

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs03.03.200

УДК 616-009 : [616.98 : 578.828 ВІЛ

Евстигнеев И. В.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», Днепр, Украина

yevstigneevi@gmail.com

Цель обзора – проведение дифференциальной диагностики заболеваний центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов, оценка методов лабораторного подтверждения этиологической роли возбудителей воспаления мозговых оболочек, энцефалитов, заболеваний с симптомами объемного поражения центральной нервной системы, люмбальной пункции, иммуноферментного и иммунохроматографического анализов. Отмечено, что чем больше степень иммунных нарушений, тем большее количество оппортунистических инфекций может поражать центральную нервную систему у ВИЧ-инфицированных пациентов. При количестве Т-хелперов больше 200 клеток в 1 мкл сначала исключают как причину головной боли синусит, головную боль напряжения, мигрень, опухоли центральной нервной системы и метастазы, менингит. При количестве Т-хелперов меньше 200 клеток в 1 мкл повышается риск развития оппортунистических инфекций. Заболевания с поражением центральной нервной системы распределяются на 2 группы: 1) с клиническими проявлениями менингита и энцефалита (криптококковый и туберкулезный менингиты, ВИЧ-дементный синдром, цитомегаловирусный вентрикулоэнцефалит, нейросифилис); 2) с симптомами объемного образования центральной нервной системы (первичная лимфома, токсоплазмоз, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия).

Заключение. Необходима оптимизация методов диагностики при тестировании на ВИЧ, сокращение числа случаев диагностики заболевания на поздних стадиях путем расширения доступа к обследованию, консультированию, повышению уровня обращаемости, особенно ключевых групп высо-

кого риска. ВИЧ-инфекция является важным фактором активации латентного туберкулеза. Для ВИЧ-инфицированных риск развития туберкулеза составляет 5-10% в год. Наряду с ранней диагностикой ВИЧ-инфекции, актуальной является адекватная диагностика заболеваний нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические заболевания, центральная нервная система, дифференциальная диагностика.

Введение. ВИЧ-инфекция – одна из важнейших медицинских и социальных проблем XXI века [1, 2, 5, 9]. У большинства больных диагноз впервые устанавливается после продолжительного течения болезни при наличии оппортунистических инфекций [12, 15]. Врачи, в том числе и первичного звена, знакомы с симптомокомплексами менингизма, мозжечковой атаксии, пирамидной недостаточности, судорожного синдрома, СПИД-дементного комплекса, менингита, энцефалита [10,17,19]. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции частыми являются реактивные невротические состояния и проявления астеновегетативного синдрома. На более поздних стадиях заболевания на первый план выходят поражения нервной системы, преимущественно обусловленные оппортунистическими инфекциями.

В результате у ВИЧ-инфицированных возникают различные неврологические проявления: 1) стойкие изменения поведения (продолжающиеся более 1 месяца); 2) хронические или рецидивирующие головные боли; 3) затруднения при ходьбе; 4) ухудшение зрения; 5) ощущение жжения в стопах. Стойкое изменение поведения чаще является результатом деменции, связанной с ВИЧ-

энцефалопатией или прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией (ПМЛ). Также при возникновении деменции необходимо исключить сифилис, менингит криптококкового или туберкулезного генеза.

Затруднения при ходьбе могут быть обусловлены спинальной миелопатией при ВИЧ-инфекции, туберкулезным поражением позвоночника. Могут наблюдаться клинические проявления спастического парапареза. Ощущения жжения в стопах при ВИЧ-инфекции чаще связано с развитием периферической нейропатии. Также отмечаются мышечная слабость и атрофия в дистальных отделах нижних конечностей. Ухудшение зрения чаще возникает при цитомегаловирусной инфекции. Диагностируется ретинит с периваскулярными геморрагиями и экссудацией.

Важным симптомом, требующим дифференциальной диагностики с многими заболеваниями является стойкая головная боль. При отсутствии очаговых симптомов головная боль может свидетельствовать о наличии множественного мелкоочагового паренхиматозного поражения головного мозга [10,14]. При отсутствии таких поражений головная боль чаще обусловлена вовлечением в инфекционный процесс оболочек головного мозга. При отсутствии выраженной иммуносупрессии с количеством CD4-лимфоцитов более 200 клеток в 1 мкл дифференциальная диагностика упорной (хронической или рецидивирующей) головной боли, как основного симптома при ВИЧ-инфекции, включает те же заболевания, что и у неинфицированных ВИЧ. При наличии острой головной боли исключаются: 1) травма; 2) цереброваскулярные заболевания (субарахноидальное кровоизлияние, тромбоз кавернозного синуса, височный артериит); 3) злокачественная гипертензия; 4) инфекции (менингит, синусит); 5) острая закрытоугольная глаукома; 6) внутричерепные объемные образования (субдуральная гематома).

При хронической или рецидивирующей головной боли у ВИЧ-инфицированных и количестве лимфоцитов CD4 более 200 клеток в 1 мкл [3,22] чаще исключаются: 1) головная боль напряжения; 2) мигрень; 3) повышение внутричерепного давления (опухоль, гидроцефалия, абсцесс мозга); 4) остеохондроз шейного отдела позвоночника; 5) боль, связанная с приемом препаратов или их отменой. Клиническая картина менингита складывается из триады симптомов: головной боли, повышения температуры и ригидности затылочных мышц. При количестве CD4 более 200 клеток в 1 мкл возбудители менингита у ВИЧ-инфицированных такие же как у неинфицированных ВИЧ. Наиболее частый возбудитель бактериального менин-

гита – *Streptococcus pneumoniae*, распространяющийся из других очагов инфекции (отит, синусит и т.п.). *Neisseria meningitidis* – второй по частоте возбудитель бактериального менингита. Значительно реже бактериальный менингит вызывается *Listeria monocytogenes* и *Haemophilus influenzae*. Наиболее частыми возбудителями вирусного менингита являются энтеровирусы (из группы *ECHO* и *Коксаки*). Герпесвирусы – основная причина возникновения энцефалитов.

При остром начале (менее 3 дней), менингеальных симптомах, лихорадке исключаются бактериальный менингит и герпетический энцефалит. После МРТ головы проводят люмбальную пункцию (ЛП) с определением в спинномозговой жидкости (СМЖ) криптококкового антигена, окраску по Граму, микологическое и бактериологическое исследование, посев на среды для кислотоустойчивых бактерий. Проводятся реакции иммунофлюоресценции-абсорбции (FTA – ABS) и преципитации плазмы с кардиолипидным антигеном (VDRL) для исключения нейросифилиса.

При наличии объемного образования в ЦНС после проведения МРТ (чувствительнее КТ в выявлении объемных образований мозга) и количестве лимфоцитов CD4 более 500 клеток в 1 мкл исключаются первичная опухоль головного мозга, метастатическое поражение, абсцесс. При отсутствии объемного образования в ЦНС и количестве CD4 менее 200 клеток в 1 мкл при ВИЧ-инфекции исключаются заболевания, вызванные оппортунистическими инфекциями, и другие состояния, протекающие с симптомами менингоэнцефалита: 1) криптококковый менингит; 2) туберкулезный менингит; 3) ВИЧ-дементный синдром (ВИЧ-энцефалопатия); 4) цитомегаловирусный энцефалит [8,13].

Если по данным МРТ или КТ в ЦНС определяется объемное образование и количество CD4 менее 200 клеток в 1 мкл, исключаются оппортунистические инфекции, приводящие к развитию объемных образований в ЦНС. После ЛП в СМЖ методом ПЦР определяют ДНК *Toxoplasma gondii*, ДНК *Epstein-Barr virus (EBV)*, ДНК *вируса JC*, соответственно приводящих к развитию токсоплазмоза, первичной лимфомы ЦНС и ПМЛ.

Заболевания с поражением ЦНС у ВИЧ-инфицированных, проявляющиеся симптомами менингоэнцефалита:

- 1) криптококковый менингит;
- 2) туберкулезный менингит;
- 3) цитомегаловирусный энцефалит;
- 4) ВИЧ-дементный синдром;
- 5) нейросифилис.

Криптококковый менингит часто встречается у ВИЧ-инфицированных среди заболеваний,

проявляющимися симптомами менингита. Заражение *Cryptococcus neoformans* происходит аэрогенным путем с последующим развитием легочного криптококкоза, который часто имеет стертое течение. Возбудитель распространяется гематогенным путем с поражением внутренних органов и ЦНС. При снижении количества CD4-лимфоцитов менее 100 в 1 мкл создаются благоприятные условия для диссеминации *Cryptococcus neoformans*. Криптококковый менингит протекает вяло, имеет подострое течение, воспалительный процесс выражен незначительно. Неврологическая симптоматика может быть минимальной. Головная боль и лихорадка чаще являются основными жалобами на протяжении 3–5 недель, у некоторых больных при менее выраженной симптоматике эти жалобы могут сохраняться до 16 недель. Светобоязнь, ригидность шейных мышц, очаговая неврологическая симптоматика наблюдается редко. На первом этапе диагностики проводят определение криптококкового антигена в сыворотке крови. Независимо от результатов этого анализа на втором этапе проводят ЛП с исследованием СМЖ. Необходимо прицельно искать в ликворе либо *Cryptococcus neoformans*, либо его антиген. При наличии криптококкового антигена в сыворотке крови необходимо подтвердить криптококковый менингит, используя один из специальных методов определения этого оппортунистического возбудителя в СМЖ. Чаще используются следующие: 1) обнаружение криптококкового антигена методом ИФА; 2) окрашивание СМЖ индийской тушью для выявления *C. neoformans*; 3) ПЦР для определения ДНК *C. neoformans*; 4) посев на грибковые среды.

Туберкулез нервной системы и мозговых оболочек также частая причина поражения ЦНС при СПИДе без симптомов объемного образования. При *базальном туберкулезном менингите* поражаются базальные отделы мозга, это довольно частая форма поражения. Наблюдаются симптомы поражения черепномозговых нервов и менингеальные симптомы. Клинические проявления очагового поражения при *менингоэнцефалите* преобладают над менингеальным синдромом. Воспалительный процесс с основания мозга распространяется на мозговые оболочки и спинной мозг. В клинической картине туберкулезного менингоэнцефалита выделяют 4 синдрома: *общееинфекционный; симптомы повреждения черепномозговых нервов и спинномозговых корешков; менингеальный; изменений СМЖ.*

Общеинфекционный синдром сопровождается интоксикацией и повышением температуры от субфебрильной и выше. Менингеальный синдром возникает подостро или имеет острое течение [16, 20,

25, 31]. Больных беспокоят головная боль, тошнота, светобоязнь, определяется ригидность шейных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского. Симптомы повреждения спинномозговых нервов и спинномозговых корешков чаще появляются при поражении III, VI, VII, IX, X, XII пар черепномозговых нервов. Воспалительный процесс также поражает задний отдел сосудистой оболочки и сетчатку глаза (хориоретинит), возникает неврит зрительного нерва. При туберкулезном менингите в СМЖ наблюдается белково-клеточная диссоциация (высокое содержание белка и невысокий цитоз), что свидетельствует о нарушении циркуляции СМЖ. Содержание белка составляет 1–2 г/л и выше, наблюдается плеоцитоз – количество клеток в ликворе повышено за счет Т-лимфоцитов, составляя в среднем 100–300 клеток в 1 мм³. Кислотоустойчивые микобактерии обнаруживаются при бактериоскопии СМЖ редко. Для повышения эффективности диагностики проводят исследования нескольких образцов СМЖ, полученных с интервалом в несколько дней, а также исследуется осадок, полученный при центрифугировании 10 мл СМЖ. Эффективным методом диагностики является ПЦР для определения ДНК *M. tuberculosis* в СМЖ [23,24].

ЛП опасна, если у больного имеется очаговая неврологическая симптоматика, а также отек диска зрительного нерва (повышение внутричерепного давления). В подобной ситуации рекомендовано провести КТ головного мозга. При отсутствии возможности провести КТ, безопаснее для больного начать пробное лечение противотуберкулезными препаратами, а не подвергать его риску осложненной ЛП [4, 11, 18, 27]. ЛП имеет важное значение при дифференциальной диагностике гнойного и туберкулезного менингита. Всегда необходимо исключить криптококковый менингит при микроскопии СМЖ (окраска индийской тушью).

При проведении МРТ и КТ рентгенологические признаки менингита часто не определяются, диагноз ставится на основании клинико-лабораторных данных. В тяжелых случаях туберкулезного менингита выявляется усиление сигнала мозговых оболочек в результате их утолщения с распространением в щель между полушариями. Самое частое проявление при туберкулезе – менингит с локализацией в базиллярных цистернах. Как результат гематогенной диссеминации туберкулеза в любом месте паренхимы головного мозга могут определяться множественные паренхиматозные абсцессы (гранулемы с творожистым некрозом). При остром течении абсцессы визуализируются как узловые или кольцевидно усиленные образования. При более длительном течении туберкулеза в ЦНС

может наблюдаться обызвествление абсцессов. При наличии множественных мелких усиленных паренхиматозных узелков дифференциация проводится между:

- диссеминированным инфекционным процессом (туберкулез, криптококкоз);
- первичной лимфомой ЦНС;
- воспалительными заболеваниями (саркоидоз, рассеянный множественный склероз).

Цитомегаловирусный энцефалит у ВИЧ-инфицированных наблюдается редко. *Cytomegalovirus (CMV)* при СПИДе поражает ЦНС у 1-1,9% больных, значительно реже, чем желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и сетчатку. CMV после латентной фазы при выраженной иммуносупрессии с количеством CD4-лимфоцитов менее 50 клеток в 1 мкл реактивируется [26]. У большинства больных одновременно поражаются легкие, ЖКТ и сетчатка [8]. Ретинит, приводя к резкому ухудшению зрения, часто предшествует поражению ЦНС. При развитии энцефалита больных беспокоит головная боль, на протяжении 3-4 недель возникает подострая деменция. Больные замкнуты, апатичны, сонливы. Часто наблюдается спутанность сознания, у каждого второго – очаговая неврологическая симптоматика [30]. CMV – основная причина венрикулита у ВИЧ-инфицированных пациентов. На МР-сканограммах наблюдаются аномальное усиление сигнала от выстилки желудочков и высокий сигнал вокруг периферии желудочков. При проведении МРТ и КТ изменения, характерные для CMV-энцефалита, могут отсутствовать. У части больных на МР-сканограммах определяются симметричные обызвествления перивентрикулярной ткани, расширение желудочков, атрофия мозговой ткани.

Важной особенностью CMV-энцефалита является быстрое развитие подострой деменции (3–4 недели), в то время как при ВИЧ-энцефалопатии деменция чаще возникает через 17–18 недель. Очаговые неврологические симптомы, нарушение психического статуса больше выражены и чаще наблюдаются при CMV-энцефалите. Продолжительность жизни этих больных значительно короче, чем при ВИЧ-энцефалопатии. Основным методом в диагностике CMV-энцефалита – выявление ДНК CMV с помощью ПЦР в СМЖ. Вирусологическим методом подтвердить наличие CMV в СМЖ удается значительно реже.

ВИЧ-дементный синдром (ВИЧ-энцефалопатия) диагностируется методом исключения при проведении дифференциальной диагностики с заболеваниями, проявляющимися симптомами менингоэнцефалита или объемного образования. Возникает у больных СПИДом с количеством CD4-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл. Клиническими осо-

бенностями является медленное прогрессирование деменции, атаксия, тремор. В результате поражения подкорковых структур возникают психомоторные и поведенческие нарушения. Ухудшение памяти отмечается у большинства больных, реже определяется нарушение походки, поведения. К ранним проявлениям СПИД-деменции относят:

- 1) изменение познавательной способности, снижение памяти, концентрации внимания, психомоторная заторможенность;
- 2) шаткость походки, изменение почерка, тремор, слабость в ногах, нарушение координации;
- 3) апатия, депрессия, замкнутость, агрессивность.

К поздним проявлениям СПИД-деменции относятся выраженные когнитивные нарушения до уровня деменции, расторможенность, психомоторное возбуждение, дезориентация, психозы.

МРТ, КТ, лабораторные исследования проводятся с целью исключения оппортунистических инфекций. МРТ выявляет в белом веществе очаги обызвествления и атрофии. Ствол головного мозга, *corona radiata*, ножки мозга образуют плохо определяемые симметричные области патологически высокого сигнала на T2-взвешенных изображениях. Для ВИЧ-энцефалопатии типичными считаются симметричное диффузное поражение с плохо определяемыми границами.

Нейросифилис у ВИЧ-инфицированных возникает редко (менее 1%). При наличии ВИЧ-инфекции необходимо исключить сифилис, учитывая возможное их сочетание. Поздний (третичный) сифилис характеризуется образованием в пораженных органах гранулем с казеозным распадом (гумм), при ВИЧ-инфекции их образование происходит значительно быстрее (в течение нескольких месяцев). Нейросифилис может иметь латентное течение или проявляться клиническими симптомами. Образование гумм в ЦНС приводит к появлению очаговой неврологической симптоматики.

Клинические проявления нейросифилиса также определяются наличием сифилитического менингита и поражением сосудов (менинговаскулярный сифилис). Содержание CD4-лимфоцитов в крови при нейросифилисе у ВИЧ-инфицированных может колебаться в широком диапазоне от нормативных значений до 30 клеток в 1 мкл, хотя у большинства пациентов в среднем снижено до 200-220 в 1 мкл. На первом этапе диагностики сифилиса, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, выполняют RPR (Rapid Plasma Reagin) – реакцию преципитации плазмы с кардиолипиновым антигеном (реакция Вассермана), высокочувствительную, однако низкоспецифическую. На втором этапе необходимо подтверждение с использованием реакции

иммунофлюоресценции-абсорбции (FTA – ABS). При сочетании ВИЧ-инфекции и сифилиса выполняется ЛП с лабораторным исследованием СМЖ.

Заболевания, протекающие с симптомами объемного образования в ЦНС:

- 1) токсоплазмоз;
- 2) первичная лимфома ЦНС;
- 3) прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ГМЛ).

Церебральный токсоплазмоз выявляется на поздней стадии ВИЧ-инфекции и наличии выраженной иммуносупрессии с количеством CD4- лимфоцитов менее 100 в 1 мкл. Токсоплазмоз наряду с туберкулезом, криптококкозом в течение последних лет входит в число ведущих оппортунистических заболеваний у больных СПИДом с поражением ЦНС [4, 9, 12]. Раннее выявление церебрального токсоплазмоза представляет трудности при отсутствии патогномичных клинических признаков. Часто заболевание начинается постепенно с преобладанием интоксикационного синдрома [7, 29]. На протяжении от 1 недели до 5 месяцев (чаще в течение 1–2 месяцев) больных беспокоит выраженная общая слабость, снижение памяти, может повышаться температура до 38⁰–40⁰С. Отмечаются слабость в конечностях, адинамия, очаговая неврологическая симптоматика, гемипарезы, головная боль, сонливость. Возникают нарушения в психическом статусе: отсутствие критики к своему состоянию, дезориентация в месте и времени, слуховые и зрительные галлюцинации.

При развитии церебрального токсоплазмоза кроме нарушения сознания, высокой температуры, головной боли, характерно быстрое развитие очаговых поражений ЦНС [6, 28]. Церебральный токсоплазмоз дифференцируют с мультифокальной лейкоэнцефалопатией, течение которой сначала соответствует синдрому вялотекущего, быстро прогрессирующего энцефалита. В первой стадии преобладают гиперкинезы и изменения личности, а позже нарастают симптомы паркинсонизма, далее прогрессируют тетрапарезы, экстрапирамидные двигательные нарушения. При МРТ головного мозга при токсоплазмозе определяются одиночные или множественные очаги округлой формы с кольцевидной тенью по контуру (зона отека). Характерно контрастное усиление более четкое, в виде кольца, при токсоплазмозе и более диффузное при лимфоме. Чаще они локализуются в базальных ядрах, на границе белого и серого вещества мозга, таламусе. При использовании КТ с контрастированием контраст накапливается на периферии очагов. Одиночные или множественные очаги с кольцевидной тенью могут определяться одновременно с отеком мозга и смещением приле-

жащих структур. Множественные кольцевидно усиленные и узловатые поражения характерны для токсоплазмоза. Однако подобное поражение имеет неспецифический характер и требует исключения абсцессов, первичной лимфомы мозга, метастазов. При наличии одиночного очага токсоплазмоз необходимо дифференцировать с первичной лимфомой ЦНС (может быть и несколько очагов). При недоступности проведения МРТ назначается КТ с использованием ²⁰¹Tl. При первичной лимфоме ЦНС изотоп быстро накапливается в тканях опухоли, определяется его повышенная активность в очаге. При токсоплазмозе накопление ²⁰¹Tl в очагах поражения слабое.

Лабораторные методы подтверждения токсоплазмоза включают проведение ИФА и реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) для определения титра антител класса IgG к *T. gondii* в сыворотке крови. Диагностическими титрами при церебральном токсоплазмозе считаются высокие и средние. Определение специфических антител класса IgM и класса IgG в низких титрах в крови не имеет диагностического значения из-за низкой чувствительности. Определение ДНК *T. gondii* в СМЖ методом ПЦР при высокой специфичности имеет невысокую чувствительность. Выявление антител класса IgM и IgG в крови в низких титрах – констатация инфицированности *T. gondii*, а не токсоплазмоза как оппортунистического заболевания. Таким образом, диагностически значимыми для церебрального токсоплазмоза являются высокие и средние титры в крови антител класса IgG в ИФА и РНИФ. Обнаружение ДНК *T. gondii* и специфических антител классов IgM и IgG в СМЖ также подтверждают диагноз, однако при высокой специфичности эти методы имеют низкую чувствительность [12].

Первичная лимфома ЦНС возникает у ВИЧ-инфицированных при выраженной иммуносупрессии со снижением в крови количества CD4-лимфоцитов менее 50 клеток в 1 мкл. Головной мозг поражается с или без вовлечения мягкой и паутинной мозговых оболочек. Опухоль не является проявлением системной лимфомы, возникает из ткани головного мозга и не выходит за его пределы. В клетках лимфомы всегда определяется *Epstein Barr virus (EBV)*. Заболевание манифестирует упорной головной болью, психическими расстройствами, очаговой неврологической симптоматикой, параличами черепномозговых нервов, реже возникают судороги. При сборе анамнеза и физикальном обследовании следует обратить внимание на снижение массы тела более 10%, лихорадку неясного генеза более 38⁰С, повышенную потливость.

При МРТ или КТ определяются одиночные или множественные очаги с неровным накоплением контраста. Эти методы исследования не всегда дают возможность отличить очаги поражения при первичной лимфоме ЦНС и токсоплазмозе. Реже трудности возникают при дифференциации с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией [21]. При эмиссионной томографии очаги первичной лимфомы быстро накапливают изотоп и длительно его удерживают. Некротические очаги при токсоплазмозе фиксируют изотоп незначительно. Выявление ДНК *EBV* в СМЖ методом ПЦР является лабораторным критерием, подтверждающим наличие *EBV*-инфекции, ассоциированной с первичной лимфомой ЦНС.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) вызывается вирусом *JC*, относящимся к полиомавирусам, к семейству паповавирусов, тропен к олигодендроцитам. Чаще заболевание возникает при выраженной иммуносупрессии со снижением количества CD4-лимфоцитов до 100 и менее клеток в 1 мкл, однако, у некоторых ВИЧ-инфицированных уровень CD4-лимфоцитов может превышать 200 клеток в 1 мкл. ПМЛ возникает менее чем у 5% больных СПИДом. У неинфицированных ВИЧ *JC*-инфекция протекает бессимптомно, вирус попадает в ретикулоэндотелиальную систему, находясь в латентном состоянии. Происходит интеграция вирусной ДНК в клеточный геном с экспрессией только «ранних» генов вируса. Значительная часть этих клеток подвергается неопластической трансформации, этот процесс ускоряется при иммуносупрессии, вызванной ВИЧ.

Кроме головной боли при ПМЛ наблюдаются психические расстройства, очаговая неврологическая симптоматика, парез нижних конечностей, нарушение походки. Также у больных могут быть расстройство зрения и речи, судороги. При МРТ отмечаются множественные или одиночные очаги в белом веществе без смещения и отека прилежащих структур. Чаще процесс многоочаговый, преимущественное поражение белого вещества обусловлено тропностью *JC*-вируса к олигодендроцитам. У большинства больных очаги поражения ассиметричны и не контрастируются. Чаще поражается подкорковое белое вещество. При ПМЛ, в отличие от ВИЧ-энцефалопатии, очаги множественные, ассиметричные с четкими границами. На МР-сканограммах в ряде случаев изменения при ПМЛ, первичной лимфоме ЦНС, и токсоплазмозе могут иметь некоторое сходство. Для ПМЛ характерны четкие очаги поражения, граница между белым и серым веществом фестончатая. На КТ очаги ПМЛ в белом веществе сниженной плотности.

Около 80-85% населения инфицировано *JC*-вирусом, в крови к нему определяется низкий титр антител. О диагностической значимости определения антител класса IgG к *JC* в высоких и средних титрах в сыворотке крови в доступной литературе сведений нет. Используется ПЦР для определения ДНК *JC*-вируса в СМЖ.

Из очаговых поражений нервной системы чаще всего наблюдаются церебральный токсоплазмоз, первичная лимфома центральной нервной системы, ПМЛ. Для всех трех заболеваний характерны симптомы поражения полушарий головного мозга. Следует выделить гемипарез, афазию, апраксию, гемианестезию. Для данных состояний не является характерным поражение ствола головного мозга и мозжечка.

Среди ВИЧ-инфицированных немало пациентов, у которых диагноз устанавливается в терминальной стадии СПИДа. Больные часто обращаются за медицинской помощью при развитии оппортунистических инфекций, поражающих и нервную систему, с тяжелым, атипичным течением. Врачи всех специальностей должны быть бдительными в отношении клинических проявлений вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции. Поражение ЦНС часто сопровождается малохарактерными проявлениями патологии внутренних органов, когда еще не диагностирована ВИЧ-инфекция. С «маскарадом» разнообразных клинических симптомов оппортунистических инфекций в клинике внутренних болезней наиболее часто сталкиваются терапевты. Часто эта патология сопровождается поражением ЦНС с основной жалобой больных – упорной головной болью.

Многоликие и разнообразные клинические проявления ВИЧ имеют общие особенности – упорное течение, нарастающую тяжесть, сочетание различных патологических состояний, устойчивость к терапии [7]. Необходимо помнить современные особенности семиотики ВИЧ-инфекции, требующие бдительности врачей различных специальностей:

- упорное течение, нарастающая тяжесть состояния, устойчивость к терапии заболеваний внутренних органов;
- признаки септического состояния без очага и неопределенность результатов бактериологического посева;
- поражение слизистых оболочек рта, пищевода, половых органов;
- типичное сочетание диареи, лимфаденопатии, лихорадки, потери массы тела;
- снижение количества Т-хелперов (CD4-лимфоцитов) ниже 500 клеток в 1 мкл;
- полисистемность поражения, сложность выделения основного заболевания.

Заключення. Таким образом, заканчивая обзор литературы, отметим следующее:

1. Необходима оптимизация методов диагностики при тестировании на ВИЧ, сокращение числа случаев ВИЧ-инфекции, выявленной на поздних стадиях, путем расширения доступа к обследованию, консультированию, повышения уровня обращаемости за этими услугами, особенно для ключевых групп высокого риска;
2. ВИЧ-инфекция является важным фактором активации латентной туберкулезной инфекции, для ВИЧ-инфицированных с коинфекцией риск развития активного туберкулезного процесса составляет 5-10% в год;
3. Наряду с вопросами раннего выявления и профилактики ВИЧ-инфекции, актуальной является адекватная диагностика заболеваний нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов и раннее начало лечения неврологических нарушений.

References

1. Alexandrina T. The strategy of overcoming HIV infection in Ukraine: a professional view of the problem: an interview with T Alexandrina / recorded O Ustinov. *Ukr honey. A magazine*. 2013; 6: 30-2. [Ukrainian]
2. Andreichin MA. The Problems of HIV Infection in Ukraine and the Participation of Doctors in the Common Practice of Family Medicine in its Decision. *Infectious Diseases*. 2014; 4 (78): 7-12. [Ukrainian]
3. Bobkova MR. Genetic diversity of the human immunodeficiency virus and antiretroviral therapy. *Ter archive*. 2016; 88 (11): 103-11. [Russian]
4. Filippova TP, Novitskaya ON, Bykov YuN. Clinical manifestations and diagnostics of tuberculosis of the central nervous system against the background of HIV infection. *Tuberculosis and diseases of the lungs*. 2012; 10: 4-7. [Russian]
5. Goydyk VS. Changes in the structure of morbidity of patients with HIV / AIDS in the context of the proliferation of high-level antiretroviral therapy. *Odessa honey Journ*. 2013; 3: 31-5. [Ukrainian]
6. Hrizhak IG. Algorithm for the diagnosis of toxoplasmosis in HIV-infected women of reproductive age and therapeutic tactics. *Prophylactic medicine*. 2012; 1: 27-30. [Ukrainian]
7. Hrizhak IG. Efficiency of treatment of cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients using human immunoglobulin. *Infectious diseases*. 2014; 1 (78): 30-4. [Ukrainian]
8. Human Immunodeficiency Virus (HIV) / Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Therapia. Ukrainian Medical Bulletin*. 2013; 12: 77-8. [Russian]
9. Kovalchuk AYU. Characteristics of the Socio-Demographic Situation and Socially Significant Diseases in Ukraine. *Ukr honey a magazine*. 2014; 1: 29-33. [Ukrainian]
10. Krysko MO. On the readiness of family doctors to provide medical services to HIV-infected and AIDS patients. *Visn social hygiene and org health care of Ukraine*. 2012; 1: 112-5. [Ukrainian]
11. Kryzhanovsky DG, Marchenko NA. Efficiency of anti-TB chemotherapy in combination with antiretroviral therapy in patients with co-infection TB / HIV. *Medical perspectives*. 2013; 18 (1): 15-8. [Ukrainian]
12. Marievsky VF, Doan SI. Determination of perspective directions of counteraction to HIV infection in the current epidemic situation. *Infectious diseases*. 2013; 4 (74): 17-22. [Ukrainian]
13. Mavrov GI. Mechanisms of transmission of human immunodeficiency virus by sexual means: the concept of prevention. *Dermatology and venereology*. 2016; 3: 29-51. [Ukrainian]
14. Mironyuk IS, Poginets IB. Location and Prospects for Implementation of the Syndromic Approach to the Treatment of Sexually Transmitted Infections in Ukraine as an Effective Mechanism for Combating the HIV / AIDS Epidemic. *Nats honey un them OO Bohomolets. Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection*. 2013; 3: 102-8. [Ukrainian]
15. Mironyuk IS, Savenko OYu. The Results of Implementation of Models for the Diagnosis and Treatment of STIs in Representatives of the Risk of HIV Infection in Ukraine. *National Academy of Sciences of Ukraine honey un them OO Bohomolets. Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection*. 2013; 2: 35-41. [Russian]
16. Mordyk AV. Evaluation of the influence of social, epidemiological and medical factors on the outcome of stationary tuberculosis treatment in patients with combined pathology of tuberculosis and HIV. *Disinfection. Antisepsis*. 2014; 5 (4): 46-50. [Russian]
17. Nazarova OG. The role of a family doctor in providing medical care for socially significant diseases. *Family medicine*. 2013; 1: 10-3. [Ukrainian]
18. Otten TF. Generalized mycobacteriosis in patients with HIV / AIDS in the AIDS stage. *Tuberculosis and pulmonary diseases*. 2015; 8: 57-62. [Russian]
19. Poddubna AI, Chelish MD, Pavlyuk LA, Rogal LI. Integral assessment of knowledge of medical students about HIV / AIDS. *Journal of the Clinic and experiment honey researches*. 2015; 3 (3): 393-9. [Ukrainian]
20. Puzyreva IV. Diseases of the respiratory organs with HIV infection. *Journal of Infectiology*. 2016; 8 (2): 17-22. [Russian]
21. Schmidt T. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other neurological manifestations of reactivation of the virus JS. *Neurological Journal*. 2014; 19 (4): 4-10. [Russian] <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2014-19-4-4-10>
22. Shahgildyan VI. Approaches to antiretroviral therapy in patients with HIV-infected patients with low number of CD4. *Ter archive*. 2015; 87 (11): 118-22. [Russian]

23. Shalmin OS. For the first time diagnosed with HIV / AIDS associated tuberculosis: features of clinical course and causes of death of patients. *Zaporozhye honey jourm.* 2013; 3: 70-2. [Ukrainian]
24. Some issues of counteraction to tuberculosis and HIV / AIDS: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 926 dated July 11, 2007. *Collection of normative and directive documents on health care.* 2017; 5: 6-9. [Ukrainian]
25. Starshinova AA. The application of modern immunological methods in the diagnosis of tuberculosis in patients with HIV infection. *Journal of Infectiology.* 2015; 7 (3): 126-31. [Russian]
26. Stepanova EV. Cytomegalovirus infection in patients with HIV infection. *HIV infection and immunosuppression.* 2013; 5 (2): 66-73. [Russian]
27. Yasinsky RM. Evaluation of risk factors for the progression of diseases in HIV-infected patients with relapsed pulmonary tuberculosis. *Pathology.* 2016; 1: 68-72. [Ukrainian]
28. Yermak TN. Catamnesis of patients with HIV infection who have undergone cerebral toxoplasmosis. *Ter archive.* 2015; 87 (11): 42-5. [Russian]
29. Yermak TN. Localization of foci in brain toxoplasmosis in patients with HIV infection. *Ter archive.* 2015; 86 (11): 24-8. [Russian]
30. Zhivitsa DG, Kazek VG. Mental and psychotic disorders and effectiveness of HAART in HIV-infected IDUs. *Infectious Diseases.* 2016; 4 (36): 36-40. [Ukrainian]
31. Zimina VN. The Influence of Etiotropic Therapy on the Immune Status of Patients with HIV Infection and Tuberculosis. *Ter archive.* 2015; 87 (11): 37-41. [Russian]

УДК 616-009 : [616.98 : 578.828 ВІЛ

ЗАХВОРЮВАННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

Євстїгнєєв І. В.

Резюме. Мета огляду полягає в тому, щоби провести диференційну діагностику неврологічних проявів ВІЛ-інфекції, оцінити методи лабораторного підтвердження етіологічної ролі збудників запалення мозкових оболонок та енцефалітів, захворювань з симптомами об'ємного утворення центральної нервової системи, люмбальної пункції, імуноферментного і імунохроматографічного аналізів.

Доведено, що чим більше ступінь порушень імунітету у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, тим більша кількість опортуністичних інфекцій може вражати центральну нервову систему з наявністю довготривалого головного болю. Визначено, що у пацієнтів з кількістю Т-хелперів більше 200 клітин в 1 мкл спочатку виключають як причини головного болю синусит, головний біль напруги, мігрень, первинні і метастатичні пухлини головного мозку, менінгіт. При кількості Т-хелперів менше 200 клітин в 1 мкл значно підвищується ризик розвитку опортуністичних інфекцій. Підкреслено, що при обстеженні враховують і оцінюють симптоми, які свідчать про ураження центральної нервової системи, якому процесу вони більш притаманні: дифузному ураженню центральної нервової системи з клінічними проявами, подібними до менінгіту або енцефаліту, або об'ємному утворенню центральної нервової системи.

При проведенні диференційної діагностики захворювання розподіляються на 2 групи: 1) з клінічними проявами менінгіту або енцефаліту (туберкульозний менінгіт, криптококовий менінгіт, ВІЛ-дементний синдром, цитомегаловірусний вентрикулоенцефаліт, нейросифіліс); 2) захворювання з симптомами об'ємного утворення (первинна лімфома центральної нервової системи, токсоплазмоз, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія). Якщо при проведенні МРТ або КТ об'ємне утворення у мозку не знайдено, то діагнози первинної лімфоми центральної нервової системи, прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, токсоплазмозу менш ймовірні. При цьому необхідно виключити інші інфекції, які можуть спричинити менінгіт, енцефаліт (туберкульоз, криптококоз, нейросифіліс, цитомегаловірусну інфекцію). Звернуто увагу на значення дослідження спинномозкової рідини при диференційній діагностиці опортуністичних інфекцій.

Доведено, що при ВІЛ-деменції пацієнти скаржаться на порушення пам'яті та ходи. Зменшуються здібності до сприймання та аналізу інформації, визначаються порушення в емоційній сфері і поведінці, рідко виявляються судоми і вогнищеві симптоми. Діагноз ВІЛ-деменції встановлюється після виключення опортуністичних інфекцій. Доведено, що токсоплазмоз мозку визначається частіше при зниженні у хворого кількості Т-хелперів менше 100 клітин в 1 мкл. МРТ головного мозку є одним з основних методів вибору у підтвердженні токсоплазмозу. Цей метод дозволяє виявити множинні вогнища з кільцеподібною тінню навколо. У більшості хворих вогнища ураження розташовані у півкулях головного мозку, можуть бути у корі, таламусі, базальних ядрах. Буває важко провести диференційну діагностику між церебральним токсоплазмозом (одне вогнищеве ураження) і первинною лімфомою мозку. Допомогає проведення КТ з ізотопом талію, що швидко накопичується у пухлині.

Заключення. Необхідна оптимізація методів дослідження при тестуванні на ВІЛ, скорочення кількості пацієнтів, у яких діагноз встановлено на пізніх стадіях хвороби шляхом розширення доступу до обстеження, консультацій особливо для груп високого ризику. ВІЛ-інфекція є важливим чинником активації латентного туберкульозу, ризик розвитку цієї інфекції складає 5-10% на рік. Поряд з питаннями раннього виявлення ВІЛ-інфекції, актуальною є адекватна та своєчасна діагностика захворювань центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, опортуністичні захворювання, центральна нервова система, диференційна діагностика.

UDC 616-009 : [616.98: 578.828 HIV

Diseases of the Central Nervous System in HIV-Infected Patients

Yevstihnieiev I. V.

Abstract. *The purpose of the survey* is to conduct differential diagnostics of neurological manifestations of HIV infection, to evaluate the methods of laboratory confirmation of the etiological role of inflammation pathogens of the membranes and encephalitis, diseases with symptoms of volume formation of the central nervous system (hereinafter – CNS), lumbar puncture, immunoassay and immunocomatographic analyzes.

Material and methods. The study showed that the greater was the degree of immunity in HIV-infected patients, the bigger was the number of opportunistic infections that could affect the central nervous system with the presence of long-term headache. It was also determined that in patients with T-helper cells, more than 200 cells in 1 µl were initially excluded as causes of headache sinusitis, headache, migraine, primary and metastatic brain tumors, meningitis, and with the number of T helper cells less than 200 cells per 1 µl the risk of opportunistic infections was significantly increased. Taking into account the symptoms of the central nervous system, it was noted during the examination, to which process they were more common: diffuse CNS damage with clinical manifestations similar to meningitis or encephalitis, or volume formation of the CNS.

Results and discussion. According to the differential diagnosis of the disease there were 2 groups: 1) with clinical manifestations of meningitis or encephalitis (tuberculous meningitis, cryptococcal meningitis, HIV-dementia syndrome, cytomegalovirus ventriculoencephalitis, neurosyphilis); 2) a disease with symptoms of volumetric education (primary lymphoma of the CNS, toxoplasmosis, progressive multifocal leukoencephalopathy). If during the MRI or CT the volume formation in the brain was not found, then the diagnosis of primary lymphoma of the CNS, progressive multifocal leukoencephalopathy, toxoplasmosis was less probable. It is necessary to exclude other infections that can cause meningitis, encephalitis (tuberculosis, cryptococcus, neurosyphilis, cytomegalovirus infection). The attention was paid to the significance of the study of spinal fluid in a differential diagnosis of opportunistic infections.

Patients with HIV-dementia appeared to be complaining about memory and walking abuses. The ability to perceive and analyze information was reduced, violations in emotional sphere and behavior were determined; rarely cramps and focal symptoms were detected. Diagnosis of HIV-dementia is established after the elimination of opportunistic infections. It was proved that toxoplasmosis of the brain was determined more often with a decrease in the number of T-helper cells of less than 100 cells per 1 µl. MRI of the brain is one of the main methods of choice in confirming toxoplasmosis. This method can detect multiple foci with ring-shaped shade around. In most patients, the focal lesions are located in the cerebral hemispheres, may be in the cortex, thalamus, basal nuclei. It is sometimes difficult to conduct a differential diagnosis between cerebral toxoplasmosis (one focal lesion) and primary lymphoma of the brain. Carrying out CT with an isotope of thallium which rapidly builds up in the tumor helps in this case.

Conclusions: 1) optimization of research methods in testing for HIV, reduction of the number of patients in whom the diagnosis is established at the later stage of the disease by expanding access to the survey, consultations especially for high-risk groups; 2) HIV infection is an important factor in the activation of latent tuberculosis; the risk of developing this infection is 5-10% per year; 3) along with the issues of early detection of HIV infection, adequate and timely diagnosis of CNS diseases in HIV-infected patients is relevant.

Keywords: HIV infection, opportunistic diseases, central nervous system, differential diagnosis.

Стаття надійшла 10.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування