

ГОЛОВНОЙ МОЗГ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ВИЧ

Академик РАМН Н.А.Беляков

Санкт-Петербург, 2011

Институт экспериментальной медицины СЗО РАМН
Санкт-Петербургский центр по борьбе
со СПИД и инфекционными заболеваниями

Головной мозг как мишень для ВИЧ

Актовая речь
Академик РАМН Н.А.Беляков

Санкт-Петербург
2011

ББК 55.148

Беляков Н.А. **Головной мозг как мишень для ВИЧ.** — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 48 с, ил.

В актовой речи на Ученом Совете Научно-исследовательского института экспериментальной медицины СЗО РАМН освещены основные проблемы развития ВИЧ-обусловленных и вторичных поражений головного мозга, рассмотрен патогенез инфицирования, участия отдельных клеток головного мозга, электрофизиологические и лучевые проявления при развитии нейрокогнитивных нарушений, определены направления исследований. Лекция предназначена для врачей различных специальностей.

ISBN 978-5-905128-10-3

© Н.А.Беляков, 2011 г.

© Балтийский медицинский образовательный центр, 2011 г.

Глубокоуважаемые коллеги!

Позвольте выразить признательность Ученому совету за доверие и оказанную честь произнести актовую речь в стенах института несмотря на то, что продолжительность работы нашей исследовательской группы в составе отдела экологической физиологии невелика, и мы находимся в начале познания особенностей изменений головного мозга при ВИЧ-инфекции. Решение сделать сообщение именно на эту тему оправдывает ряд обстоятельств:

- тема крайне актуальна и приобретает новое звучание с началом применения в клинической практике высокоактивной антиретровирусной терапии;
- в нашей стране системных исследований в этой области не проводилось, однако в отличие от других регионов мира у нас доминирует субтип А ВИЧ-1 и тема в этой связи остается неизученной для всего пространства бывшего Советского Союза;
- подобного рода изыскания выходят за рамки вирусологии и инфектологии, носят мультидисциплинарный характер и, быть может, содержание лекции привлечет внимание к их реализации в качестве новых партнеров сотрудников ИЭМ и коллег из других институтов;
- изложение этих материалов увлекает не только меня как руководителя направления и докладчика, но и творческий коллектив, куда помимо сотрудников нашего института, входят специалисты из

НИИ мозга человека, нескольких отделений и лабораторий клиник Санкт-Петербурга, включая НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, клиники АВА-Петер Скандинавия, а также партнеры из различных научных и учебных учреждений Москвы, Вашингтона, Нью-Хейвена и других городов. Подобный доклад будет своего рода благодарностью всему коллективу и возможностью обнародовать материалы в столь высокой аудитории.

Поскольку каждый из присутствующих в зале будет иметь возможность получить в качестве подарка от авторского коллектива недавно вышедшую в свет книгу «ВИЧ-медцина» (СПб, 2011, Балтийский медицинский образовательный центр) и при желании волен с ней ознакомиться, это позволяет мне не углубляться в общие вопросы эпидемии, вирусологии и патогенеза, остановиться на сути проблемы, решенных и нерешенных вопросах поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции.

Краткая историческая и эпидемиологическая справка. Официально в мире зарегистрировано более 60 млн. людей с ВИЧ, половина из которых погибла. Моделирование эпидемии, проведенное в нашем коллективе, свидетельствует о том, что вероятное число инфицированных людей в России в три раза выше, чем зарегистрированных, и составляет для страны от 1,5 до 2-х млн. человек, для Санкт-Петербурга более 100 тысяч или около 2% от всего населения (табл. 1).

Для сравнения количество лиц с ВИЧ-инфекцией к общему числу жителей в мегаполисах США составляет более 5%, а в африканских странах более 25%. Лидером по числу инфицированных людей являются страны южнее Сахары, США, Бразилия, Индия и другие. По-видимому, общее количество людей, живущих с ВИЧ, в мире составляет около 100 млн. человек. Страны бывшего Советского Союза, позже вступившие в эпидемию, по общему числу больных людей занимают далеко не первое место, однако высокая

заболеваемость и инъекционный путь передачи ВИЧ настораживает не только жителей России, но и мировое сообщество.

Первая вспышка инфекции произошла в нашей стране на рубеже веков, далее заболеваемость стабилизировалась, но число людей

Таблица
Оценочное число больных с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге на начало 2010 г.

Метод оценки	Число новых случаев в год (тыс.)	Кумулятивное число больных (тыс.)	Оценочное число ВИЧ больных (тыс.)
Метод максимального правдоподобия			
— по общегородской выборке	18,3		95,0 [†]
— по больничной скорой помощи	11,6		61,4*
Усеченное распределение Пуассона	27		135
Оценка по лабораторной диагностике	3,5		42,0

с ВИЧ неуклонно растет. По нашему прогнозу ежегодный прирост в Санкт-Петербурге на ближайшее время будет составлять около 4 тысяч человек, для России — 50–55 тысяч вывешенных человек с ВИЧ (рис. 1).

ВИЧ, обнаруженный и верифицированный как новый возбудитель болезни в начале 80-х годов прошедшего века (рис. 2), вероятно, появился в человеческой популяции около 100 лет тому назад в Африке в виде ВИЧ-1, ВИЧ-2. Предполагается, что он является рекомбинантным продуктом вируса иммунодефицита обезьян и занесен в человеческую популяцию несколько раз. В результате

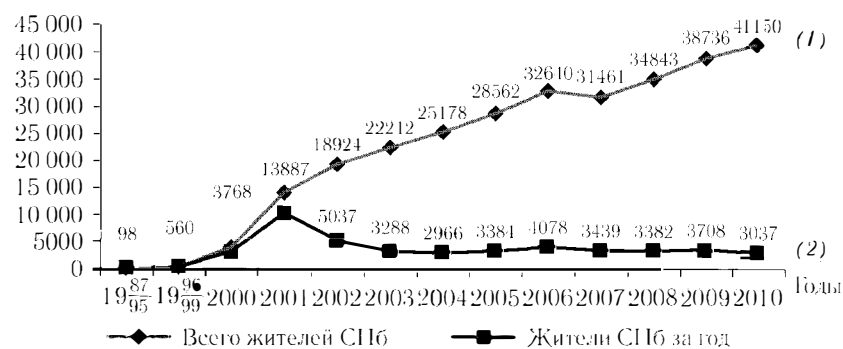


Рис. 1. Динамика накопления ВИЧ-инфицированных людей в Санкт-Петербурге (1) и выявляемость в течение года (2).

возникли различные генетические формы, обозначаемые как М, N, O и P (рис. 3). При этом наибольшее количество версий, т.е. субтипов, имеет группа М, где они обозначаются в алфавитном порядке: А, В, С, D, E, F и др. Существуют и рекомбинантные формы, что имеет определенное значение для понимания ВИЧ-обусловленных поражений головного мозга и возможного существования изолированных штаммов вируса в различных тканях, в том числе мозговой.

В силу интенсивной репродукции ВИЧ, когда в течение суток образуются миллиарды новых частиц, а также частых мутаций, вирус крайне изменчив и способен формировать варианты квазиформ, отличающиеся от «дикого» вируса.

ВИЧ, попадая в организм человека половым, перинатальным или парентеральным путем, в течение нескольких дней распространяется по тканям, взаимодействуя в основном с клетками, содержащими CD4-рецепторы и корепрецепторы CCR5 или CXCR4, где начинается интенсивная репликация, которая соответствует острой фазе заболевания (рис. 4). Воспалительный процесс в течение нескольких дней стихает и приобретает вялотекущий характер на несколько лет. Далее идет вторая волна интенсивного размножения

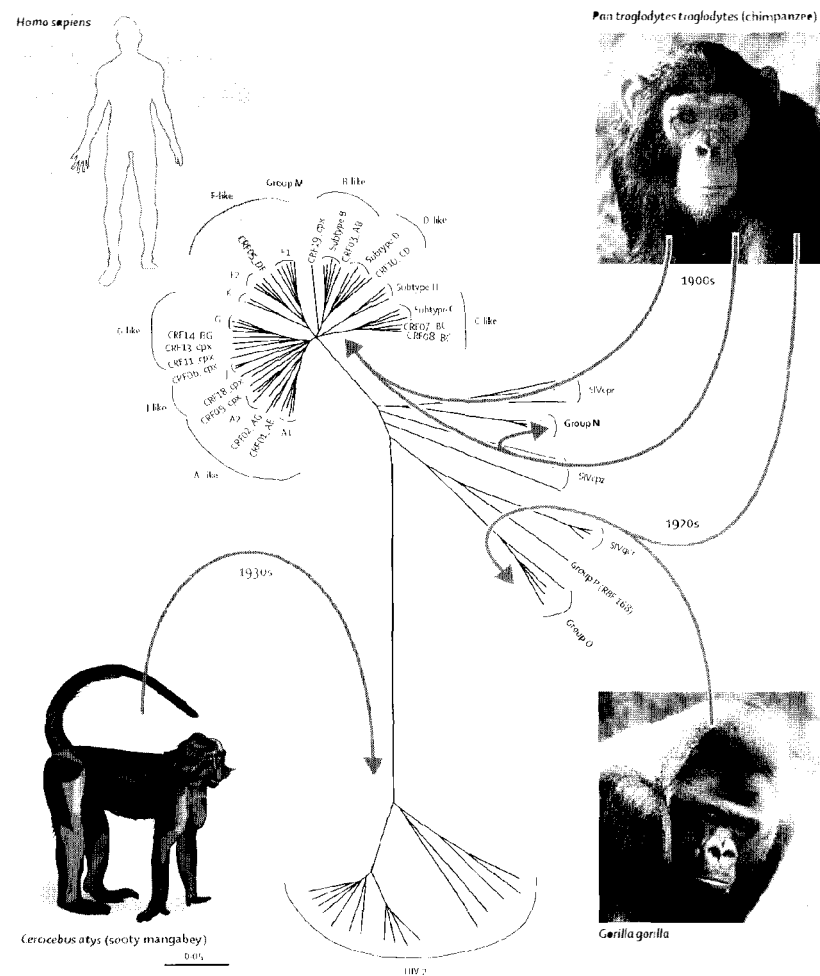


Рис. 2. Взаимосвязи и генетическое разнообразие ВИЧ-1 (Tebit D., Arts E., 2011).

вируса, что характерно для стадий клинических проявлений ВИЧ-обусловленных заболеваний, в число которых помимо разли-

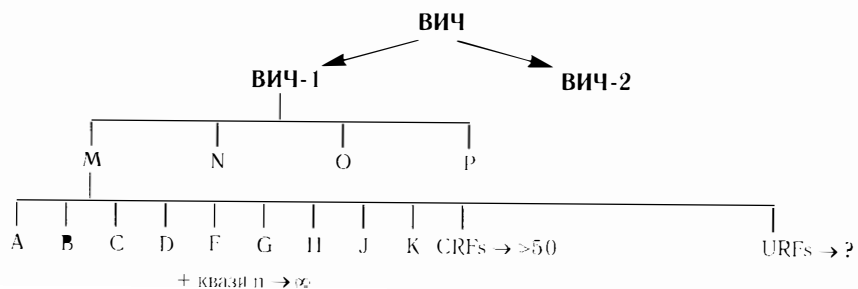


Рис. 3. Генетическое разнообразие ВИЧ.

чных бактериальных, грибковых и вирусных инфекций входят опухолевые процессы (табл. 2).

Чаще всего тяжесть заболевания обратно пропорциональна числу CD4-лимфоцитов и прямо пропорциональна количеству вируса в крови (см. рис. 4) и других биологических жидкостях. Описаны этапы репликации вируса (рис. 5) от момента его нахождения в крови (свободной форме, адгезированного на эритроцитах или иных клетках, находящегося в липопротеиновых и иммунных комплексах), взаимодействия с рецепторным аппаратом клеток (CD4, CXCR4, CCR5), освобождения от оболочки, обратной транскрипции и интеграции провирусной ДНК в ядро, транскрипции, трансляции до созревания вирионов. Созданные и применяемые противовирусные препараты воздействуют на основные этапы транскрипции ВИЧ (ингибиторы слияния и проникновения, ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы интегразы, ингибиторы протеазы).

Поскольку ВИЧ относится к РНК-содержащим вирусам, он может реплицироваться лишь с помощью ДНК клетки хозяина в процессе пролиферации, которую может сам инициировать особенно в лимфоидной ткани различных органов. В итоге клетки способны формировать конгломераты неразделенных клеток — так называемый синцитий, где в пределах одной клеточной оболочки сосредоточены десятки ядер, содержащих провирусную ДНК и находящихся

в стадии пролиферации. Иммунная система постепенно разрушается, и освобождается большое биологическое поле для всех упомянутых выше оппортунистических инфекций, которые и приводят к тра-

Таблица 2

Заболевания, обусловленные или связанные с ВИЧ-инфекцией

Инфекции	Заболевания и поражения
Бактериальные	Туберкулез Другие инфекции органов дыхания Кишечные инфекции Атипичные микобактериозы Бактериальный ангиоматоз
Грибковые	Кандидоз Криптококкоз Гистоплазмоз Кокцидиоз Пневмоцистная пневмония
Вирусные	Инфекции, вызываемые вирусом герпеса (1—8 типа) Гепатиты В и С
Протозойные	Токсоплазмоз Криптоспориоз Микроспориоз Изоспориаз Лейшманиоз
Другие заболевания	Неходжкинская лимфома Рак шейки матки Энцефалопатия Вакуолярная миопатия

гическому итогу через несколько лет от начала заболевания. До начала высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) в зависимости от разновидности ВИЧ и состояния организма хозяина длительность жизни может составлять от 5 до 20 лет, чаще всего этот срок соответствует 7—9 годам (более, чем у 80% больных).

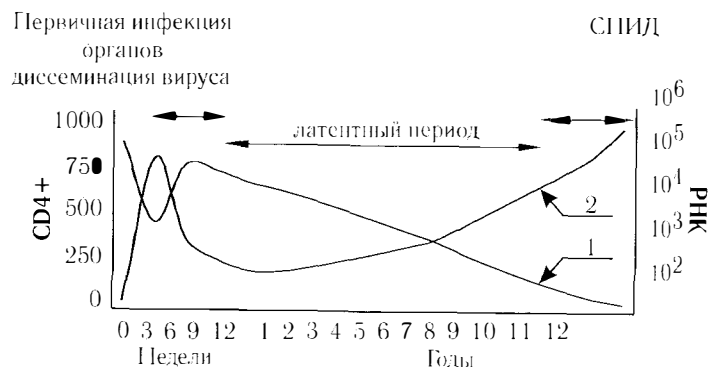


Рис. 4. Динамика уровня CD4-лимфоцитов (1) и вирусной нагрузки (2) ВИЧ в крови в зависимости от давности заболевания.

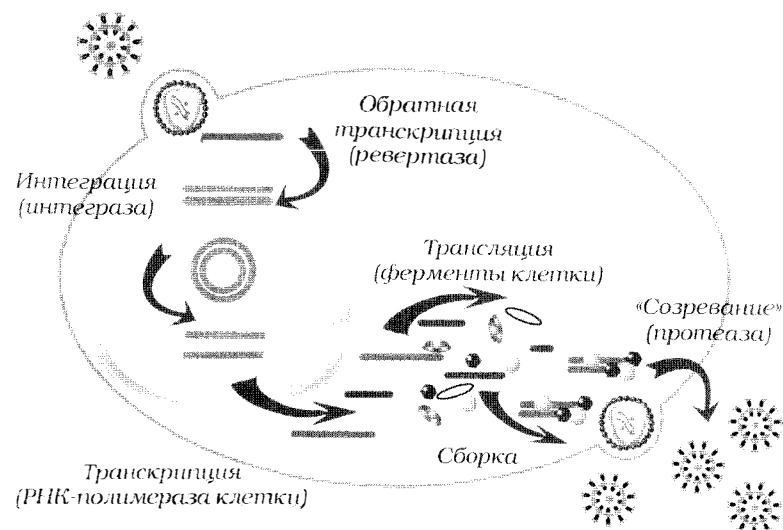


Рис. 5. Этапы размножения ВИЧ. (Бобкова М.Р., 2010).

До внедрения ВААРТ оппортунистические инфекции были основной мировой проблемой ВИЧ-медицины, сегодня ситуация качественно изменилась. Вторичные инфекции отодвинулись на зад-

ний план и актуальными стали различные органичные и системные поражения, обусловленные непосредственно ВИЧ, самими лекарствами или процессами старения организма на фоне инфекции. Болезнь при ВААРТ приобрела характер хронической медикаментозно управляемой инфекции. В этой связи основной тезис и главная задача медицины формулируется следующим образом: «Если мы не в состоянии вылечить больного от ВИЧ-инфекции, то должны добиваться длительного сохранения высокого качества жизни, профессиональной и социальной активности человека». Однако на этом пути стоят ВИЧ-обусловленные поражения центральной нервной системы.

Общие вопросы. За период эпидемии предлагались различные термины, характеризующие поражения ЦНС при ВИЧ-инфекции: нейросид, СПИД-дементный синдром, ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные нарушения, ВИЧ-энцефалопатия, оппортунистические поражения ЦНС и др. Первоначально обращали внимание на поражения мозга, обусловленные оппортунистическими инфекциями (цитомегаловирусной, токсоплазмозом, криптококкозом, туберкулезом и др.). По мере внедрения ВААРТ в западных странах число этих заболеваний постепенно снижалось и на первый план выходили ВИЧ-обусловленные первичные поражения ЦНС, которые большинство авторов склонны называть ВИЧ-ассоциированными нейрокогнитивными расстройствами (КР). В нашем изложении, не углубляясь в сложные терминологические и классификационные дискуссии, остановимся на последнем термине.

Находясь на этапе набора материалов и анализа, можно привести обобщенные сведения, которые отражают лишь тенденции и имеют существенные количественные различия в зависимости от региона и доминирующего субтипа ВИЧ. Суть их заключается в следующем: легких форм когнитивных расстройств достаточно много, часть из них не выявляется без специальных исследований,

но нарушения постепенно усугубляются, делая человека инвалидом. При этом некоторые пациенты даже без лечения иногда сохраняют свое психическое здоровье многие годы, не покидая своей профессиональной, иногда весьма сложной умственной деятельности, другие вынуждены оставлять свою работу через несколько лет, хотя она более проста и иммунная система человека еще сохранна.

Частота когнитивных расстройств:

- | | |
|-------------------------|-----------------------|
| Предъявляют жалобы | — 27% |
| • Частота КР с жалобами | — 84% |
| • Частота КР без жалоб | — 64% |
| Бессимптомные КР | — 24–33% [†] |
| Легкие КР | — 52–12% [‡] |
| • ВИЧ-деменция | — 8–2% [‡] |

— Обозначены величины на фоне ВААРТ.

Имеют место различные проявления КР у ВИЧ-инфицированных людей, которые связаны, но не всегда коррелируют с длительностью заболевания, вирусной нагрузкой в крови, содержанием CD4-лимфоцитов, генотипом ВИЧ, сложностью профессии и приемом ВААРТ.

Чаще всего тяжесть КР подразделяют на три степени:

- бессимптомные КР, которые мало влияют на повседневную жизнь и проявляются лишь при выполнении сложной профессиональной деятельности;
- легкие КР, которые существенно мешают профессиональной деятельности и осложняют выполнение бытовой работы и поведение в социуме;
- тяжелые — ВИЧ-деменция, которая делает человека инвалидом, требующим за собой ухода.

Различия в характере и интенсивности поражения ЦНС при ВИЧ связаны, вероятно, с тремя группами факторов:

- а) средой, где протекает эпидемия и исходным состоянием организма человека;

- б) филогенетической характеристикой ВИЧ и его активностью;
- в) особенностями взаимодействия макро- и микроорганизма, вмешательством ВААРТ.

Длительность успешной профессиональной и социальной жизни человека на фоне ВААРТ чаще всего обусловлена КР и скоростью развития деменции.

Первая группа — особенности среды и популяции людей с ВИЧ. В различных клиниках проводится работа по оценке этих факторов для снижения риска развития или тяжести когнитивных нарушений у человека с ВИЧ. Однако многообразие форм вируса и различные условия жизни людей в странах мира усложняют исследования и накладывают существенный отпечаток на результаты.

В качестве примера существенных региональных различий развития эпидемии и роли социальных и биологических факторов можно привести сравнение России, стран Северной Америки и Западной Европы (табл. 3). Обращает внимание преобладание инъекционного пути передачи ВИЧ у наркопотребителей в нашей стране, низкий процент больных на ВААРТ и число работоспособного населения; отличаются и возбудители инфекции по субтипу ВИЧ.

К этому можно добавить и другие особенности российской популяции больных с ВИЧ:

- активные инъекционные наркопотребители — 65%;
- наличие хронического вирусного гепатита В и С — 60%;
- употребление различных психоактивных веществ, в том числе алкоголя — 70%;
- позднее обнаружение ВИЧ в 4-й стадии и присоединения оппортунистических инфекций — 30–50% СПИД.

Во всех случаях наблюдаются существенные атрофические воспалительные изменения головного мозга, которые по интенсивности превосходят или могут превосходить нарушения при ВИЧ-инфекции. Необходимо отметить, что многие из отмеченных

Таблица 3

Характеристика людей, живущих с ВИЧ в России, Западной Европе и США в % (обобщенные данные)

Показатели	Россия	США
Путь заражения		
— инъекционный у наркопотребителей	60–70	13–20
— гетеросексуальный	30–40	30–40
— гомосексуальный	1,5–2,0	40–70
Социальный статус:		
— без работы и БОМЖ	50–60	10–15
— пенсионеры, инвалиды	10–15	10–20
— учащиеся и работающие	20–25	80
Основной возбудитель, субтип	ВИЧ-1 А	ВИЧ-1 В
Количество больных на ВЛАРТ	10–15	40–60

особенностей ВИЧ-инфекции в нашей стране в должной мере не позволяют проводить прямые параллели с зарубежными исследованиями и усугубляют состояние головного мозга и когнитивных функций человека, живущего с ВИЧ и сопутствующими заболеваниями (рис. 6).

При выявлении механизмов КР исследователя в первую очередь интересуют ранние этапы заражения ВИЧ, поскольку можно предполагать, что на этой стадии заболевания начинаются процессы поражения центральной нервной системы. В анализ российской популяции по воздействию ВИЧ на ЦНС мы можем включить примерно 1/4 часть пациентов для выявления ранних механизмов когнитивных нарушений, понимая, что отечественные условия эпидемии отличаются по контингенту больных и возбудителю.

Вторая группа факторов связана с возбудителем ВИЧ-1, который отличается по регионам мира (рис. 7). В России доминирует субтип А. Однако эта картина распределения весьма динамична по регионам. В России в 90-е годы преобладал субтип В (рис. 8). В пределах жизни одного поколения людей в стране произошла

смена возбудителя субтипа ВИЧ-1 В на субтип А, что весьма любопытно для хронических вирусных инфекций. Мы проводим гено-

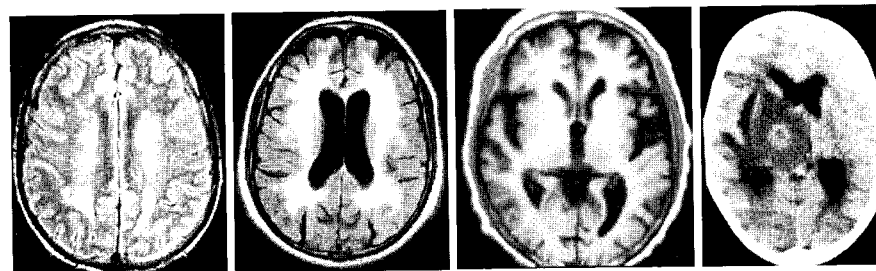


Рис. 6. Лучевые проявления поражений головного мозга (МРТ) при первичном ВИЧ-энцефалите (а), героиновой наркомании (б), токсоплазмозе головного мозга (в), печеночной энцефалопатии (г) (Трофимова Т.Н., 2000–2011 гг.).

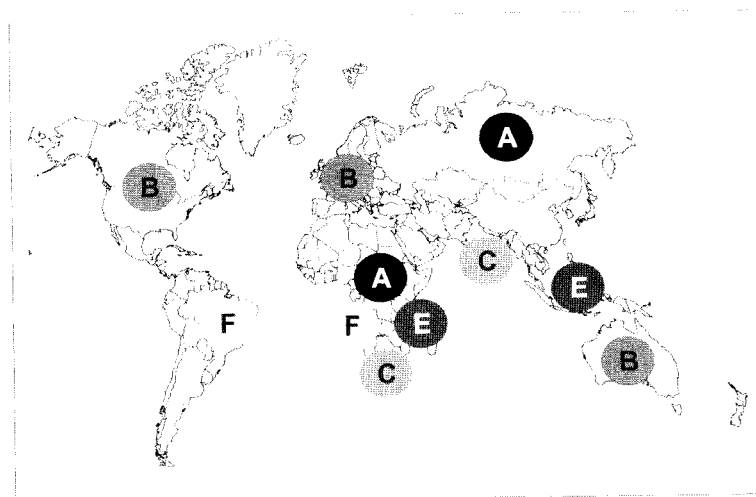


Рис. 7. Распределение субтипов ВИЧ-1 в регионах мира.

тширование вируса и пытаемся отследить динамику смены возбудителя, в том числе появления его рекомбинантных и фармакоус-

тойчивых форм (рис. 9). В настоящее время ВИЧ-1А занимает около 90%, отдавая другим субтипам остальные 10%. При этом среди

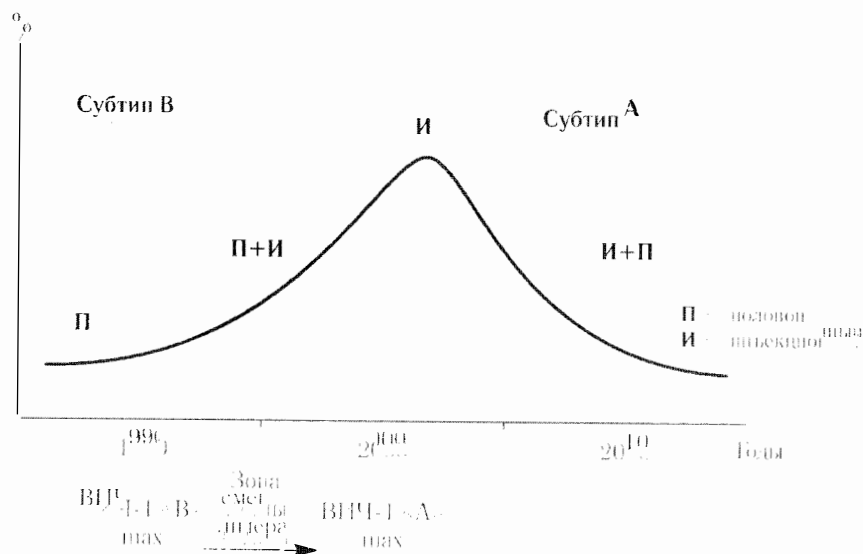


Рис. 8. Смена субтипов ВИЧ в России в зависимости от пути передачи: полового (П) или инъекционного (И). При освоении инъекционного инфицирования сопровождалось высоким заболеваемостью с последующим постепенным снижением, когда два пути практически сравнялись.

других разновидностей доминирует ранее занесенный субтип В, который оставляет другим вариантам вируса не более 3%.

Третья группа факторов обусловлена особенностями взаимодействия макро- и микроорганизма и влиянием ВААРТ на течение процесса во времени:

- идет постоянная изменчивость генетических проявлений ВИЧ в процессе репликации в организме;
- формируются лекарственно устойчивые штаммы ВИЧ;
- на фоне ВААРТ снижается частота когнитивных нарушений;

- возраст влияет на КР, ВИЧ чаще поражает ЦНС у детей и пожилых людей;
- поражения ЦНС зависят от полиморфизма HLA в различных этнических группах.

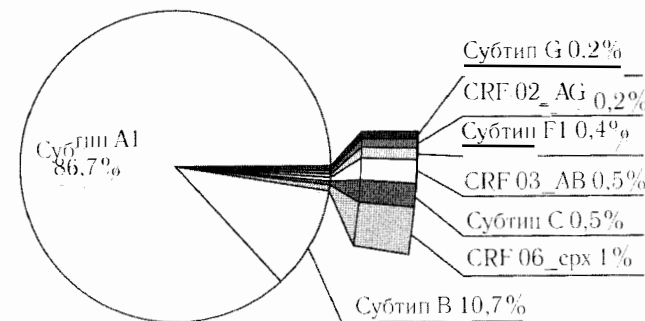


Рис. 9. Доли различных субтипов среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга по результатам определения нуклеотидных последовательностей гена pol в 1104 образцах.

Патогенез ВИЧ-обусловленных поражений головного мозга.

За годы развития эпидемии накопился значительный клинический материал, который включает как достаточно очевидные факты и закономерности, так и множество противоречий и неясных вопросов по патогенезу развития КР, методам их раннего выявления, профилактики и лечения.

Вопросы, которые требуют ответов для понимания патофизиологии мозговых нарушений при ВИЧ-инфекции, в первую очередь: как представить наиболее вероятную версию инфицирования ЦНС вирусом, что бесспорно, что вероятно и требует обсуждения на ранних этапах ВИЧ-инфицирования?

Будем рассматривать патофизиологию ВИЧ-поражений ЦНС под разными углами зрения, обозначив несколько допущений, которые не имеют четкой хронологии в развитии процесса и воспри-

нимаются обобщенно. Исходные посылки, которые можно принять, поскольку они имеют прямые или косвенные подтверждения:

- проникновение вирусной инфекции в ткань мозга через гемато-энцефалический барьер возможно: либо в виде вирусных частиц из плазмы крови, либо в инфицированных клетках моноцитарного ряда;
- ВИЧ инфицирует клетки микроглии, олигодендроциты и астроциты; инфекция имеет латентный характер, вирус в этих клетках реплицируется с небольшой скоростью, они могут быть его резервуаром;
- в прогрессировании вирусной инфекции ЦНС астроциты могут играть двойную роль: выполнять контроль уровня продукции цитокинов и рекрутирования клеток моноцитарного ряда, в том числе и инфицированных, в ткань;
- при изучении аутопсийного материала найдено, что присутствие активированных клеток моноцитарного ряда лучше коррелирует со степенью поражения ткани ЦНС, чем с ВИЧ-нагрузкой; стимулированные, в том числе инфицированные, моноциты являются основным источником факторов, обладающих нейротоксическими эффектами.

При рассмотрении патогенеза нейрогенных ВИЧ-поражений возникает вопрос о времени проникновения вируса в ЦНС. Транспортируется ли он сразу после инфицирования в острый период, позже в латентный период или при клинических проявлениях заболевания (4 стадии)?

Рассмотрим некоторые анатомические особенности системы общего кровообращения головного мозга. Ткань ЦНС находится в привилегированном положении вследствие «жесткого» гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) (рис. 10). Эндотелий микрососудов ткани мозга обладает плотными замыкающими контактами, которые препятствуют проникновению в вещество мозга вирусных частиц и относительно крупных молекул.

Существенным компонентом ГЭБ является астроцитарная многослойная муфта, окружающая эндотелий и базальную пластинку микрососудов. Транспорт любых веществ из плазмы крови в интерстици-

альное пространство мозга контролируется периваскулярными астроцитами (рис. 11). Проникновение клеток моноцитарного ряда из крови в вещество мозга невозможно без нарушения целостности ГЭБ.



Рис. 10. Гемато-энцефалический барьер (Башин В.В., 2010).

Предшественники моноцитов, которые позднее дифференцируются в микроглию попадают в ЦНС в процессе развития мозга, т.е. в эмбриональном периоде.

Может ли ВИЧ проникнуть через гемато-энцефалический барьер при наличии плотных эндотелиальных контактов? Что делают эти клетки тропными к вирусу? Описаны *in vitro* CD4-рецепторы на эндотелии сосудов головного мозга. Однако пока не нашли рецепторов CCR5 и CXCR4. ВИЧ проникает, вероятно, с инфицированными моноцитами и, не исключено, прямым путем на фоне поврежденного эндотелия сосудов. Но для стимуляции моноцита на начальных этапах заболевания в головном мозге нет первичного стимулятора хемотаксиса.

Более вероятен путь транспорта через сосудистые сплетения, где контакты эндотелиоцитов менее плотные. Существует еще один

вероятный путь для трансэндотелиального переноса, который допускает поглощение и последующий транспорт вирусных частиц —

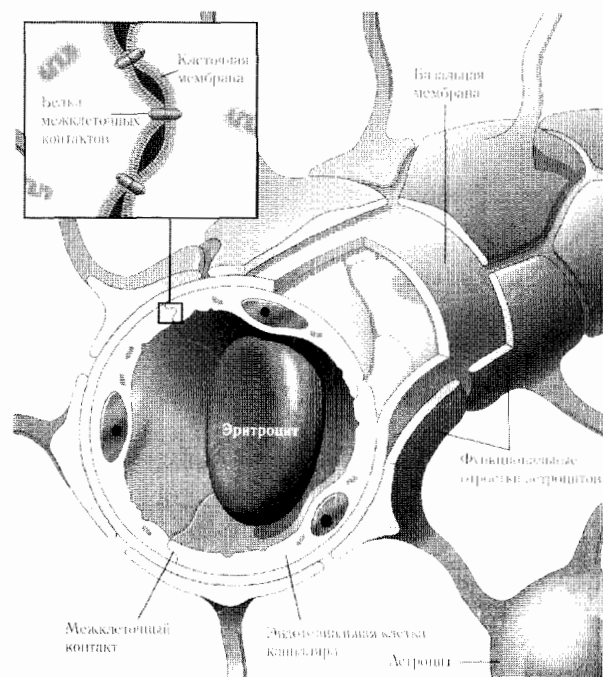


Рис. 11. Формирование гематоэнцефалического барьера (Letendre S., 2011).

транецитоз. Он совмещает механизмы рецептор-зависимого эндоцитоза частиц с последующей локализацией их в компартменте эндосом и освобождения экзоцитозом. Механизм эндоцитоза мог бы объяснить локализацию ВИЧ в астроцитах, в первую очередь нериваскулярных, еще на ранней стадии инфекционного процесса (рис. 12).

Что может содействовать проникновению инфицированных моноцитов и ВИЧ через ГЭБ? Можно выделить несколько причин, перечень которых может быть продолжен:

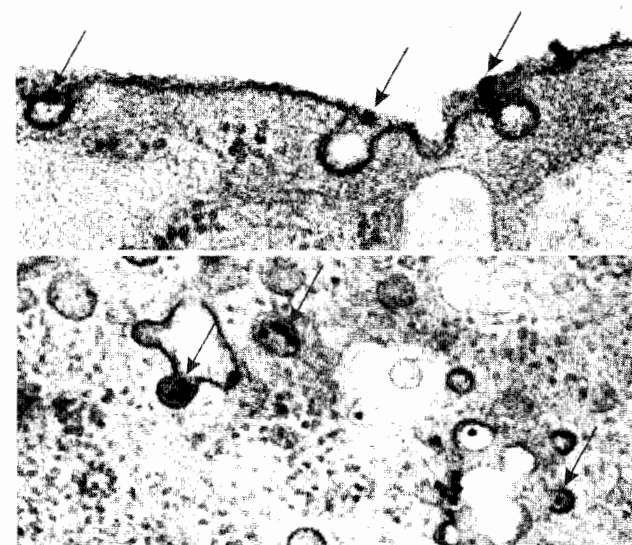


Рис. 12. Эндотарные везикулы в эндотелии гематоэнцефалического барьера.

- токсические и иные повреждения эндотелия ГЭБ (наркотики, травмы, воспаления);
- сопутствующие заболевания, обуславливающие эндотоксикозы (почечная, печеночная недостаточность, туберкулез и др.);
- тяжелая иммуносупрессия и высокая вирусная нагрузка ВИЧ-1 в крови.

А если этих факторов нет? Возможно ли при этом инфицирование ВИЧ? По-видимому, да, если вирус обнаруживается в мозге. Одним из гипотетических путей является проникновение ВИЧ по черепным нервам, что рассматривается редко.

Однако вероятнее всего вирус присутствует как в начальной фазе заболевания, так и в 4-й фазе на фоне тяжелой иммуносупрессии и проявлений оппортунистических инфекций.

Мы исходим из посылки раннего появления ВИЧ в мозговой ткани и проникновения его в клетки, содержащие CD4, CCR-5,

CXCR-4: микроглия, астроциты, макрофаги, олигодендритные клетки. Эти клетки имеют слабую пролиферативную активность, но до поры до времени они могут быть резервуаром ВИЧ и изолятами ранних субтипов вируса.

Какова судьба ВИЧ в тканях головного мозга? ВИЧ находится в интерстиции, контактируя с несколькими группами клеток, имеющих CD4- и корецепторы. Начинается процесс инфицирования CD4-рецепторных клеток и размножение ВИЧ. Вирус поэтапно захватывает все тканевые секторы, в том числе проникает в спинномозговую жидкость. Нейроны, по-видимому, первично не вовлекаются в процессе инфицирования и повреждаются вторично, но именно их дисфункция определяет развитие ВИЧ-деменции. Допускается, что эндотелий становится проницаемым для клеток моноцитарного ряда.

Повреждающие факторы клеток мозговой ткани при ВИЧ-деменции включают несколько групп:

- неспецифические воспалительные макрофагальные поражения астроцита и поражения путем воздействия ВИЧ;
- активная супрессия и повреждение клеток микроглии;
- воздействие различных цитокинов и других веществ на нейроны;
- усиление апоптоза;
- нарушение целостности жидкостных, электролитных и белковых взаимоотношений в тканях мозга.

В повреждении участвуют:

- провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , интерферон- γ , ФНО- α);
- экскриторы адгезии моноцитов (VCAM-фактор межклеточной адгезии);
- хемокины (CCL2, CCL7, CXCL5);
- NO, ФАТ, арахидоновая и хинолиновая кислоты и др.

Эти, а также десятки других веществ можно отнести к классу нейротоксинов, т.е. участников повреждения нейронов и развития КР.

Инфекционный процесс растянут по времени и интенсивности проявлений мозговых повреждений. Как и для других видов тканей

он может иметь циклический характер и зависит от устойчивости иммунной системы. Однако, поскольку существует достаточно изолированное тканевое пространство для репликации начальных видов вируса или их изменение, отличающееся от общего пула, процесс может развиваться по собственному сценарию и не зависеть от маркеров ВИЧ-инфекции — CD4-лимфоцитов и количества ВИЧ в циркулирующей крови. По-видимому, это обстоятельство объясняет возможность ранней ВИЧ-деменции. Несколько позже воспалительный процесс активизируется, в биохимическом горниле находится головной мозг, а в котел добавляются новые ингредиенты: вирусы, микробы, грибы, простейшие, способные вызывать оппортунистические инфекции, нарушается микроциркуляция, приводя к гипоксемии, отекам, внутричерепной гипертензии, в результате чего мозг рушится. Уже по новому сценарию на фоне менингоэнцефалитов, сосудистых расстройств, отека мозга и другого эти процессы протекают с разной интенсивностью от нескольких месяцев до десятков лет, но на фоне оппортунистических инфекций процесс ускоряется и измеряется неделями и днями.

Определение ВИЧ в спинномозговой жидкости (СМЖ). Эта жидкость может быть в определенной степени отражением процессов, протекающих в головном мозге. В ликворе и крови возможно обнаружить различное содержание ВИЧ, различные подтипы и квазигенотипы вируса, различную фармакорезистентность ВИЧ. Это свидетельствует о наличии отдельной мозговой зоны репликации ВИЧ и различной проницаемости энделима для вируса. Мозговую ткань от спинномозговой жидкости отделяет эндотелиальный слой, который более проницаем для ВИЧ, чем эндотелий сосудов. Описаны возможные пути транспорта вируса через эндотелиальные слои тканей (рис. 13).

Что может значить обнаружение ВИЧ в спинномозговой жидкости? По-видимому, наличие ВИЧ в ней свидетельствует об активной репликации вируса в головном мозге. Определение генотипа

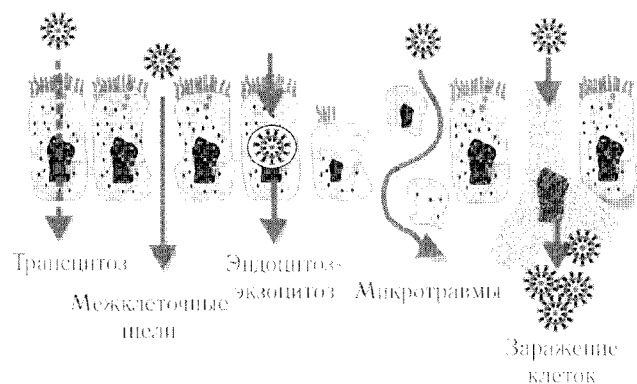


Рис. 13. Вероятные пути транспорта ВИЧ через эндотелий (М.Р.Бобкова, 2011).

и фармакорезистентности позволяет узнать некоторые особенности течения инфекции в головном мозге. Ближким эквивалентом исследования спинномозговой жидкости является определение ВИЧ в мозговой ткани, что практически исключается *in vivo* и возможно при аутопсии.

В этой связи сопоставление крови и СМЖ может нести достаточно ценную информацию на стадиях ВИЧ-инфекции.

Пример количественных показателей содержания РНК ВИЧ в ликворе и крови: больная Ш., 42-х лет, диагноз: ВИЧ-инфекция, 4Б, хронический вирусный гепатит С, хроническая печеночная недостаточность; вирусная нагрузка в СМЖ — 235 957 копий/мл, в крови — 39 558 копий/мл; CD4-клетки в крови 340 кл/мкл, в СМЖ — 5 кл/мкл. У этой больной не отмечалось явной неврологической симптоматики, причиной для спинномозговой пункции были появившиеся головные боли. Отмечались метаболические расстройства, обусловленные хронической почечной и печеночной патологией.

В этом случае при достаточно устойчивом иммунитете отмечается более интенсивная репликация в головном мозге. Нами исследовано содержание ВИЧ (вирусная нагрузка — ВН) у 74 больных в 4

стадии ВИЧ-инфекции, половина из которых 36 человек (1 группа) не имели неврологических проявлений, вторая 38 (2 группа) — имели неврологические проявления (рис. 14). Средний возраст пациентов составлял соответственно 32,6 и 36,1 лет, содержание маркера иммунологического статуса CD4-лимфоцитов у всех больных было крайне низким, а ВН в крови и СМЖ — высокой (табл. 4).

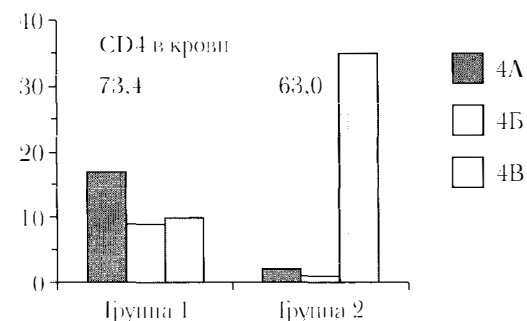


Рис. 14. Распределение больных в первой (без неврологических) и второй группах (с неврологическими нарушениями) по стадиям заболевания (4А–4В).

Таблица 4

Средние значения иммунологических и вирусологических показателей

Показатель	Группа 1	Группа 2
CD4-лимфоциты (кровь), кл/мкл	73,4 ± 12,3	63,04 ± 9,4
Вирусная нагрузка (кровь), коп/мл	825 997 ± 247 164	584 951 ± 125 160
Вирусная нагрузка (СМЖ), коп/мл	32 850 ± 11 809	200 635 ± 57 185

Поражения центральной нервной системы во второй группе наблюдений (n=31):

- микст-инфекция — 63,2%;
- криптококковый менингит — 28,9%;
- ВИЧ-энцефалит — 23,7%;
- токсоплазмоз головного мозга — 18,4%;

- менингит/менингоэнцефалит не уточненной этиологии — 13,2%;
- вирус Эпштейна-Барр — менингоэнцефалит — 13,2%;
- цитомегаловирусный менингоэнцефалит — 10,5%;
- туберкулёзный менингит — 7,9%;
- нейросифилис, герпетический менингоэнцефалит, очаговое образование головного мозга невыясненной этиологии — 19,35%.

На фоне неврологических нарушений в СМЖ количество ВИЧ было в 6 с лишним раз большим, чем в I группе. При этом у большинства больных ВИ в плазме крови была существенно большей в сравнении с СМЖ (для первой группы в 25 раз, для второй — в 3 раза).

Исключение составили 7 больных (табл. 5), у которых в СМЖ ВИЧ содержался в большем количестве в сравнении с кровью (351,7 тыс. и 210,2 тыс. копий РНК в мл). В основном они входили во вторую группу (6 человек), составляя 1/3 часть от общего количества пациентов в этой группе на фоне неврологической симптоматики в стадии СПИДа (IV).

Таблица 5

Вирусная нагрузка во второй группе больных с разными градиентами ВИЧ между СМЖ и кровью (в тысячах)

Градиент по ВИ между СМЖ и кровью	СМЖ	Кровь
Плазма < СМЖ, (n=6)	351,7±186,6	210,2±133,4
СМЖ < плазма, (n=24)	159,4±57,1	723,9±152,5

Полученные результаты могут свидетельствовать по меньшей мере о следующем:

- тяжелая иммуносупрессия и рост количества вируса в крови сопровождается увеличением ВИ в СМЖ;
- ВИ в СМЖ не коррелирует с количеством вируса в крови, что выявляется при сопоставлении показателей между группами;
- у пациентов на фоне неврологических нарушений различия в ВИ между кровью и СМЖ уменьшаются, а у каждого пятого

большого количество ВИЧ в СМЖ превосходит его содержание в крови;

- поражения головного мозга различной этиологии с клиническими проявлениями нарушают целостность ГЭБ, способствуют накоплению ВИЧ в СМЖ и усиливают репликацию вируса в мозговой ткани;
- не выявлено значительных различий ВИЧ и во всех случаях вирус в крови и СМЖ принадлежал к одному субтипу, однако анализ мутаций может свидетельствовать об относительной изоляции мозгового пула ВИЧ, которая, вероятно, снижается по мере развития воспаления и повышения проницаемости ГЭБ.

Сравнение содержания ВИЧ в двух биологических жидкостях свидетельствует о различной интенсивности репликации вируса, которая чаще всего более интенсивна в общей лимфондной ткани, чем в клетках головного мозга. Однако в части наблюдений выявлено большее содержание вируса в СМЖ, что свидетельствует о более интенсивной репликации в головном мозге. Выявлены и различия по генетическим свойствам ВИЧ между кровью и СМЖ. Подобная «пестрота» картины или ее неоднородность были обнаружены и другими исследователями по отношению к субтипу ВИЧ-1В.

Ранние нарушения в головном мозге являются наиболее значимыми, поскольку они открывают путь к последующим повреждениям клеток, включая нейроны, и к развитию ВИЧ-деменции.

Лучевые исследования головного мозга у больных с ВИЧ-инфекцией. Нами была обследована группа пациентов на ранних стадиях заболевания, когда когнитивные расстройства отсутствовали и больные чувствовали себя достаточно хорошо. Мы исключили в анамнезе прием наркотиков, травмы головного мозга и другие факторы, способствующие нейрокогнитивным повреждениям. В основную группу вошли 18 ВИЧ-инфицированных пациентов; группа контроля включала 15 человек. Путь инфицирования во всех случаях был половой, а продолжительность заболевания

в среднем — 2,7 года. Возраст всех обследованных пациентов не превышал 35 лет.

Критериями включения были:

- установленный диагноз ВИЧ-1,
- отсутствие антиретровирусной терапии — ВААРТ,
- отсутствие текущих амнестических психиатрических заболеваний,
- отсутствие оппортунистических поражений головного мозга,
- отсутствие неврологических заболеваний (РС, дегенеративные заболевания головного мозга, опухоли, инфекционные заболевания),
- отсутствие наркопотребления,
- отсутствие в анамнезе черепно-мозговых травм.

Критерии включения в группы сравнения были идентичными за исключением ВИЧ-инфицирования.

Протокол исследования включал два этапа. На первом этапе проводилась ПЭТ головного мозга с F дезоксиглюкозой. На втором этапе выполняли МРТ головного мозга на аппарате Philips, Achieva, 3,0 с получением T2-ВИ и FLAIR в аксиальной плоскости, 3D T1-ВИ, DWI, DTI, многовоксельной спектроскопии на суправентрикулярной уровне и одновоксельной спектроскопии гиппокампов. Всем пациентам проводили внутривенное контрастирование.

Структурные изменения в веществе головного мозга в группе с ВИЧ-инфекцией отсутствовали, либо были представлены единичными неспецифическими очагами сосудистого генеза. Расширение ликворных пространств носило умеренный характер, накопление контрастного препарата в веществе головного мозга или его оболочках не было выявлено ни в одном случае (рис. 15).

Для исследования метаболических изменений в веществе головного мозга проводили мультивоксельную 2D спектроскопию с длинным временем эха на уровне семиовальных центров. Распо-

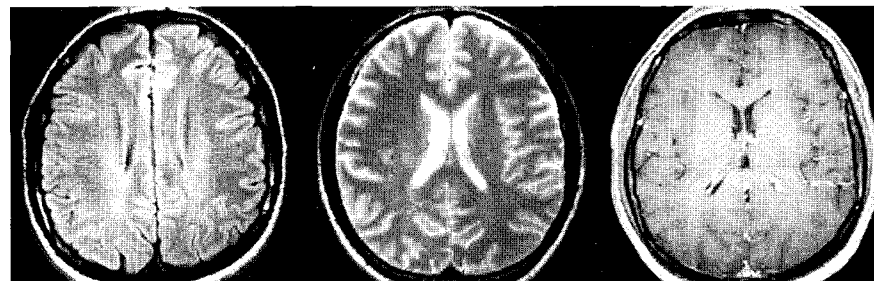


Рис. 15. Лучевая анатомия вещества головного мозга на ранних этапах ВИЧ-инфекции. Не выявлено очаговых/диффузных изменений, определяются единичные неспецифические сосудистые очаги.

ложение плоскости среза было параллельно межкомиссуральной плоскости. Получали спектральные карты и индивидуальные спектры для каждого вокселя на данном уровне. Анализировались соотношения метаболитов Naa/Cr, Cho/Cr, Naa/Cho в коре и белом веществе лобных и теменных долей обеих полушарий (рис. 16).

Сравнение соотношений метаболитов в группах выявило статистически значимую разницу в соотношениях Cho/Cr Naa/Cho во всех изученных анатомических областях (табл. 6).

При сравнении значений соотношения Naa/Cr статистически значимой разницы в группах выявлено не было. Тем не менее, при ВИЧ-инфекции отмечалось снижение значений Naa/Cr как в коре, так и в белом веществе лобных и теменных долей. Достоверное снижение нейронального маркера Naa по данным литературы отмечается у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВИЧ-энцефалопатией, характеризующейся развитием клинического синдрома СПИД-деменции, что не было характерно для исследованной нами группы пациентов. Тем не менее, выявленная нами тенденция к снижению соотношения Naa/Cr может отражать протекающие процессы опосредованного повреждения нейронов на ранней стадии заболевания, не сопровождающиеся их гибелью.

2D PRESS H1-спектроскопия

Показатели	2D PRESS H1-спектроскопия		
	Белое в-во, правая лобная доля	Белое в-во, левая лобная доля	Белое в-во, правая теменная доля
ВИЧ Naa/Cr	1,99±0,24	1,99±0,23	2,14±0,19
Контроль Naa/Cr	2,16±0,58	2,02±0,33	2,28±0,37
ВИЧ Cho/Cr	1,12±0,26	1,13±0,17	1,02±0,16
Контроль Cho/Cr	0,88±0,2	0,88±0,15	0,83±0,16
ВИЧ Naa/Cho	1,82±0,32	1,81±0,28	2,16±0,4
Контроль Naa/Cho	2,45±0,44	2,3±0,39	2,7±0,37

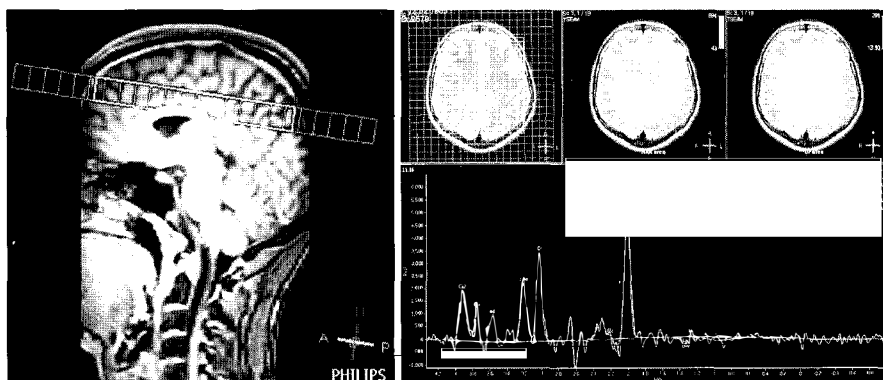


Рис. 16. 2D PRESS H1-спектроскопия на суправентрикулярном уровне.

Соотношение Cho/Cr было достоверно повышено в группе больных с ВИЧ-инфекцией как в коре, так и в белом веществе на суправентрикулярном уровне (рис. 17).

Отмечалась достоверная разница между группами при сравнении соотношения Naa/Cho со снижением данного показателя при ВИЧ-инфекции (рис. 18).

Выявленные изменения соотношений Cho/Cr Naa/Cho могут отражать процессы глимальной активации, которые протекают в коре

Таблица 6

на суправентрикулярном уровне

Белое в-во, левая теменная доля	Серое в-во, правая лобная доля	Серое в-во, левая лобная доля	Серое в-во, правая теменная доля	
			Серое в-во, правая теменная доля	Серое в-во, левая теменная доля
2,09±0,16	1,61±0,14	1,6±0,11	1,67±0,14	1,68±0,11
2,15±0,42	1,82±0,35	1,75±0,4	1,79±0,41	1,67±0,36
1,04±0,19	0,99±0,1	1,01±0,13	0,79±0,09	0,81±0,11
0,81±0,11	0,78±0,12	0,78±0,15	0,63±0,13	0,6±0,1
2,06±0,34	1,76±0,31	1,65±0,46	2,17±0,25	2,21±0,36
2,72±0,66	2,34±0,34	2,24±0,38	2,86±0,6	2,78±0,55

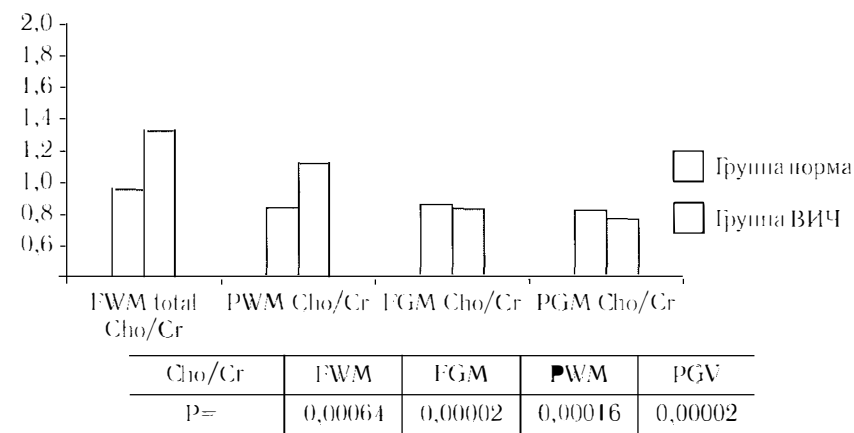


Рис. 17. 2D PRESS H1-спектроскопия: Cho/Cr.

и белом веществе головного мозга и предшествуют нейрональной гибели в течение ВИЧ инфекции ЦНС.

Патоморфологические исследования выявляют изменения, которые в первую очередь затрагивают белое вещество головного мозга, представлены поражением миелиновых оболочек, а также признаками миелинопатии при электронной микроскопии, умень-

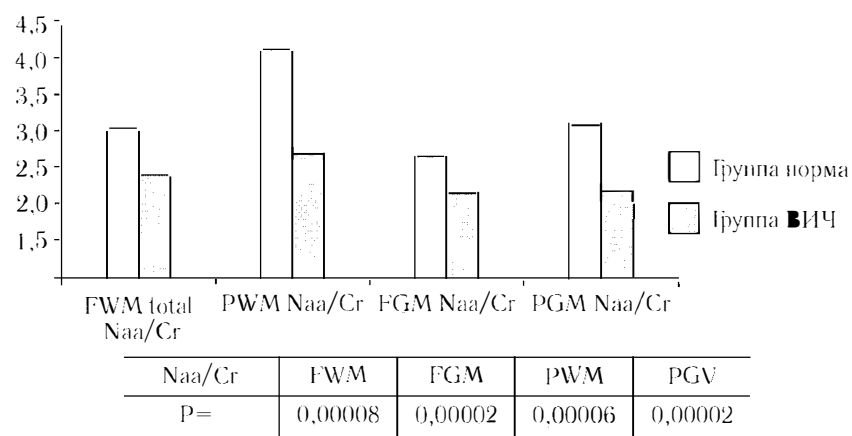


Рис. 18. 2D PRESS H1-спектроскопия: Naa/Cr.

шением плотности нейрона с формированием его ячеистости за счет наличия большого числа дренажных форм олигодендрогли и скоплением лимфоцитов и макрофагов (рис. 19).

Диффузионно-тензорные изображения с расчетом значений фракционной анизотропии могут давать дополнительную информацию для оценки микроструктурной целостности вещества головного мозга (рис. 20). Были исследованы значения ФА в 8 точках белого вещества для каждого пациента. Roi располагали по средней линии колена и валика мозолистого тела, в белом веществе лобных долей на уровне лобных рогов боковых желудочков, в белом веществе теменных долей и в переднем и заднем бедре внутренней капсулы.

У большинства пациентов выявлен минимальный или легкий гипометаболизм глюкозы, преимущественно в медиальной и конвексальной коре височных долей, а также в стволе мозга. Исследование метаболизма глюкозы проводили по стандартной методике на ПЭТ/КТ томографе Gemini TF Base (Philips).

Таким образом, МРТ с получением структурных изображений головного мозга, в том числе дополненная внутривенным контрастиро-

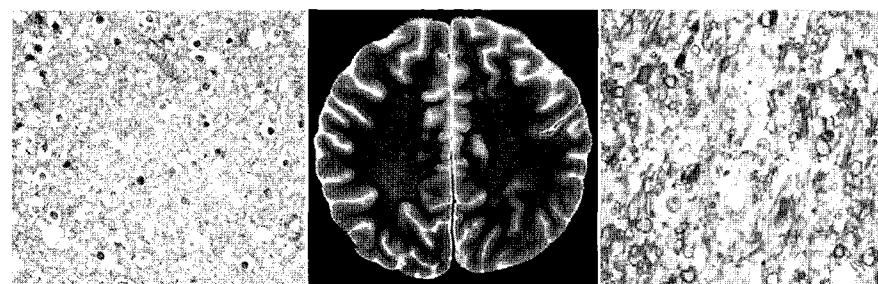


Рис. 19. ВИЧ-энцефалопатия: изменения в белом веществе головного мозга (Трофимова А.В., 2010).

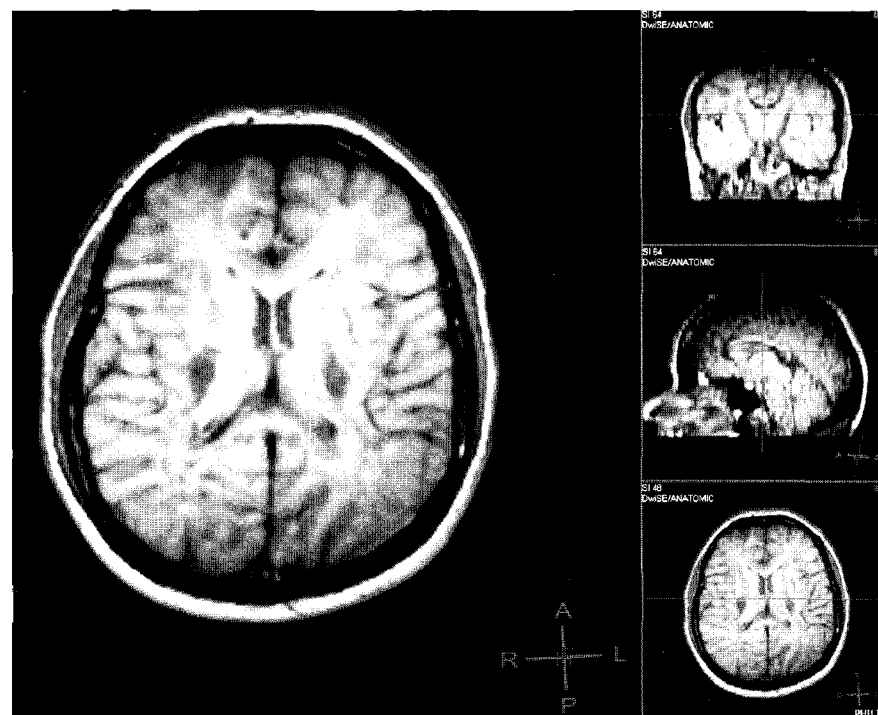


Рис. 20. Диффузионно-тензорные изображения: фракционная анизотропия.

ванием, обладает низкой чувствительностью в диагностике ранних проявлений ВИЧ-энцефалопатии. Н1-спектроскопия позволяет выявлять ранние этапы ВИЧ-ассоциированных воспалительных изменений в веществе головного мозга. Ранние стадии ВИЧ-энцефалопатии, не сопровождающиеся когнитивными/моторными расстройствами, характеризуются статистически достоверным повышением Cho/Cr и снижением Naa/Cr, отражающим глияльную активацию. Для ВИЧ-энцефалопатии характерно снижение Naa/Cr, однако не достигающее уровня статистически достоверного на ранних стадиях заболевания. У пациентов с ВИЧ-инфекцией метаболическая МРТ позволяет выявить изменения на субклинической стадии.

Электрофизиологические изменения состояния головного мозга. У больных, которым проводились лучевые исследования головного мозга, были исследованы электроэнцефалограммы (ЭЭГ), когнитивные вызванные потенциалы мозга Р300. Дополнительно кроме пациентов с начальными стадиями заболевания (срок инфицирования 1,5–2 года, в среднем $1,9 \pm 0,1$ лет), которые составили первую группу, были взяты больные с ВИЧ-инфекцией в 4 стадии со сроком заболевания 4–8 лет (в среднем $5,6 \pm 2$ года) — вторая группа.

В 1-й группе диффузные изменения на ЭЭГ были выявлены у 11 (85%) больных (n=11), которые характеризовались преимущественно нарушением зонального распределения и повышением синхронизации α -ритма. У одной больной регистрировалась низкоамплитудная дезорганизованная биоэлектрическая активность с преобладанием высокочастотной компоненты. У 5 больных регистрировались генерализованные стволовые всплески τ -волн и эпизоды замещения α -ритма τ -ритмом, преимущественно на фоне функциональных нагрузок. Локальные изменения биоэлектрической активности (БЭА) на ЭЭГ в 1-й группе были зарегистрированы у 12 больных (92%). Из них локальное замедление ритма наблюдалось у 5 (38%) больных, редуцированная эпилептиформная активность (редуцированные формы острых волн и комплексов ОВ-МВ) — у 7

(54%) больных. Типичная эпилептиформная активность на ЭЭГ в 1-й группе больных не выявлялась.

Во 2-й группе больных во всех случаях наблюдались диффузные и локальные изменения БЭА на ЭЭГ. Также у всех больных 2-й группы регистрировалась локальная эпилептиформная активность на ЭЭГ, из них типичная эпилептиформная активность (высокоамплитудные острые волны) была выявлена у 3 больных (43%), у остальных больных выявлялись редуцированные формы острых волн и комплексов ОВ-МВ.

Больные 2-й группы характеризовались большей распространенностью локальных изменений на ЭЭГ (табл. 7).

Таблица 7

Сравнительная характеристика распространенности локальных изменений БЭА головного мозга в 1-й и 2-й группах больных (Гурская О.Е. и соавт., 2011)

Локальные изменения	1-я группа	2-я группа
Отсутствие локальных изменений	7% (n=1)	—
Присутствуют в одной области	31% (n=4)	—
Присутствуют в двух областях	31% (n=4)	—
Присутствуют в трех и более областях	31% (n=4)	100% (n=7)

В обеих группах больных при оценке локальных изменений БЭА с высокой частотой было отмечено вовлечение височных областей (1-я группа — 85% больных, 2-я группа — 100% больных, (табл. 8). Также в 1-й группе больных с значительно меньшей частотой регистрировались локальные изменения в лобных и теменно-затылочных областях по сравнению со 2-й группой.

При исследовании когнитивных слуховых вызванных потенциалов Р300 изменения временных (ЛП — латентный период) и/или амплитудных параметров были выявлены у 12 (60%) из 20 обследованных больных. Увеличение ЛП компонента Р300 было выявлено

Таблица 8

Сравнительная характеристика частоты локальных изменений БЭА в различных областях головного мозга в 1-й и 2-й группах больных

Группа	Лобные области	Височные области	Теменные области	Затылочные области	Центральные области
1	38% (n=5)	85% (n=11)	7% (n=1)	7% (n=1)	31% (n=4)
2	86% (n=6)	100% (n=7)	43% (n=3)	71% (n=5)	29% (n=2)

у 58% больных 1-й группы и 63% больных 2-й группы. У больных с измененным латентным периодом компонента P300 степень его увеличения статистически достоверно не отличалась в 1-й и 2-й группах и в среднем составила + 11% от индивидуальной возрастной нормы в обеих группах. Максимальное увеличение ЛП компонента P300 от индивидуальной возрастной нормы составляло 16,5% в 1-й группе и 21% во 2-й группе. Изменения амплитудных параметров P300 носили более разнонаправленный характер. Снижение амплитуды P300 наблюдалось у 5 из 20 обследованных больных и составило в среднем 45% от индивидуальной возрастной нормы. Увеличение амплитуды P300, отражающее гиперсинхронизацию процессов возбуждения в слуховой коре, подтвержденную данными ЭЭГ исследования, регистрировалось у 6 из 20 обследованных больных и практически двукратно превышало нормативные показатели.

По результатам комплексного обследования ПЭТ, ЭЭГ, ВП исследования, ориентированные на выявление функциональных нарушений головного мозга оказались наиболее информативными в диагностике субклинической стадии ВИЧ-энцефалопатии. Позитронно-эмиссионная томография выявила нарушения энергетического метаболизма глюкозы на уровне коры головного мозга, подкорковых и стволовых структур у 85% больных 1-й группы и в 100% случаев во 2-й группе, с преимущественной локализацией зон гипометаболизма глюкозы в височных долях (72% всех обследованных больных) и в стволе (72%) головного мозга. Выяв-

ленные в результате ПЭТ исследования нарушения энергетического метаболизма глюкозы тесно коррелировали с изменениями в биоэлектрической активности головного мозга. Диффузные изменения биоэлектрической активности на ЭЭГ на фоне дисфункции срединных стволовых структур наблюдались у 85% больных 1-й группы и в 100% случаев во 2-й группе. Локальные изменения БЭА на ЭЭГ присутствовали у 92% больных 1-й группы и в 100% случаев во 2-й группе, с наибольшей частотой — в височных областях коры головного мозга в обеих группах (см. табл. 8). Распространенность локальных изменений на ЭЭГ коррелировала с длительностью заболевания и стадией СПИД и была выше у больных 2-й группы по сравнению с 1-й группой. Степень выраженности эпилептиформной активности (острые волны) также преобладала во 2-й группе больных (1-я группа — редуцированные формы — 54%, 2-я группа — редуцированные формы 57%, типичная локальная эпилептиформная активность — 43%).

Известно, что формирование эпилептогенного очага недостаточно для возникновения эпилептического приступа. Дальнейшим этапом в прогрессировании эпилептогенеза является формирование эпилептической системы, т.е. вовлечение в эпилептический разряд определенных путей и образований мозга. Однако, эпилептогенный очаг формирует и систему антиэпилептической защиты, в которую входят мозжечок, ретикулярное ядро моста, хвостатое ядро, фронтоорбитальная кора. По механизму отрицательной обратной связи через указанные структуры эпилептогенный очаг оказывает подавляющее влияние на эпилептогенез, в результате чего он может быть полностью блокирован. Баланс между эпилептической системой и системой противоэпилептической защиты в значительной степени зависит от базового функционального состояния мозга — баланса активирующих и синхронизирующих влияний.

Мы предполагаем, что у обследованных нами больных в субклинической стадии ВИЧ энцефалопатии сохраняется баланс между

эпилептической системой и системой противоэпилептической защиты мозга, что обуславливает отсутствие судорожных пароксизмов в клинической картине. Зона функционального дефицита в энцефалогенном очаге в межприступный период характеризуется энергетическим гипометаболизмом при проведении ПЭТ исследования, что позволяет нам диагностировать на основе данных ЭЭГ и ПЭТ формирование зон функционального дефицита (область коры, функция которой отличается от нормы в межприступный период) и ирритативной зоны (область коры, в которой на ЭЭГ регистрируется эпилептическая активность) энцефалогенного очага у ВИЧ-инфицированных больных на субклинической стадии ВИЧ-энцефалопатии.

Таким образом, выявленные электрофизиологические изменения в функциональном состоянии головного мозга у ВИЧ инфицированных больных в субклинической стадии СПИД, наблюдались на фоне отсутствия первичных структурных нарушений, не были связаны с вторичным поражением ЦНС вследствие оппортунистических инфекций (больные 1-й группы) и имели определенные особенности. Диффузные и локальные изменения БЭА сочетались с нарушением энергетического метаболизма глюкозы и локализовывались на ранних стадиях заболевания (2–3 стадии) преимущественно в области височных долей и ствола головного мозга, что подчеркивает первичный тропизм ВИЧ к данным областям. У больных умеренно снижалась скорость когнитивных процессов при дифференциации слуховых стимулов, в среднем в 60% случаев. На более поздних стадиях заболевания (4 стадия) была выявлена большая распространенность локальных изменений на ЭЭГ и зон нарушения энергетического метаболизма глюкозы, а также большая степень выраженности эпилептиформных изменений на ЭЭГ. Зоны нарушенного энергетического метаболизма глюкозы коррелировали с данными ЭЭГ (локализация эпилептиформной активности). Полученные материалы позволили нам предположить

формирование ирритативной зоны и зоны функционального дефицита энцефалогенного очага у ВИЧ-инфицированных больных на субклинической стадии ВИЧ-энцефалопатии. Тем не менее, вопрос о возможности прогнозирования вероятности развития ВИЧ-энцефалопатии или судорожных пароксизмов по-прежнему остается открытым для дальнейших исследований ВИЧ.

Так что же лежит в основе нейроспида — СПИД-деменции — ВИЧ-поражений ЦНС?

Мы попытаемся высказать свою точку зрения, которая формируется в процессе проводимого исследования и будет поэтапно верифицироваться различными методами. Инфицирование мозга ВИЧ является почти аксиомой, и головной мозг тропен к этому вирусу, страдая от него с первых лет заболевания.

Почему у одних людей есть поражения, а у других нет при прочих равных условиях? Этот процесс действительно индивидуален, определяется свойствами вируса и состоянием больного и требует в каждом случае своего решения путем адекватной диагностики.

Насколько активно идет репликация ВИЧ при низкой пролиферации клеток головного мозга у взрослых людей? По-видимому, скорость репликации столь же индивидуальна как и само течение болезни. Определение ВИЧ в СМЖ и выяснение его фармакорезистентности может дать ценную информацию. Важен факт раннего проникновения в мозг ВИЧ через гематоэнцефалический барьер, вероятнее всего в острой фазе заболевания, где он начинает медленный процесс разрушения, который выявляется специальными (лучевыми и электрофизиологическими) методами исследования. Это заставляет пересмотреть тактику терапии, отдавая предпочтение раннему назначению ВААРТ, что еще не реализовано в нашей стране и что предстоит сделать после завершения проводимого исследования.

Схему вероятного течения процесса под действием ВИЧ можно описать следующим образом.

Транспорт ВИЧ в мозг

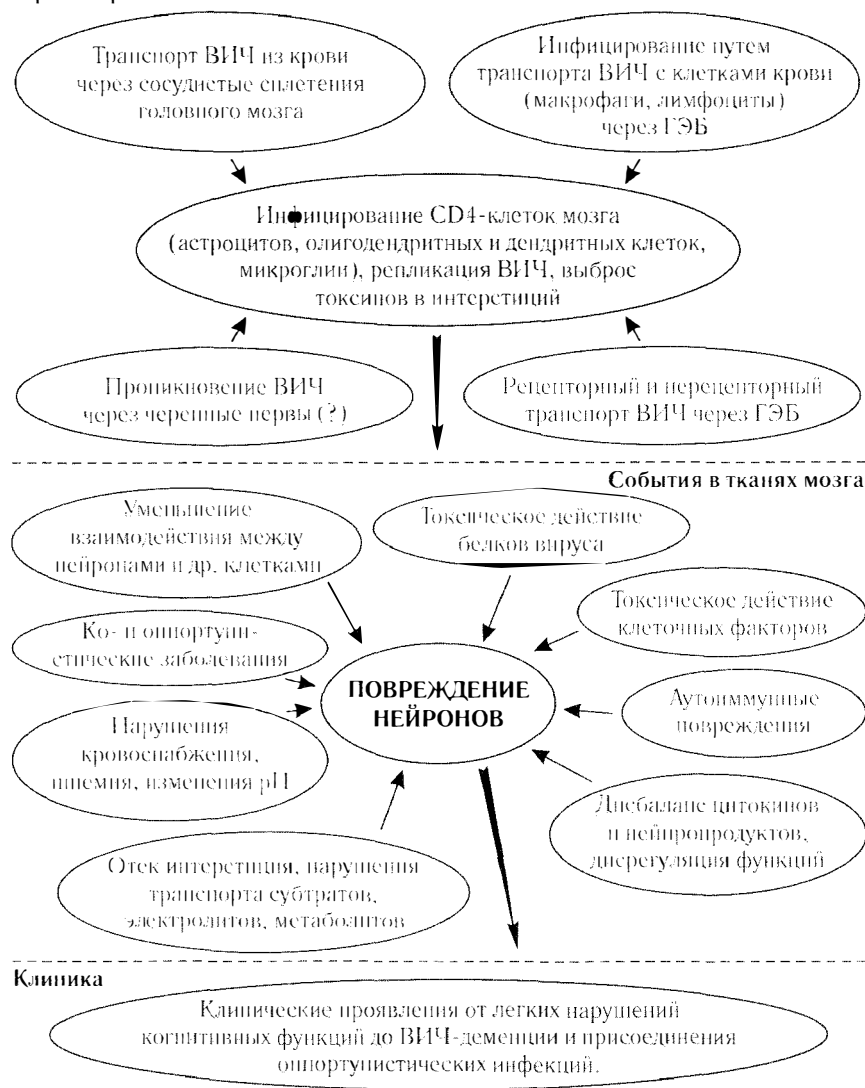


Рис. 21. Вероятные механизмы развития ВИЧ-обусловленных повреждений головного мозга.

Гипотетически рассмотрены четыре пути проникновения ВИЧ в мозг на разных стадиях заболевания. Нейроны испытывают комплекс повреждающих воздействий, имеющих различную интенсивность, но суммирующихся в итоге и обуславливающих ВИЧ-деменцию (рис. 21).

Временная дистанция от заражения до тяжелых поражений — годы. События могут развиваться по экспоненте с вялым началом и бурным завершением.

Проблемы поражения головного мозга у людей, живущих с ВИЧ, выходят за рамки прямого воздействия вируса на клетки центральной нервной системы. В большом числе случаев имеют место перинатальная патология, последствия психологического стресса, обусловленного известием о ВИЧ-инфекции, сопутствующие заболевания, обуславливающие метаболические расстройства, прием психоактивных препаратов, насланяющиеся оппортунистические инфекции и другое. В этой связи в каждом случае предусматривается участие в сопровождении и лечении больших помимо врачей-инфекционистов психологов, психиатров-наркологов, неврологов и в тяжелых случаях комплексное обслуживание медико-социальной службы. С этих позиций наши исследования планируются и проводятся в кооперации с рядом институтов и клиник, которым выражаю свою благодарность и признательность.

Задачи для исследований в области ВИЧ-поражений ЦНС, которые решаются нашим коллективом можно сформулировать следующим образом:

- разработка эффективных методов раннего выявления поражений ЦНС;
- изучение механизмов этих повреждений с обоснованием новых способов коррекции;
- создание принципов ранней профилактики и терапии когнитивных нарушений;

- оценка возможностей транспорта препаратов для ВААРТ и ингибирования воспаления в ткани мозга;
- выбор лекарственных средств, адекватных форме возбудителя и стадии ВИЧ-инфекции.

Организации-участники Программы по изучению поражений ЦНС при ВИЧ-инфекции:

- НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН (директор академик РАМН Г.А.Софронов);
- НИИ мозга человека РАН им. Н.П.Бехтеревой (директор член-корреспондент РАН С.В.Медведев);
- НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе (директор академик РАМН С.Ф.Багненко);
- НИИ вирусологии им. Д.И. Иванковского МЗ СР РФ (зав. лабораторией профессор М.Р.Бобкова);
- Клиника «АВА-Петер-Скандинавия» (руководитель программы главный врач профессор Т.П.Трофимова);
- СПб Центр СПИД (руководитель академик РАМН Н.А.Беляков).

В работе использованы материалы совместных исследований, в которых непосредственно участвовали: Т.Н.Виноградова, О.Е.Гурская, П.Е.Дементьева, О.П.Леонова, В.А.Маклакова, В.В.Рассохин, Т.Д.Сизова, А.В.Трофимова, А.С.Шеломов, П.В.Фоменкова.

Принищу свою искреннюю благодарность за помощь в проведении исследований и публикации всем сотрудникам комплексного коллектива, помощникам, редакторам и издателям лекции.

*Н.Беляков
22 декабря 2011 года*

Публикации сотрудников, использовавшиеся при подготовке лекции:

1. *Беляков Н.А., Рассохин В.В.* Вероятные механизмы и последствия поражения ЦНС при ВИЧ-инфекции // III-й международный симпозиум «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии»: материалы симпозиума. — СПб, 2011. — С. 81.
2. *Беляков Н.А., Степанова Е.В., Дементьева П.Л., Леонова О.П., Шеломов А.С.* Определение и характеристика ВИЧ-1 в крови и спинно-мозговой жидкости / ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. (в печати).
3. *Беляков Н.А., Степанова Е.В., Рахманови А.Г., Жолобов В.Е.* Характер и особенности ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге // Медицинский академический журнал, 2009. — Т. 9, № 3 — С. 96–104.
4. *Будков И.С.* ВИЧ/СПИД и наркопотребление как факторы нарушения психологического статуса // III-й международный симпозиум «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии»: материалы симпозиума. — СПб, 2011. — С. 84.
5. *Будков И.С.* Наркопотребление как главный элемент неприверженности к ВААРТ. Можно ли сформировать приверженность у активного наркопотребителя // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 60–64.

6. Вирус иммунодефицита человека — медицина. Руководство для врачей. / Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.
7. ВИЧ — медико-социальная помощь. Руководство для специалистов / Под ред. Н.А.Белякова. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 356 с.
8. *Гриненко А.Я., Константинов Д.П., Григорьев В.А.* Наркопотребление и ВИЧ инфекция / ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 1, № 2. — С. 89–93.
9. *Гурская О.Е., Спирин А.Л., Катаева Г.В., Медведев С.В., Трофимова А.В., Рассохин В.В., Беляков И.А.* Особенности электрофизиологических изменений в функциональном состоянии головного мозга в субклинической стадии ВИЧ-энцефалопатии / ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. (в печати).
10. *Дементьева И.Е., Сизова И.В., З.И.Лисицина, Маклакова В.А., Крутицкая Л.И., Беляков И.А.* Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга / ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 31–43.
11. *Дементьева И.Е., Крутицкая Л.И., Лисицина З.И.* Первый опыт оценки вирусной нагрузки, определения ВИЧ и количества CD4-клеток в спинномозговой жидкости // III-й международный симпозиум «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии»: материалы симпозиума. — СПб, 2011. — С. 94.
12. *Леонова О.И., Фоменкова И.В., Смирнова И.И.* Отделение паллиативной медицины и хоспис для ВИЧ-инфицированных людей // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 89–93.
13. *Леонова О.И., Степанова Е.В., Фоменкова И.В., Смирнова И.И., Чикова Р.С., Шеломов А.С.* Поражения нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией на опыте работы отделения паллиативной медицины // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 62–69.

14. *Рассохин В.В., Кольцова О.В., Гайсина А.С., Беляков И.А.* Когнитивные функции у детей с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 1, С. (в печати).
15. *Рассохин В.В., Леонова О.И., Фоменкова И.В., Степанова Е.В.* Характер поражения головного мозга у больных при ВИЧ-инфекции и состоянии иммунной системы // III-й международный симпозиум «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии»: материалы симпозиума. — СПб, 2011. — с. 126.
16. *Рахманова А.Г., Леонова О.И., Рассохин В.В.* Анализ летальных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией по материалам отделения паллиативной медицины // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 1, № 2. — С. 50–56.
17. *Розенталь В.В., Беляков И.А., Рассохин В.В., Дубикайтис И.А.* Подходы к определению оценочного числа ВИЧ-инфицированных больных в популяции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 7–12.
18. *Розенталь В.В., Беляков И.А., Пантелева О.В.* Подходы к прогнозированию эпидемии ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 2, № 3. — С. 7–11.
19. *Степанова Е.В., Захарова И.Г., Торопов С.Э.* Побочные эффекты и оптимизация высокоактивной антиретровирусной терапии по материалам Санкт-Петербургского центра СПИД // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2, № 3. — С. 101–108.
20. *Скрипченко И.В., Трофимова Т.И., Иванова М.В., Иванова Г.И., Вильниц А.А., Морозцкий И.В., Савина М.В., Егорова Е.С., Космачева Е.А.* Клинико-лучевая диагностика церебральных васкулитов при нейротрофических у детей / ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 31–36.
21. *Трофимова Т.И., Беляков И.А., Трофимова А.В., Щербук Ю.А.* Общие особенности лучевой диагностики ВИЧ-ассоциированных поражений головного мозга / ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2, № 1. — С. 51–59.

22. Трофимова Т.Н., Беляков И.А. Многоликая нейрорадиология ВИЧ-инфекции // Лучевая диагностика и терапия. — 2010. — Т. 1, № 3. — С. 3–11.
23. Трофимова Т.Н., Г.А.Софронов, Беляков И.А., Медведев С.В. // Лучевая диагностика токсических поражений головного мозга // Лучевая диагностика и терапия. — 2011. — Т. 2, № 1. — С. 37–46.
24. Трофимова А.В., Трофимова Т.Н., Беляков И.А. Синдром иммунной воспалительной ретинопатии глазами лучевого диагноста // III-й международный симпозиум «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии»: материалы симпозиума. — СПб, 2011. — С. 133.

В 2012 году

Балтийский медицинский образовательный центр
выпускает книгу для широкого круга читателей.



Беседы
с
ПАНТЕЛЕИМОМ
О
ВИЧ

Санкт-Петербург. 2012

Заявки на книгу можно направить
по эл. почте: infekcijaaids@gmail.com
или по телефону +7 812 407 83 37

Головной мозг как мишень для ВИЧ

Актовая речь
Академик РАМН Н.А.Беляков

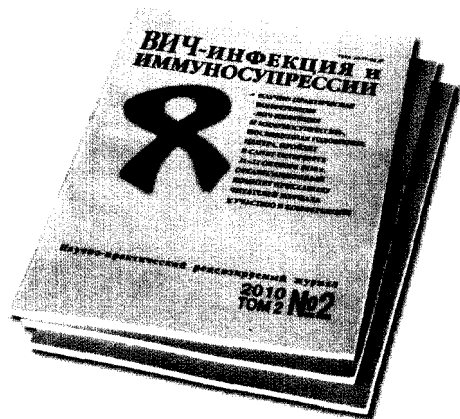
Редактор: В.А. Михайлович
Оригинал-макет: К.К. Ершов

Издательство «Балтийский медицинский образовательный центр»
190020, Санкт-Петербург, Инженерный пр. д. 55А.

Подписано в печать 19.12.2011 г. Формат 60×84^{1/6}. Бумага мелованная.
Гарнитура: Литературная. Печать офсетная. Печ. л. 3. Тираж 500 экз.

Отпечатано в ООО «РПН СПб», Санкт-Петербург, Демитровский пер. д. 7 лит. А.

Библиотека журнала
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»



Подписной индекс журнала:

57990

