирус простого герпеса может вызывать энцефалит, реже – миелит (менингоррадикулит), неврит зрительного нерва (II) и двустороннюю невралгию лицевого нерва (VII). Диагноз подтверждается с помощью ПЦР или серологически. Лечение проводят Ацикловиром или Видарабином.

### **3. Криптококковый менингит**

Криптококковый менингит вызывается *Cryptococcus neoformans* и представляет собой серозное воспаление мозговых оболочек с точечными кровоизлияниями. Менингит часто сочетается с криптококковой пневмонией, поражением кожи, слизистых оболочек носоглотки и мочевыводящих путей.

Криптококковый менингит обычно возникает на фоне выраженного иммунодефицита. Заболевание начинается остро или подостро, с головной боли, лихорадки, тошноты, реже светобоязни, спутанности или угнетения сознания. Эпилептические припадки, а также очаговые нарушения (поражение черепных нервов, гемипарез, атаксия) отмечаются редко. В начальной стадии менингеальные симптомы часто отсутствуют. У больных отмечаются сопутствующие соматические проявления (пневмония, мочевиная инфекция, реже поражения кожи). В ЦСЖ выявляются лимфоцитарный плеоцитоз, увеличение содержания белка и снижение содержания глюкозы, но не менее чем у половины больных эти показатели остаются нормальными. При КТ можно выявить гидроцефалию. При МРТ нередко выявляются расширение периваскулярных пространств и криптококкомы - гиперинтенсивные (в T2-режиме) очаги, обычно в области базальных ядер, таламуса, среднего мозга, мозжечка (особенно в зоне зубчатого ядра) и не накапливающие контраст. При исследовании ЦЖС окрашивание тушью дает положительные результаты у 75% больных, более точные данные приносят посев и выявление криптококковых антигенов в сыворотке и ЦСЖ. Лечение проводят Амфотерицином в (0,25 мг/кг в сутки внутривенно в течение 2 нед.), затем Дифлюканом (400 мг/сут внутрь в течение 8-10 нед.). В связи с опасностью рецидивов проводят длительную поддерживающую терапию Дифлюканом (200 мг/сут.).

### **4. Церебральный токсоплазмоз**

Токсоплазмоз – паразитарное заболевание, характеризующееся формированием гранулем, вмещающих возбудителя – *Toxoplasma gondii*, в головном мозге, мозговых оболочках и эпендиме желудочков.

Токсоплазменный энцефалит самая частая причина остро или подостро развивающейся очаговой неврологической симптоматики (гемипарез, афазия, гемианопсия, экстрапирамидные нарушения) у больных СПИДом. Выявляется у 20-30% больных СПИДом. Очаговые симптомы часто возникают на фоне головной боли, лихорадки, спутанности или угнетения сознания. Менингеальные симптомы нехарактерны и обычно указывают на иную патологию (например, криптококковый менингит). В трети случаев отмечаются эпилептические припадки. Симптоматика обычно нарастает на протяжении нескольких недель или месяцев.

При КТ и МРТ выявляются одиночные или (чаще) множественные очаги. Более мелкие очаги обычно имеют гомогенную структуру, более крупные очаги часто гетерогенны за счет центрального некроза. В большинстве случаев очаги расположены поверхностно, преимущественно в лобно-теменной области, реже в глубинных отделах, они оказывают масс-эффект и могут накапливать контраст по периферии в виде тонкого ободка. При исследовании ЦСЖ может не быть изменений, но чаще обнаруживают умеренный лимфоцитарный плеоцитоз (ниже 100 клеток в 1 мкл), повышенное содержание белка, низкое содержание глюкозы. Цитоз, превышающий 100 клеток в 1 мкл, обычно свидетельствует в пользу иной патологии. Диагностика затруднена тем обстоятельством, что в части случаев серологические реакции отрицательны. Поэтому отрицательная реакция не исключает диагноз.

Лечение Дарапримом и Сульфадиазином дает положительную реакцию в 90% случаев, но при прекращении лечения возможны рецидивы. В связи с высокой эффективностью лечения подобное лечение следует провести во всех случаях острого или подострого энцефалита, когда диагноз токсоплазмоза нельзя исключить. Эффект обычно проявляется в течение 2-3 нед. и может быть подтвержден клинически и с помощью нейровизуализации. Уменьшение числа и размеров очагов, прекращение контрастирования, выявляемые при КТ и МРТ на фоне специфического лечения – важный диагностический критерий токсоплазмоза. Использование кортикостероидов в этой ситуации может затруднить оценку пробной терапии и не должно применяться, если к этому не понуждает быстро нарастающая внутричерепная гипертензия. Лечение проводят с помощью комбинации Дараприма (150 мг/сут. внутрь, затем 50-75 мг/сут. внутрь) и Сульфадиазина (4-6 г/сут. внутрь в 4 приема). Вместо Сульфадиазина можно использовать Клиндамицин. Для предупреждения угнетения функции костного мозга одновременно назначают Фолиевую кислоту (5 мг/сут.). Высокий риск рецидива вынуждает проводить вторичную профилактику токсоплазменной инфекции.

## **5. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия**

ПМЛ – основная причина очаговых поражений головного мозга без масс-эффекта, выявляющаяся у 5% больных со СПИДом. ПМЛ обычно развивается на фоне выраженной иммуносупрессии, но у части больных она бывает начальным проявлением СПИДа. ПМЛ возможна и при иммуносупрессивных состояниях иной природы, но СПИД в настоящее время является ее доминирующей причиной. Заболевание вызывается JC-вирусом и характеризуется подострым или постепенным развитием сначала фокальных, а затем мультифокальных неврологических нарушений, которые отражают

поражение полушарий большого мозга, базальных ядер, мозжечка, мозгового ствола.

Патоморфологически при ПМЛ выявляются демиелинизация, гигантские астроциты с плеоморфными гиперхроматическими ядрами, измененные олигодендроциты с увеличенными ядрами и включениями в отсутствие воспалительных изменений.

Клинически ПМЛ обычно проявляется постепенно нарастающими парезами, когнитивными нарушениями, снижением зрения, нарушением ходьбы, атаксией, афазией, головной болью.

В ЦСЖ изменения отсутствуют или неспецифичны (умеренное повышение содержания белка). При КТ и МРТ выявляются одиночные или множественные, обычно асимметричные очаговые изменения глубоких отделов белого вещества с зубчатыми контурами, преимущественно локализующиеся в теменно-затылочной области, не оказывающие масс-эффекта и не накапливающие контраст. В последние годы для широко используют ПЦР. Летальный исход наступает в течение нескольких месяцев, но изредка отмечается более пролонгированное течение и даже спонтанно частичное восстановление.

В отличие от рассеянного склероза участки демиелинизации при ПМЛ почти не выявляются в субпиальных и субэпендимальных зонах. Воспалительные изменения в головном мозге отсутствуют.

Лечение симптоматическое. Есть данные о возможной АРВТ и некоторых других препаратов, но они нуждаются в уточнении.

## **6. Туберкулез**

В результате реактивации латентной инфекции, вызванной *Mycobacteria tuberculosis*, к ВИЧ-инфекции присоединяется туберкулезный менингит, абсцессы головного мозга с локализацией туберкулемы в больших полушариях. Инфекция может сопровождаться эпилептическими припадками и признаками внутричерепной гипертензии.

Туберкулез бывает причиной менингита, абсцесса или туберкулемы у больных СПИДом. Хотя ВИЧ-инфекция повышает вероятность заболевания туберкулезом, она не влияет на клинические проявления или реакцию на лечение. Диагностику проводят с помощью кожных проб, бактериологического исследования, ПЦР.



## **7. Листериязная инфекция**

Листериязная инфекция (*Listeria monocytogenes*) может быть причиной менингита или абсцесса мозга, преимущественно локализующегося в мозговом стволе. При менингите неясной этиологии в схему антибактериальной терапии следует включать препараты, воздействующие на листерий (аминогликозиды, бисептол).

## **8. Нейросифилис**

У больных СПИДом следует всегда исключать нейросифилис. Клинические проявления нейросифилиса относительно редки, хотя серологические пробы на сифилис положительны более чем у половины ВИЧ-инфицированных. Доминируют проявления менингита и менингovasкулярного сифилиса (острые нарушения мозгового кровообращения, нарушение зрения, поражения черепных нервов, реже - миелит), описаны и проявления позднего нейросифилиса – спинная сухотка, прогрессивный паралич, церебральные гуммы. Латентный период развития менингovasкулярного сифилиса сокращен. Описаны такие редкие проявления сифилитической инфекции, как двустороннее поражение зрительных (II), преддверно-улитковых

(VIII) нервов, паралич Белла, полирадикулопатия.

В ЦСЖ обычно выявляются лимфоцитарный плеоцитоз, повышенное содержание белка и низкое содержание глюкозы. Серологические пробы положительны как в сыворотке, так и в ЦСЖ, но возможны ложноотрицательные результаты.

Лечение проводят высокими дозами пенициллина. Возможны рецидивы заболевания, поэтому рекомендуют повторные исследования ЦСЖ каждые 6 мес. в течение 2 лет.

## **9. Неопластические заболевания**

Специфической для ВИЧ-инфекции является первичная лимфома ЦНС – периваскулярно расположенная опухоль из измененных, сопровождается повышенным внутричерепным давлением и протекает весьма злокачественно. Реже встречается лимфома Беркитта с поражением мозговых оболочек и развитием карциноматозного менингита и невропатии черепных нервов. Также за редким случаем – диссеминация саркомы Капоши в эндотелий мозговых сосудов может приводить к развитию внутримозговых кровоизлияний

## ДИАГНОСТИКА

### **Иммунологические критерии ВИЧ-инфекции:**

1. Снижение количества лимфоцитов, особенно CD4
2. Увеличение количества клеток CD8
3. Инверсия соотношения CD4/CD8 (снижение до значений менее 1)
4. Нарастание количества иммуноглобулинов, преимущественно за счет IgG
5. Проявления цитопенического синдрома, в частности, анемии, лейкопении, тромбоцитопении

Для уточнения диагноза используется иммуноблоттинг, однако в инкубационном периоде заболевания АТ еще нет, а в терминальной стадии их уже нет, вследствие истощения иммунной системы они перестают вырабатываться.

Для оценки вирусной нагрузки применяют молекулярно-генетические методы (вирусная нагрузка (ВН) - количество вируса в материале пациента, определяемое с помощью ПЦР и выраженное в количестве копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы).

### **Степень выраженности иммунодефицита относительно ВН:**

1. Отсутствие ИД или незначительный - CD4 более 500 клеток/мкл
2. Умеренный ИД - CD4 350-499 клеток/мкл
3. Выраженный ИД - CD4 200-349 клеток/мкл
4. Тяжелый ИД - CD4 менее 200 клеток/мкл или менее 15%  
Серологические методы - ИФА

## ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения используют антиретровирусные препараты (АРВП), которые нарушают этапы жизненного цикла ВИЧ и тем самым препятствуют его репликации.

**1.Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ)** блокируют процесс обратной транскрипции (синтез провирусной ДНК на матрице вирусной РНК), встраиваясь в синтезируемую цепочку ДНК и прекращая ее дальнейшую сборку (Абакавир, Зидовудин, Ламивудин, Тенофовир, Фосфазид)

**2.Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)** блокируют необходимый для осуществления обратной транскрипции вирусный фермент обратную транскриптазу (Эфавиренз, Невирапин)

**3.Ингибиторы протеазы (ИП)** блокируют процесс формирования полноценных белков ВИЧ и, в конечном итоге, сборку новых вирусов (Атазанавир, Дарунавир, Лопинавир/Ритонавир (Калетра), Саквинавир, Вирасепт)

**4.Ингибиторы слияния и ингибиторы хемокиновых рецепторов CCR5** воздействуют на рецепторы, используемые вирусом для проникновения ВИЧ в клетку хозяина

**5.Ингибиторы интегразы ВИЧ (ИИ)** блокируют процесс встраивания провирусной ДНК в ДНК человека, который осуществляется с помощью вирусного фермента – интегразы (Ралтегравир, Долутегравир)

Под схемами первого ряда понимают схемы, назначаемые пациентам, которые ранее не получали АРТ. Схема АРТ первого ряда включает 2 НИОТ (нуклеозидная основа) и третий препарат, которым может быть ННИОТ, ИИ или ИП, комбинированный с ритонавиром (усиленный ИП – ИП/r)

### **Предпочтительные схемы:**

Тенофовир (0.3\*1 р/сут) в сочетании с ламивудином (0.15\*2 р/сут или 0.3\*1 р/сут) плюс долутегравир (0.05\*1 р/сут)

Тенофовир (0.3\*1 р/сут) в сочетании с эмтрицитабином (0.2\*1 р/сут) плюс долутегравир (0.05\*1 р/сут)

### **Альтернативные схемы:**

Абакавир (0.3\*2 р/сут или 0.6\*1 р/сут) в сочетании с ламивудином (0.15\*2 р/сут или 0.3\*1 р/сут) плюс долутегравир (0.05\*1 р/сут)

Тенофовир (0.3\*1 р/сут) в сочетании с ламивудином (0.15\*2 р/сут или 0.3\*1 р/сут) плюс эфавиренз (0.6\*1 р/сут)

Вирусологическая эффективность – максимальное подавление вирусной репликации является основной целью АРТ, поэтому снижение количества РНК ВИЧ в плазме до неопределяемого уровня является ее важнейшей задачей и показателем вирусологической эффективности.

АРТ считается эффективной, если через 1 месяц ВН снижается в 10 и более раз, через 3 месяца терапии - ниже 400 копий/мл, а через 6 месяцев - менее 50 копий/мл.

### Лечение основных вторичных заболеваний:

1. Диссеминированный кандидоз – Кетоконазол (Низорал), Флуконазол (Дифлюкан).

2. Пневмоцистная пневмония - Сульфаметоксазол/Триметоприм (Бисептол, Ко-тримоксазол).

3. Герпетические инфекции – Ацикловир, Ганцикловир, Фоскарнет.

4. Опухоли – Химиотерапия, Лучевая терапия, Оперативное лечение.

**NB!** Официально подтверждено два случая излечения от ВИЧ-инфекции – оба с помощью пересадки костного мозга. Речь идет о берлинском пациенте Тимоти Рэе Брауне и лондонском пациенте Адаме Кастильехо, которым помогла пересадка костного мозга. Также был третий больной, которого вылечили с помощью медикаментозной терапии, однако его состояние пока изучают.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве случаев пациенты с неврологическими нарушениями на фоне ВИЧ-инфекции поступают к неврологу с запущенными состояниями – полинейропатия, дисциркуляторная энцефалопатия, синдром рассеянного энцефаломиелита и т.д., только после чего им ставится диагноз ВИЧ-инфекция. Это происходит ввиду сокращения проведения предварительных и периодических медицинских осмотров или объявления их некоторыми организациями необязательными.

Учитывая, что в настоящее время с ВИЧ-инфицированными пациентами может работать врач практически любой специальности, а также частым поражением ВИЧ не только иммунной системы должна быть четкая преемственность в изучении ВИЧ-инфекции в образовательном процессе. Студенты при прохождении каждой новой дисциплины не просто повторяют уже пройденный материал, но и знакомятся с новыми аспектами ВИЧ-инфекции – таким образом формируется принцип преемственности при изучении ВИЧ, что, несомненно, станет фундаментом для модернизации и развития системы здравоохранения Российской Федерации.

В связи с широким распространением ВИЧ в массах должно проводиться санитарно-эпидемиологическое просвещение населения, периодические внеамбулаторные тестирования в рамках профилактических программ. В частности, задача врача поставить диагноз нейроВИЧ и взять под контроль такого больного как можно раньше, ведь зачастую его проявления и становятся для человека фатальными.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Болезни нервной системы: Руководство для врачей, т.1, под редакцией проф. Н.Н.Яхно, 6е изд, 2022г., стр.407-422;

2.Щиголева Е.В. Научная статья из журнала Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области №4 (19) 2017г стр.80-84: ВИЧ-ассоциированные поражения нервной системы в патогенезе нейроСПИДа;

3. Хорева М.А.1, Афанасьева А.И.2, Ельчанинова Е.Ю.3, Сорокина Е.А.4 Международный научно-исследовательский журнал ▪ № 1 (67) ▪ Часть 2 ▪ Январь стр 65-68 НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ МАСКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

4.Иванова М.Ф. Научная статья из Международного неврологического журнала №8 (86) 2016г. стр.53-62: Ранняя диагностика ВИЧ-ассоциированных неврологических нарушений как актуальная проблема в практике невролога.