

## ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОЧАГОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

М.Ю. Фомина<sup>1</sup>, М.А. Титова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

### Problems of differential diagnosis of focal brain lesions in patients with HIV infection

M.Yu. Fomina<sup>1</sup>, M.A. Titova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

В настоящее время ведущей причиной социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции, а также неблагоприятных исходов является наличие тяжелых коморбидных вариантов течения ВИЧ-инфекции: ВИЧ и коинфекция хронических вирусных гепатитов, туберкулез, ВИЧ и злокачественные опухоли, ВИЧ-ассоциированные неврологические заболевания. В педиатрической практике наиболее актуальными являются сочетание ВИЧ-индуцированных и перинатальных поражений ЦНС. Дифференциальный диагноз данных состояний сложен вследствие полиморфизма клинических проявлений и возможности сочетания у пациентов нескольких патологических состояний одновременно. Нейровизуализационные данные не всегда имеют четкие критерии, позволяющие точно установить причину церебральных повреждений.

В работе представлены данные собственных клинико-нейровизуализационных наблюдений двух пациенток с перинатальной и парентеральной ВИЧ-инфекцией. Поражение нервной системы носило коморбидный характер по данным магнитно-резонансной томографии и было представлено в одном случае сочетанием ВИЧ-индуцированного поражения головного мозга с церебральным токсоплазмозом у пациентки с лимфомой Беркита, во втором — наличием болезни Бурневилла — Принга (туберозного склероза) с формированием гигантоклеточной астроцитомы и множественных туберсов. Следует отметить, что оптимизация схемы антиретровирусной терапии в случае церебрального токсоплазмоза у ребенка с перинатальной ВИЧ-инфекцией позволила добиться клинико-лабораторной ремиссии.

**Ключевые слова:** перинатальная и парентеральная ВИЧ-инфекция, объемные образования головного мозга, магнитно-резонансная томография, неврологические нарушения.

#### Abstract

Currently, the leading cause of social disadaptations and disability of patients at advanced stages of HIV infection, as well as adverse outcomes, is the presence of severe comorbid variants of the course of HIV infection: HIV and co-infection of chronic viral hepatitis, tuberculosis, HIV and malignant tumors, and HIV-associated neurological diseases. In pediatric practice, the combination of HIV-induced and perinatal CNS lesions is the most relevant. The differential diagnosis of these conditions is complicated due to the polymorphism of clinical manifestations and the possibility of combining several pathological conditions simultaneously in patients. Neuroimaging data does not always have clear criteria for determining the exact cause of cerebral damage.

The article presents data of own clinical neuroimaging observations of two patients with perinatal and parenteral HIV infection. The nervous system damage was polyetiological in nature and was presented in one case by a combination of HIV-encephalitis, cerebral toxoplasmosis and CNS lymphoma, in the second by the presence of Bourneville-Pringle disease (tuberous sclerosis) with the formation of giant-cell astrocytoma and HIV-induced brain damage. It should be noted that the optimization of the antiretroviral therapy regimen in the case of a combination of B-cell lymphoma and cerebral toxoplasmosis in a child with perinatal HIV infection led to clinical and laboratory remission.

**Key words:** perinatal and parenteral HIV infection, brain masses, magnetic resonance imaging, neurological disorders.

## Введение

Полиморфизм поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции, изменения головного мозга, вызванные как ВИЧ-ассоциированными нарушениями, так и вторичными по отношению к ВИЧ состояниями (инфекционного и неинфекционного генеза), существенно усложняют дифференциальную диагностику этих расстройств. Возможность сочетания различных патологических процессов у ВИЧ-инфицированного пациента, таких как ВИЧ-энцефалит, васкулопатия с очаговыми изменениями, церебральный токсоплазмоз, лимфома ЦНС, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, криптококковая инфекция, туберкулемы, герпетический энцефалит и др., требует комплексной диагностики и динамического наблюдения [5]. В различных литературных источниках приводятся данные, свидетельствующие о сложности дифференциальной диагностики церебрального токсоплазмоза и лимфомы ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов [4]. Единичные структурные поражения головного мозга с масс-эффектом более характерны для первичной лимфомы ЦНС, а множественные — для токсоплазмоза, однако в работах последних лет показано, что частота единичных поражений при лимфоме приблизительно соответствует частоте множественных поражений [6]. Также встречаются варианты геморрагического токсоплазмоза, которые могут ошибочно трактоваться как острые нарушения мозгового кровообращения [3]. Однако все исследователи едины во мнении о необходимости прижизненной биопсии очагов в случае их неясного генеза, экстренного назначения противотоксоплазменной терапии при подозрении на данное заболевание [2].

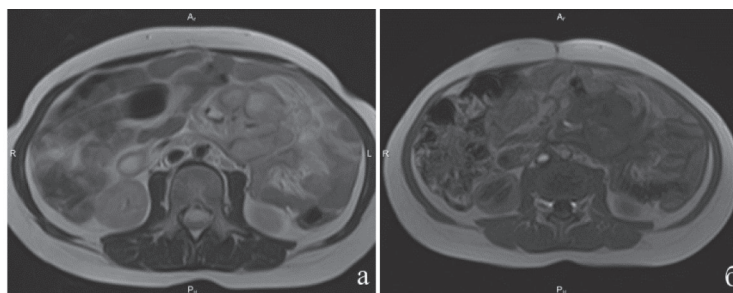
Применение адекватной антиретровирусной терапии и разработка алгоритмов динамического наблюдения, в том числе и проведение нейровизуализационных методик, в значительной степени способствовали снижению количества тяжелых форм ВИЧ-ассоциированных неврологических нарушений. Однако представленные нами наблюдения свидетельствуют о сохранении проблемы поздней выявляемости перинатальной ВИЧ-инфекции у детей, наличии вторичных заболеваний на фоне выраженной иммуносупрессии и сложности дифференциальной диагностики при сочетании ВИЧ-инфекции и других врожденных и приобретенных заболеваний нервной системы. Следует отметить, что до настоящего времени ни одно из клинических испытаний терапии неврологических расстройств ВИЧ-инфекции не было эффективным, кроме оптимального подавления репликации вируса иммунодефицита человека в центральной нервной системе [1].

Приводим данные наблюдений пациентов с сочетанными поражениями головного мозга на фоне ВИЧ-инфекции.

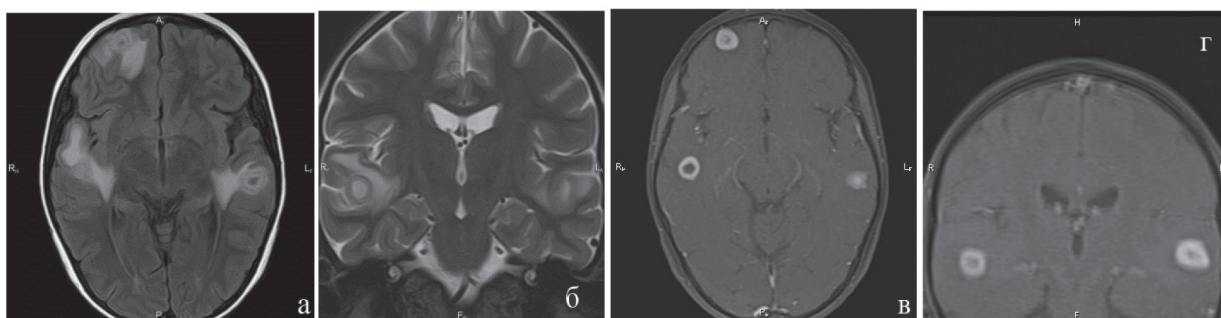
## Клинический пример 1

Пациентка 2006 года рождения, впервые поступила в Республиканскую клиническую инфекционную больницу для уточнения диагноза в 2018 г. Обследована в связи с выявленными пневмонией, лимфаденитом и снижением веса на 20% за 6 месяцев. Инфицирована вертикально (возможно, при грудном вскармливании), ВИЧ-инфекция у матери девочки диагностирована после установления диагноза ребенку в 2017 г. До начала антиретровирусной терапии уровень CD4-лимфоцитов составил 1% — 4 кл/мкл, вирусная нагрузка 2 700 000 копий РНК ВИЧ в мл плазмы. Антиретровирусная терапия начата в марте 2017 г. (ставудин, исентресс, ламивудин), вирусная нагрузка плазмы снизилась до 190 копий/мл, однако сохранялась выраженная иммуносупрессия (CD4-лимфоциты 16% — 29 клеток/мкл). В августе 2017 г. проведена биопсия лимфоузлов — установлен диагноз «В-клеточная лимфома», проведен курс терапии ритуксимабом. На фоне лечения отмечались нежелательные явления в виде аплазии костномозгового кроветворения, нарушения нутритивного статуса, рецидивирующие вирусно-бактериальные инфекции. При поступлении в стационар пациентка предъявляла жалобы на утомляемость, головную боль, диспептические явления, боли в животе. При проведении МРТ органов брюшной полости выявлены признаки опухолевого поражения левой половины брыжейки тонкой кишки с вовлечением ее петель и распространением на окружающую жировую клетчатку, лимфаденопатия (специфического характера) (рис. 1). По данным МРТ головного мозга от 08.11.2018 г., выявлены многочисленные внутримозговые очаги обеих гемисфер головного мозга, которые потребовали дифференциальной диагностики между проявлениями лимфомы и вторичными инфекционными изменениями головного мозга — церебральным токсоплазмозом (рис. 2). Пациентке также диагностирован ВИЧ-энцефалит с подострым течением. Дистальная сенсорная полинейропатия. Диссеминированная болезнь легких (пневмомикоз). Проведена коррекция антиретровирусной терапии — из схемы исключен ставудин (RAL + ЗТС + TDF), вирусная нагрузка плазмы составила 51 218 копий/мл, затем ралтегравир заменен на долутегравир. Лабораторного подтверждения диагноза «Токсоплазмоз» не было, однако в схему лечения добавлен пиреметамин.

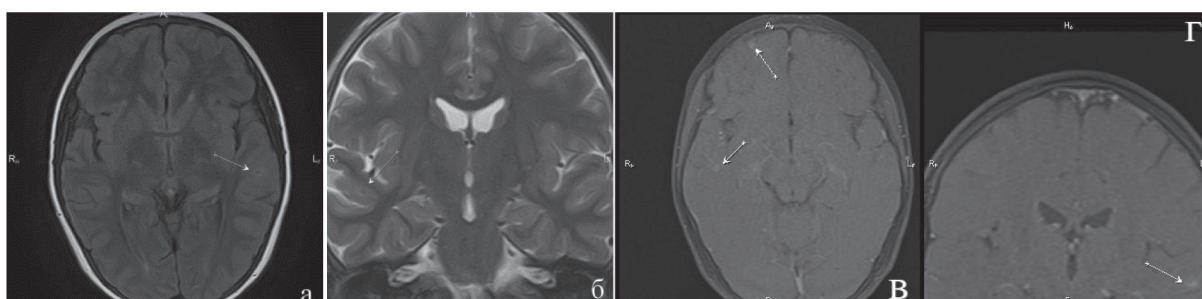
В мае 2019 г. обратилась в клинику для контрольного обследования, имеется положительная клинико-нейровизуализационная динамика. Уровень CD 4 — 19% — 30 кл/мкл, вирусная нагрузка не определяется. Проведено МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (рис. 3).



**Рис. 1.** Пациентка, 12 лет. ВИЧ-инфекция 4В стадия. МРТ брюшной полости: а – T2 ВИ, б – T1 ВИ, аксиальная плоскость. Инфильтрат в корне брыжейки



**Рис. 2.** Та же пациентка. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием: а – FLAIR, аксиальная плоскость; б – T2 ВИ, корональная плоскость; в – постконтрастные T1 ВИ, аксиальная плоскость; г – постконтрастные T1 ВИ, коронарная плоскость. Множественные объемные образования в субкортикальных отделах белого вещества полушарий мозга, характеризующиеся кольцевидным типом накопления парамагнетика, окруженные перифокальным отеком. Визуализируются мелкоочаговые изменения гиперинтенсивного сигнала на T2 ВИ и FLAIR в белом веществе полушарий мозга, не накапливающие парамагнетик



**Рис. 3.** Та же пациентка, через 6 месяцев: а – FLAIR, аксиальная плоскость; б – T2 ВИ, корональная плоскость; в – постконтрастные T1 ВИ, аксиальная плоскость. Уменьшение размеров и исчезновение отдельных объемных образований, характеризующихся патологическим накоплением парамагнетика (стрелки). Регресс перифокальных изменений; г – постконтрастные T1 ВИ, коронарная плоскость

Учитывая выраженную положительную динамику в виде регресса объемных образований на фоне антиретровирусной терапии в сочетании с применением пиреметамина, вероятен инфекционный генез изменений. Данных за вторичный генез образований не получено.

Таким образом, данное наблюдение демонстрирует трудности дифференциальной диагностики между наиболее частыми причинами очаговых

поражений ЦНС, сопровождающимися масс-эффектом. Это сложная проблема, прежде всего из-за различия терапевтических подходов при данных заболеваниях.

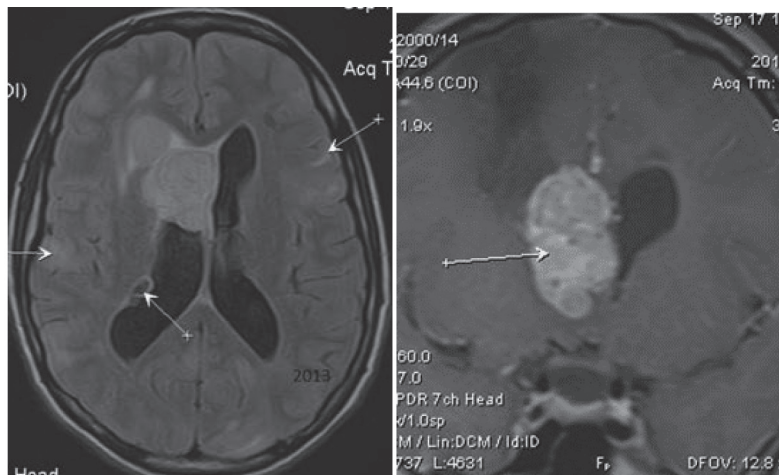
### Клинический пример 2

Пациентка, 31 год, инфицированная парентерально, обследована в плановом порядке. Отмечались жалобы на головные боли, связанные

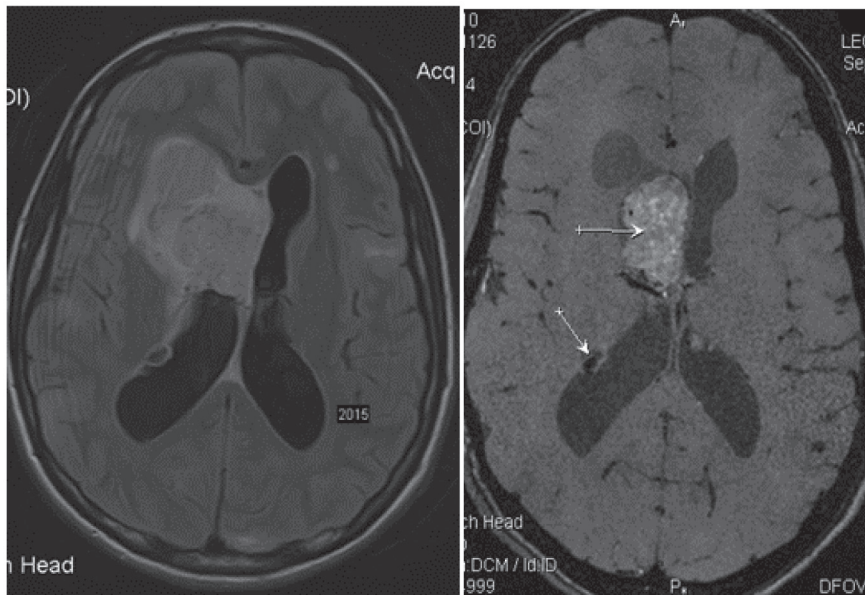


с нагрузкой, без четкой локализации, снижение остроты зрения. Клинико-лабораторная ремиссия на фоне стабильной антиретровирусной терапии. По данным нейровизуализации выявлены многочисленные корковые туберсы. Наличие этих очагов потребовало проведения дифференциальной диагностики с типичными проявлениями подострого ВИЧ-энцефалита. Известно, что в 2001 г. па-

циентке проведено оперативное лечение по поводу удаления гигантоклеточной астроцитомы. В то же время установлен диагноз — туберозный склероз. Данные магнито-резонансной томографии головного мозга в динамике приводим на рисунках 4 и 5. По данным на 2013 г., выявляются многоочаговое поражение головного мозга и астроцитомы правого бокового желудочка (рис. 4).



**Рис. 4.** МРТ головного мозга пациентки в 2013 г.: а — состояние после КРТЧ в правой лобной области, субтотального удаления субэпендимарной гигантоклеточной астроцитомы в 2001 г. МР-картина туберозного склероза. Астроцитомы правого бокового желудочка; б — опухолевый узел



**Рис. 5.** Нейродегенеративный характер изменений на фоне генетического заболевания: а — опухолевый узел в правом боковом желудочке; б — нарастание вентрикулодилатации

На серии МР-томограмм головного мозга получены изображения суб- и супратенториальных структур. Исследование дополнено внутривенным введением контрастирующего вещества:

- опухолевый узел кистозно-солидной структуры с включением обызвествлений, локализующийся в проекции лобного рога и переднего отрезка тела правого бокового желудочка. Опухолевый узел блокирует отверстие Монро справа; лобный рог правого бокового желудочка расширен более выражено, ликвор в его просвете характеризуется повышенной интенсивностью сигнала на FLAIR ИП и T1 ВИ (вероятно, за счет повышенного содержания белка);

- кальцифицированные субэпендимарные узлы по стенкам боковых желудочков на уровне левого лобного рога, задних отрезков тел и височных рогов с обеих сторон;

- множественные участки гиперинтенсивного МР-сигнала на T2 ВИ и FLAIR ИП в субкортикальных отделах белого вещества обеих гемисфер большого мозга, обусловленные глиозом и дефектной миелинизацией нервных волокон.

На рисунке 5 представлены данные динамического наблюдения, подтверждающие нейродегенеративный характер изменений на фоне генетического заболевания.

В 2015 г. определяется увеличение размеров опухолевого узла в просвете правого бокового желудочка, нарастание расширения лобного рога правого бокового желудочка, в остальном без существенной динамики.

Данное наблюдение мы привели с целью продемонстрировать схожую МР-картину патологических изменений в белом мозговом веществе, которая может быть обусловлена как генетически

детерминированным процессом (факоматозом), так и инфекционным генезом (ВИЧ-инфекцией).

### Заключение

На основании данных литературы и собственных клинических наблюдений мы убеждаемся в полиморфизме неврологических расстройств у ВИЧ-инфицированных пациентов. Они могут быть связаны с непосредственным действием ВИЧ на центральную и периферическую нервную систему, а также могут быть вторичны по отношению к ВИЧ. Только проведение комплексного обследования с использованием методов нейровизуализации, патоморфологического, генетического тестирования позволяет верифицировать диагноз и предложить оптимальные варианты коррекции неврологических расстройств.

### Литература

1. Bougea A, Spantideas N, Galanis P, Gkekakos G, Thomaidis T. Optimal treatment of HIV-associated neurocognitive disorders: myths and reality. A critical review. *Ther Adv Infect Dis*. 2019 Apr 4;6: 2019 .
2. Ciacci J. D., Tellez C., VonRoenn J., Levy R. M. Lymphoma of the central nervous system in AIDS. *Seminars in neurology*, 1999, no. 19(2), pp. 213 – 221.
3. Pellegrino D, de Lima PP, de Oliveira ACP, Vidal JE. Hemorrhagic brain lesions in a newly diagnosed HIV-1 infected patient. *Int J STD AIDS*. 2019 Jun 3;956462419845965. doi: 10.1177/0956462419845965. [Epub ahead of print]
4. Ribera Pascuet E, López Aldeguer J, Pérez Elías MJ, Podzamczak Palter D. Cerebral toxoplasmosis *Enferm Infect Microbiol Clin*. 1998;16 Suppl 1:45-51.
5. Skiest D. J. Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, Jan., no. 34(1), pp. 103 – 115.
6. So Y. T., Beckstead J. H., Davis R. L. Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Annals of Neurology*, 1986, Nov., no. 20(5), pp. 566 – 572.

#### Авторский коллектив:

*Фомина Мария Юрьевна* – профессор кафедры психоневрологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: + 7-921-961-0-157, e-mail: myfomina@mail.ru

*Титова Мария Алексеевна* – ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: + 7-921-642-28-39, e-mail: crista\_07@mail.ru