

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПАРНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИЧ-1 У БОЛЬНЫХ В КРОВИ И ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, А.С. Шеломов, Н.В. Фоменкова, Н.Е. Дементьева, Н.А. Беляков

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

Clinical value of HIV-1 matched detection in patients' blood and cerebrospinal fluid

E.V. Stepanova, O.N. Leonova, A.S. Shelomov, N.V. Fomenkova, N.E. Demytyeva, N.A. Belyakov
AIDS and infectious diseases prevention and control center, Saint-Petersburg

Резюме. Проведено сравнительное исследование 100 больных с ВИЧ-инфекцией с показателем количества CD4-лимфоцитов <350 кл/мкл, нуждающихся в назначении ВААРТ, разделенных на две группы: 1 – без клинических признаков поражения ЦНС (54 человека) и 2 – имеющих признаки поражения ЦНС различной этиологии (46 человек). Изучались показатели вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ в плазме крови и спинномозговой жидкости (СМЖ). В 45,7% случаях поражения вызваны микст-инфекциями. У пациентов 2 группы уровень ВН ВИЧ в СМЖ в 7,6 раз выше, чем у пациентов 1 группы. ВН ВИЧ в плазме значительно выше показателей в СМЖ. У восьми больных установлено превышение ВН ВИЧ в МЖ. Поражения головного мозга различной этиологии с клиническими проявлениями нарушают целостность гематоэнцефалического барьера, способствуют накоплению ВИЧ в СМЖ и усиливают репликацию вируса в мозговой ткани. Сделан вывод о целесообразности проведения исследования на ВИЧ в СМЖ.

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

Введение

По частоте поражения органов и систем при ВИЧ-инфекции нервная система стоит на втором месте после иммунной, что связано с наличием патогенетических механизмов и наличием в головном мозге клеток, имеющих CD4- и ко-рецепторы (астроциты, микроглия, олигодендроциты), что делает их уязвимым к вирусу [1, 2]. В этой связи у значительной части больных развиваются выраженные нарушения функции нервной системы в виде когнитивных расстройств, ВИЧ-энцефалопатии, деменции, которые могут приводить к потере профессиональных навыков и инвалидизации [3, 4].

Клинические проявления поражений нервной системы встречаются на различных стадиях ВИЧ-инфекции у 40% пациентов, а у 4–5% из них неврологическая симптоматика становится первым клиническим проявлением манифестации болезни. Поражение вирусом ЦНС может привести

Abstract. A comparative investigation has been applied to 100 HIV infected patients with CD4 lymphocytes rate <350 cells/microliter, demanding HAART prescription, divided into two groups: 1 – without clinical features of CNS damage (54 people) and 2 – with features of CNS damage of various etiology (46 people). HIV viral load (VL) indices in blood plasma and cerebrospinal fluid (CSF) have been examined. 45,7% of damages are caused with mixed infections. CSF HIV VL level with the 2 group patients is 7,6 times as high as that of 1 group patients. HIV VL in plasma is considerably higher than in CSF. Eight patients showed increased CSF HIV VL. Brain damages of various etiology with clinical implications violate hematoencephalic barrier integrity, contribute to HIV accumulation in CSF and intensify virus replication in brain tissue. It has been concluded that CSF examination for HIV is expedient.

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

к ВИЧ-энцефалиту и деменции, распространённость которых среди ВИЧ-инфицированных остаётся высокой [1–4].

С появлением высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) прогноз при ВИЧ-1-инфекции существенно улучшился. Тем не менее, многие проблемы в лечении СПИДа пока не решены. Ранние отклонения в восприятии собственного заболевания и окружающего мира, наслаивающиеся на неврологические и инфекционные процессы в организме, отрицательно влияют на приверженность больных к терапии, в связи с чем нарастает число больных в запущенных стадиях заболевания СПИДом, требующих стационарного лечения.

К факторам, приводящим к поражению нервной системы, относят: первичное непосредственное воздействие ВИЧ, активированных макрофагов, цитокиновые реакции, аутоиммунные про-

цессы, оппортунистические и вторичные заболевания, опухоли, психогенные и другие факторы [1–4]. Однако многие вопросы патогенеза, в том числе формирование изолятов ВИЧ в головном мозге и транспорт вируса через гематоэнцефалический барьер, обсуждаются и требуют верификации.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией и поражением ЦНС являются наиболее тяжелыми и диагностически сложными, для них характерна высокая летальность и высокий процент инвалидизации.

Цель исследования – изучить взаимосвязи между состоянием иммунной системы, интенсивностью репликации ВИЧ и особенностями проявлений и течения поражений головного мозга для оптимизации лечения больных

Материалы и методы

В исследование были включены 100 больных с ВИЧ-инфекцией в возрасте 20–45 лет, поступившие в стационар центра СПИД на лечение. Большинство пациентов с ВИЧ-инфекцией были инфицированы ВИЧ при внутривенном употреблении наркотиков. Из 100 пациентов 76 человек (76%) в анамнезе использовали введение инъекционных наркотиков, 13 человек (13%) больных в прошлом злоупотребляли алкоголем и лишь 11 больных не имели вредных привычек. Все больные, имеющие опыт употребления наркотических веществ и/или алкоголя, находились в стадии ремиссии.

Пациенты были разделены на 2 группы:

– 1-я группа – больные, без выраженных клинических признаков поражения ЦНС (54 человека);

– 2-я группа – больные, имеющие признаки поражения ЦНС различной природы на фоне ВИЧ-инфекции (46 человек).

Обследование больных проводилось в соответствии с российскими стандартами «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека», Приказом Минздравсоцразвития России № 475 от 9.07.2007 г. [5]. Больные давали информированное согласие на участие в исследовании.

У всех больных было проанализировано клиническое течение болезни. В план обследования входила оценка психоневрологического статуса. Проводилось исследование спинномозговой жидкости с целью определения ВН ВИЧ-1 и сравнение этих результатов с показателями в плазме крови [6]. Пункцию проводили с использованием манометрической стеклянной трубки с регистрацией скорости истечения СМЖ и начального давления. Также проводилось цитологическое, вирусологическое, биохимическое, микроскопическое, культуральное (выделение бактерий и грибов) исследование спинномозговой жидкости, которое включало бакпосевы, посевы на среды для выявления грибов, выделение антигена криптококка в спинномозговой жидкости и в крови, а также определение ДНК цитомегаловируса, токсоплазмы, вирусов простого герпеса, Эпштейна – Барр в СМЖ. Диагностика туберкулеза проводилась по медицинским стандартам: лучевая диагностика органов грудной полости, при необходимости – брюшной, туберкулинодиагностика, УЗИ органов брюшной полости, микроскопическое и бактериологическое исследование на микобактерии туберкулеза (кровь, мокрота, плевральная жидкость, бронхоальвеолярная жидкость, спинномозговая жидкость (СМЖ), биологические жидкости и др.). Проводили микроскопическое исследование мазков мокроты, спинномозговой жидкости, мочи.

Определение вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови и СМЖ выполнялось на автоматизированном комплексе Abbott *m2000 RealTime System*. Исследования проводились с использованием тест-систем Abbott *RealTime HIV-1 по методике, аналогичной для определения вируса в плазме крови*.

Оценку количества CD4-лимфоцитов в крови и СМЖ выполняли методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитометре *Bekton Dickinson FACS Calibur с использованием реагента TriT-EST CD3/CD4/CD45*.

МРТ головного мозга проводилась 42 больным: в 1-й группе – 15 человек; во 2-й – 27 человек.

Стадии ВИЧ-инфекции устанавливали в соответствии с российской клинической классификацией (2006 г.) [3].

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных составил для 1-й группы – 32,6 лет, для 2-й группы – 35,9 лет.

Сроки инфицирования 1-й группы составляли 4,5 года, состояние больных оценивали как удовлетворительное или средней тяжести; во второй группе – 6,5 лет, состояние – среднетяжелое или тяжелое.

Диагноз ВИЧ-инфекции был установлен и подтвержден у всех 100 пациентов, возбудителем был ВИЧ-1, субтип А, характерный в нашем регионе для инъекционного заражения у наркопотребителей [7–8].

У большинства больных (54,0%) вследствие прогрессирования ВИЧ-инфекции развитие оппортунистических заболеваний происходило в течение одного месяца до поступления в стационар, в течение двух месяцев – у 23 пациентов (23,0%), у остальных (33 (33,0%)) – свыше двух месяцев. Общие симптомы прогрессирования инфекцион-

ного заболевания (лихорадка, интоксикация, снижение массы тела) наблюдались у 46 пациентов (46,0%).

В дебюте заболевания во 2-й группе больных чаще встречался менингизм (49,9%), гемипарезы (35,4%), дизартрии (17,3%), судорожный синдром (27,8%), реже зрительные нарушения (15,2%), обусловленные поражением зрительного нерва, вегетативная симптоматика (32,9%) в виде признаков ортостатической гипотензии, реже – перманентных психовегетативных кризов и колебаний артериального давления.

По стадиям ВИЧ-инфекции больные распределялись следующим образом (рис. 1):

- 1-я группа: 4А – 42,6%, 4Б – 29,6%, 4В – 27,8%.
- 2-я группа: 4А – 4,3%, 4Б – 2,2%, 4В – 93,5%.

Вторую группу отмечал высокий процент больных на стадии СПИД.

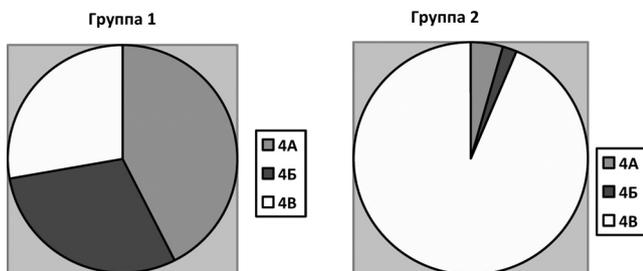


Рис. 1. Распределение по стадиям ВИЧ-инфекции в исследуемых группах

Среди больных, включенных в 1-ю и 2-ю группы исследований, преобладали мужчины: 64,8% и 76,1% соответственно.

Таким образом, в 1-й группе стадии ВИЧ-инфекции среди больных распределялись примерно одинаково, а во 2-й группе преобладали наиболее тяжелые больные в стадии 4В с наличием оппортунистических заболеваний.

При обследовании больных 2-й группы нами были диагностированы следующие поражения центральной нервной системы: грибковое поражение головного мозга – 15 случаев (32,6%); токсоплазмоз головного мозга – 10 (21,7%); ВИЧ-энцефалит – 11 (23,9%); ВЭБ-менингоэнцефалит – 8 (17,4%); ЦМВ – менингоэнцефалит – 6 (13,04%); туберкулезный менингит – 4 (8,7%); нейросифилис – 2 (4,3%); герпетический менингоэнцефалит – 1 (2,6%); очаговое образование головного мозга неуточненной этиологии – 1 (2,6%) менингит/менингоэнцефалит неуточненной этиологии – 5 (10,9%) (рис. 2). В 17 случаях поражение ЦНС имело характер микст-поражений. Таким образом, у 37,0% больных 2-й группы поражения ЦНС были сочетанными и представляли собой различные вирусные, грибковые, бактериальные и другие комбинации.

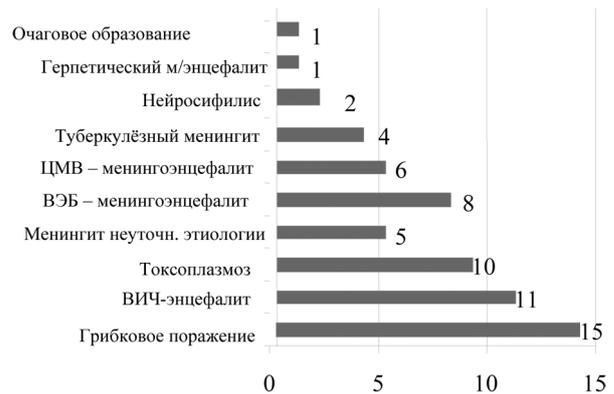


Рис. 2. Клинический характер поражений головного мозга у больных 2-й группы (46 человек)

Среди больных с выраженными неврологическими проявлениями, преобладали лица с поражением ЦНС, вызванным криптококковой инфекцией (32,6%). Характерные клинические проявления при поражении головного мозга оппортунистическими инфекциями приведены в таблице 1.

Первыми психоневрологическими жалобами, на которые больные обращали внимание, были утрата внимания, выраженная общая слабость, нарастающая по интенсивности головная боль на фоне повышения температуры до 38–39°C в течение нескольких недель. Наблюдалось головокружение несистемного характера, нарушения зрения, тошнота и рвота. Явления интоксикации и прогрессирование ВИЧ-инфекции имело место у всех больных: лихорадка, диарейный синдром, снижение массы тела.

На втором месте после грибковых поражений, находилась патология головного мозга, обусловленная, вероятно, преимущественным влиянием вируса иммунодефицита человека на ЦНС (23,9%), поскольку у них не было выявлено при лабораторном и микробиологическом обследовании других причин поражения ЦНС. Эти больные поступали в стационар в тяжелом состоянии с низким уровнем CD-лимфоцитов, высокой вирусемией, спутанным сознанием или деменцией тяжелой степени.

Также в значительном количестве был обнаружен токсоплазмоз головного мозга (21,7%). Следует отметить, что в клинической картине церебрального токсоплазмоза у больных преобладали симптомы очагового энцефалита, свидетельствующие о поражении полушарий, мозжечка или ствола мозга (гемипарез, дезориентация, афазия, судороги и пр.). У некоторых больных первыми симптомами заболевания были эпилептические припадки, которые послужили причиной обращения за медицинской помощью. В остром периоде в неврологическом статусе у всех пациентов обнаруживались поражения черепных нервов: лицевого, подъязычного, глазодвигательного. Пирамидные па-

Таблица 1

Клинические проявления поражений головного мозга у больных с ВИЧ-инфекцией по материалам собственных наблюдений и литературных данных [1–3]

Возбудители	Неврологические симптомы	Другие клинические симптомы	Методы верификации
Криптококк	Ригидность затылочных мышц, нарушения функции черепных нервов, редко судорожные припадки	Лихорадка, головная боль, повышенная тревожность, нарушение зрения	Определение криптококкового антигена в сыворотке крови, в СМЖ, обнаружение возбудителя в мазке, окрашенной тушью, КТ, МРТ, при офтальмологическом обследовании – атрофия дисков зрительных нервов
ВИЧ	Генерализованная деменция, паралич, мутизм	Отсутствие лихорадки, нарушение когнитивной функции, двигательные расстройства, нарушение поведения	Нейропсихологическое обследование, КТ, МРТ, ВН ВИЧ в СМЖ
Токсоплазмоз	Очаговые неврологические симптомы, судорожные припадки, признаки повышения внутричерепного давления	Лихорадка, вялость, головная боль, нарушение сознания, дезориентация	Определение Ig G к токсоплазме, ПЦР на токсоплазму в СМЖ и плазме крови, эмпирическое лечение, МРТ, КТ
Цитомегало-вирус	Нарушение функции черепных нервов, отсутствие очаговых неврологических симптомов, ригидность затылочных мышц, фотофобия	Лихорадка, сонливость, дезориентация, головная боль	ПЦР на ЦМВ в СМЖ и плазме крови, офтальмологическое обследование (ЦМВ-ретинит), КТ, МРТ
Микобактерия туберкулеза	Менингеальные симптомы, очаговые неврологические нарушения	Лихорадка, вялость, головная боль, выраженная интоксикация, ранняя загруженность	Выделение культуры возбудителя из СМЖ, ПЦР на туберкулез; КТ, МРТ, на рентгенограмме признаки активного туберкулеза в 50% случаев
Вирус Эпштейна – Барр	Нарушение функции черепных нервов, отсутствие очаговых неврологических симптомов, ригидность затылочных мышц, фотофобия	Лихорадка, сонливость, дезориентация, головная боль	ПЦР на ВЭБ в СМЖ и плазме крови, биопсия мозга, КТ, МРТ

резы конечностей по гемитипу нарастали по мере прогрессирования заболевания.

Диагноз ЦМВ поражения ЦНС в представленном исследовании был поставлен пяти пациентам (13,04%). Заболевание развивалось постепенно: с общего недомогания, слабости, с небольшой цефалгии продолжительностью от нескольких недель до 3 месяцев. Однако в большей степени больных беспокоили: снижение внимания, памяти, рассеянность, расстройство сна, сонливость.

Также следует отметить такое серьезное и тяжелое поражение ЦНС, как туберкулезный менингит, который был диагностирован нами у 4 больных (8,7%). Особенности течения туберкулезного менингита являлось быстрое прогрессирование, характерная клиническая картина менингита с развитием ранней загруженности больного, выраженная интоксикация.

ВЭБ-менингоэнцефалит диагностирован у 8 пациентов и характеризовался атипичным течением, невыраженной неврологической симптоматикой, незначительным цитозом.

Кроме того, у больных 1-й и 2-й групп были выявлены другие осложнения ВИЧ-инфекции (табл. 2).

Таблица 2

Осложнения ВИЧ-инфекции у больных 1-й и 2-й групп

Осложнения	Группа 1, n = 54	Группа 2, n = 46
Оральный кандидоз	49 (90,7%)	26 (56,5%)
Кандидоз пищевода	7 (12,9%)	7 (15,2%)
Анемия	18 (33,3%)	24 (52,2%)
Тромбоцитопения	12 (22,2%)	10 (21,7%)
Дефицит массы тела	16 (29,6%)	7 (15,2%)
Опоясывающий герпес	2 (3,7%)	2 (4,3%)
ЦМВ-хориоретинит	4 (7,4%)	4 (8,7%)
Саркома Капоши	1 (1,9%)	1 (2,6%)
Себорейный дерматит	4 (7,4%)	7 (15,2%)
Туберкулез	5 (9,3%)	8 (17,4%)
Пневмоцистная пневмония	0	2 (4,3%)

В большинстве случаев в обеих группах преобладал оральный кандидоз, который диагностировался у 90,7% больных 1-й группы и 56,5% 2-й группы.

Остальные осложнения ВИЧ-инфекции, такие как кандидоз пищевода, себорейный дерматит, ЦМВ-хориоретинит, саркома Капоши, туберкулез,

пневмоцистная пневмония, были в равной мере представлены в обеих группах.

В таблице 3 показаны средние значения иммунологических и вирусологических показателей в крови и спинномозговой жидкости у больных.

Таблица 3

Средние значения иммунологических и вирусологических показателей у больных 1-й и 2-й групп

Показатель	Группа 1	Группа 2
CD4-лимфоциты (кровь)	79 ± 10,6 кл/мкл	82 ± 11,02 кл/мкл
Вирусная нагрузка ВИЧ (кровь)	732 ± 191 тыс. коп/мл	628 ± 116 тыс. коп/мл
Вирусная нагрузка ВИЧ (СМЖ)	22 ± 7 тыс. коп/мл	168 ± 44 тыс. коп/мл

При проведении спинномозговой пункции выявлены следующие показатели: для 1-й группы среднее давление СМЖ составило 179,1 ± 28,6 мм вод. ст., для 2-й — 214,8 ± 34,7 мм вод. ст. (при норме до 180 мм вод. ст.). Различия между группами были статистически недостоверны, тем не менее, повышенные показатели свидетельствуют о развитии гипертензии в ликворном пространстве, которая сочетается с повышенным цитозом.

У пациентов 2-й группы с поражением ЦНС уровень вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ в спинномозговой жидкости был в 7,6 раз выше, чем у пациентов 1-й группы без поражения ЦНС. При этом у большинства больных ВН в плазме крови была намного выше и достоверна ($p \leq 0,01 - 0,001$) в сравнении с СМЖ (для 1-й группы — в 33 раза, для 2-й — почти в 5 раз).

Исключение составили 8 больных, у которых в СМЖ концентрация ВИЧ превышала концентрацию в плазме крови. При проведении анализа среди больных 1-й и 2-й групп были выделены пациенты, у которых вирусная нагрузка ВИЧ в спинномозговой жидкости превышала этот показатель в плазме (подгруппа А), и больные, у которых вирусная нагрузка ВИЧ в плазме была выше, чем в спинномозговой жидкости (подгруппа Б) (табл. 4).

Результаты исследования показали, что среди больных подгруппы А у 2 больных без клинических признаков поражения ЦНС (1-я группа) средняя вирусная нагрузка в плазме составила 70,8 тыс. коп/мл, а в спинномозговой жидкости — 206,5 тыс. коп/мл, у больных с клиническими признаками поражения ЦНС (2 группа) в плазме — 200,1 тыс. коп/мл, в спинномозговой жидкости — 330,6 тыс. коп/мл.

Таблица 4

Показатели вирусной нагрузки у больных 1-й и 2-й групп в плазме и СМЖ (тысяч копий РНК ВИЧ в мл)

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	Количество больных и средняя ВН в плазме	Количество больных и средняя ВН в СМЖ	Количество больных и средняя ВН в плазме	Количество больных и средняя ВН в СМЖ
ВН СМЖ > плазмы Подгруппа А	n = 2 70,8	n = 2 206,5	n = 6 200,1	n = 6 330,6
ВН СМЖ < плазмы Подгруппа Б	n = 52 758,2 *	n = 52 14,6	n = 40 707,1 **	n = 40 143,3

* $p < 0,05$ — сравнение ВН в плазме и СМЖ у больных 1-й группы;

** $p < 0,05$ — сравнение ВН в плазме и СМЖ у больных 2-й группы.

В подгруппе Б среди пациентов 1-й группы средняя концентрация вирусной нагрузки в плазме составила 758,2 тыс. коп./мл, в спинномозговой жидкости — 14,6 тыс. коп./мл, во 2-й группе в плазме — 707,1 тыс. коп./мл, в спинномозговой жидкости — 143,3 тыс. коп./мл. У больных с ВИЧ-инфекцией с поражением центральной нервной системы наблюдается высокая вирусная нагрузка как в плазме, так и в спинномозговой жидкости. Пациенты, у которых вирусная нагрузка в спинномозговой жидкости превышала уровень вирусной нагрузки в плазме, характеризовались более тяжелым течением болезни и тяжелыми поражениями со стороны нервной системы.

Сравнение содержания ВИЧ в плазме крови и СМЖ свидетельствует о более интенсивной репликации вируса в общей лимфоидной ткани, чем в клетках головного мозга (микроглии, олигодендроцитов и астроцитов) у пациентов обеих групп (рис. 3, 4). Но у пациентов 2-й группы, имеющих оппортунистические заболевания ЦНС различной этиологии, отмечаются более высокие значения вирусной нагрузки ВИЧ в ликворе, чем у пациентов 1-й группы, не имеющих признаков заболеваний ЦНС. Что первично, повышенная репликация вируса ВИЧ в тканях головного мозга, способствующая повышению восприимчивости к вторичным заболеваниям ЦНС, или повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера или эпендимы, отделяющей мозг от СМЖ для вируса ВИЧ при вторичных болезнях у пациентов выраженным иммунодефицитом, — пока неизвестно.

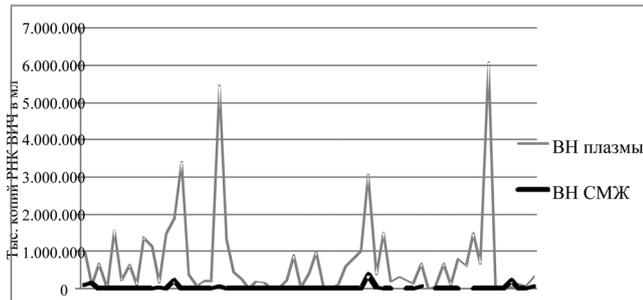


Рис. 3. Соотношение вирусной нагрузки (тысяч копий РНК ВИЧ в мл) в плазме крови и в СМЖ у пациентов 1-й группы. Лишь в отдельных случаях отмечаются пики РНК ВИЧ в СМЖ, которые несоизмеримо меньше по сравнению с РНК ВИЧ в плазме крови

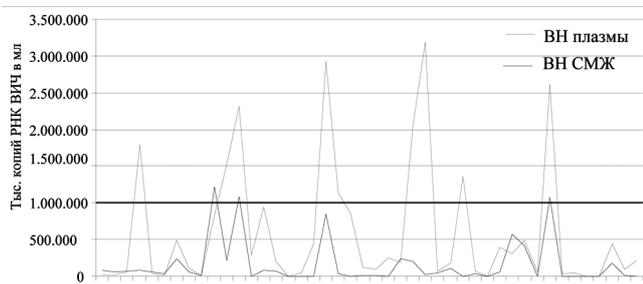


Рис. 4. Соотношение вирусной нагрузки (тысяч копий РНК ВИЧ в мл) в плазме крови и в СМЖ у пациентов 2-й группы. У многих больных в плазме отмечается значительная концентрация РНК ВИЧ в одном порядке величин с показателями СМЖ

При обследовании больных 1-й и 2-й групп с помощью лучевых методов диагностики (МРТ головного мозга) были выявлены следующие изменения:

- 1-я группа – заместительная и смешанная гидроцефалия – 26,7%, включая ВИЧ-энцефалопатию, атрофию вещества головного мозга, очаги сосудистого генеза – 13,3%.
- 2-я группа – заместительная и смешанная гидроцефалия – 37,4%, включая ВИЧ-энцефалопатию, очаговое образование головного мозга – 37,4%, кистозные изменения – 11,1%.

Таким образом, у 9 больных 1 группы (16,7%) с использованием лучевых методов были выявлены изменения головного мозга при отсутствии каких-либо анамнестических данных, свидетельствующих о поражении ЦНС. В связи с этим можно сделать вывод о том, что у части больных можно диагностировать изменения со стороны ЦНС на раннем этапе. Именно ранние нарушения в головном мозге являются наиболее значимыми, поскольку они открывают путь к последующим повреждениям клеток и развитию ВИЧ-деменции. Данные исследования могут явиться основой для создания алгоритмов обследования пациентов с ВИЧ-инфекцией с учетом сроков заболевания, клинической симптоматики, показателей количе-

ства CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ в крови и спинномозговой жидкости. Эти результаты могут повлиять на более раннее назначение АРВТ, до развития ВИЧ-деменции [9-11].

Нами были сопоставлены две группы пациентов с выраженной иммуносупрессией и развитием на этом фоне вторичных заболеваний, которые по классификации CDC соответствуют стадиям В3 – С3, т. е. манифестации ВИЧ-инфекции на фоне крайне низких показателей CD4-лимфоцитов в крови (79–82 кл/мкл), виремии (6 lg коп/мл) и наличии всех манифестных осложнений. Группы отличались лишь по длительности заболевания в два года и появлению выраженных клинических психоневрологических изменений во 2-й группе. Вместе с тем, те или иные радиологические проявления регистрировали у больных обеих групп, что свидетельствовало, с одной стороны, о каких-то исходных воздействиях на мозг на ранних стадиях процесса, с другой – о дальнейшем прогрессировании болезни с присоединением вторичных инфекций. Ранее было показано, что ВИЧ, проникая в мозг на ранних стадиях заболевания, оказывает альтерирующее воздействие в виде легких, а затем выраженных когнитивных и нейропсихических нарушений [12]. В этой связи раннее обнаружение этих отклонений и оценка содержания ВИЧ с определением фармакорезистентности штаммов позволит более эффективно блокировать репликацию ВИЧ путем подбора адекватных препаратов и схем ВААРТ [13].

Рядом исследователей в Северной Америке и Западной Европе было показано, что в период широкого применения ВААРТ удается существенно снизить частоту мозговых нарушений и их тяжесть [14], а также свести к минимуму опасность присоединения оппортунистических поражений ЦНС. В нашей стране и на территории ближнего зарубежья обстановка значительно отличается большим числом запущенных случаев, связанных, главным образом, с наркопотреблением. В представленной выборке почти все пациенты относились к этой категории людей, характеризующейся поздним началом ВААРТ и низкой приверженностью к лечению. Итогом является иммуносупрессия и высокое содержание ВИЧ в биологических жидкостях, включая СМЖ.

ВИЧ в СМЖ может содержаться в достаточно большой концентрации от $14,6 \times 10^3$ в 1-й группе до $143,3 \times 10^3$ – во 2-й. Необходимо отметить, что при близких значениях показателей в плазме между группами отличия по СМЖ весьма значительны, а величины пропорциональны длительности заболевания.

ВИЧ в СМЖ, по-видимому, отражает мозговой изолят вируса. Этот термин появился в тот период наблюдений за эволюцией вируса в организме,

когда обнаружилось, что ВИЧ по количеству и своим генетическим свойствам может отличаться в СМЖ, слезной жидкости, вагинальном отделяемом, сперме и других биологических жидкостях [12–16].

В ряду этих жидких сред СМЖ занимает особое место, т. к. больше всего может отражать содержание ВИЧ в мозговой ткани, которая отделена от системного кровотока гематоэнцефалическим барьером, а от ликвора эпендимой (слоем эпителиальной выстилки, проницаемость которой для ВИЧ еще не определена) [12]. В этой связи различия в концентрации РНК ВИЧ между кровью и СМЖ могут отражать как градиент между мозговой тканью и кровью, так и особенность проницаемости эпендимы для вирусных частиц. В исследованиях S. Letendre [14] не было отмечено прямой зависимости между ВИЧ в тканях мозга и СМЖ, что свидетельствует о существовании индивидуальных различий по проницаемости эпендимы для ВИЧ. Вместе с тем, нет более близкой среды, отражающей особенности поведения вируса в ЦНС, чем СМЖ.

Особый интерес вызывают те случаи, где концентрации РНК ВИЧ в СМЖ существенно больше в сравнении с плазмой. Таких случаев суммарно было обнаружено 8 из 100 наблюдений. При этом содержание вируса было в несколько раз выше в СМЖ (от 1,5 до 3), и поражения ЦНС у этих больных были более значительными.

Как рассматривать такие случаи? Ранее нами было отмечено, что в нескольких процентах случаев обнаруживается превышение ВИЧ во влагалищных выделениях [15]. Такая же закономерность выявляется в 5% случаев у мужчин в сперме, что может свидетельствовать о наличии более актив-

ной репликации ВИЧ в тканевых изолятах. Можно полагать, что на начальных этапах заболевания первично вирус колонизирует те или иные ткани, отдавая предпочтение конкретным CD4-клеткам, реплицируется и мутирует там в своем режиме, отличном от других тканей. Поскольку проницаемость тканевых барьеров (гематоэнцефалического и гематоликворного) для препаратов ВААРТ разная, различны и фармакообусловленные мутации ВИЧ, что было показано для вируса в СМЖ на генетическом уровне [13]. Возникают ситуации, когда изолят в СМЖ может быть как менее чувствительным, так и более чувствительным к противовирусным препаратам [12].

Проницаемость гематоэнцефалического барьера избирательна для фармакопрепаратов, как и чувствительность к ним субтипов или тканевых штаммов вируса [12]. В этой связи с учетом опасности развития ВИЧ-обусловленных поражений головного мозга, мы считаем оправданным проведение люмбальной пункции с анализом СМЖ на РНК ВИЧ и тестирование на других возбудителей во всех случаях, когда есть подобного рода опасность.

Ранее мы попытались отработать алгоритм проведения диагностических процедур и исследований для выявления первичных и вторичных поражений головного мозга при ВИЧ-инфекции (табл. 5). Методы имеют различную диагностическую ценность и затратность. Настоящее исследование позволило нам внести в эту таблицу столбец исследований СМЖ на ВИЧ и оппортунистические инфекции, которые могут быть информативны на начальных стадиях заболевания и определяющими в оценке тяжести поражения и выборе тактики лечения на продвинутых стадиях.

Таблица 5

Диагностическая значимость различных методов диагностики ВИЧ-обусловленных поражений головного мозга (Н.А. Беляков и др. с дополнениями, 2012)

Поражения головного мозга	Методы диагностики								
	КТ	МРТ	ПЭТ	МР-С	НФИ	ПТ	КС	СМЖ	
								ВН ВИЧ	ОИ, микробиология
Первичные ВИЧ-обусловленные:									
бессимптомные	–	–	±	±	±	–	–	±	–
легкие	–	–	+	+	+	+	±	+	–
умеренные	±	±	+	+	+	+	+	+	–
СПИД-деменция	+	+	+	+	+	+	+	+	–
Вторичные: туберкулез, сифилис, токсоплазмоз, опухоли и др.	+	+	+	+	+	±	+	–	+

КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; МР-С – магнитно-резонансная спектроскопия; НФИ – нейрофизиологические исследования; ПТ – психологическое тестирование; КС – клиническая симптоматика; СМЖ – спинномозговая жидкость: ВН ВИЧ – вирусная нагрузка ВИЧ в СМЖ; ОИ – выявление ДНК возбудителей оппортунистических инфекций в СМЖ. Заштрихованы методы лабораторной диагностики СМЖ, внесенные нами на основании исследований.

Заключение

У пациентов с клиническими признаками поражения ЦНС уровень вирусной нагрузки ВИЧ в спинномозговой жидкости в 7,6 раз выше, чем у пациентов 1-й группы без поражения ЦНС. Показатели вирусной нагрузки у пациентов, как правило, в плазме крови значительно выше показателей в спинномозговой жидкости. У небольшой части больных установлено превышение вирусной нагрузки ВИЧ в спинномозговой жидкости, что свидетельствует, вероятнее всего, о большей репликации вируса в мозге. Поражения головного мозга различной этиологии с клиническими проявлениями нарушают целостность гематоэнцефалического барьера, способствуют накоплению ВИЧ в СМЖ и усиливают репликацию вируса в мозговой ткани. Пациентам с ВИЧ-инфекцией, у которых наблюдается выраженная иммуносупрессия, требуется проведение спинномозговой пункции с исследованием вирусной нагрузки на ВИЧ, а также других возбудителей из числа оппортунистических инфекций.

Литература

1. Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.
2. Бартлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ — инфекции — 2009–2010 / Д. Бартлетт, Д. Галант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2010. — 490 с.
3. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации / под ред. В.В. Покровского. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 192 с.
4. Shapshak, P. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции / P. Shapshak [et al.] // AIDS (русское издание). — 2011. — № 1. — С. 3–21.
5. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека» // Приказ № 475 Минздравсоцразвития России от 9.07.2007г. — 18 с.
6. Justin, C. HIV-associated neurocognitive disorders: is there a hidden epidemic? / С. МсА. Justin, J. Bruce, B. Brew // AIDS. — 2010. — № 9. — С. 1367–1370.
7. Беляков, Н.А. Моделирование и общие закономерности циркуляции субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ / Н.А. Беляков [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — № 2. — С. 7–18.
8. Дементьева, Н.Е. Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга / Н.Е. Дементьева [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — № 4. — С. 34–43.
9. Беляков, Н.А. Диагностика и механизмы поражения центральной нервной системы при ВИЧ — инфекции / Н.А. Беляков, Т.Н. Трофимова, В.В. Рассохин // Медицинский академический журнал. — 2012. — Т. 12, №2. — С. 56–67.
10. Гурская, О.Е. Особенности изменений функционального состояния головного мозга при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии / О.Е. Гурская [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — № 4. — С. 82–87.
11. Трофимова, Т.Н. Общие особенности лучевой диагностики ВИЧ-ассоциированных поражений головного мозга / Т.Н. Трофимова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — № 2. — С. 51–60.
12. Беляков, Н.А. Головной мозг как мишень для ВИЧ / Н.А. Беляков // СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 48 с.
13. Беляков, Н.А. Механизмы поражения мозга при ВИЧ — инфекции / Н.А. Беляков [и др.] // Доклады РАМН. — 2012. — № 9. — С. 4–12.
14. Letendre, S. Correlates of CSF Viral Loads in 1221 Volunteers of the Charter Cohort / S. Letendre [et al.] // 17th conf. on retroviruses and opportunistic infectious. — 2010. — 172 abstract.
15. Lambert-Niclot, S. Определение РНК ВИЧ — 1 в образцах семенной жидкости, взятых у получавших лечение пациентов с неопределяемыми уровнями РНК ВИЧ — 1 в плазме в период с 2002 по 2011 гг. / S. Lambert-Niclot [et al.] // AIDS (русское издание). — 2012. — Т. 5, № 2. — С. 156–157.
16. Nan, Y. ВИЧ — 1 выявляется в слезной жидкости даже после длительной высокоактивной антиретровирусной терапии / Y. Nan [et al.] // AIDS (русское издание). — 2011. — Т. 4, №3. — С. 298–300.

Авторский коллектив:

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

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

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

Фоменкова Наталья Владимировна — врач отделения паллиативной медицины Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н., тел.: 8(812)495-92-65

Дементьева Наталья Евгеньевна — врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел. 8(812)575-39-66, e-mail: lab.dementeva@mail.ru

Беляков Николай Алексеевич — руководитель Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор, академик РАМН; тел.: 8(812)786-35-55, e-mail: zhgi@bk.ru