

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	12
Список аббревиатур	16
ЧАСТЬ I. Хронические нейроинфекции вирусной этиологии	18
Глава 1. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции, или нейроСПИД	19
Введение	19
Этиология и патогенез	21
Клинические характеристики и диагностика	28
Общие проявления	28
Первичное поражение нервной системы	31
Оппортунистические инфекционные и неопластические заболевания нервной системы при ВИЧ-инфекции	37
Лечение	42
Лечение ВИЧ-инфекции и первичных проявлений нейроСПИДа	43
Лечение оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований с поражением нервной системы	47
Симптоматическое лечение при нейроСПИДе	50
Список литературы	50
Глава 2. Прогрессирующий (хронический) клещевой энцефалит	55
Клинические формы прогрессирующего клещевого энцефалита	59
Эпилепсия Кожевникова	59
Амиотрофическая форма	69
Нарушения психики	75
Гиперкинезы	78
Комбинозы	79
Классификация	79
Клиническая классификация прогрессирующего клещевого энцефалита	80
Патоморфология	81
Патогенез	83
Лечение	87
Профилактика	96
Список литературы	97
Глава 3. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия	103
Эпидемиология	104
Этиология и патогенез	105

Патологическая анатомия	107
Клиническая картина	108
Диагностика	110
Дифференциальная диагностика	111
Лечение	115
Прогноз	116
Список литературы	116
Глава 4. Герпетическая инфекция нервной системы	121
Эпидемиология	121
Вирус простого герпеса	125
Патогенез	125
Клиническая картина	129
Острый герпетический энцефалит	130
Острый герпетический менингоэнцефалит	131
Подострый и хронический герпетический энцефалит	134
Хронический герпетический энцефалит	135
Поражение периферической нервной системы	141
Вирус герпеса 3-го типа	143
Ветряная оспа	143
Опоясывающий герпес	144
Классическое течение опоясывающего герпеса	145
Ганглионевропатия тройничного нерва	147
Синдром Рамсея—Ханта	148
Энцефалиты, менингиты, миелиты, полиневропатии, кардиоваскулярные нарушения	148
Ангииты	149
Вирус герпеса 4-го типа	149
Вирус герпеса 5-го типа	151
Вирус герпеса 6-го типа	154
Вирус герпеса 7-го типа	155
Вирус герпеса 8-го типа	157
Диагностика	158
Лечение	171
Приложение	186
Инфекции, вызванные вирусами герпетической группы, в МКБ-10	186
Список литературы	187
Глава 5. Коревые энцефалиты	191
Коревой парainфекционный энцефалит	191
Прогрессирующий подострый энцефалит с включениями	193
Подострый склерозирующий панэнцефалит	193

Вакцинация против кори и поражение нервной системы	198
Список литературы	202
Глава 6. Поражения нервной системы при краснухе	204
Краснушный энцефалит	204
Прогрессирующий краснушный панэнцефалит	206
Вакцинация против краснухи и поражения нервной системы	207
Список литературы	208
ЧАСТЬ II. Хронические нейроинфекции бактериальной этиологии	210
Глава 7. Туберкулезное поражение нервной системы	211
Эпидемиология	211
Клиническая картина	213
Классификация	214
Патогенез	216
Диагностика	232
Лечение	241
Тактика ведения	246
Рецидивы	246
Список литературы	246
Глава 8. Поражение нервной системы при лайм-боррелиозе	250
Эпидемиология	251
Этиология и патогенез	252
Клиническая картина	260
Системные проявления Лайм-боррелиоза	261
Поражение нервной системы	266
Энцефалопатия при Лайм-боррелиозе	272
Постлаймский синдром	278
Микст-инфекция Лайм-боррелиоза с другими клещевыми инфекциями	279
Лечение	284
Профилактика	285
Клинические наблюдения	286
Список литературы	292
Глава 9. Поражение нервной системы при сифилисе	296
Эпидемиология	297
Патогенез нейросифилиса	301
Классификация нейросифилиса	303
Клиническая картина нейросифилиса	307
Диагностика	320

Лечение	329
Прогноз	333
Список литературы	333
Глава 10. Нейробруцеллез	337
Эпидемиология	337
Этиология	340
Патогенез	341
Патологическая анатомия	342
Классификация	344
Клиническая картина	346
Нейробруцеллез	352
Классификация	354
Семиотика нейробруцеллеза	355
Менингит	355
Менингоэнцефалит	356
Транзиторные ишемические атаки	357
Инсульт	358
Субарахноидальное кровоизлияние	358
Поражение спинного мозга и его оболочек	358
Невралгии и невропатии отдельных нервов конечностей и черепных нервов	359
Радикулопатии, плексопатии и радикулоневропатии	359
Полирадикулопатии, полирадикулоневропатии, полиневропатии	360
Поражение вегетативной нервной системы	360
Психобруцеллез	361
Современный патоморфоз и основные клинические формы нейробруцеллеза	361
Первичные формы нейробруцеллеза	362
Диффузная энцефалопатия и менингоэнцефалит	362
Воспалительная периферическая невропатия и радикулопатия	364
Воспалительные демиелинизирующие синдромы	366
Отек диска зрительного нерва или папиллит при отсутствии других фокальных проявлений	367
Менингомиелит	367
Синдромы задней черепной ямки (атактический и стволовой)	368
Нейропсихические синдромы	369
Вторичные формы нейробруцеллеза	370
Компрессионная миелопатия и радикулопатия и другие формы вторичного нейробруцеллеза, возникающие на фоне поражения костно-суставного аппарата	370

Церебрально-васкулярные синдромы, возникающие на фоне поражения сердца или мозговых сосудов	373
Диагностика	376
Дифференциальная диагностика.	377
Лечение и профилактика	378
Профилактика	385
Список литературы	386
Глава 11. Лепра	392
Эпидемиология.	392
Этиология	393
Патогенез	394
Классификация.	395
Этиологическая диагностика.	395
Клиническая картина	396
Дифференциальная диагностика.	412
Лечение	413
Список литературы	414
ЧАСТЬ III. Прионные болезни.	416
Этиология	417
Патогенез	419
Патологическая анатомия	420
Классификация.	422
Спорадические прионные болезни	424
Спорадическая болезнь Крейтцфельда—Якоба	424
Клиническая картина.	426
Лабораторная диагностика.	429
Спорадическая фатальная инсомния	432
Приобретенные прионные болезни.	432
Куру	433
Ятрогенные прионные болезни	434
Новый вариант болезни Крейтцфельда—Якоба	436
Наследственные прионные болезни	437
Наследственная болезнь Крейтцфельда—Якоба	438
Синдром Герстманна—Штреусслера—Шейнкера	442
Семейная фатальная инсомния	446
Диагностика	449
Дифференциальная диагностика.	455
Лечение	458
Профилактика	460
Клинические наблюдения.	462
Случай болезни Крейтцфельда—Якоба	462

Случай синдрома Герстманна—Штреусслера—Шейнкера.	465
Список литературы	467
ЧАСТЬ IV. Инфекция и мультифакториальные болезни нервной системы с хроническим течением.	472
Глава 12. Рассеянный склероз.	473
Эпидемиология.	473
Классификация.	474
Этиология	475
Патогенез	479
Клиническая картина	481
Диагностика	485
Дифференциальная диагностика.	487
Лечение	489
Патогенетическая терапия	489
Симптоматическая терапия	496
Список литературы	498
Глава 13. Боковой амиотрофический склероз	504
Эпидемиология.	504
Этиология	506
Патогенез	511
Патологическая анатомия	516
Клиническая картина	518
Лабораторная диагностика.	525
Критерии диагноза.	527
Дифференциальная диагностика.	529
Лечение	530
Патогенетическая терапия	530
Симптоматическая терапия	535
Реабилитация и уход за больными	538
Список литературы	540
Глава 14. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия	546
Эпидемиология.	547
Этиология	548
Клинические проявления	548
Диагностика	551
Атипичные формы	555
Дифференциальная диагностика.	558
Лечение	560
Список литературы	566

Глава 15. Синдром хронической утомляемости	571
Эпидемиология	571
Этиология и патогенез	572
Клиническая картина	575
Диагностика	577
Дифференциальная диагностика	578
Лечение	580
Список литературы	583
Предметный указатель	588

ЧАСТЬ I

ХРОНИЧЕСКИЕ НЕЙРОИНФЕКЦИИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Глава 1

Неврологические проявления ВИЧ-инфекции, или нейроСПИД

ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция может протекать в виде латентного вирусоносительства или синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). В МКБ-10 ВИЧ-инфекция включена под рубрикой В22. СПИД — конечная стадия ВИЧ-инфекции, в МКБ-10 отнесен к рубрике В24.

Первый случай СПИДа был описан в мае 1981 г. в США, с этого времени ВИЧ-инфекция приобрела характер глобальной эпидемии. В истории человечества не было столь массовой пандемии, развившейся в столь короткое время [1, 3]. Наибольшее количество инфицированных сейчас проживает в Африке и Америке, растет их число и в России. В настоящее время СПИД занимает третье место в мире среди причин смерти, уступая только сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям [3]. С 2000 г. действует специальная программа ООН по ВИЧ/СПИД — ЮНЭЙДС, систематизирующая организацию помощи больным во всем мире.

При патоморфологическом исследовании поражение нервной системы выявляется у 90% умерших от СПИДа [4, 7, 14, 24]. НейроСПИД — общее название клинических проявлений поражения нервной системы, развивающее у больных с ВИЧ-инфекцией. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции отмечаются уже на ранних стадиях инфицирования [30, 31, 47].

Выделяют две группы неврологических нарушений, связанных с ВИЧ-инфекцией.

Первая группа — следствие прямого поражения нервной системы ретровирусом. В настоящее время в мире проживает более 50 млн ВИЧ-инфицированных, и по крайней мере у 60% наблюдаются специфические симптомы первичного поражения нервной системы от минимальных когнитивных нарушений и легких сенсорных полиневропатий до тяжелой деменции [24].

Вторая группа включает патологические состояния, являющиеся следствием иммунодефицита уже на стадии СПИДа. Это оппортунистические инфекции с поражением центральной и периферической нервной системы, саркома Капоши с локализацией в ткани головного мозга, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС). Примерно у половины больных СПИДом головной и спинной мозг — объекты инфекционных и онкологических заболеваний на фоне иммунодефицита. Многие болезни развиваются при сочетанном патогенном влиянии ВИЧ и других инфекционных агентов (коинфекция). В 30% случаев неврологические проявления — первые симптомы перехода от латентного вирусоносительства ВИЧ к стадии СПИДа [19, 24].

Раньше при возникновении клинических проявлений СПИДа течение ВИЧ-инфекции становилось неуклонно прогрессирующим вплоть до летального исхода. В настоящее время повсеместно используемая высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) значительно улучшила прогноз при СПИДе [8, 18, 61]. Это привлекло внимание к поражениям нервной системы при ВИЧ-инфекции как к фактору, определяющему продолжительность жизни пациентов, и разработке новых направлений лечения нейроСПИДа [45, 61].

Спектр клинических проявлений нейроСПИДа очень широк, что создает большие диагностические сложности. У многих пациентов ВИЧ-инфекция с самого начала протекает как нейроинфекция, т.е. неврологические нарушения доминируют и являются непосредственной причиной смерти, тогда как другие проявления заболевания минимальны [34, 47]. Несмотря на широко используемые методы

выявления вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) различной чувствительности, ВИЧ-инфекция среди возможных этиологических факторов выявленной неврологической патологии пока рассматривается редко [4]. Только в практике работы Московского городского центра рассеянного склероза (МГЦРС) за 2007 г. отмечено четыре случая, когда больные с явной клинической картиной нейроСПИДа направлялись в МГЦРС с предварительным диагнозом рассеянного склероза (РС). Поздняя диагностика приводит к запоздалому началу специфической терапии, что ухудшает прогноз и способствует распространению инфекции.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ВИЧ передается только от человека к человеку и не стоек во внешней среде. Он практически полностью инактивируется при 56 °С, кипячении, воздействии дезинфицирующих средств. Вирус обнаружен в крови, спинномозговой жидкости (СМЖ), грудном молоке, секретах желез и биоптатах различных тканей больных.

Доказанными являются четыре основных способа передачи ВИЧ.

- Половой путь. Данный путь инфицирования, особенно при гомосексуальных половых контактах, преобладал на ранних стадиях развития пандемии и связан с микротравмами слизистых оболочек. Все большее значение приобретает заражение при гетеросексуальных половых контактах, причем мужчины и женщины заражаются с одинаковой частотой.
- Парентеральный путь — основной в настоящее время. Заражение ВИЧ происходит при повторном использовании загрязненных инфицированной кровью медицинских инструментов, чаще всего при многократном использовании наркоманами игл и шприцев. Возможно заражение медицинского персонала при случайных уколах и порезах загрязненными инструментами.
- Гемотрансфузионный путь (инфицирование при переливании крови и ее компонентов) имел значение исключительно на ранних этапах развития пандемии. В конце 1980-х гг. во всем мире установлен обязательный контроль препаратов крови на присутствие вирусного материала, и данный путь передачи практически потерял значение. ВИЧ может передаваться также с органами и тканями, используемыми для трансплантации.

- Вертикальный путь передачи ВИЧ от инфицированной матери к ребенку. Ребенок может быть инфицирован пре- (трансплацентарно), интра- и постнатально, с молоком матери. Вероятность передачи ВИЧ составляет почти 30%.

Вирус СПИДа был описан в 1983 г. одновременно во Франции в институте им. Л. Пастера (лаборатория Л. Монтанье) и в США (лаборатории Р. Галло). Данный вирус из группы ретровирусов относится к возбудителям медленных инфекций [2] и обладает очень высокой вариабельностью. Мутационная активность его в 5 раз выше, чем у вируса гриппа. В настоящее время описано несколько основных типов и десятки подтипов ВИЧ. Наиболее распространен ВИЧ первого типа (ВИЧ-1) подтипа С [3, 11]. Вирион имеет сферическую форму с диаметром 100–140 нм. В качестве генетического материала вирус содержит рибонуклеиновую кислоту (РНК) из 9 генов (3 структурных гена и 6 регуляторных генов), которая легко встраивается в геномный материал клетки человека с помощью специального вирусного фермента — обратной транскриптазы (ревертазы). Вирус имеет еще два фермента — интегразу (эндонуклеазу) и протеазу. Наиболее распространенный тип, ВИЧ-1, состоит из наружной (суперкапсидной) оболочки, представленной двойным слоем липидов и встроенных гликопротеинов, и внутреннего, белкового капсида. Оболочка капсида состоит из белка с молекулярной массой 24 кДа (p24). Внутри нее расположены 2 нити РНК, 2 небольших белка, связывающих молекулы РНК, и 3 фермента вируса. Между капсидом и оболочкой расположен матриксный белок с молекулярной массой 17 кДа (p17). Капсид вместе с этим белком часто называют сердцевинной (*cor*) вируса. 2 белка оболочки вируса называются гликопротеин (*glycoprotein*) с молекулярной массой 41 кДа (gp41) и с молекулярной массой 120 кДа (gp120). Эти белки — основные антигены и рецепторы вируса. Именно gp120 связывается с рецептором CD4 на поверхности Т-хелперов и других клеток, проникая затем внутрь. Ко всем белкам вируса в организме человека вырабатываются специфические антитела, наиболее активно — к gp120. Данный белок имеет вариабельный участок из 35 аминокислот, получивший название «V-3 петля», к которому образуется до 95% от всех антител. Белок вируса gp120 может в последующем экспрессироваться на поверхности инфицированной клетки, вызывая ее аутоиммунное поражение. Вторая, вспомогательная по значению, группа рецепторов, используемых вирусом для проникновения в клетку, — хемокиновые рецепторы, в частности CXCR4-, CCR2- и CCR5-рецепторы [36, 66].

Наряду с генетическими типам и подтипами ВИЧ имеет различные варианты (изоляты) в зависимости от фенотипических особенностей. Так, в зависимости от активности репликации выделяют высокоактивные (высокоинфекционные) и слабо реплицирующие варианты, а в зависимости от особенностей цитопатического действия — образующие и не образующие многоядерные клетки (синцитий). Наиболее быстро прогрессирует иммунодефицит под воздействием активно реплицирующих вирусов, способных индуцировать образование синцития [3, 11].

После проникновения вируса в организм он связывается с поверхностью клетки-мишени. Адгезия ВИЧ происходит при формировании связи между gp120 вируса и CD4-рецептором на поверхности клетки. Затем, посредством белка gp41, вирус проникает в клетку путем эндоцитоза при слиянии мембран вириона и клетки-мишени. Этот же белок отвечает за образование синцития. Как уже отмечалось, часть инфицированных клеток под влиянием вируса сливаются, становясь гигантскими и многоядерными. Такие клетки, как правило, погибают через 3–7 дней после своего формирования, выбрасывая огромное количество вирусного материала [66].

Под влиянием протеаз клетки оболочки капсида вируса разрушаются, и его генетический материал и ферменты попадают в цитоплазму. Вирус-специфическая копия дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вирусного генома синтезируется с помощью обратной транскриптазы, используя в качестве матрицы вирусную РНК и материал клетки-донора. В ядре клетки ДНК провируса может приобретать кольцевую форму под влиянием фермента интегразы. Затем происходит интеграция провирусной ДНК в генетический материал клетки. Данный процесс часто не нарушает способность клетки синтезировать белки (латентное вирусоносительство) [11].

В результате дополнительных внешних воздействий (возможно, других инфекций) происходит активация транскрипции с провирусной ДНК и последующая трансляция белков вируса с формированием огромного количества новых вирионов. При этом на синтез вирусных частиц расходуется весь биоматериал инфицированной клетки. Дочерние вирионы высвобождаются из клетки при ее цитоллизе. Однако не у всех носителей ВИЧ развивается СПИД, хотя все они составляют группу риска. Латентный период вирусоносительства (инкубационный период) может быть как коротким (несколько недель), так и очень длительным (более 10 лет). Механизмы поддержа-

ния вирусоносительства, как и причины активации вируса, до конца не изучены. ВИЧ тропен в первую очередь к клеткам иммунной и нервной системы, имеющих CD4-рецептор, хотя возможно и прямое поражение других клеток. Решающий фактор — плотность CD4-рецепторов на поверхности клетки. Наиболее высока она у Т-хелперов. Именно поэтому ранняя стадия ВИЧ-инфекции характеризуется активной репликацией вируса в лимфоидной ткани (лимфоузлах), где наиболее высока концентрация инфицированных клеток. В то же время неактивная клетка экспрессирует CD4-рецептор существенно меньше и его плотность ниже, что уменьшает вероятность инфицирования. Большое значение имеет состояние иммунной системы в целом, что связано как с предшествующими токсическими и инфекционными воздействиями на данный организм, так и с генетическими особенностями функционирования иммунитета данного индивида. В связи с этим многие авторы относят СПИД к так называемым болезням цивилизации. Вероятность длительного вирусоносительства повысилась после внедрения схем ВААРТ, существенно увеличивших длительность жизни пациентов со СПИДом [8, 18, 24].

Повреждающий эффект ВИЧ связан с цитопатическим и дисрегулирующим влиянием. Цитопатический эффект обусловлен в первую очередь прямым цитолизом инфицированных клеток при лавинообразном синтезе компонентов вируса или при образовании синцития. Возможно индуцированное вирусом нарушение синтеза белков и рецепторов клеточной мембраны, необходимых для нормального функционирования клетки, что стимулирует механизмы апоптоза. ВИЧ-инфицированные макрофаги продуцируют повышенное количество цитокинов ФНО- α и ИЛ-1, также стимулирующих апоптоз. Антитела, вырабатываемые к вирусному белку gp120, который появляется на поверхности инфицированных клеток, действуют как аутоантитела, повреждая клетку. Возможны антителозависимый и антителонезависимый механизмы клеточного цитотоксического повреждения инфицированных клеток (в том числе CD8⁺-лимфоцитов), а также цитопатическое действие естественных киллеров (NK-клеток). Уменьшение количества Т-хелперов приводит к ослаблению противовирусного, противомикробного и противоопухолевого иммунитета.

Проявления ВИЧ-инфекции во многом связаны и с нарушением иммунорегуляции — дезорганизации клеточного и гуморального иммунитета. Т-хелперы осуществляют координацию и стимуляцию

пролиферации и дифференцировки всех клеток иммунной системы, стимулируют дифференцировку В-лимфоцитов, продуцируют цитокины, координирующие работу иммунной системы. Недостаток или изменение активности Т-хелперов при их нормальном количестве приводит к нарушению иммунного ответа на многие вирусы, бактерии, простейших, которые при отсутствии ВИЧ-инфекции являются условно-патогенными. Дисрегуляция в работе иммунитета проявляется наряду с иммунодефицитом также срывом толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам). Развитию аутоиммунных реакций способствует и поликлональная активация гуморального иммунитета (В-лимфоцитов).

Состояние самой инфицированной клетки имеет большое значение в активности репликации вируса [62]. ВИЧ-инфицированные клетки подразделяются на «продуценты» и «хранители» инфекции. Оба типа таких клеток выявлены в ткани мозга ВИЧ-инфицированных больных. «Продуценты» активно вырабатывают вирусные частицы, участвуя в распространении инфекции. Наиболее активные «продуценты» ВИЧ в ткани мозга — моноциты и микроглия, трансформированные в макрофаги [6, 64]. «Хранители» — резервуар ВИЧ, могут быть выявлены только высокочувствительными методами определения фрагментов ВИЧ, в первую очередь некоторых регуляторных генов и белков [25]. Наличие таких клеток доказывает, что репликация вируса может быть остановлена самой клеткой на различных стадиях развития вируса, включая проникновение, обратную транскрипцию, транспорт РНК, трансляцию на провирусную ДНК и созревание вириона. Среди «хранителей» ВИЧ в ткани мозга большинство составляют астроциты [25, 40]. Изменение окружения клетки, в частности повышение содержания цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1- β), может реактивировать клетку и перевести ее из «хранителя» в «продуцента» [30].

Механизмы повреждения нервной ткани при ВИЧ-инфекции разнообразны. Непосредственное воздействие вируса связано с биохимическими изменениями в зараженных клетках и развитием аутоиммунных реакций. Как отмечено выше, ВИЧ тропен в первую очередь к клеткам иммунной и нервной системы, особенно микроглии. Среди патологических механизмов прямого поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции отмечают непосредственное нейротоксическое влияние вируса, в особенности на глиальные клетки, а также патологические реакции, обусловленные цитотоксическими Т-лимфоцитами, противомозговыми аутоантителами и продукцией инфицированными

ми клетками нейротоксических веществ. В ткани головного мозга выявляются синцитии из бывших макрофагов, микроглиальных клеток, лимфоцитов и моноцитов, проникших в ткань головного мозга через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), содержащие ВИЧ [6, 28]. Сначала мигрируют обычные Т-лимфоциты и моноциты, несущие ВИЧ (гипотеза «троянского коня»), которые затем трансформируются в продуцентов вируса [42]. Возможно, ВИЧ проникает и в эндотелиальные клетки, входящие в состав ГЭБ, используя слабо экспрессируемый на них CD4-рецептор и рецепторы хемокинов [57, 58].

Трансформированные гигантские многоядерные клетки из бывших макрофагов и микроглии, продуцирующие огромное количество ВИЧ, окружают нейроны и нарушают их работу [64]. Инфицированные макрофаги, лимфоциты и микроглия вырабатывают большое количество нейротоксических веществ (ФНО- α , свободные радикалы, протеазы) [6]. Аутоиммунные реакции вызывает разрушение миелина белого вещества головного мозга (вторичная демиелинизация) [23, 28]. Нарушения межнейрональной передачи могут развиваться и при отсутствии прямого цитопатического влияния вируса. В частности, белки ВИЧ оказывают прямое токсическое влияние на глутаматэргические нейроны [22, 49]. Это связано с повреждением астроцитов и микроглии, что препятствует захвату и нейтрализации глутамата и ведет к избыточному его накоплению в межклеточном пространстве, перевозбуждению глутаматных рецепторов нейронов и, как следствие, к их гибели. Доказано прямое повреждающее действие gp120 ВИЧ на нейроны, особенно допаминергические [27, 55], связанное со стимуляцией апоптоза [39, 54]. Предполагается, что нейротоксичность некоторых регуляторных белков ВИЧ связана с повышением концентрации внутриклеточного кальция, усиления оксидантного окисления, активацией каспаз и ФНО-зависимого пути апоптоза [39, 56]. Также возможно повреждение ГЭБ и повышенная миграция воспалительных клеток в ткань головного мозга, что приводит к развитию аутоиммунного воспаления [60]. При ВИЧ-инфекции выявлены нарушения взаимодействия между клетками нервной системы, сходные с расстройствами в иммунной системе, а также нейрогенез [29].

Многие неврологические проявления СПИДа связаны с воспалительными аутоиммунными реакциями, как, например, полиневропатия, асептический менингит, ВИЧ-энцефалопатия. Уровень локальной продукции провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α ,

ИЛ-1 и γ -ИФН, непосредственно связан с тяжестью когнитивных и двигательных нарушений [26].

Морфологически прямое поражение головного мозга ВИЧ приводит к развитию подострого гигантоклеточного энцефалита с участками демиелинизации. В ткани головного мозга выявляются макрофаги с большим содержанием вируса. Наличие гигантских многоядерных клеток (синцития) и стало причиной обозначения данного энцефалита как гигантоклеточного (многоочаговый). Для гигантоклеточного энцефалита также характерно наличие в ткани головного мозга микроглиальных узелков, периваскулярных инфильтратов и зон демиелинизации. Очаговые изменения чаще выявляются в белом веществе больших полушарий, мозолистом теле, стволе мозга, что обуславливает необходимость дифференциальной диагностики с демиелинизирующими заболеваниями. В отличие от последних при нейроСПИДе очаговые изменения также часто регистрируются в области подкорковых ядер. Многоядерные клетки локализуются и в коре больших полушарий, особенно часто в лобных и височных долях, а также в мозжечке. В то же время характерно несоответствие тяжести клинических проявлений заболевания степени патоморфологических изменений [19]. У многих больных с отчетливыми клиническими проявлениями ВИЧ-ассоциированной деменции патоморфологически может наблюдаться только «побледнение» миелина и слабовыраженный центральный астроглиоз. Это позволяет сделать вывод, что нарушения функции нервной системы при прямом поражении ВИЧ связаны с гибелью нейронов, но не столько за счет прямого повреждения, сколько из-за локального действия различных нейротоксических факторов [21, 22]. На фоне широкого использования активной антиретровирусной терапии, в том числе схем ВААРТ, ВИЧ-инфекция становится хронической, а частота ВИЧ-энцефалопатии повышается и определяет прогноз данных больных [16, 63].

Возможна и интратекальная продукция аутоантител, которые участвуют в патогенезе воспаления и повреждения ткани головного мозга. У больных нейроСПИДом повышено содержание иммуноглобулинов в СМЖ [34].

Важный механизм — повреждение эндотелия сосудов головного мозга как при развитии вторичного васкулита [4], так и при локализации узлов саркомы Капоши в сосудах головного мозга. Частота геморрагических и ишемических инсультов у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом значительно выше, чем в общей популяции [29, 49].

При сочетании инфицирования ВИЧ и вирусом JC наблюдается прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), характеризующаяся разлитыми очагами демиелинизации, преимущественно в перивентрикулярных областях.

Оппортунистические инфекции вызывают специфические патоморфологические изменения. Наиболее часто при СПИДе отмечается поражение головного мозга цитомегаловирусами, вирусами простого и опоясывающего герпеса, токсоплазмами, гистоплазмами, грибами. Многие заболевания, например первичная лимфома ЦНС или криптококковый менингит, наблюдаются только у больных СПИДом.

Описывая комплекс неврологических проявлений СПИДа, необходимо учитывать вторичное вовлечение нервной системы (энцефалопатии, полиневропатии), развивающееся в результате токсического действия специфических препаратов и ряда симптоматических средств, используемых для лечения ВИЧ-инфекции.

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ДИАГНОСТИКА

Общие проявления

Клинические проявления ВИЧ-инфекции в целом разделяют на три стадии [1, 3].

Первая стадия — инкубация. Ее длительность очень индивидуальна, от нескольких недель до нескольких лет. Клинических проявлений инфекции нет, ВИЧ может быть выявлен методами иммуноблоттинга, иммунофлюоресценции, а его генетический материал — с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Вторая стадия — первичные проявления, включает три фазы:

- 2А — острая лихорадочная фаза;
- 2Б — бессимптомная фаза;
- 2В — персистирующая генерализованная лимфаденопатия.

Острая реакция на попадание ВИЧ проявляется лихорадкой, лимфаденопатией, иногда тонзиллитом (моноклеозоподобный синдром), эритематозно-макулопапулезной сыпью, миалгиями и артралгиями. Неврологические проявления на данной стадии ограничиваются асептическим менингитом и полиневропатией. Вирусный

материал может быть выявлен методами иммуноблоттинга, иммунофлюоресценции и ПЦР. Острая стадия часто переходит в бессимптомное вирусоносительство. При этом человек чувствует себя здоровым, однако является источником инфекции. Реже после острой фазы развивается персистирующая генерализованная лимфаденопатия, которая может длиться несколько лет. При этом отмечается плавное снижение числа $CD4^+$ -лимфоцитов. Иногда дополнительно выделяют стадию преСПИДа, когда регистрируются клинические и лабораторные проявления начального периода ВИЧ-инфекции, в том числе снижение числа $CD4^+$ -лимфоцитов, но не выявляется отчетливого иммунодефицита, оппортунистических инфекций или неопластических заболеваний (саркома Капоши, первичная лимфома ЦНС). При этом наблюдаются перемежающаяся лихорадка, астения, обильная ночная потливость, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия и ограниченные поражения кожи, вызванные условно-патогенной микрофлорой.

Третья стадия — вторичные заболевания, также включает три фазы:

- 3А — потеря веса более 10%, наличие грибковых, вирусных или бактериальных поражений кожи и слизистых оболочек, возможны повторные фарингиты и синуситы;
- 3Б — потеря веса превышает 10%, на протяжении не менее 1 мес отмечается диарея и лихорадка, наблюдаются повторные или хронические вирусные, бактериальные, грибковые и протозойные поражения внутренних органов, локализованная саркома Капоши, иногда туберкулез легких, волосатая лейкоплакия;
- 3В — развиваются кахексия, генерализованные вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания, в том числе кандидоз пищевода, пневмонии, внелегочный туберкулез и другие тяжелые инфекционные поражения, диссеминированная саркома Капоши, карциномы, лимфомы.

Характерен широкий спектр инфекционных заболеваний, которые вызываются условно-патогенными микроорганизмами и развиваются только в условиях иммунодефицита.

Четвертая стадия характеризуется как терминальная.

С 1993 г. используется классификация ВИЧ-инфекции Центра по контролю и предупреждению заболеваний (*Centers for Disease Control and prevention, CDC*), которая включает не только клинические проявления, но и уровень $CD4^+$ -лимфоцитов крови. Клинические проявле-

ния ВИЧ-инфекции разделены на 3 категории, в каждой по 3 стадии в зависимости от уровня CD4⁺-лимфоцитов крови.

По данному показателю выделяют 3 стадии:

- со снижением уровня CD4⁺-лимфоцитов крови до 500 в 1 мкл;
- со снижением уровня CD4⁺-лимфоцитов крови от 200 до 499 в 1 мкл;
- со снижением уровня CD4⁺-лимфоцитов крови менее 200 в 1 мкл.

Категория А — бессимптомная, острая, может проявляться увеличением лимфатических узлов более 1 см в диаметре в двух не связанных между собой анатомических регионах (за исключением паховых лимфатических узлов).

Категория В — манифестная, включает ряд инфекционных проявлений иммунодефицита, диарею и/или лихорадку в течение не менее 1 мес, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру и периферическую полиневропатию.

Категория С включает индикаторные состояния, указывающие на наличие СПИДа, включая саркому Капоши и лимфому головного мозга у лиц моложе 60 лет, прочие лимфомы (не относящиеся к лимфогранулематозу), тяжелые герпетические и цитомегаловирусные поражения, туберкулез, атипичный микобактериоз, гистоплазмоз и другие инфекционные заболевания, токсоплазмоз ЦНС, а также ВИЧ-ассоциированную энцефалопатию.

Специфические методы выявления ВИЧ подразделяют на предварительные (скрининговые) и подтверждающие [34]. Предварительные методы включают иммуноферментный анализ на выявление специфических антител к ВИЧ и иммуноблоттинг. Антитела к ВИЧ появляются у 95% инфицированных на ранних стадиях инфекции и 50% в более поздние сроки, на стадии СПИДа. Тест имеет высокую чувствительность, но относительно малую специфичность — до 5% ложноположительных результатов. Более чувствительный иммуноблоттинг проводится на выявление антител к нескольким белкам вируса. Результаты иммуноблоттинга оцениваются как положительные, отрицательные и сомнительные. Отрицательным считается результат, когда не выявлены антитела ни к одному из белков вируса. При получении положительных результатов проводится повторный подтверждающий анализ. При подтверждении положительного результата больному сообщается о том, что он инфицирован ВИЧ. Как правило, используют одновременно несколько тест-систем, различающихся по составу антигенов ВИЧ.

Подтверждающим методом также является метод выделения и индентификации ВИЧ (ВИЧ-культура), проводимый в специализированных лабораториях. В клинической практике данный метод используется редко, однако характеризуется высокой специфичностью. Наиболее часто он применяется у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, так как антитела к ВИЧ могут быть получены новорожденным и от матери и не свидетельствовать о наличии заболевания. Более активно внедряется другой высокоспецифичный метод — ПЦР, позволяющий выявить генетический материал ВИЧ. Этот метод также часто используется для оценки эффективности противовирусного лечения (определение уровня вирусной нагрузки). Однако чувствительность ПЦР как метода диагностики ВИЧ-инфекции составляет около 98%, часто отмечаются ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Первичное поражение нервной системы

Предложен ряд клинических классификаций первичных поражений нервной системы при ВИЧ-инфекции, которые в последнее время дополняются из-за полиморфизма клинической картины нейроСПИДа на фоне внедрения ВААРТ [20, 47].

Основной остается классификация экспертов ВОЗ 1991 г., в которой выделяют следующие клинические синдромы:

- синдромы, связанные с прямым влиянием ВИЧ:
 - ВИЧ-ассоциированные минимальные познавательно-двигательные нарушения;
 - ВИЧ-ассоциированная деменция;
 - ВИЧ-ассоциированная миелопатия;
- ВИЧ-ассоциированные поражения ЦНС:
 - асептический менингит;
 - прогрессирующая энцефалопатия;
- ВИЧ-ассоциированные поражения периферической нервной системы:
 - полиневропатии;
 - миопатии.

Данные нарушения возникают вследствие прямого повреждающего действия вируса, нейротоксического влияния его компонентов и других веществ (свободных радикалов, цитокинов, ферментов), продуцируемых локально в ответ на инвазию ВИЧ, в том числе и

инфицированными клетками, а также за счет аутоиммунных реакций [7, 34]. В настоящее время не выявлено специфических маркеров, позволяющих прогнозировать развитие того или иного клинического проявления у ВИЧ-инфицированного больного. В ряде клинических исследований показано, что тяжесть поражения нервной системы прямо пропорциональна вирусной нагрузке и содержанию CD4⁺-лимфоцитов [31, 34]. Однако данный факт не получил подтверждения в других исследованиях [47].

При диагностике нейроСПИДа информативны компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. При МРТ выявляются не только очаговые изменения, но и диффузная атрофия головного мозга, в основном за счет коры [59]. Также регистрируются типичные очаговые поражения, признаки воспаления или кровоизлияния, опухоли мозга [34, 59].

Для диагностики первичного поражения нервной системы при нейроСПИДе используют электроэнцефалографию (ЭЭГ) и электромиографию (ЭМГ). Последний метод необходим для уточнения характера поражения периферической нервной системы.

Когнитивные и поведенческие нарушения выявляют с помощью различных нейропсихологических тестов, которые часто применяют для оценки эффективности лечения. Как правило, обязательно исследование СМЖ.

ВИЧ-ассоциированный познавательно-двигательный комплекс

В данный комплекс входят три синдрома — ВИЧ-ассоциированная деменция, ВИЧ-ассоциированная миелопатия и ВИЧ-ассоциированные минимальные познавательно-двигательные расстройства [15, 24, 46].

ВИЧ-ассоциированная деменция

Обозначается также как ВИЧ-энцефалопатия. Больные с данными расстройствами страдают прежде всего от нарушений познавательной способности. Встречается приблизительно у 60% ВИЧ-инфицированных, в 25% случаев — еще до развития отчетливой клинической картины СПИДа. У больных доминируют когнитивные нарушения, прогрессирующие до уровня деменции субкортикального типа (подкорково-лобного типа), которая характеризуется замедлением психомоторных процессов, невнимательностью, снижением

памяти, нарушением процессов анализа информации, что затрудняет работу и повседневную жизнь больных. Данный синдром часто проявляется забывчивостью, медлительностью, слабостью концентрации внимания, затруднениями при счете и чтении. ВИЧ-ассоциированная деменция сочетается с эмоционально-поведенческими нарушениями, может наблюдаться депрессия, дисфория, апатия, ограничение мотиваций и заторможенность. В редких случаях синдром может проявляться аффективными расстройствами (психозами) или эпилептическими припадками. Неврологический осмотр этих больных выявляет тремор, замедление быстрых, повторяющихся движений, пошатывание при ходьбе, атаксию, гипертонус мышц, генерализованную гиперрефлексию, симптомы орального автоматизма. На начальных стадиях слабоумие определяется только при нейропсихологическом тестировании, страдают способность концентрировать внимание и обучаться, память, скорость психомоторных процессов. В последующем деменция быстро прогрессирует до тяжелой степени и сопровождается нарушениями ориентации и спутанностью сознания. В финальной стадии наблюдается акинетический мутизм. Тяжесть когнитивных нарушений усугубляется по мере общего ухудшения течения ВИЧ-инфекции, достигая максимума у пациентов с развернутой клинической картиной СПИДа [14, 23].

Исследования СМЖ в 30% случаев позволяет выявить плеocyтoз (не более 50 клеток в 1 мкл), незначительное повышение содержания белка и уровня иммуноглобулинов класса G. При ЭЭГ часто регистрируются медленные волны в δ - и θ -диапазоне, редко пароксизмальная активность. При КТ может быть обнаружена атрофия мозга, при МРТ, помимо атрофии, могут наблюдаться мультифокальные очаговые изменения, гиперинтенсивные на T2-изображениях, иногда симметричные, без масс-эффекта и не накапливающие парамагнитное контрастное вещество. При диагностике надо учитывать наличие у пациента факторов риска развития ВИЧ-инфекции (прежде всего социальных), проявление кожных и соматических признаков иммунодефицита и активации условно-патогенных инфекций, а также сочетание когнитивных и поведенческих нарушений с данными иммунологического и серологического анализов. При подозрении на ВИЧ-инфекцию необходимо использовать чувствительные методы иммуноблоттинга и ПЦР [15].

ВИЧ-ассоциированная миелопатия

Этот частый синдром возникает вследствие поражения спинного мозга при ВИЧ-инфекции и встречается у 20% больных. Патологический процесс чаще локализуется на уровне грудных сегментов спинного мозга и характеризуется образованием полостей (вакуолей), предположительно связанных с набуханием миелина. При этом преобладают двигательные расстройства, преимущественно в нижних конечностях (нижний парапарез). Отмечается значительное снижение силы в ногах, повышение мышечного тонуса по спастическому типу, атаксия, нарушения функций тазовых органов, вплоть до недержания мочи и кала. Так как вакуолярная миелопатия обычно развивается уже на развернутых стадиях СПИДа, она часто сочетается с ВИЧ-энцефалопатией. Именно поэтому у таких больных нередко выявляются и расстройства познавательной деятельности, но слабость в ногах и нарушения походки выходят на первый план. Двигательные расстройства могут затрагивать не только нижние, но и верхние конечности. Возможны нарушения чувствительности по проводниковому типу. Миелопатия носит, скорее, диффузный, чем сегментарный характер, поэтому не отмечается «уровня» двигательных и чувствительных расстройств. Характерно отсутствие болей. В СМЖ проявляются неспецифические изменения в виде плеоцитоза, повышения содержания общего белка, возможно определение ВИЧ. При МРТ регистрируется атрофия спинного мозга и области усиления сигнала на T2-изображениях. Дифференциальную диагностику следует проводить в первую очередь с фуникулярным миелозом на фоне дефицита витамина B₁₂ и миелитами иного генеза.

ВИЧ-ассоциированные минимальные познавательно-двигательные расстройства

Данный синдром включает наименее выраженные нарушения, выявляемые практически у всех больных с ВИЧ-инфекцией, особенно на фоне замедления прогрессирования инфекции при использовании ВААРТ [23]. Характерные клинические симптомы и изменения нейропсихологических тестов аналогичны таковым при деменции, но в гораздо меньшей степени. Часто наблюдается забывчивость, замедление мыслительных процессов, снижение способности концентрировать внимание, нарушение походки, неловкость в руках, изменения личности с ограничением мотивации [7]. При неврологи-

ческом осмотре может выявляться замедление двигательных ответов, затруднение при выполнении быстрых повторных движений, легкое пошатывание при ходьбе. На этих стадиях когнитивные нарушения могут регистрироваться только с помощью специальных нейропсихологических тестов. В последующем типичная клиническая картина на фоне иммунодефицита, как правило, позволяет точно поставить диагноз. В последнее время особое внимание уделяется раннему выявлению таких пациентов в связи с внедрением ВААРТ, позволяющей в ряде случаев приостановить развитие инфекции [7].

ВИЧ-ассоциированные синдромы поражения периферической нервной системы

Почти у половины больных СПИДом на любой стадии заболевания развиваются воспалительные полиневропатии в виде подострой мультифокальной множественной полинейропатии или множественных невритов с преимущественным поражением нижних конечностей [53]. Причины развития невропатий — первичное поражение ВИЧ и аутоиммунные механизмы [51]. Может преобладать как аксональная дегенерация, так и демиелинизирующий компонент, по типу острых или хронических воспалительных демиелинизирующих полиневропатий. В этиологии данных нарушений, помимо ВИЧ, предполагается участие вирусов герпеса и прочих инфекционных агентов. Тяжелые моторные полиневропатии и полирадикулопатии могут быть связаны с цитомегаловирусной инфекцией. Токсические полиневропатии — следствие применения противовирусных препаратов и химиотерапевтических средств [17, 37].

Клинически наиболее часто ВИЧ-инфекция на всех стадиях развития сопровождается дистальными полиневропатиями с преобладанием чувствительных нарушений (дистальная сенсорная полиневропатия), обычно в виде жжения, парестезий и дизестезий в области стоп и пальцев ног, иногда с легкой слабостью и снижением коленных рефлексов [38]. Реже встречаются подострые сенсоатактическая, сенсомоторная или моторная полиневропатии, а также множественные мононевропатии. В период сероконверсии могут развиваться острая моторная полиневропатия по типу синдрома Гийена—Барре, невропатии черепных нервов (наиболее часто лицевого нерва), а также плексопатии. Часто полиневропатия сочетается с полирадикулопатией, в том числе на пояснично-крестцовом уровне (синдром конского хвоста). В 30% таких

случаев в СМЖ выявляют цитомегаловирус. У некоторых больных полиневропатический синдром сопровождается сильными болями (болевая полиневропатия). При сочетании симптомов поражения ЦНС и периферической нервной системы может наблюдаться синдром энцефаломиелополирадикулоневропатии. В диагностике поражений периферической нервной системы при ВИЧ-инфекции активно используется ЭМГ, а также методы выявления ВИЧ и его компонентов.

На всех стадиях ВИЧ-инфекции, чаще при развитии СПИДа, может наблюдаться миопатический синдром. Характерно подострое развитие проксимальной мышечной слабости с миалгиями, повышением утомляемости мышц и возрастанием уровня креатинфосфокиназы в плазме крови. При ЭМГ регистрируются изменения, характерные для полиомиозитов, а при биопсии мышц выявляются инфицированные макрофаги и моноциты, синцитии, признаки дегенерации и регенерации миофибрилл, периваскулярное и интерстициальное воспаление. Клинически наблюдается прогрессирующая слабость проксимальных отделов мышц и миалгии. Большое значение в патогенезе миопатического синдрома на поздних стадиях СПИДа имеет кахексия и токсическое действие противовирусных и химиотерапевтических препаратов, а также ряда антибиотиков.

Другие и ассоциированные поражения, связанные с прямым действием ВИЧ

Острый асептический менингит и менингоэнцефалит

Часто у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечаются симптомы острого асептического менингита [24]. Он возникает сразу после инфицирования и связан с аутоиммунными реакциями при первичном ответе на антигены ВИЧ еще до развития иммунодефицита. Этот серозный менингит проявляется симптомами острого воспаления мозговых оболочек (умеренно выраженный общемозговой и менингеальный синдромы), иногда с поражением черепных нервов и транзиторной энцефалопатией. Описаны варианты серозного менингита с отсутствием четких менингеальных знаков, наличием только интенсивной головной боли распирающего характера, шума в ушах, головокружения, болезненности при движении глазных яблок и светобоязни. Данные симптомы могут сочетаться с повышением температуры тела и астеническим синдромом. Клинические проявления обычно спонтанно регрессируют в течение 1–4 нед.

Диагноз устанавливается только при сочетании описанных симптомов с мононуклеарным плеоцитозом, превышающим 5 клеток на 1 мкл. В СМЖ могут выявляться антитела к компонентам ВИЧ, повышенный уровень иммуноглобулинов. В редких случаях в острую стадию ВИЧ-инфекции развивается менингоэнцефалит, начинающийся с эпилептических припадков и нарушений сознания вплоть до комы. При этом может наблюдаться лимфаденопатия, макулопапулезная сыпь, спленомегалия. Так как на данной стадии отсутствуют признаки прямого повреждающего действия вируса, развитие менингоэнцефалита связывают с диффузным аутоиммунным воспалением и генерализованным васкулитом. В СМЖ определяются неспецифические воспалительные изменения, КТ и МРТ не выявляют отчетливых очаговых изменений.

Прогрессирующая ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия детей

Этот вариант ВИЧ-ассоциированного познавательно-двигательного комплекса развивается в детском возрасте. Наблюдается, как правило, при передаче ВИЧ от матери к ребенку. Характерны задержка развития, мышечная гипертония, атрофия головного мозга и микроцефалия.

Оппортунистические инфекционные и неопластические заболевания нервной системы при ВИЧ-инфекции

Данные заболевания развиваются на фоне прогрессирующего иммунодефицита во время развернутых стадий СПИДа. Многие из них поражают нервную систему, участвуя в формировании клинической картины нейроСПИДа. Возникновение оппортунистических инфекций связано с возбудителями, способными вызывать заболевание у человека только на фоне иммунодефицита. Многие из этих инфекций описаны в соответствующих главах данного руководства. Для клинической картины нейроСПИДа наиболее характерны ПМЛ, церебральный токсоплазмоз, криптококковые менингиты, энцефалиты и полирадикулоневриты, вызванные цитомегаловирусами и вирусами герпеса, туберкулез с поражением головного мозга, а также неопластические заболевания — первичная лимфома ЦНС. Диагноз оппортунистической инфекции часто верифицируется только ретроспективно при эффективности специфической антиретровирусной терапии. Подозрение может возникать при анализе неспецифических клинических симптомов и данных КТ и МРТ и подтверждается

результатами серологических исследований или данными биопсии. Часто наблюдается микст-инфекция несколькими возбудителями и сочетание оппортунистических инфекций с неопластическими заболеваниями (первичная лимфома ЦНС или саркома Капоши с локализацией в сосудах головного мозга). Симптомы каждого заболевания наслаиваются на проявления первичного поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции, формируя полиморфную клиническую картину.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Данное заболевание выявляется у 5% больных СПИДом и является частой причиной летального исхода [24]. Возбудитель ПМЛ — вирус JC, действующий одновременно с ВИЧ. В латентном состоянии он обнаруживается у 70% людей и реактивируется на фоне иммунодефицита, однако может попадать в организм и из внешней среды. Вирус JC тропен к миелин-продуцирующим клеткам — олигодендроцитам. При их поражении развиваются сливные очаги демиелинизации. Клинически это проявляется неуклонно нарастающими симптомами многоочагового поражения белого вещества головного мозга в виде гемипарезов, гемигипостезий, гемиянопсий, статической и динамической атаксии, которые могут сопровождаться снижением интеллекта и эпилептическими припадками. Реже присоединяются симптомы миелита. Симптоматика медленно и неуклонно прогрессирует до полной обездвиженности больных. Помимо очагов и сливных зон демиелинизации, для ПМЛ патогномонично выявление глиальных клеток с характерными включениями вокруг областей разрушения миелина. При ЭЭГ регистрируются периодические стереотипные билатеральные синхронные высокоамплитудные разряды электрической активности. На МРТ перивентрикулярно определяются сливные очаги повышенной интенсивности на T2-изображениях, в стволе мозга и мозжечке. Вирус JC обнаруживается методами ПЦР. Прогноз при ПМЛ крайне неблагоприятный.

Цитомегаловирусная и герпетическая инфекции

Цитомегаловирусная инфекция очень часто наблюдается у больных с ВИЧ-инфекцией. У 25% больных со СПИДом развивается цитомегаловирусный энцефалит и менингоэнцефалит. При этом поражается перивентрикулярное белое вещество с развитием воспалительных

очагов с некрозом и кровоизлияниями. В ткани головного мозга характерно образование гигантских клеток, содержащие как ВИЧ, так и цитомегаловирус, формирование глиальных узелков. Клинически остро или подостро развивается общемозговая, менингеальная и очаговая симптоматика, часто с пароксизмальными эпилептическими припадками, галлюцинациями и психозами. Клинические проявления в дебюте заболевания могут носить транзиторный характер, доминируют когнитивные и психоэмоциональные нарушения, что часто перекрывается клиникой СПИД-энцефалопатии. Менингоэнцефалит протекает более агрессивно, с острым началом, интенсивными головными болями, умеренно выраженными менингеальными симптомами, может возникнуть серия эпилептических припадков. Нарушение сознания за несколько недель прогрессирует до сопора и комы. Практически не поддается лечению тяжелая мультифокальная полирадикулонейропатия, развивающаяся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [35]. Наиболее часто поражаются пояснично-крестцовые корешки спинного мозга, что может сочетаться с миелитом. Редко цитомегаловирусная инфекция является основной причиной оптического неврита и полиневропатии. Неврологические нарушения, как правило, сопровождаются другими проявлениями цитомегаловирусной инфекции — пневмониями, колитами, ретинитами. Наиболее достоверный критерий активной цитомегаловирусной инфекции — выявление методом ПЦР в крови или тканях пациента ДНК цитомегаловируса в высокой или средней концентрации либо в низкой концентрации в сочетании с длительной персистенцией антител класса IgM к цитомегаловирусу и выделением цитомегаловируса из мочи.

Часто у больных СПИДом развивается *инфекция, вызванная вирусом varicella-zoster*. Дерматонейротропный вирус находится в латентном состоянии в организме почти всех людей и при активации вызывает ветряную оспу и опоясывающий лишай. Повторные случаи опоясывающего лишая — наиболее ранний признак иммунодефицита различного генеза, в том числе при гемобластозах и ВИЧ-инфекции. Клинически развивается типичная картина односторонних опоясывающих болей (чаще на грудном уровне) на фоне лихорадки и общеинфекционных симптомов. В зоне болей в последующем появляются характерные локальные высыпания. К более редким клиническим вариантам течения герпетической инфекции у ВИЧ-инфицированных можно отнести ганглиониты черепных нервов (тройничного и лицевого) и менингополирадикулоганглионит.

Вирус простого герпеса у больных с ВИЧ-инфекцией может вызывать менингит, тяжелый энцефалит или миелит. Энцефалит характеризуется обширными некротическими поражениями ткани головного мозга, особенно лобных и теменных долей, являясь одной из частых причин летального исхода. При ЭЭГ регистрируются выраженные изменения биоэлектрической активности мозга — дизритмия, пароксизмальные медленные волны, сочетающиеся с комплексами «пик-волна». Методом иммуноферментного анализа выявляются высокие титры антител класса IgG и IgM к вирусу простого герпеса в крови и СМЖ. При МРТ характерно выявление гиперинтенсивных сигналов на T2-изображениях в проекции медиальных отделов височных долей и нижних лобных извилин.

Криптококковый менингит

Криптококковые менингиты отмечаются у 10% больных СПИДом. Возбудитель — грибок *Cryptococcus neoformans*. Заболевание характеризуется выраженными менингеальными и общемозговыми синдромами. Возбудитель попадает в оболочки мозга с током крови, проникая в организм больного через легкие. Развивается подострый или реже острый серозный менингит с точечными кровоизлияниями в мозговые оболочки. На фоне лихорадки до 38 °С появляются менингеальные и общемозговые симптомы. Нарушение сознания наблюдается редко. У многих больных данное заболевание — первое проявление перехода из стадии латентного вирусоносительства в стадию СПИД. Криптококковое поражение мозговых оболочек может сочетаться с криптококковой пневмонией, поражением мочевыводящих путей, кожи, носоглотки. Давление СМЖ в норме или слегка повышено, характерно умеренное увеличение содержания белка и снижение концентрации глюкозы, умеренный плеоцитоз, преимущественно лимфоцитарный, не более 200 в 1 мкл. Обычные методы интраскопии не идентифицируют криптококковый менингит. Диагноз устанавливается при бактериологическом исследовании СМЖ. Экспресс-метод диагностики — микроскопия осадка СМЖ, смешанного с каплей туши. При криптококковом менингите обнаруживаются дрожжевые инкапсулированные клетки. При серологическом исследовании в СМЖ выявляют криптококковые антитела в реакции латекс-агглютинации, обладающей высокой специфичностью (более 90%). Специфическое лечение (амфотерицин В) приводит к регрессу клинических проявлений болезни, но у части больных тяжелый криптококковый менингит может стать причиной летального исхода.

Церебральный токсоплазмоз

Токсоплазмоз — паразитарное заболевание, является следствием реактивации латентной инфекции, вызванной внутриклеточным паразитом *Toxoplasma gondii*. Источники возбудителя, как правило, кошки. Бессимптомное носительство, подтвержденное серологическими реакциями, выявляется почти у половины людей в популяции. При наличии иммунодефицита различного генеза, в том числе и при СПИДе, паразит поражает различные ткани, чаще головной мозг и глаза. Токсоплазмозный энцефалит выявляется примерно у 20% больных со СПИДом [13]. Очаги гранулематозного воспаления располагаются по всему головному мозгу, в мозговых оболочках и эпендиме желудочков. Клиническая картина обусловлена локализацией и активностью воспалительного процесса, специфических клинических симптомов данный энцефалит не имеет. Может развиваться клиническая картина абсцесса мозга или подострой энцефалопатии. Отмечаются общемозговые и очаговые симптомы в зависимости от локализации очагов. Характерна головная боль, спутанность сознания и сонливость, гемипарезы, экстрапирамидные симптомы, реже эпилептические припадки. Патология ЦНС иногда сопровождается поражением глаз в виде очагового хориоретинита. При КТ отмечаются множественные билатеральные очаги с зоной перифокального отека, иногда с масс-эффектом. На МРТ с использованием контрастного вещества иногда выявляется кольцевидное накопление контраста по периферии очагов. Точный диагноз может быть поставлен на основе данных о выявлении возбудителя различными методами в биоптатах. В некоторых случаях диагноз подтверждается косвенно, при улучшении состояния больного после назначения специфических препаратов (пириметамин, сульфадiazин).

Бактериальные инфекции

Среди бактериальных инфекций при нейроСПИДе наиболее часто наблюдаются туберкулез и нейросифилис, реже развиваются генерализованные инфекции, вызванные *Escherichia coli* и сальмонеллой. У 30% больных с ВИЧ-инфекцией реактивация латентной инфекции *Micobacterium tuberculosis* приводит к развитию туберкулезного менингита, абсцессов мозга. Туберкулема чаще всего локализуется в больших полушариях, являясь причиной прогрессирующих очаговых неврологических нарушений на фоне эпилептических

припадков и признаков внутричерепной гипертензии [5]. Сифилис у ВИЧ-инфицированных характеризуется сокращением сроков развития вторичного периода и ранним поражением нервной системы с развитием спинной сухотки, прогрессирующего паралича, поражения черепных и периферических нервов, сифилитического менингомиелита и менингovasкулита.

Неопластические заболевания

У 5% больных СПИДом может выявляться первичная лимфома ЦНС (преимущественно В-типа, в патогенезе которой большое значение имеет инфицирование вирусом Эпштейна—Барр). Первичная лимфома ЦНС — специфичная для СПИДа опухоль. Пролиферируют обычно атипичные лимфоциты, опухоль распространяется периваскулярно, а клиническая картина зависит от ее локализации и объема. Возможно образование нескольких очагов одновременно. Течение заболевания подострое и характеризуется сочетанием симптомов внутричерепной гипертензии и очаговых неврологических нарушений. Первичные очаги локализуются в паренхиме головного мозга, базальных ганглиях, мозжечке. Лимфома головного мозга всегда сопровождается синдромом внутричерепной гипертензии и протекает крайне злокачественно. Клинически и по данным КТ первичная лимфома ЦНС напоминает токсоплазмоз. Существенное улучшение состояния больных может наблюдаться на фоне применения глюкокортикоидов.

Реже на поздних стадиях СПИДа возможно генерализованное развитие лимфомы Беркитта с поражением мозговых оболочек и развитием карциноматозного менингита и невропатии черепных нервов.

Редко отмечается поражение головного мозга при диссеминированной саркоме Капоши, иногда приводящая к развитию внутримозговых кровоизлияний. Чаше у больных с ВИЧ-инфекцией развиваются ишемические инсульты вследствие системных изменений гомеостаза, в том числе изменений реологических свойств крови и развития микроэмболий и васкулитов.

ЛЕЧЕНИЕ

Стратегия лечения нейроСПИДа предусматривает специфическое лечение ВИЧ-инфекции, оппортунистических инфекций и заболеваний, симптоматическую терапию имеющихся неврологических нару-

шений, санитарно-просветительную работу. Специфическое лечение включает противовирусную и иммуномодулирующую терапию.

Лечение ВИЧ-инфекции и первичных проявлений нейроСПИДа

С 1996 г. лечение ВИЧ-инфекции — ВААРТ основано на комбинировании нескольких препаратов, ингибирующих репликацию вируса. До внедрения ВААРТ приблизительно у 30% ВИЧ-инфицированных на определенной стадии заболевания наблюдались клинические проявления, характерные для ВИЧ-деменции. В настоящее время данный показатель снизился до 10% [32].

Основа ВААРТ — препараты трех групп, блокирующих работу обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ [18, 32, 45]:

- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ):
 - зидовудин (азидотимидин[▲], ретровир[▲], тимазид[▲]);
 - фосфазид (никавир[▲]);
 - диданозин (видекс[▲]);
 - залцитабин[®] (хивид[▲]);
 - ставудин (зерит[▲]);
 - ламивудин (эпивир[▲]);
 - абакавир (зиаген[▲]);
- ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ):
 - делавирдин[®] (рескриптор[®]);
 - невирапин (вирамун[▲]);
 - эфавиренз (стокрин[▲]);
- ингибиторы протеазы (ИП):
 - саквинавир (инвираза[▲]);
 - индинавир (криксиван[▲]);
 - нелфинавир (вирасепт[▲]);
 - ритонавир (норвир[▲]).

Наиболее активно и длительно из группы НИОТ применяется зидовудин, представляющий собой аналог тимидина. Он назначается всем ВИЧ-инфицированным пациентам, включая детей, при снижении содержания CD4⁺-лимфоцитов менее 500 в 1 мкл. Активная трифосфатная форма зидовудина, являясь структурным аналогом тимидина, конкурирует с эквивалентным производным тимидина за связывание с ферментом, но не имеет необходимых для синтеза ДНК 3'-ОН групп. Таким образом, синтез провирусной ДНК прерывается.

Конкуренция зидовудина с обратной транскриптазой ВИЧ примерно в 100 раз выше, чем с α -полимеразой клеточной ДНК человека. Препарат проникает через ГЭБ, его уровень в СМЖ составляет около 50% от уровня в плазме крови. В зависимости от клинического состояния больных и лабораторных показателей дозы зидовудина могут варьировать от 500 мг/сут до 1500 мг/сут, оптимальная доза для взрослых 600 мг/сут. Препарат миелотоксичен, вызывает анемию и лейкопению, не используется при тяжелой почечной недостаточности. Для уменьшения выраженности гематотоксических эффектов зидовудин часто сочетают с эритро- или гемопоэтином, витамином В₁₂. Среди других возможных побочных эффектов следует отметить анорексию, астению, тошноту, диарею, головокружения, головную боль, лихорадку, нарушения сна, извращения вкуса, сыпь, снижение психической активности, появление чувства тревоги, учащение мочеиспускания, генерализованные боли, озноб, кашель, одышку [45, 50]. У многих больных через 6 мес применения препарата формируется устойчивость [18], предположительно связанная с мультиинфекцией различными типами ВИЧ [33].

При непереносимости или неэффективности зидовудина возможна его замена на залцитабин® или сочетание с другими противовирусными препаратами, например с залцитабином® или ламивудином (последняя комбинация известна как препарат комбивир®). Также аналогами тимидина являются фосфазид и ставудин. Последний не рекомендуется комбинировать с зидовудином. Диданозин представляет собой аналог пурина и также используется у всех ВИЧ-инфицированных пациентов, оптимальная доза 400 мг/сут. Серьезные побочные эффекты применения данного препарата — поражения почек, печени и поджелудочной железы (панкреатиты), что ограничивает его применение. На фоне длительного курса диданозина и ставудина возможно развитие токсических полиневропатий [37]. Абакавир является аналогом гуанозина, оптимальная доза препарата 600 мг/сут. Побочные эффекты — нейтропения, желудочно-кишечные расстройства [50]. Препарат вместе с зидовудином и ламивудином входит в состав комбинированного препарата абакавир+ламивудин+зидовудин (тризивир®), применяемого в дозе 600 мг/сут.

Среди более новой группы препаратов ННИОТ наиболее известен делавидин®, который используется в дозе 1200 мг/сут. Препарат подавляет активность цитохрома Р450, поэтому его нельзя комбинировать со многими лекарственными средствами, обмен которых

связан с системой цитохрома Р450. Другой препарат данной группы, невирапин, блокирует активность РНК- и ДНК-полимеразы, разрушая каталитический участок транскриптазы. Препарат чаще применяют на начальных стадиях ВИЧ-инфекции в комбинациях по 200—400 мг/сут вследствие быстро формирующейся устойчивости [18, 45].

Высокую активность в отношении ВИЧ-инфекции показали препараты группы ИП, блокирующие образование полноценных вирусных частиц, т.е. финальную стадию формирования активного вируса [9]. Саквинавир — препарат выбора из данной группы, эффективен как при монотерапии, так и в комбинации с зидовудином, залцитабином® и ставудином. Суточная доза 1200—1800 мг. Индинавир используется в дозе 2400 мг/сут чаще в монотерапии. Нелфинавир используют для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и детей, доза для взрослых 2250 мг/сут. Как и ритонавир, данный препарат чаще применяют в комбинации с НИОТ. Комбинация двух ИП — ритонавира и лопинавира известна как калетра*. При применении данного препарата значительно снижается вероятность развития лекарственной устойчивости. Побочные эффекты всех ИП связаны с желудочно-кишечными расстройствами, гепатотоксичностью, парестезиями и диабетом.

В настоящее время использование какого-либо препарата в качестве монотерапии ВИЧ-инфекции применяется крайне редко [18]. Подбор схемы противовирусной терапии индивидуален и проводится в специализированных центрах под контролем уровня вирусной нагрузки и содержания CD4⁺-лимфоцитов. Показание к началу ВААРТ — данные о наличии ВИЧ РНК (вирусная нагрузка) выше 30 000 копий в 1 мкл и содержание CD4⁺-лимфоцитов 350×10^6 в 1 л и ниже. Во время лечения уровень ВИЧ РНК оценивают до начала курса, через 4—8 нед, через 12—16 нед и затем каждые 3—4 мес. Если через 6 мес лечения дважды измеренная вирусная нагрузка остается более 500 копий ВИЧ РНК в 1 мкл, схема лечения должна быть изменена. Стандартный протокол ВААРТ представляет собой комбинации из одного или двух препаратов из групп НИОТ или ННИОТ в сочетании с препаратом из группы ИП. При непереносимости или неэффективности ИП возможна комбинация трех препаратов из групп НИОТ или ННИОТ. Чаще комбинируют препараты двух групп, реже препараты всех трех групп. Схемы ВААРТ могут включать три препарата из группы НИОТ, 2 — из группы НИОТ и 1 или 2 — из группы ИП, 2 — из группы НИОТ,

1 — из группы ННИОТ или комбинацию по одному препарату НИОТ, ННИОТ и ИП. При очень высокой вирусемии и низком содержании клеток возможна комбинация более трех противовирусных препаратов.

Дополнительное значение в восстановлении функций иммунной системы имеет иммуномодулирующее лечение. Иммуномодулятор, применяемый на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, — α -ИФН, используемый в лечении как ВИЧ-инфекции, так и оппортунистических инфекций (герпетической инфекции, саркомы Капоши). Реже для этих целей используются β -ИФН и индукторы продукции интерферонов (меглумина акридонатацетат). Среди цитокинов наиболее перспективно использование рекомбинантного ИЛ-2 и гемопоэтических факторов роста, в том числе эпоэтина бета (эритропоэтина*). Применение эпоэтина бета позволяет компенсировать токсическое влияние противовирусных средств на костный мозг и использовать более высокие дозы препаратов. Восстановительная иммунотерапия в комбинации с ВААРТ позволяет затормозить развитие патологического процесса и уменьшить побочные эффекты.

Продолжаются исследования по созданию вакцины против ВИЧ, но из-за высокой вариабельности вируса они пока не принесли положительных результатов. Исследуется возможность использования экзогенного CD4-рецептора и рецепторов хемокинов, а также методы индукции и стимуляции направленного Т-клеточного ответа на инфицированные клетки.

ВААРТ обуславливает виростатический эффект и предотвращает развитие неврологических осложнений, связанных с ВИЧ-инфекцией [45, 48]. Зидовудин, ставудин и абакавир из группы НИОТ способны проникать через ГЭБ и воздействовать на ВИЧ, находящийся в клетках головного мозга и в СМЖ [65]. Также в ЦНС проникают невирапин и эфавиренз из группы ННИОТ [65]. ИП (за исключением индинавира) не проникают через ГЭБ, поэтому в лечении нейроСПИДа они чаще используются в комбинации с препаратами других групп. Улучшение состояния больных возможно на длительное время (месяцы и годы), но результат лечения существенно зависит от правильно подобранной схемы ВААРТ и приверженности пациента к лечению.

В то же время у многих больных клиническая картина первичного поражения нервной системы продолжает прогрессировать на фоне успешной ВААРТ [61]. Пока не существует убедительных прогностических маркеров эффективности лечения, так как уровень вирусной

нагрузки и содержание CD4⁺-лимфоцитов, а также уровень ВИЧ в СМЖ и иммунологические маркеры СМЖ оказались не так сильно связаны с тяжестью поражения нервной системы (например, с прогрессированием когнитивных нарушений или полиневропатии), как ожидалось [12, 47]. Имеются сообщения как о наличии прямой связи между тяжестью когнитивных нарушений (по данным нейропсихологического тестирования) и способностью противовирусных препаратов проникать через ГЭБ, так и об отсутствии такой связи [48, 65]. Вероятно, не все механизмы повреждения головного мозга (прежде всего связанные с нейротоксическим влиянием ВИЧ) подвергаются коррекции на фоне вироостатического эффекта ВААРТ [16]. Изучаются дополнительные возможности воздействия на патогенетические механизмы повреждения нервной ткани, например применение нейротрофических факторов. Так, *BDNF* может уменьшать нейротоксическое воздействие белка gp120 ВИЧ [41].

Лечение оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований с поражением нервной системы

Эффективного лечения ПМЛ у ВИЧ-инфицированных в настоящее время не существует, хотя имеются случаи успешной борьбы с вирусом JC у больных с ПМЛ без ВИЧ и выраженного иммунодефицита. Основным методом лечения ПМЛ остается внутривенное введение цитарабина в дозе до 3 г/м². Данный противовирусный препарат блокирует ДНК-полимеразу вируса, однако эффект не стойкий [24].

В комплексном лечении ВИЧ-инфицированных больных с герпетическими инфекциями и саркомой Капоши активно используются комбинации иммуномодуляторов и противовирусных препаратов, например рекомбинантный ИФН- α в сочетании с противовирусными препаратами из групп производных НИОТ и ННИОТ [9].

Основной специфический препарат для лечения инфекций, вызванных вирусами простого и опоясывающего герпеса, — ацикловир (зовиракс[®]). Препарат представляет собой аналог пуринового нуклеозида, который после превращения в организме человека в трифосфат ацикловира ингибирует биосинтез ДНК вируса. Вирусная форма фермента тимидинкиназы, мишень ацикловира, связывается с препаратом в 1 000 000 раз быстрее, чем фермент человека. При

ВИЧ-инфекции используют внутривенное введение препарата в дозе 5–10 мг/кг через 8 ч в течение 5–14 дней в зависимости от тяжести поражения. Побочные эффекты умеренные, однако кристаллурия, наблюдаемая при внутривенном введении, опасна. Именно поэтому препарат вводят медленно в течение 1 ч на фоне обильного питья, что следует учитывать при лечении энцефалита, сопровождающегося отеком мозга. Реже используется видарабин[®] — аналог пуринового нуклеозида, который ингибирует ДНК-полимеразу, т.е. данный препарат также эффективен только против ДНК-содержащих вирусов. Применяют преимущественно внутривенный способ введения в течение 12 ч. При использовании видарабина[®] возможны следующие побочные реакции — паркинсоноподобный тремор, атаксия, миоклонии, галлюцинации и дезориентация. При увеличении дозы препарата возможна панцитопения. Противовирусные препараты в тяжелых случаях сочетают с плазмаферезом. Эффективно сочетание противовирусных препаратов с интерферонами и индукторами их синтеза.

Для лечения цитомегаловирусной инфекции ацикловир менее эффективен. Препарат выбора — ганцикловир (цимевен*), близкий по структуре к ацикловиру. Ганцикловира трифосфат, образуемый в инфицированных цитомегаловирусом клетках, подавляет синтез вирусной РНК. Препарат вводят в/в в дозе 10–20 мг/кг в сутки в течение не менее 14 дней, затем снижают дозировку и переходят к поддерживающему курсу по 5 мг/кг в сутки. Также для лечения цитомегаловирусной инфекции используют фоскарнет натрия (фосказир*, фосфоноформат[®]), но при его применении отмечается высокий риск развития нефротоксичности. Для уменьшения выраженности побочных эффектов ганцикловир и фоскарнет натрия иногда используют в комбинации, снижая дозу каждого препарата в 2 раза. Фоскарнет натрия также используют для лечения инфекций, вызванных вирусами простого и опоясывающего герпеса при их устойчивости к ацикловиру. Возможно внутривенное введение специфического иммуноглобулина (иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный, цитотект*) в дозе 2–4 мг/кг.

Для лечения грибковых инфекций, в частности криптококковых менингитов, используют амфотерицин В. Данный полиеновый антибиотик связывается со специфическим белком мембраны оболочки грибов, деформируя ее, что приводит к выходу калия и ферментов из клетки и соответственно ее лизису. Чаще используют внутривенное введение. Препарат хорошо проникает в паренхиму головного мозга,

однако он плохо растворяется в воде, и его концентрация в СМЖ невысока. Именно поэтому для лечения криптококковых менингитов наиболее эффективно эндолюмбальное введение. Препарат высокотоксичен, наиболее опасно нарушение функции почек. Рекомендуется использовать амфотерицин В только при абсолютной уверенности в диагнозе и его серологическом подтверждении. Для оценки переносимости препарата сначала вводят 100 мкг/кг в/в, затем при возможности наращивают дозу до 250 мкг/кг в сутки, курс лечения составляет 4–6 нед. Положительные результаты наблюдаются у большинства больных при возможности длительного использования таких токсичных препаратов. Рецидивы возникают часто (более 50% наблюдений). В дальнейшем рекомендуется переход на флуконазол в дозе 400 мг/сут в течение 10–12 нед.

При лечении токсоплазмоза ЦНС используют сочетание пириметамина (хлорида[®]) по 25–150 мг/сут с сульфаниламидами короткого действия (сульфадиазином, сульфадиазином натрия, сульфадимидином) в дозе 2–4 мг/сут, реже с клиндамицином или азитромицином (1200 мг однократно в течение 6 нед, затем по 600 мг длительно). Положительный результат достигается у большинства больных, но при развитии повторной инфекции может сформироваться лекарственная устойчивость.

Для лечения туберкулезных поражений используются обычные дозировки противотуберкулезных препаратов [5, 10]. Предпочтение отдается хорошо проникающим через ГЭБ препаратам — изониазиду (не более 300 мг/сут внутрь), реже используют рифампицин (600 мг/сут внутрь), пиразинамид (до 2 г/сут), стрептомицин (максимально до 1 г/сут в/м). Наиболее часто применяют сочетание изониазида с одним или двумя другими препаратами (как правило, с рифампицином) для уменьшения выраженности побочных эффектов, таких как полинейропатии, желудочно-кишечные расстройства, анемия. При назначении противотуберкулезных препаратов на фоне ВААРТ следует учитывать нежелательные взаимодействия антивирусных и антимикробных препаратов, по поводу чего изданы специальные рекомендации [44].

Ведущий препарат для лечения нейросифилиса и больных с ВИЧ-инфекцией — (бензилпенициллина натриевая соль[•]) в адекватных дозах при парентеральном введении.

Лимфома ЦНС поддается только агрессивной радиационной терапии, без которой смерть больного может наступить в течение 2 нед. При наличии одного узла возможно его хирургическое удаление,

но часто развиваются рецидивы. Химиотерапию первичной лимфомы ЦНС проводят препаратами нитрозомочевины в сочетании с метотрексатом в высоких дозах, что позволяет несколько увеличить длительность жизни пациентов [24]. При лимфоматозе оболочек мозга проводится эндолюмбальное введение метотрексата.

Симптоматическое лечение при нейроСПИДе

Для лечения полиневропатий, как острых, так и хронических, в комплексной терапии используют иммуноглобулины в высоких дозировках и плазмаферез, реже глюкокортикоиды. В лечении дистальной сенсорной полиневропатии и болезненных полиневропатий с дисестезиями применяют препараты тиоктовой кислоты (тиогамама*, берлитион 300*, эспа-липон*), симптоматические обезболивающие препараты (габапентин, карбамазепин, ламотриджин) [52].

Лекарственное лечение больных нейроСПИДом должно сочетаться с полноценным питанием для поддержания адекватной массы тела. Вопросы питания должны быть рассмотрены непосредственно после обнаружения положительной реакции на ВИЧ. Некоторые виды диет с низким содержанием белка могут быть опасны для таких больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и лечение ВИЧ-инфекций. Методические рекомендации для врачей Минздрава России. — 1999. — 86 с.
2. Завалишин И.А. Фундаментальные и прикладные исследования в области нейроСПИДа. Новый этап в изучении медленных инфекций нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1991. — Vol. 2. — Р. 3–8.
3. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика и лечение. — М.: Медицина, 2000. — 489 с.
4. Яковлев Н.А., Жулев Н.М., Слюсарь Т.А. НейроСПИД: неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции / СПИДе. — М.: МИА, 2005. — 276 с.
5. Aaron L., Saadoun D., Calatroni I. et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review // Clin Microbiol Infect. — 2004. — Vol. 10. — P. 388–398.
6. Anderson E., Zink W., Xiong H., Gendelman H.E. HIV-1-associated dementia: a metabolic encephalopathy perpetrated by virus-infected and immune-competent mononuclear phagocytes // J Acquir Immune Defic Syndr. — 2002. — Vol. 31. — P. 43–54.

7. *Antinori A., Arendt G., Becker J.T.* et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders // *Neurology*. — 2007. — Vol. 69. — P. 1789–1799.
8. *Arendt G.; von Giesen H.J.* Antiretroviral Therapy Regimens for Neuro-AIDS // *Current Drug Targets — Infectious Disorders*. — 2002. — Vol. 2. — P. 187–192.
9. *Boffito M., Pillay D., Wilkins E.* Management of advanced HIV disease: resistance, antiretroviral brain penetration and malignancies // *Int J Clin Pract*. — 2006. — Vol. 60. — P. 1098–1106.
10. *Breen R.A., Swaden L., Ballinger J., Lipman M.C.* Tuberculosis and HIV co-infection: a practical therapeutic approach // *Drugs*. — 2006. — Vol. 66. — P. 2299–2308.
11. *Bukrinskaya A.G.* HIV-1 assembly and maturation // *Arch Virol*. — 2004. — Vol. 149. — P. 1067–1082.
12. *Childs E.A., Lyles R.H., Selnes O.A.* et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy // *Neurology*. — 1999. — Vol. 52. — P. 607–613.
13. *Contini C.* Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the immunocompromised patient // *Parassitologia*. — 2008. — Vol. 50. — P. 45–50.
14. *Cysique L.A., Maruff P., Brew B.J.* The neuropsychological profile of symptomatic AIDS and ADC patients in the pre-HAART era: a meta-analysis // *J Int Neuropsychol Soc*. — 2006. — Vol. 12. — P. 368–382.
15. *Cysique L.A., Maruff P., Brew B.J.* Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts // *J NeuroVirol*. — 2004. — Vol. 10. — P. 350–357.
16. *Eggers C., Hertogs K., Sturenburg H.J.* et al. Delayed central nervous system virus suppression during highly active antiretroviral therapy is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor central nervous system drug penetration // *AIDS*. — 2003. — Vol. 17. — P. 1897–1906.
17. *Ellis R.J., Marquie-Beck J., Delaney P.* et al. Human immunodeficiency virus protease inhibitors and risk for peripheral neuropathy // *Ann Neurol*. — 2008. — Vol. 64. — P. 566–572.
18. *Enting R.H., Hoetelmans R.M., Lange J.M.* et al. Antiretroviral drugs and the central nervous system // *AIDS*. — 1998. — Vol. 12. — P. 1941–1955.
19. *Fischer-Smith T., Rappaport J.* Evolving paradigms in the pathogenesis of HIV-1-associated dementia // *Expert Rev Mol Med*. — 2005. — Vol. 7. — P. 1–26.
20. *Foley J., Ettenhofer M., Wright M., Hinkin C.H.* Emerging issues in the neuropsychology of HIV infection // *Curr HIV/AIDS Rep*. — 2008. — Vol. 5. — P. 204–211.
21. *Garden G.A., Guo W., Jayadev S.* et al. HIV associated neurodegeneration requires p53 in neurons and microglia // *FASEB J*. — 2004. — Vol. 18. — P. 1141–1143.

22. *Ghafouri M., Amini S., Khalili K., Sawaya B.E.* HIV-1 associated dementia: symptoms and causes // *Retrovirology*. — 2006. — Vol. 3. — P. 28–38.
23. *Gonzalez-Scarano F., Martin-Garcia J.* The neuropathogenesis of AIDS // *Nat Rev Immunol*. — 2005. — Vol. 5. — P. 69–81.
24. *Goodkin K., Shapshak P., Verma A.* The Spectrum of Neuro-AIDS Disorders. Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment // *Blackwell Publishing*. — 2008. — P. 280.
25. *Gorry P.R., Ong C., Thorpe J.* et al. Astrocyte infection by HIV-1: mechanisms of restricted virus replication, and role in the pathogenesis of HIV-1-associated dementia // *Curr HIV Res*. — 2003. — Vol. 1. — P. 463–473.
26. *Griffin D.E.* Cytokines in the brain during viral infection: clues to HIV-associated dementia // *J Clin Invest*. — 1997. — Vol. 100. — P. 2948–2951.
27. *Kaul M., Lipton S.A.* Chemokines and activated macrophages in HIV gp120-induced neuronal apoptosis // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 1999. — Vol. 96. — P. 8212–8216.
28. *Kaul M., Lipton S.A.* Mechanisms of neuronal injury and death in HIV-1 associated dementia // *Curr HIV Res*. — 2006. — Vol. 4. — P. 307–318.
29. *Kaul M.* HIV's double strike at the brain: neuronal toxicity and compromised neurogenesis // *Front Biosci*. — 2008. — Vol. 13. — P. 2484–2494.
30. *Kramer-Hammerle S., Rothenaigner I., Wolf H.* et al. Cells of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus // *Virus Res*. — 2005. — Vol. 111. — P. 194–213.
31. *Krebs F.C., Ross H., McAllister J., Wigdahl B.* HIV-1-associated central nervous system dysfunction // *Adv Pharmacol*. — 2000. — Vol. 49. — P. 315–385.
32. *Lawrence D.M., Major E.O.* HIV-1 and the brain: connections between HIV-1-associated dementia, neuropathology and neuroimmunology // *Microbes Infect*. — 2002. — Vol. 4. — P. 301–308.
33. *Liner K.J., Hall C.D., Robertson K.R.* Impact of human immunodeficiency virus (HIV) subtypes on HIV-associated neurological disease // *J NeuroVirol*. — 2007. — Vol. 13. — P. 291–304.
34. *Minagar A., Commins D., Alexander J.S.* et al. NeuroAIDS: characteristics and diagnosis of the neurological complications of AIDS // *Mol Diagn Ther*. — 2008. — Vol. 12. — P. 25–43.
35. *Mohan A., Smith-Rohrberg D., Sethu M., Sharma S.K.* Cytomegalovirus polyradiculopathy: A rare neurological manifestation of acquired immunodeficiency syndrome // *Neurol India*. — 2008. — Vol. 56. — P. 493–494.
36. *Moore J.P., Kitchen S.G., Pugach P., Zack J.A.* The CCR5 and CXCR4 coreceptors — central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection // *AIDS Res Hum Retroviruses*. — 2004. — Vol. 20. — P. 111–126.
37. *Moore R.D., Wong W.M., Keruly J.C., McArthur J.C.* Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea // *AIDS*. — 2000. — Vol. 14. — P. 273–278.

38. *Morgello S., Estanislao L., Simpson D.* et al. HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank // *Arch Neurol.* — 2004. — Vol. 61. — P. 546–551.
39. *Nath A.* Human immunodeficiency virus (HIV) proteins in neuropathogenesis of HIV dementia // *J Infect Dis.* — 2002. — Vol. 186. — P. 193–198.
40. *Neumann M., Afonina E., Ceccherini-Silberstein F.* et al. Nucleocytoplasmic transport in human astrocytes: decreased nuclear uptake of the HIV Rev. shuttle protein // *J Cell Sci.* — 2001. — Vol. 114. — P. 1717–1729.
41. *Nosheny R.L., Mocchetti I., Bachis A.* Brain-derived neurotrophic factor as a prototype neuroprotective factor against HIV-1-associated neuronal degeneration // *Neurotox Res.* — 2005. — Vol. 8. — P. 187–198.
42. *Peluso R., Haase A., Stowring L.* et al. A Trojan Horse mechanism for the spread of visna virus in monocytes // *Virology.* — 1985. — Vol. 147. — P. 231–236.
43. *Petito C.K., Roberts B.* Effect of postmortem interval on in situ end-labeling of DNA oligonucleosomes // *J Neuropathol Exp Neurol.* — 1995. — Vol. 54. — P. 761–765.
44. Prevention and treatment of tuberculosis among patients with HIV; principles of therapy and revised recommendations // *MMWR.* — 2000. — Vol. 49. — P. 185–187.
45. *Price R.W., Spudich S.* Antiretroviral therapy and central nervous system HIV type 1 infection // *J Infect Dis.* — 2008. — Vol. 197 (Suppl. 3). — P. 294–306.
46. *Reger M., Welsh R., Razani J.* et al. A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection // *J Int Neuropsychol Soc.* — 2002. — Vol. 8. — P. 410–424.
47. *Robertson K.R., Smurzynski M., Parsons T.D.* et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era // *AIDS.* — 2007. — Vol. 21. — P. 1915–1921.
48. *Robertson K.R., Robertson W.T., Ford S.* et al. Highly active antiretroviral therapy improves neurocognitive functioning // *J Acquir Immune Defic Syndr.* — 2004. — Vol. 36. — P. 562–566.
49. *Rumbaugh J.A., Nath A.* Developments in HIV neuropathogenesis // *Curr Pharm Des.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1023–1044.
50. *Saavedra-Lozano J., Ramos J.T., Sanz F.* et al. Salvage therapy with abacavir and other reverse transcriptase inhibitors for human immunodeficiency-associated encephalopathy // *Pediatr Infect Dis J.* — 2006. — Vol. 25. — P. 1142–1152.
51. *Schifitto G., McDermott M.P., McArthur J.C.* et al. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy // *Neurology.* — 2002. — Vol. 58. — P. 1764–1768.
52. *Simpson D.M., McArthur J.C., Olney R.* et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial // *Neurology.* — 2003. — Vol. 60. — P. 1508–1514.

53. *Simpson D.M., Kitch D., Evans S.R.* et al. HIV neuropathy natural history cohort study: assessment measures and risk factors // *Neurology*. — 2006. — Vol. 66. — P. 1679–1687.
54. *Singh I.N., El-Hag N., Campbell M.E.* et al. Differential involvement of p38 and JNK MAP kinases in HIV-1 Tat and gp120-induced apoptosis and neurite degeneration in striatal neurons // *Neuroscience*. — 2005. — Vol. 135. — P. 781–790.
55. *Song L., Nath A., Geiger J.D.* et al. Human immunodeficiency virus type 1 Tat protein directly activates neuronal N-methyl-D-aspartate receptors at an allosteric zinc-sensitive site // *J Neurovirol*. — 2003. — Vol. 9. — P. 399–403.
56. *Stins M.F., Pearce D., Di Cello F.* et al. Induction of intercellular adhesion molecule-1 on human brain endothelial cells by HIV-1 gp120: role of CD4 and chemokine coreceptors // *Lab Invest*. — 2003. — Vol. 83. — P. 1787–1798.
57. *Stins M.F., Shen Y., Huang S.H.* et al. Gp120 activates children's brain endothelial cells via CD4 // *J Neurovirol*. — 2001. — Vol. 7. — P. 125–134.
58. *Stout J.C., Ellis R.J., Jernigan T.L.* et al. Progressive cerebral volume loss in human immunodeficiency virus infection: a longitudinal volumetric magnetic resonance imaging study // *Arch Neurol*. — 1998. — Vol. 55. — P. 161–168.
59. *Toborek M., Lee Y.W., Flora G.* et al. Mechanisms of the blood-brain barrier disruption in HIV-1 infection // *Cell Mol Neurobiol*. — 2005. — Vol. 25. — P. 181–199.
60. *Tozzi V., Balestra P., Bellagamba R.* et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors // *J Acquir Immune Defic Syndr*. — 2007. — Vol. 45. — P. 174–182.
61. *Trkola A.* HIV-host interactions: vital to the virus and key to its inhibition. *Curr Opin Microbiol*. — 2004. — Vol. 7. — P. 555–559.
62. *Wang T., Rumbaugh J.A., Nath A.* Viruses and the brain from inflammation to dementia // *Clin Sci*. — 2006. — Vol. 110. — P. 393–407.
63. *Watkins B.A., Dorn H.H., Kelly W.B.* et al. Specific tropism of HIV-1 for microglial cells in primary human brain cultures // *Science*. — 1990. — Vol. 249. — P. 549–553.
64. *Wynn H.E., Brundage R.C., Fletcher C.V.* Clinical implications of CNS penetration of antiretroviral drugs // *CNS Drugs*. — 2002. — Vol. 16. — P. 595–609.
65. *Zaitseva M., Peden K., Golding H.* HIV coreceptors: role of structure, posttranslational modifications, and internalization in viral-cell fusion and as targets for entry inhibitors // *Biochim Biophys Acta*. — 2003. — Vol. 1614. — P. 51–61.