

УДК 611.81+616.98

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ВНУТРИВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (Обзор литературы и анализ клинического случая ВИЧ-ассоциированной вакуолярной миелопатии)

¹Л.Н.Прахова, ¹А.Г.Ильвес, ¹Ж.И.Савинцева, ¹А.С.Парфенова, ²С.Н.Кижло

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки институт мозга человека им. Н.П.Бехтеревой Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия

THE USE OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS IN PATIENTS WITH HIV-ASSOCIATED NEUROLOGICAL DISORDERS: Literature review and case report of HIV-associated myelopathy

¹L.N.Prakhova, ¹A.G.Ilves, ¹Z.I.Savintceva, ¹A.S.Parfenova, ²S.N.Kizhlo

¹N.P.Bechtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Клинические проявления поражений нервной системы на различных стадиях ВИЧ-инфекции наблюдаются у большинства пациентов и могут быть вызваны ослаблением клеточно-опосредованного иммунитета, прямым нейротоксическим действием ВИЧ, а также иммунопатологическими реакциями. Несмотря на значительный прогресс в лечении ВИЧ-ассоциированных неврологических расстройств с момента внедрения в клиническую практику высокоактивной антиретровирусной терапии, проблема поиска препаратов, способствующих полной эрадикации вируса и воздействующих на аутоиммунные процессы, остается крайне актуальной. К средствам, оказывающим комплексное противои инфекционное и иммунорегуляторное действие относятся внутривенные иммуноглобулины, применение которых может значительно улучшить прогноз при некоторых ВИЧ-ассоциированных поражениях нервной системы. В статье приведен краткий обзор литературных данных по диагностике и лечению поражений центральной нервной системы при ВИЧ. Подробно анализируется случай ВИЧ-миелопатии, прогрессирующей на фоне ВААРТ. Обсуждается диагностический алгоритм при поражении спинного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов, возможные механизмы действия ВВИГ при связанных с ВИЧ неврологических расстройствах.

Ключевые слова: ВИЧ-ассоциированные поражения нервной системы, ВИЧ-миелопатия, внутривенные иммуноглобулины.

The clinical manifestations of lesions of the nervous system found at different stages of HIV infection in most patients may be caused by compromised cell immunity, direct neurotoxic effects of HIV, and pathological immune responses. Despite of significant progress in therapy for HIV-associated neurological disorders since the highly active antiretroviral therapy had been introduced into clinical practice, the problem of drugs able to eradicate HIV and to influence autoimmune processes is still urgent. Therapeutic means rendering complex anti-infection and immunoregulatory effects include intravenous immunoglobulin administration (IIA), which can improve prognosis significantly in some cases of HIV-associated neurological disorders. The present paper briefly reviews literature about diagnostics and treatment of nervous system lesions in HIV patients. A case of HIV-associated myelopathy progression in a HAART-treated patient is considered in detail. Diagnostic algorithms and possible mechanisms of IIA effects in cases of HIV-associated neurological disorders are discussed.

Key words: HIV-associated lesions of the nervous system, HIV-associated myelopathy, intravenous immunoglobulin administration.

Введение. Клинические проявления поражений нервной системы (НС) на различных стадиях ВИЧ-инфекции наблюдаются у 40% пациентов [1]. При посмертных исследованиях у 90% пациентов, страдавших СПИД, обнаруживались патоло-

гические изменения нервной системы, как центральной, так и периферической [2].

Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции могут быть вызваны тремя основными процессами: ослаблением клеточно-опосредован-

ного иммунитета, поражением НС непосредственно ВИЧ-инфекцией, а также воспалительными и аутоиммунными реакциями [3].

Поражения НС, связанные с недостаточностью иммунитета и развивающиеся при уровне CD4-клеток <200 клеток/ см^3 , могут быть обусловлены оппортунистическими процессами — инфекциями или неопластическими процессами. Основными оппортунистическими инфекциями являются: криптококкоз (частота поражения 10–20%), токсоплазмоз (5–15%) и туберкулез (1–10%). Основной оппортунистической опухолью считается первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС) ($<1\%$) [4].

К поражениям НС, развивающимся вследствие непосредственного воздействия вируса, относятся: ВИЧ-энцефалопатия (20–30%), дистальная сенсорная нейропатия (20–30%), вакуолярная миелопатия (ВМП) (5–20%). Эта патология развивается преимущественно на поздних стадиях заболевания, когда уровень CD4-клеток падает до 100 клеток/ см^3 и ниже [5]. Синдром Гийена–Барре и полимиозит обусловлены воспалительными и аутоиммунными реакциями и могут развиваться на асимптомной стадии заболевания, при уровне CD4-лимфоцитов >200 клеток/ см^3 .

На фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) описан синдром восстановления иммунной системы (СВИС-IRIS — *immune reconstitution inflammatory syndrome*), при котором развивается выраженный иммунный ответ на присутствующую оппортунистическую инфекцию. СВИС возникает в 20–30% случаев при наличии таких оппортунистических инфекций, как криптококковый менингит, туберкулез, токсоплазмоз головного мозга, цитомегаловирусная инфекция и прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Смертность при данном синдроме при криптококковом менингите достигает 30% и выше, а при туберкулезе — выше 10% [6].

Для верификации поражений нервной системы при ВИЧ-инфекции используется широкий спектр диагностических методов: лабораторные (в первую очередь, анализ спинномозговой жидкости, нейрофизиологические (электроэнцефалография, электронейромиография (ЭНМГ)). Крайне важной в диагностике поражений ЦНС является магнитно-резонансная томография (МРТ). Выявление определенных МРТ-паттернов играет важнейшую роль в дифференциальной диагностике патологии НС, позволяет оценить выраженность и распро-

страненность поражения [7] и своевременно назначить адекватную терапию.

Основой терапии поражений НС при ВИЧ-инфекции является ВААРТ, которая позволяет добиться снижения вирусной нагрузки и восстановить функции иммунной системы. По мнению большинства специалистов, обязательным является включение в схему лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением ЦНС препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер, что в значительной мере уменьшает непосредственное вирусное повреждение нервных тканей [8]. Помимо ВААРТ, при инфекционных поражениях ЦНС необходимо применение этиотропных антибактериальных, противогрибковых и противовирусных средств, при опухолях — лучевой терапии в сочетании с кортикостероидами и полихимиотерапией.

Несмотря на несомненный прогресс в лечении ВИЧ-ассоциированных поражений ЦНС, данная проблема остается нерешенной, что связано с рядом причин. На фоне проводимой ВААРТ зачастую достигается снижение вирусной нагрузки до уровня 50 копий/мл и ниже, но полной эрадикации вируса не происходит. У большинства пациентов даже после 7 лет получения ВААРТ отмечается персистирующая виремия [9], которая, по мнению некоторых авторов, может быть результатом непрерывной вирусной репликации [10] или, что более вероятно, сохраняется за счет длительно живущих клеток памяти, инфицированных до начала терапии [11], особенно в анатомических резервуарах и тканях, где уровень лекарственных препаратов является субоптимальным [12]. К таким резервуарам относится и ЦНС [13], что, возможно, приводит к развитию ВИЧ-энцефалопатии и ВМП даже у больных, получающих ВААРТ.

Не менее важной проблемой является возможность воздействия на аутоиммунное поражение НС, запускаемое ВИЧ. Препараты должны быть направлены на различные звенья иммунопатологического процесса, но при этом не обладать иммуносупрессивным действием, способным усугубить проявления инфекции.

К средствам, оказывающим комплексное противoinфекционное и иммунорегуляторное действие относятся внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ).

ВВИГ успешно используются при лечении целого ряда иммуноопосредованных заболеваний центральной и периферической НС. Эффективность ВВИГ доказана при синдроме Гийена–Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей

полирадикулонейропатии [14], миастеническом, холинергическом кризах, в качестве пульс-терапии при тяжелых формах миастении [15]. ВВИГ рекомендованы как препараты второй линии в комбинации с преднизолоном при лечении дерматомиозита и полимиозита [16], рассматриваются в качестве препаратов 2-й или 3-й линии при лечении ремиттирующего рассеянного склероза при непереносимости другой терапии, беременности, кормлении грудью [17]. Также ВВИГ оказывают положительный эффект при лечении паранеопластических неврологических заболеваний, синдрома ригидного человека, острых демиелинизирующих заболеваний, детской рефрактерной эпилепсии [18].

Молекула IgG — основная составляющая ВВИГ. Коммерческие препараты ВВИГ, изготовленные из пулов плазмы большого числа доноров, к тому же содержат небольшое количество IgA и IgM и других молекул, таких как цитокины, антагонисты цитокинов, которые также обеспечивают терапевтический эффект [19]. Основными механизмами действия ВВИГ являются: блокада Fc-рецепторов макрофагов ретикулоэндотелиальной системы печени и селезенки; восстановление идиотип-антиидиотипических взаимодействий [20] (ВВИГ содержат антиидиотипические антитела, которые связываются и нейтрализуют патогенные антитела и препятствуют взаимодействию с аутоантигеном) [21]; нейтрализация цитокинов с помощью специфических антител, входящих в состав ВВИГ [22]; блокирование прикрепления молекул адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов; препятствие накоплению компонента в тканях-мишенях; нейтрализация микробных токсинов; насыщение Fc-рецепторов, что приводит к увеличению катаболизма IgG; индукция блокировки FcγRIIIb на эффекторных макрофагах [23]; нейтрализация факторов роста В-клеток; препятствие пролиферации Т-клеток; увеличение и/или активация популяции регуляторных Treg-клеток; препятствие дифференцировке и созреванию дендритных клеток [24].

Имеются данные о применении ВВИГ при различных типах поражения нервной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Так, в исследовании Lindkvist A. et al. при лечении 9 ВИЧ-инфицированных пациентов с синдромом Гийена–Барре, получавших ВААРТ, введение высоких доз ВВИГ (30 г в день в течение пяти дней) позволило снизить латентный пул ВИЧ в находящихся в покое CD4+ Т-лимфоцитах памяти. Полученные результаты позволили предположить, что дополнитель-

ная терапия ВВИГ позволит снизить латентный резервуар у пациентов с ВИЧ. Данный вывод подтверждается транзиторным повышением содержания вируса в плазме крови, возможно, происходящим из находящихся в покое Т-клеток, а также уменьшением количества пациентов с определяемой персистирующей вирусемией [25]. Cikurel K. et al. провели пилотное 56-дневное исследование эффективности ВВИГ у 17 пациентов с ВМП, в котором больные получали внутривенные инфузии препарата в 1-й и 2-й, а затем в 28-й и 29-й дни исследования в дозе 1 г/кг массы тела на одно введение. Оценивались потенциальное влияние терапии на мышечную силу и спастичность в ногах, сухожильные и патологические рефлексы, вибрационную чувствительность, тазовые нарушения. Через 28 дней после первого курса ВВИГ было отмечено значимое повышение силы в ногах, которая не возрастала после повторного введения препарата. В то же время при повторной оценке (на 56-й день исследования) мышечная сила сохранялась или снижалась минимально [26].

Ниже описан клинический случай прогрессирующего на фоне ВААРТ ВИЧ-ассоциированного повреждения спинного мозга, которое регрессировало при применении ВВИГ. Подробно обсуждаются диагностический алгоритм и возможные механизмы действия ВВИГ.

Клинический случай. Мужчина 35 лет обратился на консультацию в Институт мозга человека Российской академии наук (ИМЧ РАН) 01.09.15 с жалобами на выраженную слабость в ногах, задержки мочеиспускания, самопроизвольную дефекацию.

Из анамнеза известно, что считает себя больным с сентября 2014 г., когда окружающие стали отмечать нарушение походки, а у пациента возникло ощущение «деревянных ног». В мае 2015 г. появилась преходящая слабость в ногах, которая длилась до 12 часов в сутки. К врачу не обращался. В начале июня 2015 г. внезапно упал на улице, движения и чувствительность в ногах отсутствовали в течение 30 мин, а затем самопроизвольно восстановились. Госпитализирован в многопрофильный стационар. МРТ головного мозга клинически значимых изменений не выявила. МРТ шейного и грудного отделов позвоночника не проводились. При лабораторном исследовании обнаружены антитела к ВИЧ. Выписан в удовлетворительном состоянии для дообследования в инфекционном стационаре, где находился с 16.06.15 по 23.07.15. Клинически

у пациента имелись проявления орофарингеального кандидоза, себорейного дерматита. Парез в правой ноге до 4-х баллов. При лабораторном обследовании был определен низкий уровень CD4-лимфоцитов (90 кл/мкл — 7%), уровень РНК ВИЧ составлял 90 000 копий/мл, в клиническом анализе крови — тромбоцитопения тяжелой степени ($22 \times 10^9/\text{л}$), реакция Вассермана отрицательная. В связи с тяжелым иммунодефицитом назначена первичная профилактика туберкулеза (изониазид 300 мг/сут, витамин В6 30 мг/сут) и пневмоцистной пневмонии (ко-тримоксазол 960 мг/сут). 20.06.15. была начата ВААРТ по схеме: абакавир 300 мг 2 раза/сутки, ламивудин 150 мг 2 раза/сутки, дарунавир 800 мг/сутки, ритонавир 100 мг/сутки. Через 2 недели от начала ВААРТ отмечено нарастание слабости в правой голени, стопе, боли в мышцах ног при минимальной нагрузке, выраженная шаткость походки. Передвигался только с односторонней поддержкой. На МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника были выявлены дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника. Клинический анализ ликвора: цитоз $11 \times 10^6/\text{л}$, белок 0,37 г/л, глюкоза 2,9 ммоль/л; Эпштейна–Барр вирус (ЭБВ), герпес 1, 2, 6 типов, цитомегаловирус (ЦМВ), токсоплазма, кандиды не обнаружены. Неврологические нарушения были расценены как ВИЧ-ассоциированная полинейропатия. После выписки слабость в ногах стала постепенно нарастать, появились и прогрессировали тазовые нарушения, в связи с чем 17.08.15 госпитализирован в стационар Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Проведено дополнительное обследование: клинический анализ ликвора: (бесцветный, прозрачный, белок — 0,7 г/л, глюкоза — 3,43 ммоль/л, цитоз — $9,7 \times 10^6/\text{л}$, лимфоциты — 24%, нейтрофилы — 5%, хлориды — 112,5 ммоль/л). Исследование ликвора на ДНК ЭБВ, ЦМВ, вирус герпеса 1, 2, 6 типов, вирус полиомы JC — отрицательно. Уровень РНК ВИЧ в ликворе составил 904 копий/мл. Анализ ликвора и сыворотки крови на олигоклональные полосы IgG — патологический тип синтеза IgG: олигоклональный IgG в ликворе (ОСВ+) и поликлональный IgG в сыворотке крови (2 тип синтеза). При ЭНМГ признаков полинейропатии не выявлено. Определено существенное нарастание уровня CD4-лимфоцитов (441 кл/мкл — 13%), снижения РНК ВИЧ до 548 копий/мл, что позволило расценить имеющуюся клиническую картину, как проявление

СВИС. Инфузии пентоксифиллина, терапия ипидакрином, витаминами группы В значимого положительного эффекта не дали. 26.08.15 выполнена МРТ грудного отдела позвоночника, на которой выявлена зона патологической интенсивности сигнала в структуре спинного мозга на уровне позвонков Th7–Th9. Для уточнения диагноза обратился в ИМЧ РАН.

При осмотре 01.09.15 в ИМЧ РАН: состояние удовлетворительное, резко выражена общая утомляемость. Сила в руках полная. Нижний парапарез во всех группах мышц — 2 балла. Передвигается только с посторонней помощью (двухсторонней поддержкой). Мышечный тонус в ногах повышен до 1 балла по шкале Ашворта. Сухожильные рефлексы на руках средней живости, коленные и ахилловы рефлексы живые, без четкой разницы сторон. Двусторонний симптом Бабинского. Нарушений глубокой и поверхностной чувствительности выявлено не было. Координаторные пробы руками выполняет уверенно. Проведение координаторных проб ногами и проверка статики невозможна из-за парезов. Менингеальные симптомы отсутствуют.

В ИМЧ РАН пациенту выполнена МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов позвоночника на томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл (Philips, Achieva). Использован стандартный протокол сканирования, дополненный внутривенным введением парамагнитного контрастного вещества. При анализе МР-изображений у пациента было отмечено поражение, как головного, так и спинного мозга (рис. 1). Учитывая клиническую картину, данные лабораторного обследования и МРТ, больному был поставлен диагноз: «ВИЧ-миелопатия», «ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия». В связи с отсутствием положительного эффекта и нарастанием неврологических расстройств на фоне лечения ВААРТ рекомендована дополнительная терапия ВВИГ. Больной получал препарат интратект 5% в дозе 400 мг/кг массы тела 5 последовательных дней с 07.09.15 по 11.09.15.

Слабость в ногах значительно уменьшилась уже после третьего дня лечения и продолжала регрессировать в течение трех последующих месяцев. Тазовые нарушения регрессировали полностью. Результаты осмотра 08.12.15: появились жалобы на снижение памяти, концентрации внимания. При этом отмечает значительное уменьшение астении. Парез подвздошно-поясничной мышцы — 4 балла билатерально, в остальных группах мышц сила пол-

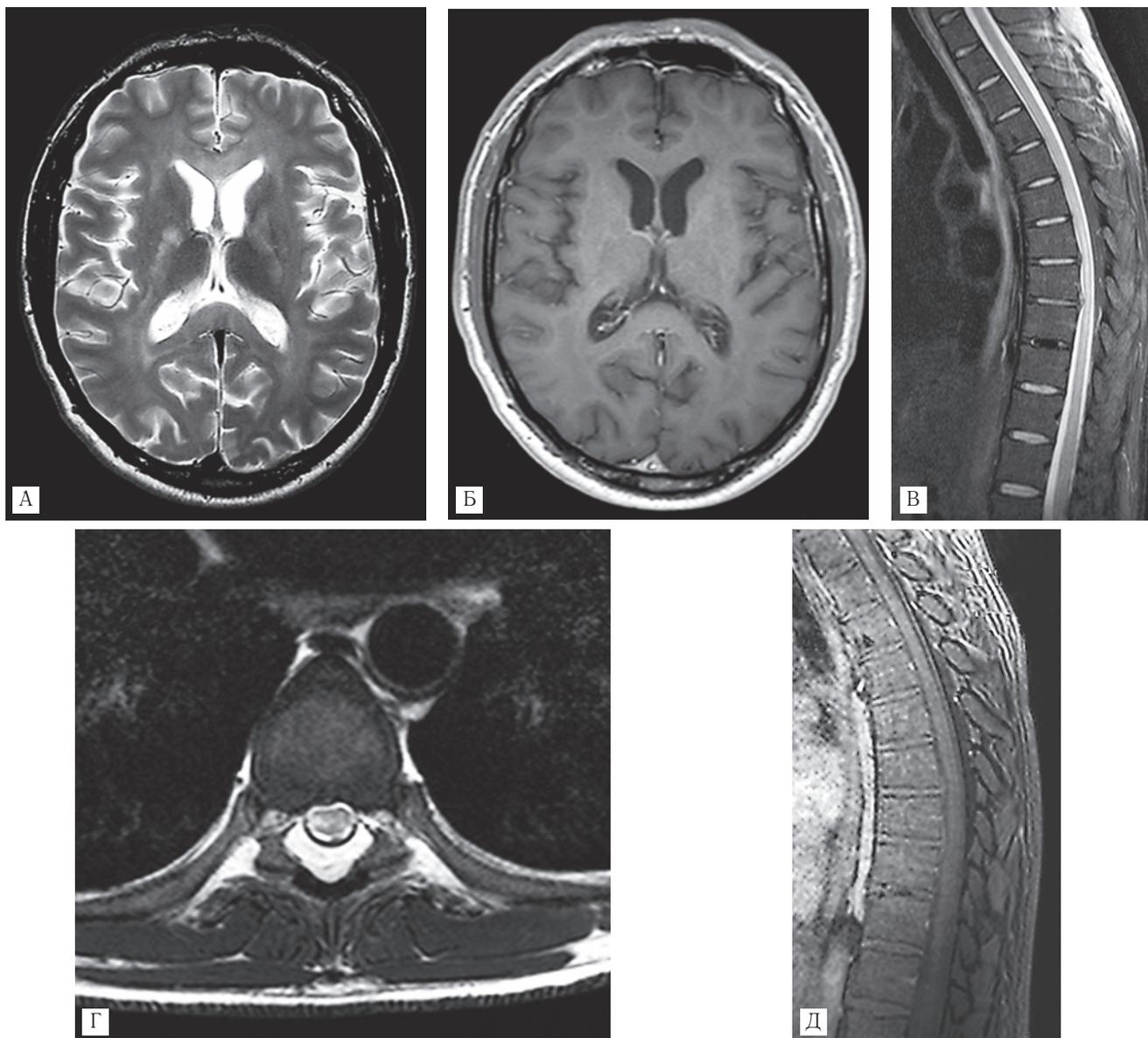


Рис. 1. Пациент П., МРТ до начала лечения. На аксиальных T2-ВИ головного мозга (А) определяется симметричное повышение МР-сигнала от перивентрикулярного белого вещества лобных и теменных долей, а также от мозолистого тела и внутренних капсул, без признаков объемного воздействия. На постконтрастных T1-ВИ (Б) головного мозга очагов патологического усиления МР-сигнала не определяется. На T2-ВИ грудного отдела спинного мозга отмечен продольно распространенный очаг повышенного МР-сигнала, расположенный на уровне Th6–Th9 (В), который охватывает преимущественно боковые отделы поперечника спинного мозга (Г) и не сопровождается значимым изменением его объема. Описанный спинальный очаг не накапливает контрастное вещество (Д). Дополнительно были отмечены задние срединные протрузии дисков Th7–8 и Th8–9, которые вызывали уплощение передней поверхности спинного мозга (В, Г).

ная. Мышечный тонус нормализовался. Двусторонний симптом Бабинского. Чувствительных нарушений нет. Координаторные пробы руками выполняет уверенно, ногами с интенционным тремором. При ходьбе умеренная атаксия. Повторный осмотр 15.01.16: астения не беспокоит, но нарастают жалобы на снижение памяти и внимания (проявления ВИЧ-энцефалопатии). Сила в конечностях полная. Феномен мышечной утомляемости: прыжки на одной ноге до 2-х раз. Сохраняется симптом

Бабинского с двух сторон. Чувствительных нарушений нет. Координаторные пробы ногами выполняет уверенно. Ходьба по прямой линии не нарушена. В позе Ромберга слегка пошатывается. По данным МРТ головного мозга: прогрессирующая ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия, стабильная ВИЧ-миелопатия. После лечения определялась отрицательная динамика изменений белого вещества полушарий большого мозга и стабильная картина очага в спинном мозге (рис. 2).

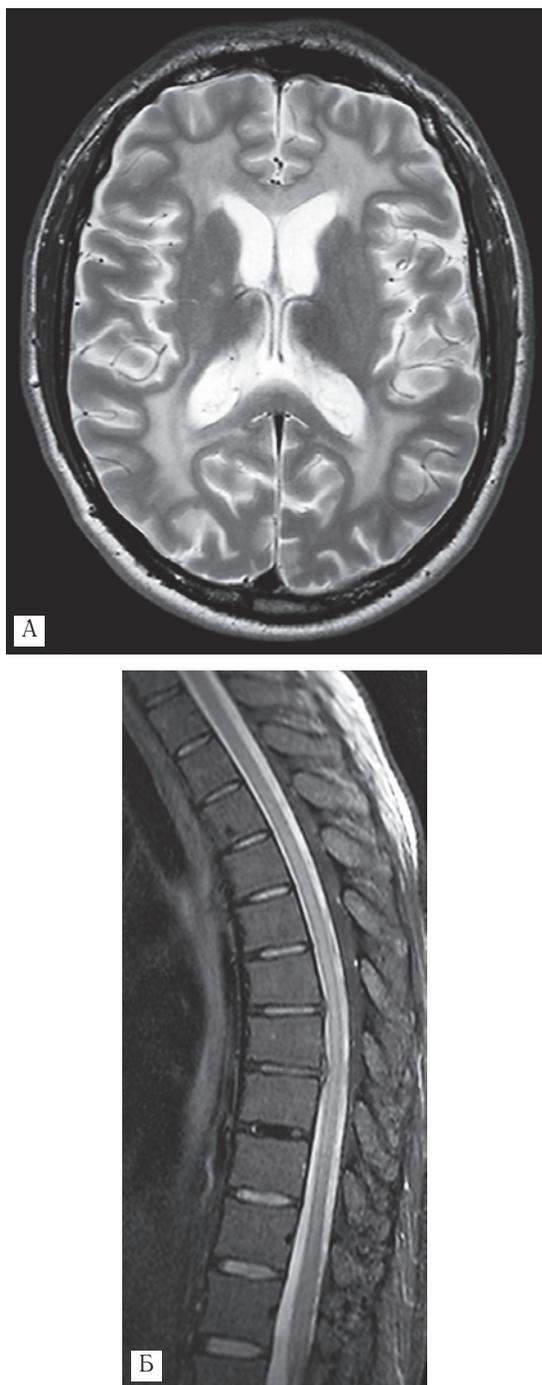


Рис. 2. Пациент П., МРТ через 3 месяца после первого исследования. На аксиальных Т2-ВИ головного мозга (А) отмечается умеренная отрицательная динамика поражения перивентрикулярного белого вещества. Стабильная МР-картина патологического очага в грудном отделе спинного мозга (Б).

Результаты и их обсуждение. Вакуолярная миелопатия, или ВИЧ-миелопатия, является наиболее частой причиной поражения спинного мозга у пациентов со СПИДом и, по мнению некоторых авторов, обусловлена прямым нейротоксическим действием ВИЧ на нервные ткани спинного мозга [27]. Впервые ВМП была описана при аутопсическом исследовании 89 пациентов с иммунодефици-

том в 1985 году [28]. Среди гистологических находок отмечались диффузные спонгиозформные изменения белого вещества спинного мозга с появлением периаксональных и внутримиелиновых вакуолей, а также жиросодержащих макрофагов. При этом аксоны нейронов оставались относительно интактными [23, 30]. Описанные изменения обнаруживаются преимущественно в грудном и шейном отделах спинного мозга, при этом страдают в основном его боковые и задние отделы [31].

Клиническая картина заболевания проявляется постепенно прогрессирующим нижним спастическим парапарезом, сопровождающимся нарушением глубокой чувствительности и тазовыми нарушениями [32]. ВМП представляет собой диагноз исключения, и ее необходимо дифференцировать с широким спектром оппортунистических инфекций, изменений опухолевой и метаболической природы, компрессионной и ишемической миелопатией. МРТ может оказать существенную помощь в диагностике ВМП. К типичным радиологическим признакам ВИЧ-миелопатии относятся: умеренная атрофия спинного мозга и диффузное повышение МР-сигнала от его вещества, которое, как правило, возникает в задних и боковых отделах грудных и шейных сегментов. Такое расположение патологического очага считается достаточно типичным, однако при ВМП могут страдать и другие отделы спинного мозга [33]. Накопление контрастного вещества не характерно для ВМП, и его наличие при очаговом поражении спинного мозга скорее должно склонить врача лучевой диагностики в сторону инфекционной или опухолевой природы изменений. Наиболее сложной представляется дифференциальная диагностика ВИЧ-миелопатии с нейросифилисом, В12-дефицитной анемией и вирусными миелитами, так как все перечисленные состояния на МРТ имеют крайне схожие с ВМП проявления.

В описываемом клиническом случае МРТ-картина соответствовала представлениям о ВМП, с типичным расположением очага в нижнегрудном отделе спинного мозга с вовлечением боковых и задних отделов, а также отсутствием контрастного усиления, которое свидетельствовало против миелопатии, развившейся на фоне синдрома иммунной реконституции. Однако на уровне срединных отделов очага также присутствовал диско-медулярный конфликт, что заставило включить в дифференциально-диагностический ряд компрессионно-ишемическое поражение. Большая протяженность очага, наличие сопутствующей ВИЧ-энцефалопатии,

а также отсутствие выраженной атрофии говорили в пользу ВМП. Опухолевая природа поражения была исключена на основании отсутствия характерного для новообразования увеличения объема спинного мозга на высоте поражения. Бактериальная и/или грибковая инфекция также представлялась маловероятной из-за отсутствия контрастного усиления и результатов лабораторного исследования ликвора. Вирусный миелит, дефицит витамина В12 и нейросифилис не подтвердились, по данным лабораторных тестов.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблеме ВИЧ-миелопатии, ее патогенез остается неясным. ВМП часто ассоциирована с комплексом ВИЧ-деменции, что косвенно подтверждает важную роль, которую играет в патогенезе заболевания непосредственное нейротоксическое действие ВИЧ. Некоторые авторы полагают, что ВМП возникает в большинстве случаев у пациентов с наличием низких показателей CD4-клеток, высокой вирусной нагрузкой и регрессирует после начала курса ВААРТ [34]. Однако заболевание может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции и, в отличие от целого ряда патологических процессов, ассоциированных с ВИЧ, которые регрессируют на фоне ВААРТ, клиническое улучшение у больных с ВМП отмечается далеко не всегда [35, 36]. Это может объясняться как неполной эрадикацией вируса, обладающего прямым нейротоксическим действием, так и запуском ВИЧ-иммунопатологических процессов в ЦНС [37]. В связи с этим лечение ВМП представляет собой нерешенную проблему.

У описываемого нами пациента отмечалось значительное нарастание неврологического дефицита на фоне ВААРТ при отсутствии признаков поражения спинного мозга оппортунистическими процессами или развития СВИС. Терапия ВВИГ привела практически к полному клиническому восстановлению функций спинного мозга, однако клинические и МРТ изменения, характерные для ВИЧ-энцефалопатии продолжали нарастать. Наиболее вероятным объяснением данного факта является ведущая роль иммунопатологических механизмов, лежащих в основе патогенеза ВМП, что подтверждается выявленной у пациента интратекальной продукцией олигоклональных иммуноглобулинов, которую можно расценивать как показатель наличия аутоиммунного воспалительного процесса в ЦНС.

Заключение. Таким образом, анализ данного клинического наблюдения подтверждает, что в основе патогенеза ВМП лежит не только прямое нейротоксическое действие ВИЧ, но и вторичный аутоиммунный процесс. Применение препаратов ВВИГ, обладающих комплексным иммунорегуляторным действием, может приводить к значимому регрессу инвалидизирующих неврологических нарушений за счет купирования аутоиммунных реакций. В настоящее время в США проводится плацебо-контролируемое исследование ВВИГ у пациентов с ВИЧ-ассоциированной миелопатией (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01561755), результаты которого могут достоверно ответить на вопрос о целесообразности применения ВВИГ при данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вирус иммунодефицита человека — медицина. Руководство для врачей* / Под ред. Н.А. Белякова и А.Г.Рахмановой. — СПб.: Балтийский образовательный центр, 2010. — С. 183.
2. *Balogou A.A., Saka B., Kombaté D., Kombaté K., Mouhari-Toure A., Akakpo S.* Causes of mortality associated with HIV/AIDS in health-care facilities in Togo: a six-month prospective study // *Trop. Doct.* — 2011. — Vol. 41. — P. 215–217.
3. *Sibérlil S., Elluru S., Graff-Dubois S., Negi V.S., Delignat S., Mouthon L., Lacroix-Desmazes S., Kazatchkine M.D., Bayry J., Kaveri S.V.* Intravenous immunoglobulins in autoimmune and inflammatory diseases: a mechanistic perspective // *Ann. N Y Acad. Sci.* — 2007. — Vol. 1110. — P. 497–506.
4. *Asselman V., Thienemann F., Pepper D.J., Boulle A., Wilkinson R.J., Meintjes G.* Central nervous system disorders after starting antiretroviral therapy in South Africa // *AIDS.* — 2010. — Vol. 24. — P. 2871–2876.
5. *Howlett W.P.* Neurological illness in HIV disease // *Neurology in Africa.* — 2012. — P. 191–206.
6. *Bicanic T., Meintjes G., Rebe K., Williams A., Loyse A., Wood R.* Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* — 2009. — Vol. 51. — P. 130–134.
7. *Магонов Е.П., Прахова Л.Н., Ильвес А. Г., Катаева Г.В., Трофимова Т.Н.* Автоматическая сегментация МРТ-изображений головного мозга: методы и программное обеспечение // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 73–77.
8. *Letendre S.L., McCutchan J.A., Childers M.E., Woods S.P., Lazzaretto D., Heaton R.K., Grant I., Ellis R.J.* Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders // *Annals of Neurology.* — 2004. — Vol. 56. — P. 416–423.

9. Palmer S., Josefsson L., Coffin J.M. HIV reservoirs and the possibility of a cure for HIV-infection // Journal of internal medicine.— 2011.— Vol. 270.— P. 550–560.
10. Havlir D.V., Koelsch K.K., Strain M.C., Margot N., Lu B., Ignacio C.C., Miller M.D., Wong J.K. Predictors of residual viremia in HIV-infected patients successfully treated with efavirenz and lamivudine plus either tenofovir or stavudine // J. Infect. Dis.— 2005.— Vol. 191.— P. 1164–1168.
11. Maldarelli F., Palmer S., King M.S., Wiegand A., Polis M.A., Mican J., Kovacs J.A., Davey R.T., Rock-Kress D., Dewar R., Liu S., Metcalf J.A., Rehm C., Brun S.C., Hanna G.J., Kempf D.J., Coffin J.M., Mellors J.W. ART suppresses plasma HIV-1 RNA to a stable set point predicted by pre-therapy viremia // PLoS Pathog.— 2007.— Vol. 3.— P. 46–48.
12. Yukl S.A., Shergill A.K., McQuaid K., Gianella S., Lampiris H., Hare C.B., Pandori M., Sinclair E., Günthard H.F., Fischer M., Wong J.K., Havlir D.V. Effect of raltegravir-containing intensification on HIV burden and T-cell activation in multiple gut sites of HIV-positive adults on suppressive antiretroviral therapy // AIDS.— 2010.— Vol. 24.— P. 2451–2460.
13. Palmer S., Josefsson L., Coffin J.M. HIV reservoirs and the possibility of a cure for HIV infection // The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine.— 2011.— Vol. 270.— P. 550–560.
14. Berger M., McCallus D.E., Clindy S.L. Rapid and reversible responses to IVIG in autoimmune neuromuscular diseases suggest mechanisms of action involving competition with functionally important autoantibodies // J. Peripher. Nerv. Syst.— 2013.— Vol. 18.— P. 275–296.
15. Mantegazza R., Bonanno S., Camera G., Antozzi C. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis // Neuropsychiatr. Dis. Treat.— 2011.— Vol. 7.— P. 151–160.
16. Hughes R.A.C., Dalakas M.C., Cornblath D.R., Latov N., Weksler M.E., Relkin N. Clinical applications of intravenous immunoglobulins in neurology // Clin. Exp. Immunol.— 2009.— Vol. 158.— P. 34–42.
17. Melzer N., Meuth S.G. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: common and divergent current and future strategies // Clin. Exp. Immunol.— 2014.— Vol. 175.— P. 359–372.
18. Elovaara I., Apostolskib S., van Doornic P., Gilhusd N.E., Hietaharjue A., Honkaniemif J., van Schaikg I.N., Scoldingh N., Soelberg P., Uddj B. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases // European Journal of Neurology.— 2008.— Vol. 15.— P. 893–908.
19. Hartung H.P. Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg // J. Neurol.— 2008.— Vol. 255.— P. 3–6.
20. Ballow M. Mechanisms of immune regulation by IVIG // Curr. Opin. in Allergy and Clin. Immunol.— 2014.— Vol. 14.— P. 509–515.
21. Аверченков В.М., Палагин И.С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и особенности клинического применения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.— 2004.— № 6.— С. 273–281.
22. Ballow M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders // J. Allergy Clin. Immunol.— 2011.— Vol. 127.— P. 315–323.
23. Samuelsson A., Towers T.L., Ravetch J.V. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor // Science.— 2001.— Vol. 291.— P. 484–486.
24. Anthony R.M., Kobayashi T., Wermeling F., Ravetch J.V. Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel T(H)2 pathway // Nature.— 2011.— Vol. 475.— P. 110–113.
25. Lindkvist A., Edén A., Norström M.M., Gonzalez V.D., Nilsson S., Svennerholm B., Karlsson A.C., Sandberg J.K., Sönnnerborg A., Gisslén M. Reduction of the HIV-1 reservoir in resting CD4+ T-lymphocytes by high dosage intravenous immunoglobulin treatment: a proof-of-concept study // AIDS Res. Ther.— 2009.— Vol. 6.— P. 15–17.
26. Cikurel K., Schiff L., Simpson D.M. Pilot Study of Intravenous Immunoglobulin in HIV-Associated Myelopathy // AIDS Patient Care and STDs.— 2009.— Vol. 23.— P. 75–78.
27. Di Rocco A., Simpson D.M. AIDS-associated vacuolar myelopathy // AIDS Patient Care and STDs.— 1998.— Vol. 12.— P. 457–461.
28. Petit C.K., Navia B.A., Cho E.S., Jordan B.D., George D.C., Price R.W. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // New Engl. J. Med.— 1985.— Vol. 312.— P. 874–879.
29. Henin D., Smith T.W., De Girolami U., Sughayer M., Hauw J.J. Neuropathology of the spinal cord in the acquired immunodeficiency syndrome // Hum. Pathol.— 1992.— Vol. 23.— P. 1106–1114.
30. Artigas J., Grosse G., Niedobitek F. Vacuolar myelopathy in AIDS: a morphologic analysis // Pathol. Res. Pract.— 1990.— Vol. 186.— P. 228–237.
31. Tan S.V., Guilloff R.J., Scaravilli F. AIDS-associated vacuolar myelopathy: a morphometric study // Brain.— 1991.— Vol. 118.— P. 1247–1261.
32. Fernández-Fernández F.J., de la Fuente-Aguado J., Ocampo-Hermida A., IglesiasCastañón A. Remission of HIV-associated myelopathy after highly active antiretroviral therapy // J. Postgrad. Med.— 2004.— Vol. 50.— P. 195–196.
33. Chong J., Di Rocco A., Tagliati M., Danisi F., Simpson D.M., Atlas S.W. MR Findings in AIDS-Associated Myelopathy // AJNR Am. J. Neuroradiol.— 1999.— Vol. 20.— P. 1412–1416.
34. Aboulaifa D.M., Taylor L. Vacuolar myelopathy and vacuolar cerebellar leukoencephalopathy: A late complication of AIDS after highly active antiretroviral therapy-induced immune reconstitution // AIDS Patient Care and STDs.— 2002.— Vol. 12.— P. 579–584.

35. Staudinger R., Henry K. Remission of HIV myelopathy after highly active antiretroviral therapy // *Neurology*.— 2000.— Vol. 54.— P. 267–268.
36. Di Rocco A., Geraci A., Tagliati M. Remission of HIV myelopathy after highly active antiretroviral therapy // *Neurology*.— 2000.— Vol. 55.— P. 456.
37. Ramratnam B., Ribeiro R., He T., Chung C., Simon V., Vanderhoeven J., Hurley A., Zhang L., Perelson A.S., Ho D.D., Markowitz M. Intensification of antiretroviral therapy accelerates the decay of the HIV-1 latent reservoir and decreases, but does not eliminate, ongoing virus replication // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*— 2004.— Vol. 35.— P. 33–37.

References

1. *Virus immunodeficienta cheloveka — medicina* (The human immunodeficiency virus — medicine), Saint-Petersburg: Baltijskiy obrazovatel'nyy centr, 2010, pp. 183.
2. Balogou A.A., Saka B., Kombaté D., Kombaté K., Mouhari-Toure A., Akakpo S. Causes of mortality associated with HIV/AIDS in health-care facilities in Togo: a six-month prospective study, *Trop. Doct.*, 2011, vol. 41, pp. 215–217.
3. Sibériel S., Elluru S., Graif-Dubois S., Negi V.S., Delignat S., Mouthon L., Lacroix-Desmazes S., Kazatchkine M.D., Bayry J., Kaveri S.V. Intravenous immunoglobulins in autoimmune and inflammatory diseases: a mechanistic perspective, *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2007, vol. 1110, pp. 497–506.
4. Asselman V., Thienemann F., Pepper D.J., Boule A., Wilkinson R.J., Meintjes G. Central nervous system disorders after starting antiretroviral therapy in South Africa, *AIDS*, 2010, vol. 24, pp. 2871–2876.
5. Howlett W.P. Neurological illness in HIV disease, *Neurology in Africa*, 2012, pp. 191–206.
6. Bicanic T., Meintjes G., Rebe K., Williams A., Loyse A., Wood R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study, *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2009, vol. 51, pp. 130–134.
7. Magonov E.P., Prakhova L.N., Iljves A. G., Kataeva G.V., Trofimova T.N., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2014, vol. 6, No. 3, pp. 73–77.
8. Letendre S.L., McCutchan J.A., Childers M.E., Woods S.P., Lazzaretto D., Heaton R.K., Grant I., Ellis R.J. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders, *Annals of Neurology*, 2004, vol. 56, pp. 416–423.
9. Palmer S., Josefsson L., Coffin J.M. HIV reservoirs and the possibility of a cure for HIV-infection, *Journal of internal medicine*, 2011, vol. 270, pp. 550–560.
10. Havlir D.V., Koelsch K.K., Strain M.C., Margot N., Lu B., Ignacio C.C., Miller M.D., Wong J.K. Predictors of residual viremia in HIV-infected patients successfully treated with efavirenz and lamivudine plus either tenofovir or stavudine, *J. Infect. Dis.*, 2005, vol. 191, pp. 1164–1168.
11. Maldarelli F., Palmer S., King M.S., Wiegand A., Polis M.A., Mican J., Kovacs J.A., Davey R.T., Rock-Kress D., Dewar R., Liu S., Metcalf J.A., Rehm C., Brun S.C., Hanna G.J., Kempf D.J., Coffin J.M., Mellors J.W. ART suppresses plasma HIV-1 RNA to a stable set point predicted by pretherapy viremia, *PLoS Pathog.*, 2007, vol. 3, pp. 46–48.
12. Yukl S.A., Shergill A.K., McQuaid K., Gianella S., Lampiris H., Hare C.B., Pandori M., Sinclair E., Günthard H.F., Fischer M., Wong J.K., Havlir D.V. Effect of raltegravir-containing intensification on HIV burden and T-cell activation in multiple gut sites of HIV-positive adults on suppressive antiretroviral therapy, *AIDS*, 2010, vol. 24, pp. 2451–2460.
13. Palmer S., Josefsson L., Coffin J.M. HIV reservoirs and the possibility of a cure for HIV infection, *The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine*, 2011, vol. 270, pp. 550–560.
14. Berger M., McCallus D.E., Clindy S.L. Rapid and reversible responses to IVIG in autoimmune neuromuscular diseases suggest mechanisms of action involving competition with functionally important autoantibodies, *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 2013, vol. 18, pp. 275–296.
15. Mantegazza R., Bonanno S., Camera G., Antozzi C. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2011, vol. 7, pp. 151–160.
16. Hughes R.A.C., Dalakas M.C., Cornblath D.R., Latov N., Weksler M.E., Relkin N. Clinical applications of intravenous immunoglobulins in neurology, *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, vol. 158, pp. 34–42.
17. Melzer N., Meuth S.G. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: common and divergent current and future strategies, *Clin. Exp. Immunol.*, 2014, vol. 175, pp. 359–372.
18. Elovaara I., Apostolskib S., van Doorn P., Gilhusd N.E., Hietaharjue A., Honkaniemi J., van Schaik I.N., Scolding N., Soelberg P., Uddj B. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases, *European Journal of Neurology*, 2008, vol. 15, pp. 893–908.
19. Hartung H.P. Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg, *J. Neurol.*, 2008, vol. 255, pp. 3–6.
20. Ballow M. Mechanisms of immune regulation by IVIG, *Curr. Opin. in Allergy and Clin. Immunol.*, 2014, vol. 14, pp. 509–515.
21. Averchenkov V.M., Palagin I.S., *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 2004, No. 6, pp. 273–281.
22. Ballow M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, vol. 127, pp. 315–323.

23. Samuelsson A., Towers T.L., Ravetch J.V. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor, *Science*, 2001, vol. 291, pp. 484–486.
24. Anthony R.M., Kobayashi T., Wermeling F., Ravetch J.V. Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel T(H)2 pathway, *Nature*, 2011, vol. 475, pp. 110–113.
25. Lindkvist A., Edén A., Norström M.M., Gonzalez V.D., Nilsson S., Svennerholm B., Karlsson A.C., Sandberg J.K., Sönnnerborg A., Gisslén M. Reduction of the HIV-1 reservoir in resting CD4+ T-lymphocytes by high dosage intravenous immunoglobulin treatment: a proof-of-concept study, *AIDS Res. Ther.*, 2009, vol. 6, pp. 15–17.
26. Cikurel K., Schiff L., Simpson D.M. Pilot Study of Intravenous Immunoglobulin in HIV-Associated Myelopathy, *AIDS Patient Care and STDs*, 2009, vol. 23, pp. 75–78.
27. Di Rocco A., Simpson D.M. AIDS-associated vacuolar myelopathy, *AIDS Patient Care and STDs*, 1998, vol. 12, pp. 457–461.
28. Petito C.K., Navia B.A., Cho E.S., Jordan B.D., George D.C., Price R.W. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome, *New Engl. J. Med.*, 1985, vol. 312, pp. 874–879.
29. Henin D., Smith T.W., De Girolami U., Sughayer M., Hauw J.J. Neuropathology of the spinal cord in the acquired immunodeficiency syndrome, *Hum. Pathol.*, 1992, vol. 23, pp. 1106–1114.
30. Artigas J., Grosse G., Niedobitek F. Vacuolar myelopathy in AIDS: a morphologic analysis, *Pathol. Res. Pract.*, 1990, vol. 186, pp. 228–237.
31. Tan S.V., Guiloff R.J., Scaravilli F. AIDS-associated vacuolar myelopathy: a morphometric study, *Brain*, 1991, vol. 118, pp. 1247–1261.
32. Fernández-Fernández F.J., de la Fuente-Aguado J., Ocampo-Hermida A., IglesiasCastañón A. Remission of HIV-associated myelopathy after highly active antiretroviral therapy, *J. Postgrad. Med.*, 2004, vol. 50, pp. 195–196.
33. Chong J., Di Rocco A., Tagliati M., Danisi F., Simpson D.M., Atlas S.W. MR Findings in AIDS-Associated Myelopathy, *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 1999, vol. 20, pp. 1412–1416.
34. Aboulafia D.M., Taylor L. Vacuolar myelopathy and vacuolar cerebellar leukoencephalopathy: A late complication of AIDS after highly active antiretroviral therapy-induced immune reconstitution, *AIDS Patient Care and STDs*, 2002, vol. 12, pp. 579–584.
35. Staudinger R., Henry K. Remission of HIV myelopathy after highly active antiretroviral therapy, *Neurology*, 2000, vol. 54, pp. 267–268.
36. Di Rocco A., Geraci A., Tagliati M. Remission of HIV myelopathy after highly active antiretroviral therapy, *Neurology*, 2000, vol. 55, pp. 456.
37. Ramratnam B., Ribeiro R., He T., Chung C., Simon V., Vanderhoeven J., Hurley A., Zhang L., Perelson A.S., Ho D.D., Markowitz M. Intensification of antiretroviral therapy accelerates the decay of the HIV-1 latent reservoir and decreases, but does not eliminate, ongoing virus replication, *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 2004, vol. 35, pp. 33–37.

Статья поступила 07.07.2016 г.

Контактная информация: Прахова Лидия Николаевна, e-mail: L.N.Prakhova@hotmail.com

Коллектив авторов:

Прахова Лидия Николаевна — д.м.н., зав. лабораторией нейрореабилитации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева Российской академии наук, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9, email: l.n.prakhova@hotmail.com;

Ильвес Александр Геннадьевич — к.м.н., ст.н.с. лаборатории нейробиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева Российской академии наук, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9, email: ailves@hotmail.com;

Савинцева Жанна Игоревна — к.м.н., н.с. лаборатории нейровизуализации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева Российской академии наук, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9, email: lycaldas@gmail.com;

Парфенова Александра Сергеевна — врач-невролог клиники Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева Российской академии наук, 197376, Санкт-Петербург ул. Академика Павлова, 9, email: shnurkev4@gmail.com;;

Кижло Светлана Николаевна — зав. отделением Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190020, СПб., ул. Бумажная, 12, +7 812 786-35-55, e-mail: skihzlo@yandex.ru.