

многих воспалительных заболеваний, и приводит к уменьшению концентрации ТФ [15].

ЛФ играет важную роль в межклеточной кооперации фагоцитирующих клеток. Недостаток железа и железосвязывающих белков (ТФ, ЛФ) затрудняет иммунный ответ и функции лимфоцитов. Таким образом, исследованные нами МП (ЦП, ТФ и ЛФ) не только обладают антиоксидантными свойствами, но и являются важными компонентами системы неспецифической резистентности, обеспечивая устойчивость организма к бактериальным и вирусным инфекциям [6, 8, 15].

В заключение необходимо отметить, что добавление РБ к комплексной терапии гриппа, осложненного пневмонией (2-я группа), способствовало достоверному и более значительному по сравнению с 1-й и 4-й группами повышению ТФ, снижению ЛФ, ЦП и СОД. Иными словами, инфузии РБ (внутривенно капельно) оказывали выраженное корригирующее влияние на содержание МП, способствовали более выраженной стабилизации антиоксидантного потенциала сыворотки крови (по сравнению с ОЛ, витамином Е и БТ), повышению неспецифической защиты, что сопровождалось достоверным улучшением клинического состояния больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова В. Т., Трушаква С. В., Оскерко Т. А. и др. Характеристика циркулировавших в России в сезоне 2007—2008 гг. эпидемических штаммов вирусов гриппа А и В. *Вопр. вирусол.* 2009; 5: 28—33.
2. Осдак Л. В., Ерошкин М. Ю., Ерофеева М. К. и др. Грипп А(H1N1) 2009 в России. *Терра Medica Nova* 2009; 4—5: 6—9.

3. *Маянский Д. Н.* Хроническое воспаление. М.: Медицина; 1991.
4. *Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньшикова Е. Б.* Окислительный стресс. М.: Наука; 2001.
5. *Дубинина Е. Е., Туркин В. В., Бабенко Г. А., Исаков В. А.* Выделение и свойства супероксиддисмутазы плазмы крови человека. *Биохимия* 1992; 12: 296—304.
6. *Использование антиоксидантов в терапии гриппа и ОРЗ: Метод. рекомендации для врачей / Исаков В. А., Туркин В. В., Киселев О. И. и др.* СПб.: Тактик-Студио; 1996.
7. *Киселев О. И., Исаков В. А., Шаронов Б. П., Сухинин В. П.* Патогенез тяжелых форм гриппа. *Вестн. РАМН* 1994; 9: 32—36.
8. *Фураев Е. Е., Бельских А. Н., Тулунов А. Н.* Коррекция реамберином (меглумин натрия сукцинат) свободнорадикального окисления при деструкции легких. *Вестн. интенсив. тер.* 2007; 1: 86—90.
9. *Афанасьев В. В.* Клиническая фармакология реамберина: Пособие для врачей. СПб.: Тактик-Студио; 2005.
10. *Weiss S. J.* Tissue destruction by ntutrophils. *N. Engl. J. Med.* 1998; 320: 365—376.
11. *Оковитый С. В., Шуленин С. Н., Смирнов А. В.* Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов. СПб.: ФАРМиндекс; 2005.
12. *Halliwel B., Gutteridge J. M. C., Cross C. E.* Free radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *J. Lab. Clin. Med.* 1992; 119(6): 598—620.
13. *Исаков В. А., Сологуб Т. В., Коваленко А. Л.* Реамберин в терапии критических состояний: Руководство для врачей. СПб.: Тактик-Студио; 2002.
14. *Романцов М. Г., Коваленко А. Л.* (ред.) Реамберин в клинической практике: Практик. руководство для врачей ОРИТ. СПб.: Тактик-Студио; 2007.
15. *Туркин В. В., Дробот И. В.* Иммуноферментный анализ церулоплазмينا. *Журн. микробиол.* 1991; 7: 66—69.

Поступила 11.03.10

ВИЧ-инфекция

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.831-02:616.98:578.828.61-07

СТРУКТУРА ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ОТДЕЛЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЫ

А. Б. Перегудова¹, В. И. Шахгильдян², О. О. Цветкова¹, Т. Н. Ермак², Б. М. Груздев¹, М. В. Юдицкий³,
О. А. Тишкевич⁴, О. Ю. Шипулина², М. В. Альварес Фигероа², А. П. Сафонова², Е. А. Долгова²,
Д. Б. Гончаров⁵

¹Московский городской центр СПИДа Департамента здравоохранения Москвы, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; ²ГУ ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новоигреевская, д. 3а; ³Туберкулезная больница № 3 им. Г. А. Захарьина Москвы, 125466, Москва, Куркинское ш., д. 29; ⁴Инфекционная клиническая больница № 2 Москвы, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; ⁵ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, 1213098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18

Цель исследования. Определение частоты и особенностей поражения головного мозга у стационарных больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. В 2003—2009 гг. наблюдали 458 больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4В (СПИД) с поражением ЦНС, госпитализированных в ИКБ № 2 Москвы. Использовали микроскопическое и бактериологическое исследование ликвора, определяли в нем ДНК *T. gondii*, *M. tuberculosis*, вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го, 2-го типов, цитомегаловируса (ЦМФ), ВПГ 6-го типа, вируса *varicella-zoster*, *Cr. neoformans*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*. В крови и ликворе определяли антитела классов IgM и IgG к *T. gondii*, проводили магнитно-резонансную томографию головного мозга (ГМ).

Результаты. Главной причиной неврологической патологии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции явился церебральный токсоплазмоз (34,7% случаев поражения ГМ), у 11,5% нередко отмечалось сочетание церебрального токсоплазмоза и ЦМВ-инфекции с клиническими проявлениями. У 16—32% стационарных больных развивался туберкулезный менингоэнцефалит, частота развития онкологических заболеваний (лимфомы головного мозга, астроцитомы), протекавших с поражением ЦНС. Нарушения психической деятельности, достигавшие степени деменции, служили отличительной чертой ЦМВ-вентрикулоэнцефалита — одним из ведущих факторов

в развитии синдрома СПИД-деменции. Для определения этиологии поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции требуется применение молекулярных методов диагностики.

Заключение. Определение в спинномозговой жидкости ДНК возбудителей является специфическим и наиболее чувствительным методом диагностики соответствующей патологии ЦНС.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, центральная нервная система, головной мозг, неврологическая патология

THE PATTERN OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM LESION IN HIV-INFECTED PATIENTS
IN THE SPECIALIZED UNIT OF AN INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL

A. B. Peregodova¹, V. I. Shakhgildyan², O. O. Tsvetkova¹, T. N. Yermak², B. M. Gruzdev¹,
M. V. Yuditsky³, O. A. Tishkevich⁴, O. Yu. Shipulina², M. V. Alvares Figueroa², A. P. Safonova²,
E. A. Dolgova⁵, D. B. Goncharov⁵

¹Moscow City AIDS Center, Moscow Healthcare Department; ²Central Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare; ³G. A. Zakharyin Tuberculosis Hospital Three, Moscow; ⁴Infectious Diseases Hospital Two, Moscow; ⁵N. F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences

Aim. To define the incidence and features of brain lesion (BL) in HIV-infected inpatients.

Subjects and methods. Four hundred and fifty-eight patients with Stage 4B HIV infection (AIDS) and central nervous system (CNS) lesion admitted to Infectious Diseases Hospital Two, Moscow, were followed up in 2003-2009. The authors used cerebrospinal fluid (CSF) microscopic and bacteriological assays for DNA of *T. gondii*, *M. tuberculosis*, herpes simplex virus (HSV) types 1 and 2, cytomegalovirus (CMV), HSV type 6, and varicella-zoster virus, *Cr. neoformans*, *C. albicans*, *C. glabrata*, and *C. krusei*. Blood and CSF were tested for IgM and IgG *T. gondii* antibodies; brain magnetic resonance imaging was carried out.

Results. In patients with late-stage HIV infection, the principal cause of neurological diseases was cerebral toxoplasmosis (34.7% of BL cases) and a generalized process involving the brain, lung, heart, liver, and eyes in 11.5%. There was commonly cerebral toxoplasmosis concurrent with CMV infection with clinical manifestations. 16-32% of the inpatients developed tuberculosis meningoencephalitis that was a manifestation of hematogenous disseminated tuberculosis involving the lung. There was a rise in the incidence of cancers (brain lymphomas, astrocytomas) running with CNS lesion. Mental disorders progressing to dementia were a distinctive property of CMV ventriculoencephalitis, one of the leading factors in the development of AIDS dementia complex. Molecular diagnostic techniques are needed to ascertain the etiology of BL in HIV infection.

Conclusion. The CSF test for DNA of causative agents is a specific and most sensitive method for diagnosing a relevant CNS lesion.

Key words: HIV infection, central nervous system, brain, neurological diseases

ИФА — иммуноферментный анализ
МРТ — магнитно-резонансная томография
РНИФ — реакция непрямой иммунофлюоресценции
СМЖ — спинномозговая жидкость
ТМЭ — туберкулезный менингоэнцефалит

ЦМВ — цитомегаловирус
ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция
ЦМК — цитомегалоклетки
ЦНС — центральная нервная система

В последние годы отмечается постоянный рост числа больных ВИЧ-инфекцией, нуждающихся в стационарном

лечении [1, 2]. Начиная с 2001 г. число ВИЧ-инфицированных пациентов, госпитализированных в ИКБ № 2 Мо-

Сведения об авторах

Шахгильдян Василий Иосифович — канд. мед. наук, ст. науч. сотр., Специализированная научно-исследовательская лаб. профилактики и борьбы со СПИДом, ФГУ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, тел.: 8-495-366-05-18

Цветкова Ольга Олеговна — врач-ординатор, Инфекционная больница № 2 Департамента здравоохранения Москвы, тел.: 8-495-365-36-01

Ермак Татьяна Никифоровна — д-р мед. наук, вед. науч. сотр., Специализированная научно-исследовательская лаб. профилактики и борьбы со СПИДом, ФГУ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, тел.: 8-495-366-05-18

Груздев Борис Марленович — канд. мед. наук, зав. отд.-нием, Инфекционная больница № 2 Департамента здравоохранения Москвы, тел.: 8-495-365-36-01

Юдицкий Михаил Владимирович — зав. отд.-нием, Туберкулезная больница № 3 им. Г. А. Захарьина Департамента здравоохранения Москвы, тел.: 8-495-571-22-47

Ташкевич Олег Александрович — врач-ординатор, патологоанатомическое отд.-ние, Инфекционная больница № 2 Департамента здравоохранения Москвы, тел.: 8-495-365-08-10

Шипулина Ольга Юрьевна — рук. научной группы, отд. молекулярной диагностики и эпидемиологии, ФГУ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, тел.: 8-495-974-96-46

Альварес Фигероа Мария Викторовна — рук. научной группы, отд. молекулярной диагностики и эпидемиологии, ФГУ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, тел.: 8-495-974-96-46

Сафонова Анна Петровна — ст. науч. сотр., отд. молекулярной диагностики и эпидемиологии, ФГУ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, тел.: 8-495-974-96-46

Долгова Екатерина Алексеевна — мл. науч. сотр., отд. молекулярной диагностики и эпидемиологии, ФГУ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, тел.: 8-495-974-96-46

Гончаров Дмитрий Борисович — д-р мед. наук, зав. лаб., ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, тел.: 8-499-193-30-01

Контактная информация:

Перегадова Алла Борисовна — врач-ординатор, Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения Москвы, тел.: 8-495-365-36-01

сквы, каждые 2 года увеличивается в 2 раза. Растут и доля пациентов, поступающих в стационар на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (23% — в 2003 г. и 40,6% — в 2009 г.), а также число больных с поражением центральной нервной системы (ЦНС), ежегодное количество которых за период наблюдения увеличилось в 3 раза. Поражение ЦНС у больного ВИЧ-инфекцией представляет особую сложность в работе клинициста. Отсутствие патогномичных симптомов, необходимость дорогостоящих инструментальных и лабораторных методов исследования для выяснения природы неврологической патологии часто приводят к поздней постановке диагноза заболевания, неэффективности этиотропной терапии и тяжелым последствиям органического повреждения головного мозга (ГМ). По данным наших предыдущих исследований, поражение ЦНС имело у 16,3% из 957 стационарных больных на стадии ВИЧ-инфекции 4В (СПИД) [3]. Клинически неврологическая симптоматика у ВИЧ-инфицированных больных распознается реже, чем при морфологических изменениях в ткани мозга. Согласно данным литературы, признаки поражения ЦНС обнаруживаются при клиническом обследовании почти в 30% случаев, тогда как при патолого-анатомических исследованиях — почти в 80% [4, 5]. С учетом изложенного представляется важным анализ наблюдений поражений ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией с описанием клинической и патоморфологической характеристик церебральной патологии различной природы.

Цель исследования: определение частоты и особенностей поражения ГМ у стационарных больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

В период с января 2003 г. по декабрь 2009 г. наблюдали 458 больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4В (СПИД) с поражением ЦНС и госпитализированных в специализированное отделение ИКБ № 2 Москвы. Пациенты — 338 (73,8%) мужчин и 120 (26,2%) женщин — находились в возрасте от 20 до 76 лет (средний возраст $32,7 \pm 1,7$ года). Помимо стандартных лабораторных исследований крови и мочи, больным проводили диагностическую люмбальную пункцию с оценкой показателей общего и биохимического состава спинномозговой жидкости (СМЖ), а также ее анализ для выявления ДНК *T. gondii*, *M. tuberculosis*, вирусов простого герпеса 1, 2 и 6-го типов, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса *varicella-zoster*, *Sr. neofomans*, *S. albicans*, *S. glabrata*, *S. krusei* и микроскопическое исследование — для выявления кислотоустойчивых бактерий и криптококков, бактериологическое исследование — для определения криптококковой, кандидозной, бактериальной инфекций. Всем пациентам с количеством лимфоцитов CD4 менее 100 кл/мкл выполняли анализ цельной крови для выявления и определения концентрации ДНК ЦМВ. При выполнении исследований использовали ПЦР-тест-системы производства ФГУ ЦНИИЭ Роспотребнадзора ("АмплиСенс *Toxoplasma gondii*", "АмплиСенс *CMV*-Скрин-Титр-FRT" и др.). В крови и СМЖ определяли антитела классов IgM и IgG к *T. gondii* методами реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем "Токсопластид М", "Токсопластид G", "Токсофлюоскрим" (производства "Ниаармедик +"). Низкими титрами антител к *T. gondii* IgG считали 1:16—1:32 (РНИФ) и 1:400—1:1600 (ИФА), средними — 1:64—1:128 и 1:3200—1:6400, высокими: более 1:256 и более 1:6400 соответственно. Показатели системы иммунитета определяли методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител. Больным проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) ГМ.

Результаты

В период наблюдения возрастало ежегодное число ВИЧ-инфицированных пациентов, проходивших лечение в специализированном отделении инфекционной больницы, и с 2007 г. данный показатель стал составлять около 1000 больных в год, что в 2 раза больше числа пациентов, госпитализированных в течение 2003—2004 гг. Среди госпитализируемых увеличилось и число больных

с поражением ЦНС, доля которых от общего числа поступивших в 2009 г. составила 11,6%, тогда как в 2003 г. — лишь 4,7%.

Структура поражения ЦНС у стационарных больных ВИЧ-инфекцией представлена в таблице. Наиболее частой патологией явился церебральный токсоплазмоз, которым страдали 34,7% больных с поражением ГМ. В течение 7 лет наблюдения токсоплазмоз был выявлен у 156 пациентов. В 18 (11,5%) случаях он протекал в виде генерализованного процесса с вовлечением не только ГМ, но и легких (38%), сердца (33,3%), печени (14,3%), глаз (14,3%). У 3 человек было отмечено сочетанное поражение ГМ, сердца и легких. В 80% случаев заболевание начиналось постепенно с преобладанием симптомов интоксикации. В течение 1—2 мес больных беспокоили выраженная общая слабость, адинамия, постоянное повышение температуры тела до 38—40°C, слабость в конечностях, снижение памяти. У 50% больных были головные боли различной интенсивности. В разгаре заболевания преобладали признаки тяжелого поражения ГМ, характер которых зависел от локализации патологического процесса. У всех больных отмечали сильную заторможенность, у 50% — выраженную сонливость. У 65% пациентов были выявлены гемипарезы, у 50% — очаговые симптомы: парезы лицевого нерва, дизартрия, сенсорная афазия. Генерализованные тонико-клонические судороги либо изолированные судороги верхних или нижних конечностей имелись у 6% больных. У большинства пациентов развились нарушения психического статуса: снижение памяти, некритическое отношение к своему состоянию, реже — дезориентация в месте и времени, слуховые или зрительные галлюцинации. При анализе состава СМЖ у 55% больных повышение количества клеток отсутствовало, у 35% был умеренный цитоз с количеством лейкоцитов менее 50 клеток в 1 мкл, у 10% — выраженный цитоз (50—180 лейкоцитов в 1 мкл) преимущественно с лимфоцитарным составом. У 25% больных патологические изменения в СМЖ отсутствовали. У 75% пациентов регистрировали умеренное или значительное (до 2 г/л) повышение содержания белка в СМЖ и положительную реакцию Панди. Снижение уровня глюкозы в СМЖ не выявлено.

В клинических и биохимических анализах крови существенных отклонений у больных токсоплазмозом не обнаружено. При исследовании иммунного статуса у 44 (78% случаев) пациентов количество лимфоцитов CD4 в крови составило менее 50 кл/мкл, у 10 (17%) — от 50 до 100 кл/мкл; у 3 (5%) — 210—230 кл/мкл. Специфические антитела класса IgG к *T. gondii* были выявлены в крови больных токсоплазмозом в 87% случаев методом РНИФ и в 94% случаев методом ИФА, в то время как у больных с иной этиологией поражения ЦНС — только в 31% (РНИФ) и 29,5% случаев (ИФА). При этом у больных токсоплазмозом антитела класса IgG в высокой и средней концентрациях были обнаружены в 73% случаях методом РНИФ и в 69% случаях — ИФА в отсутствии токсоплазмоза — только у 12 и 9% больных соответственно. Лишь у 3 больных церебральным токсоплазмозом не было специфических IgG-антител, поэтому их отсутствие свидетельствует о малой вероятности заболевания, но не полностью исключает его в связи с возможностью развития острого токсоплазмоза на фоне ВИЧ-инфекции. Специфические антитела класса IgM в сыворотке крови были выявлены при использовании ИФА лишь у 8% больных, все из которых страдали токсоплазмозом. При исследовании СМЖ обоими методами только у 21% больных, у всех из которых был токсоплазмоз, выявили специфические антитела класса IgG. Специфические антитела класса IgM не были обнаружены в СМЖ ни в одном случае. Клиническая чувствительность наличия специфических антител класса IgG в сыворотке крови без учета титров составила 87,5% (РНИФ) и 93,8% (ИФА),

Структура поражения ЦНС у пациентов, госпитализированных в отделение для больных ВИЧ-инфекцией ИКБ № 2 Москвы

Параметр	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Общее число больных	502	695	779	877	1016	974	1070
Число больных на стадии IVB (СПИД)	114 (23%)	178 (25,5%)	254 (32,6%)	411 (47%)	410 (40,3%)	455 (46,7%)	435 (40,6%)
Поражение ЦНС (% от общего числа больных)	24 (4,7%)	24 (3,4%)	36 (4,6%)	72 (8,2%)	68 (6,7%)	110 (11,3%)	124 (11,6%)
Церебральный токсоплазмоз	6 (5%)* (25%)**	10 (5,6%)* (41,6%)**	15 (5,9%)* (41,6%)**	26 (6,3%)* (36%)**	25 (6,1%)* (36%)**	37 (8,1%)* (33%)**	37 (8,5%)* (30%)**
ЦМВ-энцефалит	1 (0,9%)* (4%)**	1 (0,56%)* (4%)**	—	2 (0,5%)* (2,7%)**	1 (0,2%)* (1,5%)**	1 (0,2%)* (0,9%)**	2 (0,45%)* (1,6%)**
ТМЭ	4 (3,5%)* (16,6%)**	6 (3,3%)* (25%)**	7 (2,7%)* (19%)**	14 (3,4%)* (19%)**	22 (5,4%)* (32%)**	29 (6,4%)* (26%)**	23 (5,3%)* (18,5%)**
Криптококковый менингоэнцефалит	—	1 (0,56%)* (4%)**	2 (0,8%)* (5,5%)**	6 (1,4%)* (8,3%)**	1 (0,2%)* (1,5%)**	5 (1%)* (7,3%)**	6 (1,4%)* (4,8%)**
Кандидозный менингоэнцефалит	2 (1,7%)* (8,3%)**	1 (0,56%)* (4%)**	3 (1,2%)* (8,3%)**	1 (0,2%)* (1,4%)**	0	1 (0,2%)* (0,9%)**	0
Лимфома ЦНС	1 (0,9%)* (4%)**	—	1 (0,4%)* (2,7%)**	2 (0,5%)* (2,7%)**	0	1 (0,2%)* (0,9%)**	3 (0,7%)* (2,4%)**
Астроцитомы	—	—	—	3 (0,7%)* (4%)**	0	4 (0,9%)* (3,6%)**	0
ОНМК	2 (8,3%)**	1 (4%)**	—	1 (1,4%)**	1 (1,5%)**	0	1 (0,8%)**
Очаговые поражения ЦНС неясной этиологии	2 (1,7%)* (8,3%)**	1 (0,56%)* (4%)**	2 (0,8%)* (5,5%)**	9 (2,2%)* (12,5%)**	6 (1,5%)* (8,8%)**	12 (2,6%)* (10,9%)**	9 (2%)* (7,2%)**
ПМЛ	1 (0,9%)* (4%)**	1 (0,56%)* (4%)**	—	—	—	—	—
Менингит или энцефалит неясной этиологии	3 (2,6%)* (12,5%)**	—	4 (1,6%)* (11%)**	8 (1,9%)* (11%)**	7 (1,7%)* (10%)**	10 (2,2%)* (9%)**	8 (1,8%)* (6,4%)**
Нейросифилис (менингит)	1 (0,9%)* (4%)**	1 (0,56%)* (4%)**	—	—	0	4 (0,9%)* (3,6%)**	1 (0,2%)* (0,8%)**
Сепсис, вторичный гнойный менингит	1 (4%)**	1 (4%)**	—	—	3 (4,4%)**	2 (1,8%)**	21 (16,9%)**
ВИЧ-энцефалит	—	—	—	—	0	4 (0,9%)* (3,6%)**	6 (1,4%)* (4,8%)**
Продуктивный лептоменингит и подострый энцефалит	—	—	—	—	2 (0,5%)* (2,9%)**	0	7 (1,6%)* (5,6%)**

Примечание. * — от числа больных ВИЧ-инфекцией на стадии IVB (СПИД); ** — от числа больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ПМЛ — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

клиническая специфичность — 69,3% (РНИФ) и 70,7% (ИФА). Диагностическая чувствительность высоких и средних титров антител класса IgG в крови составила 72,9% (РНИФ) и 68,7% (ИФА), клиническая специфичность — 88% (РНИФ) и 90,7% (ИФА). Клиническая чувствительность обнаружения специфических антител класса IgM в сыворотке крови и антител класса IgG в СМЖ оказалась очень низкой — 8,3 и 22,5% соответственно, хотя специфичность обоих маркеров была 100%. Частота обнаружения ДНК *T. gondii* в СМЖ у больных токсоплазмозом составила 42,9%. Случаев выявления ДНК *T. gondii* у больных с иной этиологией поражения ГМ зафиксировано не было.

В отсутствие или при позднем начале этиотропного лечения (котрмоксазол в дозе 1920 мг 2 раза или сульфадоксин с пириметаминном 200 мг в 1-е сутки, затем 75 мг ежедневно) заболевание прогрессировало, развивался отек ГМ с наступлением летального исхода. Летальность больных токсоплазмозом в среднем составила 37,5%. Следует отметить снижение числа умерших больных токсоплазмозом в 2009 г. на 30% по сравнению с 2005 г., что явилось следствием улучшения качества ранней диагностики и началом этиотропного лечения при малейшем подозрении на поражение ГМ. Патолого-анатомической особенностью токсоплазмоза было наличие множественных деструктивных очагов в веществе ГМ полушарий и мозжечка с наличием большого количества паразитов по периферии некрозов мозговой ткани.

Смерть пациентов с токсоплазменным поражением ГМ была связана с поздней постановкой этиотропного

диагноза и отсутствием адекватного лечения вследствие несвоевременного обращения больных за медицинской помощью; 39% больных умерли на фоне этиотропного лечения. Причины терапевтической неудачи состояли в генерализованном характере патологического процесса, а также развитии тяжелых поражений ГМ, легких, кишечника, надпочечников при сочетании церебрального токсоплазмоза с манифестной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ), туберкулезом, пневмоцистной пневмонией, астроцитомой ГМ на фоне крайне низких параметров иммунитета. Сочетание токсоплазмоза и манифестной ЦМВИ имелося у 46 (29,5%) пациентов. Еще у 26 (17%) пациентов с токсоплазмозом была выявлена активная ЦМВИ (наличие ДНК ЦМВ в крови) без проявления клинических симптомов болезни. Клинические проявления ЦМВИ, возникающие на фоне нарастания концентрации ДНК ЦМВ в цельной крови до $3 \log_{10}$ копий в 10^5 лейкоцитах и более, развивались, как правило, через 7—14 дней от начала лечения токсоплазмоза, что, возможно, связано с проведением гормональной терапии для профилактики отека ГМ при церебральном токсоплазмозе. У 19 (12%) больных токсоплазмозом сочетался с туберкулезом легких или генерализованным туберкулезом, причем в 50% случаев имела манифестная ЦМВИ. Было также отмечено сочетание токсоплазмоза с пневмоцистной пневмонией (2%), криптококковым менингитом (2%). В 2009 г. у 2% больных зарегистрировано сочетание токсоплазмоза и сепсиса, а также резко увеличилось (по сравнению с прошлыми годами — в 10 раз) количество вторичных гнойных менингитов, которые

являлись осложнением тяжелых септических процессов у лиц, принимающих наркотические вещества внутривенно. В структуре поражения ЦНС это число составило 16,9%.

Второй по частоте патологией ЦНС у стационарных больных ВИЧ-инфекцией явилось туберкулезное поражение ГМ в виде менингоэнцефалита, которое регистрировали у 16—32% больных в разные годы. Менингоэнцефалит в большинстве случаев был проявлением гематогенно-диссеминированного туберкулеза с поражением легких. Заболевание носило длительный характер, его клиническими проявлениями служили повышение температуры тела, вялость, головная боль с постепенным нарастанием их степени выраженности и появлением рвоты, сонливости, менингеальных знаков, у 15% больных — в сочетании с очаговыми неврологическими нарушениями в виде симптомов поражения черепных нервов, эпилептических припадков, гемипарезов. Туберкулезный менингоэнцефалит (ТМЭ) был диагностирован при наличии характерных изменений в СМЖ (двух-трехзначный лимфоцитарный или смешанный цитоз, умеренное повышение количества белка, низкое содержание глюкозы в СМЖ. Согласно данным литературы, у 50—70% больных на МРТ ГМ выявляют интрацеребральные очаги [4]. Лабораторным подтверждением микобактериальной этиологии заболевания служило обнаружение ДНК *M. tuberculosis* в СМЖ, в редких случаях выявление возбудителя при микроскопии СМЖ. После постановки диагноза пациентов переводили в туберкулезную больницу. Летальность при ТМЭ составила 54% и во многом была связана с поздним обращением больных за медицинской помощью.

Ежегодная частота выявления криптококкового менингита среди поражений ЦНС при ВИЧ-инфекции составила от 0,5 до 1,4%. Показатель оставался стабильным в течение последних 7 лет. Отмечали подострое начало заболевания с сильной постоянной головной болью и повышением температуры тела до 38°C, опережающие развитие неврологической симптоматики на несколько дней и даже недель. Примерно у 30% больных в разгаре болезни были отмечены менингеальные симптомы, светобоязнь, отечность диска зрительного нерва, паралич IV пары черепных нервов. Эпилептические приступы и очаговые симптомы встречались в единичных случаях. В СМЖ обнаруживали выраженный моноцитарный цитоз до 100—150 клеток, увеличение количества белка, снижение концентрации глюкозы по сравнению с ее содержанием в крови. Дифференциальную диагностику в первую очередь проводили с ТМЭ, учитывая сходную клиническую симптоматику и патологические изменения в СМЖ. У большинства больных был выявлен возбудитель при микроскопическом и/или бактериологическом исследовании СМЖ, что служило достоверным подтверждающим маркером криптококковой инфекции [6]. СМЖ некоторых пациентов была исследована для выявления ДНК *C. neoformans* с определением концентрации возбудителя, обнаружение которого также подтверждало природу церебральной патологии и позволяло оценить эффективность этиотропной терапии.

ЦМВ-энцефалит — одно из проявлений генерализованной ЦМВИ — ежегодно диагностировали у 1—2 стационарных больных с частотой 0,9—4% среди случаев поражения ЦНС. Манифестация ЦМВИ началась за несколько недель и даже месяцев до наступления неврологических симптомов и психических нарушений, проявляясь лихорадкой ремиттирующего типа, значительной потерей массы тела, выраженной слабостью, снижением аппетита. С момента возникновения первых признаков поражения ЦНС (адинамии, рассеянности, ослабления памяти на недавние события, огрубления речи, затруднения усвоения прочитанного и выполнения интеллектуальных операций, умеренных непостоянных

головных болей) заболевание приобретало скоротечный характер с развитием грубых нарушений психической деятельности и смертью больного в течение нескольких недель. В разгаре заболевания у больных ЦМВ-энцефалитом над неврологической симптоматикой преобладали тяжелые мнестико-интеллектуальные расстройства в виде изменения личности, существенного ослабления памяти по типу фиксационной амнезии с конфабуляциями и псевдореминисценциями, нарушения ориентировки в месте и времени, снижения психической и двигательной активности, прогрессирующего снижения способности к интеллектуальной деятельности, нарушения контроля за функциями тазовых органов. Нарушения психической деятельности мы наблюдали у 94% больных, причем в 50% случаев патологические изменения достигали степени деменции [7, 8]. При этом неврологическая симптоматика оставалась скудной: непостоянные головные боли, нерезко выраженные менингеальные знаки, оживление сухожильных рефлексов на конечностях, горизонтальный нистагм, головокружение. Расстройства функций черепных нервов в виде параза глазодвигательного нерва и невралгии лицевого нерва развивались у 25% больных в поздние сроки болезни. Повышенной судорожной активности не было. Изменения в СМЖ характеризовались незначительным повышением содержания белка, отсутствием воспалительной реакции, нормальным содержанием глюкозы и хлоридов. Данные МРТ при ЦМВ-энцефалите вариабельны, но характерна локализация сливающихся очагов в перивентрикулярной зоне желудочков и ножках мозжечка; расширение желудочков, утолщение их стенок [4, 8].

Наиболее специфичным и чувствительным лабораторным маркером манифестной ЦМВИ явилось наличие в цельной крови ДНК ЦМВ в концентрации $3 \log_{10}$ ДНК ЦМВ в 10^5 лейкоцитов и более. Ведущим диагностическим критерием, подтверждающим поражение ГМ ЦМВ, служило обнаружение ДНК ЦМВ в СМЖ в количестве более 10^3 копий/мл. У наблюдаемых нами больных с поражением ЦМВ ГМ количество ДНК ЦМВ в СМЖ составляло 21 000—27 000 копий/мл. Патоморфологические изменения в ГМ чаще всего были представлены распространенным деструктивным энцефалитом и паравентрикулярным энцефалитом. Иным вариантом поражения ЦНС при ЦМВИ может быть мелкоочаговый энцефалит, при котором определяют микродулярные узелки в паренхиме ГМ, мозжечке и спинном мозге [4, 8]. В случае энцефалита на разрезах ткань мозга была дряблой консистенции, отечная, бледная, с нечеткими контурами подкорковых узлов серого вещества. Боковые, III и IV желудочки мозга расширены, стенки размягчены, контуры на всем протяжении размыты желеобразной массой серого цвета. При гистологическом исследовании аутопатов эпендима желудочков имела вид разрушенных фрагментов эпендимарных грануляций с цитомегалоклетками (ЦМК) — крупными клетками с гиперхромными ядрами, напоминающими "совиный глаз"; стенки желудочков были разрушены многофокусными некрозами с участками полиморфной клеточной инфильтрации различной степени выраженности, среди которой имелись единичные округлые образования с зернистой цитоплазмой и ЦМК. Наличие ЦМК подтверждает ЦМВ-природу поражения ГМ [5]. Важную диагностическую роль играет выявление в очагах поражения ДНК или антигена вируса.

Среди неинфекционных поражений ЦНС ведущее место занимает лимфома ГМ, частота которой составила 2% от всех заболеваний ЦНС. Заболевание развивалось медленно, клиническая картина не имела четких признаков, неврологическая симптоматика зависела от локализации процесса, симптомы интоксикации были слабо выражены или отсутствовали, больных госпитализирова-

ли после длительного периода болезни. При наличии очаговой церебральной патологии дифференциальный диагноз проводили прежде всего между токсоплазмозом и лимфомой. По данным МРТ, лимфома была представлена крупными очагами неправильной формы с перифокальным отеком. Отсутствие четкого клинического улучшения через 2 нед и положительного эффекта по результатам контрольной МРТ через 4 нед от начала эмпирической терапии токсоплазмоза, отсутствие антител класса IgG к *T. gondii* в крови и, возможно, наличие высокой концентрации ДНК ВЭБ в СМЖ во многом свидетельствовали в пользу лимфомы. Только у 2 из 7 больных за эти годы наблюдения удалось прижизненно подтвердить диагноз лимфомы с помощью стереоскопической биопсии ГМ и дальнейшего иммуногистохимического исследования биоптата. В обоих случаях больные получили полный курс химиотерапии с положительным эффектом. В последние годы все чаще причиной церебральной патологии являлась астроцитомы ГМ, которая встречалась с такой же частотой, как и лимфома ЦНС (2% от всех поражений ЦНС). Следует отметить, что во всех случаях астроцитомы была патолого-анатомической находкой.

Определение этиологии поражений ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией представляет большие трудности, в основном из-за несовершенства методов лабораторной диагностики. Ежегодно в 20% случаев причина поражения ЦНС оставалась нерасшифрованной. Посмертное определение природы патологических изменений в ГМ у больного ВИЧ-инфекцией только по морфологическим данным также затруднено, что обуславливает необходимость использования иммуногистохимических и молекулярных методов для выявления возбудителя в зонах поражения ГМ.

Заключение

Доля больных с поражением ЦНС среди госпитализируемых в инфекционный стационар ВИЧ-инфицированных лиц неуклонно возрастает и составляет не менее 10%. Летальность больных с патологией ГМ остается высокой.

В настоящее время главной причиной тяжелой неврологической патологии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является церебральный токсоплазмоз (34,7% случаев поражения ГМ), у 11,5% пациентов протекающий в виде генерализованного процесса с вовлечением ГМ, легких, сердца, печени, глаз. Почти в 30% слу-

чаев церебральный токсоплазмоз сочетается с манифестной ЦМВИ.

Значительное место по частоте поражения ЦНС занимает ТМЭ, регистрируемый у 16—32% стационарных больных в разные годы и служащий проявлением гематогенно-диссеминированного туберкулеза с поражением легких.

Роль онкологических заболеваний (лимфомы ГМ, астроцитомы) в поражении ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией возрастает.

Нарушения психической деятельности, достигающие степени деменции, — отличительная черта ЦМВ-энцефалита, являющегося одним из ведущих факторов в развитии синдрома "СПИД-деменции".

Для определения этиологии поражения ГМ при ВИЧ-инфекции требуется применение молекулярных методов диагностики. Выявление в СМЖ ДНК *T. gondii*, *M. tuberculosis*, *Sr. neoformans*, ЦМВ (с количественной характеристикой) является специфическим и наиболее чувствительным маркером соответствующей патологии ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беллева В. В., Шахгильдян В. И., Кравченко А. В. и др. Деменция как следствие цитомегаловирусного энцефалита Журн. неврол. и психиатр. 1999; 99(4): 29—32.
2. Покровский В. В. (ред.) ВИЧ-инфекция и СПИД. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Мед.; 2010.
3. Ермак Т. Н., Перегудова А. Б., Груздев Б. М. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных: чудес не бывает. Тер. арх. 2006; 11: 80—81.
4. Перегудова А. Б., Шахгильдян В. И., Гончаров Д. Б. и др. Клинические особенности и диагностическое значение лабораторных маркеров церебрального токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией. Тер. арх. 2007; 79(11): 31—35.
5. Шахгильдян В. И. Цитомегаловирусная инфекция: Лекции по инфекционным болезням / Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. 3-е изд. М.: Медицина; 2007.
6. Яковлев Н. А., Жулев Н. М., Слюсарь Т. А. Нейроспид. Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции/ СПИДе. М.: МИА; 2005.
7. Bartlett J. G. The Johns Hopkins hospital 2005—6 guide to medical care of patients with HIV infection 12-th ed. Philadelphia; 2005.
8. Eggers C., Vortmeyer F., Emskötter T. Cerebral toxoplasmosis in a patient with the AIDS presenting as obstructive hydrocephalus. Clin. Neuropathol. 1995; 14: 51—54.

Поступила 04.06.10

© КРАВЧЕНКО А. В., 2010

УДК 615.281.8.03:616.98:578.828.61.036.8

РАЛТЕГРАВИР — ПЕРВЫЙ ИНГИБИТОР ИНТЕГРАЗЫ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА В СОСТАВЕ СХЕМ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

А. В. Кравченко

Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

В статье представлены результаты наиболее крупных международных исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность препарата ралтегравир в составе схем антиретровирусной терапии (АРВТ) как у больных, только начинающих лечение (исследование SRARTMRK), так и у пациентов, ранее получавших антиретровирусные препараты (исследование BENCHMRK). Преимуществом препарата ралтегравир перед препаратом эфавиренз является существенно более низкая частота развития нежелательных реакций центральной нервной системы.

Основываясь на результатах опубликованных исследований, специалисты США и Евросоюза включили первый препарат в классе ингибиторов интегразы ВИЧ ралтегравир в состав схемы