Гаврилов А.В.

**Клинико-диагностические особенности инфекционных поражений ЦНС у ВИЧ-позитивных больных**

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

**Резюме.** *ВИЧ-инфекция приобрела в мире характер пандемии.* *Поражение центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных людей проявляется психической или (и) неврологической симптоматикой, которая, к сожалению, становится очевидной в терминальном периоде развития заболевания. Под наблюдением находилось 475 ВИЧ-позитивных больных. Поражение ЦНС наблюдалось у 197 (41,5%) больных в возрасте 23-51 лет, среди которых было 59,4% мужчины и 40,6% женщины. Наиболее часто регистрировались менингиты (менингоэнцефалиты) вызванные вирусом Эпштейн-Барра (34%) и микобактерией туберкулеза (27,6%); энцефалиты вызванные токсоплазмой (28,4%). Исследование показало, что в неврологическом статусе данных больных имеются свои особенности, знание которых поможет врачу в ранней постановке диагноза и назначении адекватной этиотропной терапии.*

**Ключевые слова:** *ВИЧ-инфекция,СПИД, вирус Эпштейн-Барра, токсоплазма, микобактерия туберкулеза, энцефалит, менингит, менингоэнцефалит.*

**Summary.** *HIV infection has become a pandemic in the world. Involvement of the central nervous system in HIV-infected individuals manifest mental or (and) neurological symptoms, which, unfortunately, is evident in the terminal period of the disease. We observed 475 HIV-positive patients. CNS disease was observed in 197 (41,5%) patients aged 23-51 years, of which there were 59,4% men and 40,6% were women. The most frequently reported meningitis (meningoencephalitis) caused by the Epstein-Barr virus (34%) and Mycobacterium tuberculosis (27,6%), encephalitis caused by Toxoplasma (28,4%). The study found that the neurological status of these patients has its own characteristics, knowledge of which will help the doctor with the early diagnosis and the appointment of an adequate etiological treatment.*

**Keywords:** *HIV infection, AIDS, Epstein-Barr virus, toxoplasmosma, mycobacterium tuberculosis, encephalitis, meningitis, meningoencephalitis.*

ВИЧ-инфекция приобрела в мире характер пандемии. По данным ВОЗ за короткое время она стала проблемой номер один, оттеснив на второе место рак и сердечно-сосудистые заболевания [11]. С момента выявления ВИЧ им заразилось почти 60 млн. человек и 25 млн. умерло от болезней связанных с ним [1, 15]. В последние годы, несмотря на внедрение в практику высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), постоянно растет количество больных ВИЧ нуждающихся в стационарном лечении, увеличивается количество пациентов с терминальной стадией ВИЧ-инфекции и число летальных случаев [10 - 12].

Поражение центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных людей встречается от 30 до 90%, из них от 40 до 90% оно проявляется психической или (и) неврологической симптоматикой, которая, к сожалению, становится очевидной в терминальном периоде развития заболевания. А диагностика на ранних этапах развития патологического процесса, когда лечебно-профилактические мероприятия наиболее эффективны, затруднена [8, 9].

Многие авторы считают, что изменения головного мозга у ВИЧ инфицированных и больных СПИДом могут быть обусловлены различного рода оппортунистическими инфекциями, опухолевым процессом, цереброваскулярными заболеваниями, демиелинизирующим процессом, а также непосредственным действием вируса иммунодефицита. Причем поражения ЦНС могут развиваться, как одновременно или параллельно с ВИЧ-инфекцией, так и через некоторое время после инфицирования [1, 3, 6].

Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных представляет особую сложность в работе врача-инфекциониста, так как клинически выраженная симптоматика встречается значительно реже, чем морфологические изменения в ткани мозга [4].

Согласно данным литературы признаки поражения ЦНС находят при клиническом обследовании у 30% больных, тогда как при патоморфологическом исследовании поражения нервной системы обнаруживаются у 80 - 90% умерших от СПИДа. У 10 - 45% пациентов неврологические симптомы выступают в качестве инициальных симптомов ВИЧ-инфекции [5, 13, 14, 16].

Оппортунистические инфекции у больных СПИДом составляют 30%. К ним относятся токсоплазмозная, герпетическая, цитомегаловирусная, криптококковая, туберкулезная инфекции и др. [7]. В каждом клиническом случае требуется проведение специфической и симптоматической терапии, поэтому уточнение характера патологического процесса является весьма важным. В настоящее время остается недостаточно изученным спектр возбудителей, которые вызывают поражения ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных и малоизучен вопрос о клинических проявлениях различных оппортунистических инфекции при СПИДе. Поэтому необходимо знать основные формы проявлений нейро-СПИДа. Это будет способствовать ранней диагностике заболевания, своевременной терапии, позволит предупредить или хотя бы замедлить прогрессирование патологического процесса и не только продлить жизнь больных, но и сохранить ее качество [2].

**Цель и задачи исследования.** Целью исследования явилось усовершенствование диагностических критериев инфекционных поражений ЦНС на основании комплексного клинико-лабораторного обследования ВИЧ-позитивных больных.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать клиническую картину данных поражений ЦНС на фоне ВИЧ-инфекции.

2. Определить диагностическое значение уровня CD4+ клеток у ВИЧ-положительных больных с инфекционными поражениями ЦНС.

3. Выявить характерные клинико-лабораторные проявления поражений ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от возбудителя.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на кафедре инфекционных болезней Харьковского национального медицинского университета, в Областной клинической инфекционной больнице г. Харькова с 2008 по 2013 гг. Под наблюдением находилось 475 ВИЧ-инфицированных больных.

Основным критерием оценки иммунного статуса был уровень СД4+ клеток. Он позволял определить стадию заболевания, возможность возникновения СПИД-индикаторных заболеваний, необходимость назначения антиретровирусной терапии и химиопрофилактики оппортунистических инфекций.

Этиологический фактор устанавливался на основании исследования ликвора методом ПЦР на наличие фрагментов ДНК вирусов герпеса 1, 2, 3 и 6 типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейн-Барра (ВЭБ) и токсоплазмы. Для подтверждения туберкулезной этиологии поражения ЦНС были использованы микроскопическое и микробиологическое лабораторные методы. Также использовались ПЦР и быстрые культуральные методы с использованием ВАСТЕС [17]. Для обнаружения дрожжеподобных грибов проводилась окраска ликвора тушью.

**Результаты и обсуждение.**

Под наблюдением находилось 475 ВИЧ-позитивных больных. Поражение ЦНС наблюдалось у 197 (41,5%) больных в возрасте 23-51 лет, среди которых было 63 (59,4%) мужчины и 43 (40,6%) женщины. Этиологический фактор поражения ЦНС был установлен у 116 (58,9%) ВИЧ-инфицированных больных (рис.1). У 81 (41,1%) больных этиология осталась не выясненной.

В соответствии с задачами исследования были выделены три группы больных: 1-ая – 40 (34%) ВИЧ-инфицированных больных с поражением ЦНС ВЭБ; 2-ая ‒ 33 (28,4%) ВИЧ-инфицированных больных с токсоплазмозным поражением ЦНС и 3-я – 32 (27,6%) ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезным поражением ЦНС.

При детальном опросе больных удалось установить, что большинство больных (57,1%) отмечали в анамнезе употребление инъекционных наркотических веществ, 8,6% больных сообщали о половом пути инфицирования ВИЧ, в 34,3% путь заражения ВИЧ остался неизвестным (рис. 2).

Изучая анамнез заболевания было установлено, что во всех группах больных заболевание начиналось постепенно, больные поступали в стационар в среднем: 1-я группа - на 39 день, 2-я группа – на 87 день и 3-я группа - на 53 день от начала заболевания. Большинство больных поступало в стационар в среднетяжелом состоянии - 60% случаев. В тяжелом состоянии – 32,4% больных. Нарушение сознания отмечалось у 27,6% больных. Тяжесть заболевания была обусловлена степенью интоксикации и иммунодефицита, а также выраженностью неврологической симптоматики и развитием такого осложнения, как отек-набухание головного мозга, который и был непосредственной причиной смерти. В 3-ей группе смертность была наиболее высокой - 59% летальных случаев, в 1-ой группе - 18,2% летальных случаев и во 2-ой группе – 18,2% летальных случаев. У больных 2-ой группы заболевание протекало преимущественно в виде энцефалита (64% случаев), а у больных 1-ой и 3-ей групп в виде менингита (менингоэнцефалита) - 72% и 47% случаев соответственно.

Больные всех групп предъявляли жалобы на общую слабость до 88% случаев; головную боль (до 87,5%), которая чаще была диффузной и усиливалась в вечернее время. Интенсивность головной боли была неоднородной в различных группах. Так наиболее интенсивная головная боль отмечалась у больных 1-ой и 3-ей групп, сопровождалась тошнотой до 37,5% (р<0,05) и рвотой - до 43,8% (р<0,05) случаев. Головокружение отмечалось чаще у больных 1-ой группы - 75,8% случаев (р<0,05), чем у больных 2-ой группы - 43,75%.

Выраженность интоксикационного синдрома, проявляющегося в повышении температуры тела, была неоднородной. Так в 1-ой и 2-ой группах температура оставалась нормальной в 35% (р<0,01) и 51,5% (р<0,05) случаев соответственно, в то время как в 3-ей группе температура тела больных чаще достигала субфебрильных и фебрильных цифр - 93,8% случаев (р<0,01).

При объективном обследовании больных определялось нарушение ориентации в месте, времени и личности от 27,3% до 37,5%. Только у больных 2-ой группы отмечались расстройства высших интегративных функций в виде снижения памяти - в 21,2% случаев (р<0,05). Психические расстройства чаще встречались у больных 1-ой группы - 22,5% случаев (р<0,02), а у больных 2-ой и 3-ей групп в 6% и 12,5% случаев соответственно.

Менингеальный синдром был более выражен и встречался чаще у больных 1-ой и 3-ей групп и характеризовался ригидностью затылочных мышц у 70% и 90,6% больных соответственно (р<0,01); симптомами Кернига - у 62,5% и 90,6% больных (р<0,01) и Брудзинского - от 7,5% до 12,5% больных соответственно.

Двигательные нарушения в виде гемипарезов, парапарезов и тетрапарезов отмечались у больных всех групп от 31,3% до 48,5%. Эпилептиформный синдром отмечался чаще у больных 2-ой группы - 24,2% случаев (р<0,02). Симптомы поражения пирамидного пути встречались от 15,6% до 25% случаев, что свидетельствовало о тяжести поражения головного мозга, как следствие распространения общеотечных изменений в ткани мозга.

Как следствие поражения ствола головного мозга наблюдались нарушения функций черепных нервов (II-VII, IX, XII). Так у больных 1-ой и 2-ой групп отмечалось снижение остроты зрения – 10% и 21,2% (р<0,05) случаев соответственно; у 17,5% больных 1-ой группы, 3% больных 2-ой группы и 6,2% больных 3-ей группы наблюдался бульбарный синдром. Вестибуло-атактический синдром чаще встречался у больных 2-ой группы и проявлялся в виде головокружения в 75,8% случаев, шаткости ходьбы в 66,7% (р<0,01) случаев и шаткости в позе Ромберга в 48,5% (р<0,02) случаев.

При проведении диагностической люмбальной пункции у больных всех групп был получен серозный ликвор, который вытекал под нормальным или несколько повышенным давлением у больных 2-ой группы и под повышенным давлением у больных 1-ой и 3-ей групп. В ликворе больных 1-ой и 2-ой групп отмечался умеренный плеоцитоз, а у больных 3-ей группы он достигал в среднем 228×106/л клеток. Содержании белка в ликворе было повышено во всех группах. Уровень глюкозы и хлоридов оставалось в пределах нормы у больных 1-ой и 2-ой групп, а у больных 3-ей группы отмечалось значительное снижение глюкозы и умеренное снижение хлоридов (табл. 1).

При проведении рентгенологического обследования в 3-ей группе у 75% больных было выявлено специфическое воспаление легких, что помогало заподозрить туберкулезное поражение ЦНС.

При исследовании иммунного статуса больных всех групп было выявлено, что уровень CD4+ клеток не превышает 100 в 1 мкл. Так среднее количество CD4+ клеток в 1-ой группе составило 49 в 1 мкл., во 2-ой группе - 55 в 1 мкл., а в 3-ой группе - 91 в 1 мкл.

**Выводы.**

Среди исследуемых групп больных доминирующим путем заражения ВИЧ является инъекционный. По данным Областной клинической инфекционной больницы г. Харькова наиболее частыми возбудителями поражающими ЦНС у ВИЧ-позитивных больных явились вирус Эпштейн-Барра (34%), токсоплазма (28,4%) и микобактерия туберкулеза (27,6%). Заболевание развивалось в основном у лиц молодого возраста, не зависимо от пола.

Инфекционные поражения ЦНС у ВИЧ-позитивных больных развиваются постепенно и проявляются клинически на фоне глубокого иммунодефицита. Количество CD4+ клеток меньше 100 в 1 мкл.

Клиническая картина инфекционных поражений ЦНС у ВИЧ-позитивных больных имеет свои особенности в зависимости от этиологии. Так детальное исследование неврологического статуса больного и совокупность отдельных симптомов может позволить врачу предположить ту или иную этиологию поражения ЦНС и как следствие начать раннюю этиотропную терапию.

Важное диагностическое значение в подтверждении этиологии поражения ЦНС имеет клинический анализ и ПЦР исследование ликвора.

Наличие очагов специфического туберкулезного воспаления в легких в сочетании с неврологической симптоматикой позволяет с большой долей вероятности установить туберкулезное поражение ЦНС.

**Литература.**

1. Гоженко А.И., Гуменюк Н.А., Гойдык В.С. [и др.] // Международный неврологический журнал - 2012 - № 4(50).
2. Евтушенко С.К. [и др.] // Международный неврологический журнал. - 2006 - № 5(9) - С. 147-157.
3. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. // Диагностика и лечение поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных лиц при первичном и вторичном нейроСПИДе: Метод. рекомендации - Донецк - 2001 - С. 36.
4. Ермак Т.Н., Перегудова А.Б., Груздев Б.М. //Тер. Архив - 2006 - № 1.- С. 80 - 81.
5. Кайдашев И.П., Герасименко Н.Д., Горбатенко В.В. [и др.] // Український терапевтичний журнал - 2007 - № 2 - С. 57-65.
6. Леви Д.Э. // ВИЧ и патогенез СПИДа: Монография - 2010 - С. 736.
7. Лобзин Ю.В. // Руководство по инфекционным болезням – 2000 - С. 74 82.
8. Мельничук П.В., Штульман Д.Р. // Неврологические проявления ВИЧ-инфекции. Болезни нервной системы - 2003 - С. 399-408.
9. Михайленко A.A., Осетров Б.А. // Дифференциальная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей - 2001 С. 635-647.
10. Міністерство охорони здоров’я України. Гармонізований національний звіт про досягнутий прогрес у здійсненні заходів у відповідь на СНІД. Звітній період: Січень 2010 р. - грудень 2011 р. Київ - 2012 р.
11. Палатова Н.М., Егорова О.Ю. // ВИЧ – инфекция. Клинические проявления и формы. Особенности сестринского процесса. Профилактика профессиональных заражений. Методическое пособие -2010.
12. Покровский В.В. // ВИЧ-инфекция и СПИД - 2010 - С. 192.
13. Manfredi R. // JAMA - 2005 – Vol. 293 – P. 1393-1394.
14. Murphy E.L., Collier A.C., Kalish L.A. et al. // Annals of Internal Medicine – 2001 – Vol. 135 – P. 17-26.
15. Stephenson J. // JAMA – 2005 – Vol. 294 – P. 2961-a.
16. Stevens L., Lynm C., Glass R. // JAMA – 2006 – Vol. 296 – P. 892.
17. World Health Organization TB / HIV a clinical manual. Second edition – 2004.

**Иллюстрации**

Рис.1 Этиологическая структура инфекционных поражений ЦНС у ВИЧ-позитивных больных

Рис. 2 Характеристика путей заражения ВИЧ среди больных с инфекционными поражениями ЦНС

Табл. 1 Изменения ликвора у ВИЧ-инфицированных больных с инфекционными поражениями ЦНС

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Показатели*** | ***1-я группа*** | ***2-я группа*** | ***3-я группа*** |
| ***Давление*** | Повышено | Нормальное или слегка повышено | Повышено |
| ***Количество клеток в 1 мкл*** | < 100 преимущественно лимфоциты | 0 – 9 преимущественно лимфоциты | До 954 преимущественно лимфоциты |
| ***Белок (г/л)*** | 0,78 | 0,86 | 1,6 |
| ***Глюкоза (ммоль/л)*** | Норма | Норма | 1,8 |
| ***Хлориды (ммоль/л)*** | Норма | Норма | 111,0 |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Гаврилов Анатолий Викторович**, аспирант кафедры инфекционных болезней Харьковского национального медицинского университета, Украина.

Моб. тел.: +380958059255

E-mail: gaan@ukr.net