

ВИЧ И ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

УДК 616.98:616-036.8

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-3-37-48>

КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

¹О.В.Азовцева*, ²Е.А.Викторова, ²В.В.Мурочкин, ³А.С.Шеломов, ⁴Е.Г.Бакулина, ¹В.Р.Вебер¹Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия²Центральная городская клиническая больница, Великий Новгород, Россия³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия⁴Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2019 г.

Особенностью эпидемии ВИЧ-инфекции в настоящее время является большое количество коморбидных и тяжелых форм заболевания, с частым вовлечением в патологический процесс головного мозга. Способов прижизненной верификации поражения головного мозга в клинической практике достаточно, но в ряде случаев они ограничены финансовой доступностью и временным фактором. Правильная и своевременная расшифровка природы поражения головного мозга необходима для выбора тактики лечения, и как следствие, снижения летальности. *Цель:* изучить эпидемиологию, клинику и патоморфологию поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции в условиях ургентного и планового поступления больных в специализированный стационар. *Материалы и методы.* Проведены клиничко-патоморфологические исследования ВИЧ-инфицированных больных (n=85), получающих специализированную медицинскую помощь. Окончательный диагноз ставился с учетом клинических, лабораторных и морфологических данных по классификатору МКБ-10 в соответствии с отечественными требованиями формулирования коморбидного диагноза. *Заключение.* Поражения головного мозга клинически и морфологически выявляются у большинства ВИЧ-инфицированных больных. Оппортунистические и вторичные заболевания с поражением головного мозга имеют свою клиническую картину, однако она малоспецифична. От своевременной расшифровки природы поражения головного мозга зависит выбор тактики лечения и, как следствие, снижение риска летального исхода. Поэтому для верификации этиологического агента необходимо проведение комплексных обследований: клинических (неврологических, психологических отклонений), лабораторных (клеточный состав СМЖ, уровень белка и глюкозы), бактериологических (посев СМЖ на флору, на среду Сабуро для выявления грибов, на среды Bactec и Левенштейна–Йенсена для выявления *M.tuberculosis*); иммунологических (количество CD4-лимфоцитов, aT.gondii IgM, aT.gondii IgG), молекулярно-генетических (РНК ВИЧ; ДНК ВПГ1, 2; ДНК ВВО; ДНК ВЭБ; ДНК ЦМВ; ДНК ВГЧ6; ДНК T.gondii; ДНК M.tuberculosis; ДНК Cг.неоогтans; ДНК JC-вируса) и радиологических (МРТ головного мозга) методов исследования. В структуре поражения головного мозга у умерших больных доминировали: токсоплазмоз в 28,8% случаев; нейроинфекция неуточненной этиологии в 28,8% и герпесвирусное поражение в 11,9%. Реже встречались: туберкулез в 8,47%; кандидоз в 8,47%; ПМЛ в 3,39%; криптококкоз в 3,39%; В-клеточная лимфома с поражением головного мозга в 3,39%.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, поражение головного мозга, CD4-лимфоциты, летальность

CLINICAL AND PATHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF BRAIN DAMAGE IN HIV INFECTION

¹O.V.Azovtseva*, ²E.A.Viktorova, ²V.V.Murochkin, ³A.S.Shelomov, ⁴E.G.Bakulina, ¹V.R.Veber¹Novgorod state University named after Yaroslav the Wise, Veliky Novgorod, Russia²Central city clinical hospital, Veliky Novgorod, Russia³The first St.Petersburg state medical University named after academician I.P.Pavlov, St.Petersburg, Russia⁴Institute of the human brain. N.P.Bekhtereva RAS, St.Petersburg, Russia

A feature of the HIV epidemic is currently a large number of comorbid and severe forms of the disease, with frequent involvement in the pathological process of the brain. Methods of *in vivo* verification of brain damage in clinical practice is sufficient, but in some

cases they are limited by financial availability and time factor. Correct and timely deciphering of the nature of brain damage is necessary for the choice of treatment tactics, and as a consequence, reducing mortality. *Objective:* to study the epidemiology, clinic and pathomorphology of brain damage in HIV infection in conditions of urgent and planned admission of patients to a specialized hospital. *Materials and methods.* Clinical and pathomorphological studies of HIV-infected patients (n=85) receiving specialized medical care were carried out. The final diagnosis was made taking into account clinical, laboratory and morphological data on the classification of ICD-10 in accordance with the domestic requirements of the formulation of comorbid diagnosis. *Conclusion.* Brain lesions are clinically and morphologically detected in most HIV-infected patients. Opportunistic and secondary diseases with brain damage have their clinical picture, but it is not specific. From the timely decoding of the nature of brain damage depends on the choice of treatment tactics and, as a consequence, reducing the risk of death. Therefore for verification of the etiological agent, you need to conduct a comprehensive examination: clinical (neurological, psychological distress) and laboratory (cellular composition of CSF protein level and glucose) and bacteriological (seeding of CSF on the flora, on Wednesday Saburo to identify mushrooms on medium Bactec and Lowenstein-Jensen medium for detection of *M.tuberculosis*); immunological (number of CD4-lymphocytes, *at.gondii* IgM, *at.gondii* IgG antibodies), molecular genetic (HIV RNA; DNA HSV1, 2; VZV DNA; DNA EBV; CMV DNA; DNA ВГЧ6; *T.gondii* DNA; DNA of *M.tuberculosis*; DNA *Cr.neoformans*; JC virus DNA) and radiological (MRI brain) research methods. The structure of brain damage in deceased patients was dominated by toxoplasmosis in 28,8% of cases; neuroinfection of unspecified etiology in 28,8% and herpesvirus lesion in 11,9%. Rarely met: tuberculosis 8,47%; candidiasis 8,47%; PML 3,39%; cryptococcosis 3,39%; b-cell lymphoma with brain metastases 3,39%.

Key words: HIV infection, brain damage, CD4 lymphocytes, mortality

Для цитирования: Азовцева О.В., Викторова Е.А., Мурочкин В.В., Шеломов А.С., Бакулина Е.Г., Вебер В.Р. Клинико-патоморфологические проявления поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 3. С. 37–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-3-37-48>.

Введение. Особенностью эпидемии ВИЧ-инфекции в настоящее время является большое количество коморбидных и тяжелых форм заболевания [1–6], с частым вовлечением в патологический процесс головного мозга [7–12]. Поражения головного мозга могут быть как первичными, вызванными самим вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [1, 13], так и вторичными, обусловленными оппортунистическими и вторичными заболеваниями [1, 2, 11], а также новообразованиями [14].

Трудность диагностики и ведения таких больных в тяжести состояния, в развитии нейрокогнитивных расстройств, которые являются неблагоприятным фактором [15–17], а также в прогнозе исхода заболевания. Поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных являются одной из основных причин летального исхода [10].

Способов прижизненной верификации поражений головного мозга в клинической практике много, но применение некоторых ограничено финансовыми возможностями и организацией службы. Для выбора правильной тактики лечения и, как следствие, снижения летальности необходима правильная и своевременная расшифровка природы поражения головного мозга. Патоморфологическая расшифровка поражений головного мозга при ВИЧ-инфекции

затруднена, так как структурные изменения головного мозга при некоторых оппортунистических заболеваниях остаются недостаточно изученными [18].

Цель: изучить структуру поражений головного мозга при ВИЧ-инфекции, клинические и патоморфологические проявления при оппортунистических и вторичных заболеваниях в условиях urgentного и планового поступления больных в специализированный стационар.

Материалы и методы. Клинико-патоморфологические исследования проведены в ГОБУЗ «Новгородская областная инфекционная больница» в период с 2016 по 2018 год всем умершим пациентам с основным диагнозом ВИЧ-инфекция (n=85). Обследование ВИЧ-инфицированных больных проводилось в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ № 758н от 09.11.2012 г. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека».

Всем умершим больным проведено патоморфологическое исследование, которое включало: вскрытие умерших больных, описание макро- и микроскопических изменений внутренних органов, гистологическое, бактериологическое исследования патологического материала. Образцы внутренних органов после фиксации в 10%-ном нейтральном формалине

заклучали в парафиновые блоки. Готовые срезы окрашивали гематоксилином-эозином; также применялись окраски по Граму–Вейгерту в оригинальной прописи и в модификации А.А.Боголепова, по Цилю–Нильсену.

Окончательный диагноз ставился с учетом клинических, лабораторных, радиологических и морфологических исследований по классификатору МКБ-10 в соответствии с отечественными требованиями формулирования коморбидного диагноза [19].

Статистический анализ проведен в системе Statistica for Windows v. 9. Для статистической обработки материала использовали методы описательной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин.

Исследование соответствует этическим нормам, применимым к ретроспективному анализу, так как в нем не разглашаются данные по отдельным пациентам.

леваний постоянно возрастает, в том числе с поражением головного мозга. Это соответствует общей концепции перехода ВИЧ-инфекции в стадию тяжелых и коморбидных состояний [1–3].

Поражение головного мозга имело различные причины: токсоплазмоз головного мозга — 20%, герпесвирусное поражение — 8,2%, туберкулез — 5,9%, кандидоз — 5,9%, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — 2,4%, криптококкоз — 2,4%, В-клеточная лимфома с поражением головного мозга — 2,4%, нейроинфекция неуточненной этиологии — 20% (см. табл.).

Частота поражения головного мозга оппортунистическими и вторичными заболеваниями была различна (рис. 1). В работе проведено сравнение частоты поражения головного мозга оппортунистическими и вторичными заболеваниями у умерших больных Великого Новгорода (n=85) и больных Санкт-Петербурга (n=410), представленных

Таблица

Частота развития оппортунистических и вторичных заболеваний у умерших ВИЧ-инфицированных больных

МКБ-10	Годы			Итого (n=85)
	2016 (n=19)	2017 (n=31)	2018 (n=35)	
Поражения головного мозга				
V20.8: Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней (токсоплазмоз)	4 (21,1%)	8 (25,8%)	5 (14,3%)	17 (20%)
V20.9 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточненных инфекционных и паразитарных болезней (нейроинфекция неуточненной этиологии)	4 (21,1%)	6 (19,3%)	7 (20%)	17 (20%)
V20.2, V20.3: Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегаловирусной и других вирусных инфекций (герпесвирусная инфекция)	1 (5,26%)	3 (9,68%)	3 (8,57%)	7 (8,23%)
V20.0: Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции (туберкулез)	2 (10,5%)	1 (3,23%)	2 (5,71%)	5 (5,88%)
V20.5: Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других микозов (криптококкоз)	1 (5,26%)	1 (3,23%)	—	2 (2,35%)
V21.2: Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других неходжкинских лимфом (В-клеточная лимфома с метастазами в головной мозг)	1 (5,26%)	1 (3,23%)	—	2 (2,35%)
V20.4: Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза (кандидоз)	2 (10,5%)	—	3 (8,57%)	5 (5,88%)
V20.3: Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других вирусных инфекций (прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия)	—	—	2 (5,71%)	2 (2,35%)
V20.1: Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других бактериальных инфекций (менингококковый менингоэнцефалит)	—	1 (3,23%)	1 (2,86%)	2 (2,35%)
Итого:	15 (78,9%)	21 (67,7%)	23 (65,7%)	59 (69,4%)

Результаты и их обсуждение. В ходе анализа причин смерти (таблица) было выявлено, что поражения головного мозга являются одной из лидирующих причин смерти (59 из 85 погибших пациентов — 69,4%). Количество вторичных забо-

ранее в ряде работ [7–9, 22]. Проведенное сравнение показало похожие соотношения. А именно, поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных полиэтиологичны, чаще обусловлены действием *Toxoplasma gondii*, семейством герпе-

свирусов, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans*. Реже поражения обусловлены действием вируса JC и *Cryptococcus neoformans*.

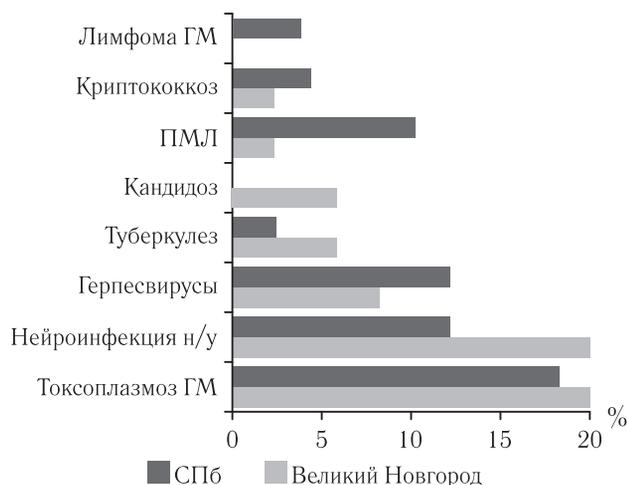


Рис. 1. Сравнение частоты поражения головного мозга оппортунистическими и вторичными заболеваниями у умерших больных в Великом Новгороде и Санкт-Петербурге

Столь высокую частоту выявления больных с нейроинфекцией неуточненной этиологии можно объяснить следующими обстоятельствами. Во-первых — кратковременным пребыванием в стационаре и невозможностью проведения полного спектра лабораторного исследования; во-вторых — некоторое количество неуточненных нейроинфекций можно ассоциировать с ВИЧ-энцефалитом, который не имеет патогномичных клинических признаков и лабораторных подтверждений; в-третьих — трудность проведения определенных лабораторных и инструментальных исследований (обследование пациентов на JC-вирус, своевременное проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и др.) [4, 9, 14].

Поражения головного мозга развивались на фоне выраженной иммуносупрессии, которая сама является неблагоприятным прогностическим фактором. В зависимости от уровня CD4-лимфоцитов в крови, основные причины смерти распределились следующим образом: самые высокие показатели количества CD4-лимфоцитов были у пациентов, умерших от нейроинфекции неуточненной этиологии. У остальных умерших количество CD4-лимфоцитов было менее 50 клеток/мкл (рис. 2).

Данный факт доказывает, что у ВИЧ-инфицированных имеет место позднее выявление, нежелание обследоваться и получать антиретровирусную терапию (АРВТ) и, как следствие, позднее начало АРВТ [1–3].

Токсоплазмоз головного мозга (B20.8).

Токсоплазмоз головного мозга был наиболее частой причиной смерти (28,8%). Протекал в виде токсоплазменного менингоэнцефалита и энцефалита, развивался при количестве CD4-лимфоцитов 25 ± 5 клеток/мкл.

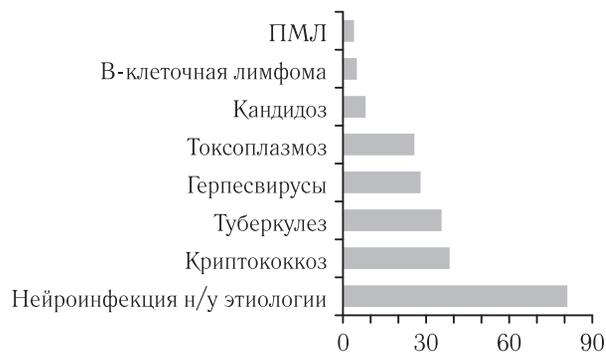


Рис. 2. Количество CD4-лимфоцитов в крови умерших пациентов (клеток/мкл)

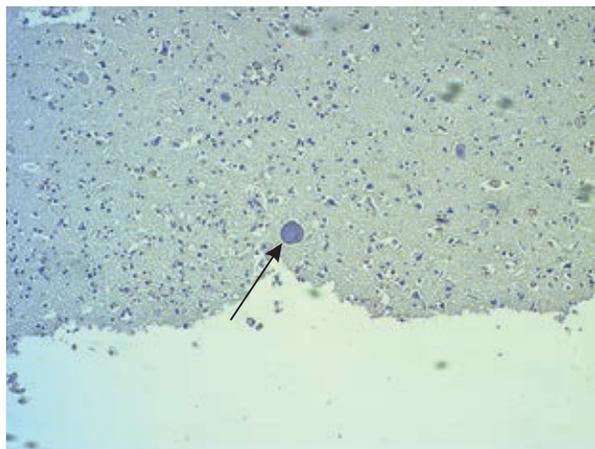
Клинико-диагностическими критериями токсоплазмоза головного мозга были:

- очаговые симптомы (100%): гемипарезы, афазия, атаксия, алексия, парезы черепных нервов;
- когнитивные нарушения (100%): снижение памяти, внимания, восприятия, ориентации во времени и пространстве. Когнитивные расстройства развивались у отдельных больных в начале заболевания, у других на фоне выраженных неврологических поражений;
- интоксикационный синдром (100%);
- слабовыраженный общемозговой симптом (88,2%);
- менингеальный симптом (70,6%);
- в спинномозговой жидкости (СМЖ) при менингоэнцефалитической форме наблюдался: двузначный цитоз (70,6%), лимфоцитарный состав, повышение уровня белка (70,6%);
- обнаружение специфического IgG в сыворотке крови в высоких и средних титрах (100%);
- обнаружение ДНК *T.gondii* в СМЖ (35,3%), однако отсутствие ДНК *T.gondii* в СМЖ не исключало диагноз (так как чувствительность данного метода 35%).

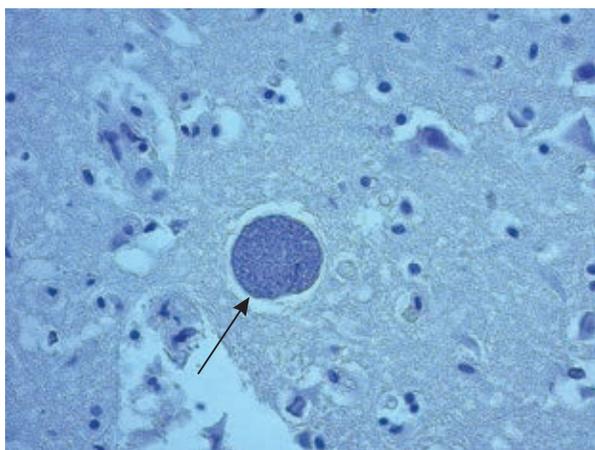
Ранее отмечалось, что положительная динамика клинического состояния [20, 21] и уменьшение изменений на МРТ в течение двух недель на фоне этиотропной терапии, также является клинико-диагностическим критерием. Однако данный критерий у наблюдаемых больных не подтвердился.

Патологоанатомические особенности. Макроскопически в головном мозге выявлялись одиночные

или множественные очаги некроза, нежно-кремового цвета. При гистологическом исследовании обнаруживались некротические изменения. В некротических массах находились токсоплазменные псевдоцисты (рис. 3).



×100



×400

Рис. 3. Токсоплазмоз головного мозга (окраска гематоксилином-эозином). Стрелками обозначена псевдоциста шаровидной формы, внутри которой большое количество токсоплазм

Герпесвирусное поражение головного мозга (B20.2 и B20.3) наиболее часто было обусловлено действием цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) и вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), реже вируса простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ 1, 2). Чаще выявлялись больные с микстинфекцией в различных сочетаниях (ЦМВ+ВЭБ, ЦМВ+ВЭБ+ВПГ 1, 2, ЦМВ+ВПГ 1, 2). Они развивались у 12% больных при количестве CD4-лимфоцитов 28 ± 7 клеток/мкл. Герпесвирусы проникают в головной мозг гематогенным или ретроаксональным (из нервных ганглиев) путями, в результате проникновения развиваются энцефалиты, менингиты. При ЦМВ, наряду с поражением голов-

ного мозга, возможно развитие миелита, мононеврита, полирадикулопатии, полинейропатии [14, 15].

Клиническая картина герпесвирусного поражения головного мозга малоспецифична: интоксикационный (100%), общемозговой (100%), очаговый (100%), менингеальный (28,5%) симптомы, когнитивные нарушения (71,4%). При менингитах в СМЖ — двузначный цитоз лимфоцитарного характера, умеренное повышение уровня белка.

Патоморфологическая картина также не имела специфических изменений. При гистологическом исследовании наблюдались изменения характерные для менингита и менингоэнцефалита. Постановка диагноза базировалась на выявлении возбудителей семейства герпесвирусов методом полимеразной цепной реакции в СМЖ при жизни больного.

Туберкулезное поражение головного мозга (B20.0) развивалось у 8,5% больных, протекало в виде менингита, менингоэнцефалита, развивалось при количестве CD4-лимфоцитов 36 ± 11 клеток/мкл.

Поражение головного мозга при туберкулезе всегда является вторичным (гематогенный путь распространения), поэтому у 80% больных имелось туберкулезное поражение органов грудной клетки (ОГК), у 60% больных туберкулез лимфатических узлов, у 60% больных — туберкулез селезенки, у 40% больных — туберкулез печени.

Клинико-диагностическими критериями туберкулезного поражения головного мозга были:

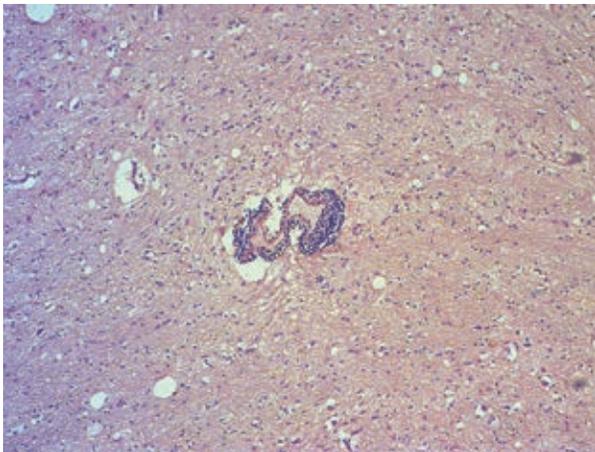
- выраженный интоксикационный синдром (100%);
- менингеальные симптомы (100%);
- очаговые симптомы (60%);
- в СМЖ — двузначный цитоз (100%), лимфоцитарный состав, снижение сахара, обнаружение кислотоустойчивых бактерий при окраске по Цилю–Нильсену (100%), обнаружение ДНК микобактерий туберкулеза (100%);
- на Rg ОГК — признаки поражения легких (80%), увеличение внутригрудных лимфатических узлов (60%).

Макроскопическая картина туберкулезного менингита проявлялась отеком (рис. 4) и полнокровием сосудов оболочек головного мозга. При развитии менингоэнцефалита добавлялись участки размягчения мозговой ткани с распадом.

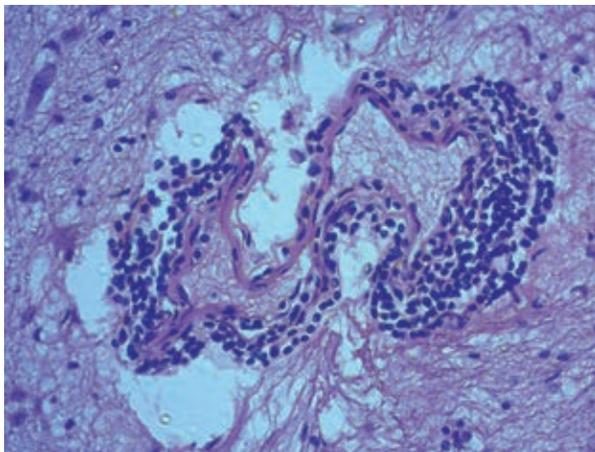
При *гистологическом* исследовании выявлялись: периваскулярный и перицеллюлярный отек; периваскулярная инфильтрация (рис. 5); очаги некроза. В зонах некроза отсутствие или единичное количество клеток Пирогова–Лангханса. При



Рис. 4. Туберкулезное поражение головного мозга (отек, полнокровие сосудов оболочек головного мозга)



×100



×400

Рис. 5. Периваскулярная инфильтрация при туберкулезе головного мозга (окраска гематоксилином-эозином)

окраске некротических очагов по Цилю–Нильсену обнаруживалось большое количество кислотоустойчивых микобактерий.

У 60% больных с туберкулезом головного мозга наблюдалось поражение лимфатических узлов (чаще внутригрудных, реже периферических и дру-

гих лимфатических узлов). Лимфатические узлы представляли собой крупные пакеты, состоящие из многих узлов (рис. 6).



Рис. 6. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с тотальным казеозным некрозом

Помимо туберкулезного поражения головного мозга и лимфатических узлов, наблюдались другие признаки генерализации туберкулезного процесса с вовлечением в патологический процесс селезенки, печени (рис. 7).

При исследовании мазков и срезов, окрашенных по Цилю–Нильсену, всегда выявлялось значительное количество кислотоустойчивых палочек. Данная морфологическая картина сходна с МАК-инфекцией. Подтверждением специфической природы процесса является проведение бактериологического и молекулярно-генетического исследований с выявлением *M.tuberculosis*.

Кандидозное поражение головного мозга (B20.4) развивалось у 8,5% больных при количестве CD4-лимфоцитов 8 ± 3 клеток/мкл.

Клиника кандидозного поражения головного мозга малоспецифична, проявлялась развитием менингита и менингоэнцефалита.

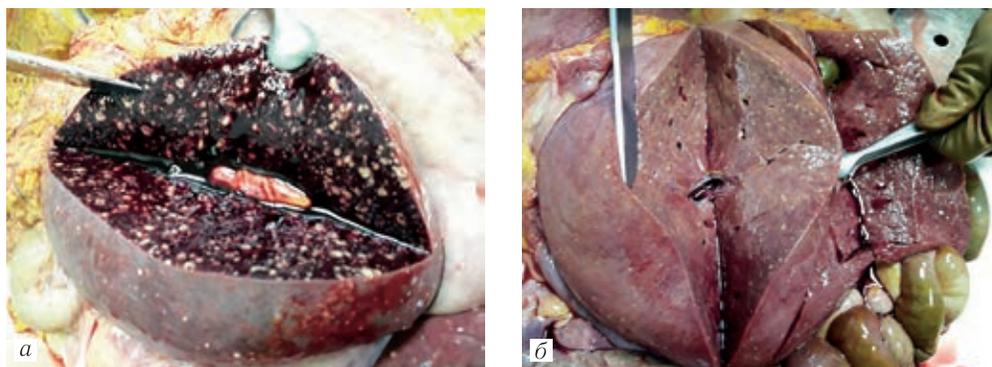
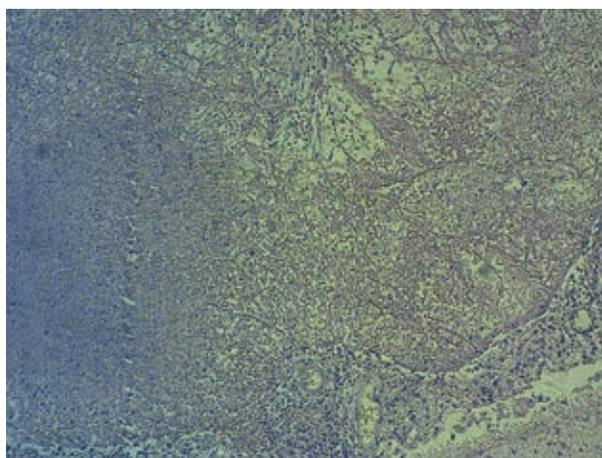


Рис. 7. Туберкулез селезенки (а), печени (б)

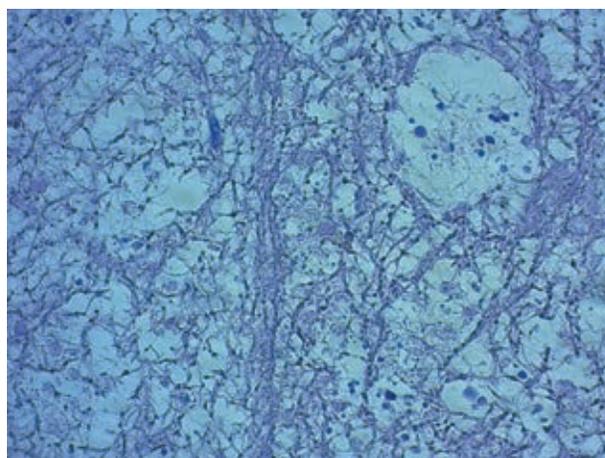
Макроскопическая картина также малоспецифична. При *гистологическом* исследовании: периваскулярный и перичеселлюлярный отек, обнаружение псевдомицелий гриба рода *Candida* в небольшом количестве в оболочках головного мозга, круглоклеточная инфильтрация. При развитии энцефалита — участки гнойного воспаления с некрозом в центре. Среди некротических масс псевдомицелиальные структуры гриба, умеренное количество лимфоидных клеток (рис. 8).

— обнаружение в СМЖ ДНК *Sr.neoformans* (100%).

Макроскопическая картина криптоккового менингоэнцефалита малоспецифична. Субарахноидальное пространство растянуто. Мягкие мозговые оболочки отечные, утолщенные, мутноватые. Визуализировались единичные очаговые изменения в головном мозге в виде кашицеобразных очагов желтоватого цвета, небольшого размера. При гистологическом исследовании отмечалось неравномер-



×100



×400

Рис. 8. Кандидозное поражение головного мозга (окраска гематоксилином-эозином)

Криптококкоз (B20.5) протекал в виде менингита и менингоэнцефалита, развивался у 3,4% больных при количестве CD4-лимфоцитов 39 ± 31 клеток/мкл.

Клинико-диагностические критерии криптококкоза:

- выраженный менингеальный синдром (100%);
- интоксикационный синдром (100%);
- очаговые симптомы (50%);
- в СМЖ — резкое повышение внутричерепного давления (100%), лимфоцитарный плеоцитоз (50%), повышение уровня белка (50%);

ное утолщение мягкой мозговой оболочки, перичеселлюлярный и периваскулярный отек, наличие слабо-выраженного воспалительного инфильтрата, глияльная реакция — образование микрокисты, которая заполнена сферами криптококка (рис. 9).

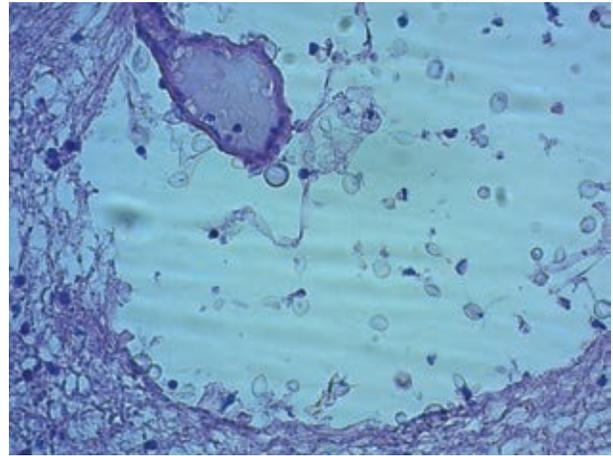
ПМЛ (B20.3) — демиелинизирующее заболевание головного мозга с поражением белого вещества, вызываемое JC-вирусом, развивалась у 3,4% больных. ПМЛ развивалась при количестве CD4-лимфоцитов 4 ± 0 клеток/мкл.

Клинико-диагностические критерии ПМЛ:

- стертое постепенное начало (100%),
- неуклонное прогрессирование;



×100



×400

Рис. 9. Криптококковая микрокиста в головном мозге (окраска гематоксилином-эозином)

- когнитивные нарушения (100%) (от легких нарушений концентрации внимания до деменции);
- очаговые симптомы (100%): моно- и гемипарезы; нарушение зрения, речи; снижение координации движений;
- в СМЖ — отсутствие признаков воспаления (100%);
- обнаружение в СМЖ ДНК JC-вируса (100%).

У данной группы больных отсутствовали интоксикационный и общемозговой симптомы.

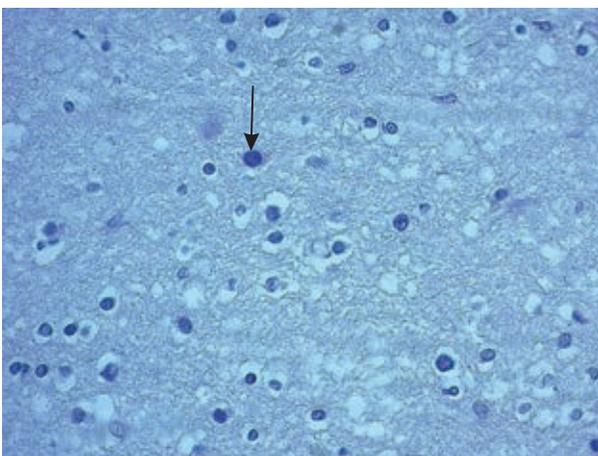
Макроскопическая картина: в головном мозге определялись множественные неоднородные участки размягчения в белом веществе головного мозга. При *гистологическом* исследовании: уве-

стиоцитарной инфильтрации; участки расширенных периваскулярных пространств, к которым прилегали участки разряжения мозговой ткани с сотовым строением; деструкция аксонов с регенерацией; пролиферация астроцитов; периваскулярный и перичеллюлярный отек (рис. 10).

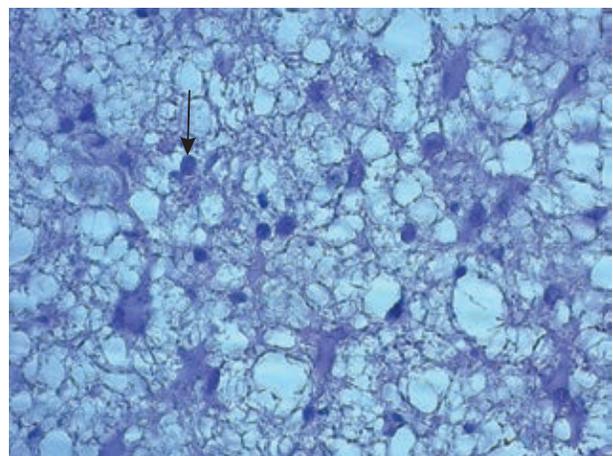
В-клеточная лимфома (В21.2) развивалась у 3,4% больных, с высокой степенью злокачественности, с поражением головного мозга. В-клеточная лимфома развивалась при количестве CD4-лимфоцитов 5 ± 0 клеток/мкл.

Клинико-диагностическими критериями были:

- увеличение лимфоузлов (100%) — плотные, мало- или неподвижные, безболезненные;



×100



×400

Рис. 10. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (окраска гематоксилином-эозином)

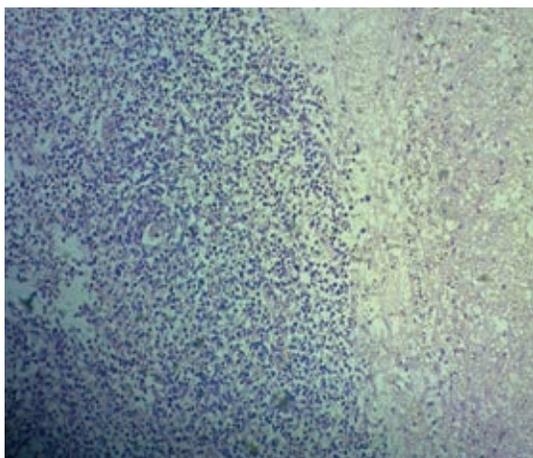
личное количество глии за счет увеличенной плотности в межполосных областях; участки с большим количеством свободно лежащих макрофагов и диффузно разбросанных в ткани мозга; в областях выраженного размягчения нейропиля определялись очажки воспалительной лимфоги-

- выраженный интоксикационный синдром (100%) — лихорадка, ночная потливость, слабость, потеря массы тела;
- выраженная анемия в крови (100%).

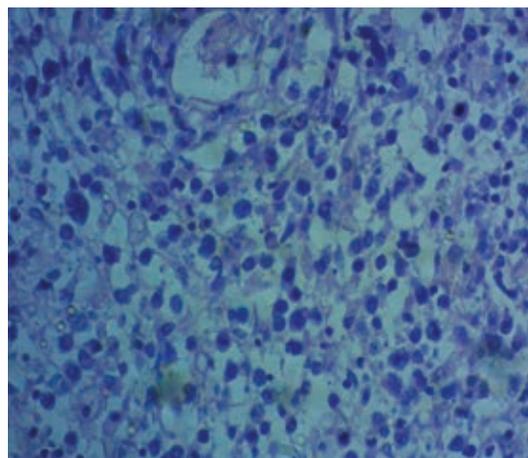
Патоморфологические особенности. В-клеточные лимфомы имели склонность к экстрано-

дальним поражениям, часто в процесс вовлекались лимфоидная ткань ротоглотки, головной мозг, печень, селезенка, тонкий кишечник.

При *гистологическом* исследовании обнаруживались многочисленные крупные опухолевые клетки, которые имели круглые и/или овальные ядра с везикулярной структурой хроматина. В ядрах наблюдали множество ядрышек вблизи ядерной мембраны или одно центрально расположенное ядрышко (рис. 11). При этом цитоплазма умеренно выражена, бледная. Часто выявлялись митозы.



×100



×400

Рис. 11. В-клеточная лимфома (окраска гематоксилином-эозином)

Нейроинфекция неуточненной этиологии (B20.9). У 28,8% умерших больных причину менингоэнцефалита/энцефалита не удалось установить. Нейроинфекция неуточненной этиологии развивалась при количестве CD4-лимфоцитов 81 ± 26 клеток/мкл. Возможно, частично, у данных пациентов имело место поражение головного мозга вирусом иммунодефицита человека. Вирус иммунодефицита человека может проникать в центральную нервную систему на всем протяжении инфекционного процесса. Он проникает через гематоэнцефалический барьер с инфицированными макрофагами и лимфоцитами, а также гематогенно посредством рецепторного и нереперторного транспорта через гематоэнцефалический барьер [14, 17]. Обладая цитопатическим действием, вирус и его оболочечные белки разрушают нейроны, олигодендроглию, эндотелий сосудов. Цитокины (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли), повреждая ткань мозга, формируют картину ВИЧ-энцефалита.

Поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных ассоциированы с рядом причин. Во-первых: сам вирус иммунодефицита человека

способен к поражению мозговой ткани. Поражение может возникать непосредственно после инфицирования, в острой фазе воспаления или отсроченно. Сроки вовлечения головного мозга в патологический процесс во многом зависят от состояния иммунной защиты головного мозга, наличия патологий в головном мозге, приема наркотических и алкогольных веществ [1, 2, 6, 14]. Во-вторых: поражение головного мозга напрямую зависит от степени иммуносупрессии (уровня CD4-лимфоцитов). Оппортунистические и вторич-

ные заболевания с поражением головного мозга практически всегда развиваются при уровне CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл.

В Российской Федерации большое количество ВИЧ-инфицированных пациентов с низким уровнем CD4-лимфоцитов. Это связано с поздним выявлением ВИЧ-инфекции у больных и, как следствие, поздним началом АРВТ [1–4, 6]; с ежегодным увеличением стажа инфицирования и, как следствие, прогрессированием заболевания; с низкой приверженностью к АРВТ. Известно, что не каждый антиретровирусный препарат способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Увы, данный факт практически не учитывается при назначении АРВТ и ведении больных с поражением головного мозга. Все вместе, отягощая друг друга, это приводит к органическим и системным нарушениям и, как следствие, к росту количества больных с поражением головного мозга и высокой летальностью среди них [1–3, 5, 14].

Ранее были описаны доклинические радиологические изменения в головном мозге, свидетельствующие о различной природе поражения. Методом МРТ выявлены в 54,4% — признаки

наличия оппортунистических и вторичных заболеваний; в 24,9% — признаки ВИЧ-энцефалопатии; в 13,2% — признаки неспецифических изменений мелких сосудов головного мозга, указывающие на преждевременное старение или аномалию развития; у 7,56% отсутствовали признаки вовлечения головного мозга в патологический процесс [17].

Эпидемиология поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных представлена многими исследованиями, в которых единогласно высказывается утверждение, что частота поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных высокая, а также, что поражение головного мозга является основной причиной смерти [5]. Однако у разных авторов выводы о структуре поражения головного мозга различны [5, 7, 8, 16–18].

Представленные данные говорят о том, что этиология поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных может быть различной, при этом агентом может быть большое количество микроорганизмов. Нередко поражение головного мозга протекает в виде микст-инфекции, что во многом утяжеляет состояние больного и повышает риск летального исхода.

Поражение головного мозга морфологически выявляется у большинства умерших больных от ВИЧ-инфекции. В настоящей работе авторы обращают внимание на неоднородный характер патоморфологических изменений. Посмертная диагностика поражения головного мозга требует специальной подготовки патологоанатомов по теме: «ВИЧ-инфекция» с изучением особенностей развития оппортунистических и вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных, а также широкого взятия материала для гистологического исследо-

вания. По данным Центра инфекционной патологии на базе СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П.Боткина», в котором на протяжении многих лет проводится вскрытие ВИЧ-инфицированных больных, поражение головного мозга также является одной из основных причин летальных исходов у данной группы больных. Однако доля токсоплазмоза в их исследованиях меньше в 5 раз, тогда как доля криптококкоза головного мозга и герпетических энцефалитов сопоставима с данными, полученными в настоящем исследовании и других работах, выполненных в регионе [5, 7, 8, 22, 23].

Заключение. Поражение головного мозга является одной из лидирующих причин смерти ВИЧ-инфицированных больных в 69,4% случаев. В структуре поражения головного мозга у умерших больных доминировали: токсоплазмоз в 28,8% случаев, нейроинфекция неуточненной этиологии в 28,8%, герпесвирусное поражение в 11,9%. Реже встречались: туберкулез в 8,47% случаев, кандидоз в 8,47% случаев, ПМЛ в 3,4%, криптококкоз в 3,4%, В-клеточная лимфома с поражением головного мозга — в 3,4%. Поражение головного мозга развивалось на фоне выраженной иммуносупрессии (уровень CD4-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл), которая, в свою очередь, являлась неблагоприятным прогностическим фактором. Клинические проявления поражения головного мозга при различных оппортунистических и вторичных заболеваниях, как правило, имеют свою клиническую картину, однако она малоспецифична. Для верификации этиологического агента необходимо проведение комплекса методов исследования: клинических, лабораторных, бактериологических, иммунологических, молекулярно-генетических и нейрорадиологических.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть I. Основные проблемы. Н.А.Беляков, В.В.Рассохин. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2018. 184 с. илл. [Comorbid conditions in HIV infection. Part I. Main problems. N.A.Belyakov, V.V.Rassokhin. *Saint-Petersburg: Baltic medical education center, 2018, 184 p. ill. (In Russ.)*].
2. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть II. Вторичные и сопутствующие инфекции. Н.А.Беляков, В.В.Рассохин. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2019. 252 с. илл. [Comorbid conditions in HIV infection. Part II. Secondary and concomitant infections. N.A.Belyakov, V.V.Rassokhin. *Saint-Petersburg: Baltic medical education center, 2019, 252 p. ill. (In Russ.)*].
3. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н., Степанова Е.В., Пантелеев А.М., Леонова О.Н., Бузунова С.А., Коновалова Н.В., Миличкина А.М., Тотолян А.А. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, № 3. С. 9–25. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N., Stepanova E.V., Panteleev A.M., Leonova O.N., Buzunova S.A., Konovalova N.V., Milichkina A.M., Totolyan A.A. Comorbid and severe forms of HIV infection in Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders, 2016, Vol. 8, No. 3, pp. 9–25 (In Russ.)*].
4. Рассохин В.В., Бобрешова А.С. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Эпидемиология, клиника и современные стратегии. Тяжелые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 4. С. 106–110. [Rassokhin V.V., Bobreshova A.S. HIV

- infection and immunosuppression. Epidemiology, clinic and modern strategies. Severe and comorbid forms of HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 4, pp. 106–110 (In Russ.).
5. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Беляков Н.А. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 1. С. 55–64. [Leonova O.N., Stepanova E.V., Belyakov N.A. Severe and comorbid conditions in patients with HIV infection: analysis of adverse outcomes. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 1, pp. 55–64 (In Russ.).]
 6. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания: Медицинский тематический архив / Под ред. Н.А.Белякова, В.В.Рассохина, Е.В.Степановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. № 8. 368 с. [HIV infection, secondary and concomitant diseases: Medical thematic archive. Ed. N.A.Belyakova, V.V.Rassokhin, E.V.Stepanova. *Saint-Petersburg: Baltic medical educational center*, 2014, No. 8. 368 p. (In Russ.).]
 7. Шеломов А.С., Степанова Е.В., Леонова О.Н., Смирнова Н.Л., Трофимова Т.Н. Клиническая и радиологическая характеристики поражений центральной нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 1. С. 43–54. [Shelomov A.S., Stepanova E.V., Leonova O.N., Smirnova N.L., Trofimova T.N. Clinical and radiological characteristics of the lesions of the Central nervous system in patients with HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 1, pp. 43–54 (In Russ.).]
 8. Шеломов А.С., Степанова Е.В., Леонова О.Н., Смирнова Н.Л. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 3. С. 107–115. [Shelomov A.S., Stepanova E.V., Leonova O.N., Smirnova N.L. Opportunistic diseases as causes of Central nervous system damage in patients with HIV. *Journal of Infectology*, 2016, Vol. 8, No. 3, pp. 107–115 (In Russ.).]
 9. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Фоменкова Н.В., Смирнова Н.Л., 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. [Leonova O.N., Stepanova E.V., Fomenkova N.V., Smirnova N.L., Chikova R.S., Shelomov A.S. Lesions of the nervous system in patients with HIV infection on the experience of the Department of palliative medicine. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2011, Vol. 3, No. 2, pp. 62–69 (In Russ.).]
 10. Shapshak P., Kanguance P., Fujimura R.K. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции // AIDS (русское издание). 2011. № 1. С. 3–21. [Shapshak P., Kanguance P., Fujimura R.K. Neurological manifestations of HIV infection. *AIDS (Russ. ed.)*, 2011, No. 1, pp. 3–21 (In Russ.).]
 11. Bicanic T. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated Cryptococcal meningitis: A Prospective Study. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 2009, Vol. 51, pp. 130–134.
 12. Перегудова А.Б., Ермак Т.Н., Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Гончаров Д.Б. Церебральный токсоплазмоз в структуре поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. № 1. С. 26–30. [Peregudova A.B., Ermak T.N., Shakhgildyan V.I., Shipulina O.Yu., Goncharov D.B. Cerebral toxoplasmosis in the structure of Central nervous system damage in patients with HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases*, 2013, No. 1, pp. 26–30 (In Russ.).]
 13. Antinori A., Arendt G., Becker J.T. Updated nosology for HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *Neurology*, 2007, Vol. 69, pp. 1789–1799.
 14. Нейронауки и ВИЧ-инфекция: Медицинский тематический архив / Под ред. Н.А.Белякова, Т.Н.Трофимовой, В.В.Рассохина. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2013. № 5. 306 с. [Neuroscience and HIV infection: Medical thematic archive. Ed. N.A.Belyakov, T.N.Trofimova, V.V.Rassokhin. *Saint-Petersburg: Baltic medical educational center*, 2013, No. 5, 306 p. (In Russ.).]
 15. Гайсина А.В., Магонов Е.П., Громова Е.А., Гурская О.Е., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Беляков Н.А. Патологические механизмы ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств // Лучевая диагностика и терапия. 2016. № 2 (7). С. 6–21. [Gaysina A.V., Magonov E.P., Gromova E.A., Gurskaya O.E., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., Belyakov N.A. Pathological mechanisms of HIV-associated neurocognitive disorders. *Radiation Diagnostics and Therapy*, 2016, No. 2 (7), pp. 6–21 (In Russ.).]
 16. Громова Е.А., Богдан А.А., Котомин И.А., Катаева Г.В., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Беляков Н.А. Метаболические характеристики нейрокогнитивных расстройств у ВИЧ-инфицированных пациентов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014. Т. 6, № 4. С. 104–106. [Gromova E.A., Bogdan A.A., Kotomin I.A., Kataeva G.V., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., Belyakov N.A. Metabolic characteristics of neurocognitive disorders in HIV-infected patients. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2014, Vol. 6, No. 4, pp. 104–106 (In Russ.).]
 17. Трофимова Т.Н., Катаева Г.В., Громова Е.А., Рассохин В.В., Боева Е.В., Симакина О.Е., Беляков Н.А. ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные нарушения: диагностика, выявление причин и эффективность терапии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018. Т. 10, № 4. С. 7–24. [Trofimova T.N., Kataeva G.V., Gromova E.A., Rassokhin V.V., Boeva E.V., Simakina O.E., Belyakov N.A. HIV-associated neurocognitive disorders: diagnosis, identification of causes and effectiveness of therapy. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018, Vol. 10, No. 4, pp. 7–24 (In Russ.).]
 18. Цинзерлинг В.А. Поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия, 2014. Т. 6, № 1. С. 40–45. [Tsinslerling V.A. Lesions of the Central nervous system in HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2014, Vol. 6, No. 1, pp. 40–45 (In Russ.).]

19. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Степанова Е.В., Леонова О.Н., Боева Е.В. ВИЧ-инфекция: алгоритм формирования развернутого клинического диагноза // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018. Т. 10, № 1. С. 7–24. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Stepanova E.V., Leonova O.N., Boeva E.V. HIV infection: algorithm of formation of the developed clinical diagnosis. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018, Vol. 10, No. 1, pp. 7–24 (In Russ.)].
20. Arendt G., Hahn K., Hustedt I.W., Maschke M., Neuen-Jacob E., Obermann M., Rosenkranz T., Schielke E., Straube E. and For the German Association of Neuro-AIDS und Neuro-Infeciology (DGNANI). HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J. Neurol.*, 2017, Vol. 264, No. 8, pp. 1715–1727.
21. Romara N., Crandall D.T., Choi S.J., Johnson G., Lim K.O. White matter abnormalities in HIV-1 infection: a diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res.*, 2001, Vol. 106, pp. 15–24.
22. Азовцева О.В., Трофимова Т.С., Огурцова С.В., Пантелеев А.М., Беляков Н.А. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией, параллели с адекватностью диагностики, диспансеризации и лечения // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018. Т. 10, № 3. С. 91–102. [Azovtseva O.V., Trofimova T.S., Ogurtsova S.V., Pantelev A.M., Belyakov N.A. Lethal outcomes in patients with HIV infection, parallel with the adequacy of the diagnosis, examination and treatment. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018, Vol. 10, No. 3, pp. 91–102 (In Russ.)].
23. Кошечая Е.Г., Цинзерлинг В.А. Вторичные заболевания в танатогенезе при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019. Т. 11, № 1. С. 46–55. [Koshevaya E.G., Zinslerling V.A. Secondary diseases in tanatogenesis in HIV. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, Vol. 11, No. 1, pp. 46–55 (In Russ.)].

Статья поступила 05.06.2019 г.

Контактная информация: Азовцева Ольга Владимировна, e-mail: olga-azovtseva@mail.ru

Коллектив авторов:

Азовцева Ольга Владимировна — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», 173003, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, 41, e-mail: olga-azovtseva@mail.ru;
Викторова Елена Александровна — врач-патологоанатом, зав. патологоанатомическим отделением Государственного областного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная городская клиническая больница», 173016, Великий Новгород, ул. Зелинского, 11, e-mail: rg_cgkb1@adm.nov.ru;
Мурочкин Виктор Владимирович — врач-патологоанатом Государственного областного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная городская клиническая больница», 173016, Великий Новгород, ул. Зелинского, 11, e-mail: rg_cgkb1@adm.nov.ru;
Шеломов Алексей Сергеевич — ассистент кафедры социально-значимых инфекций Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, e-mail: shelomov_gambov@mail.ru;
Бакулина Екатерина Геннадьевна — аспирантка Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева Российской академии наук», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9, e-mail: bakulina26region@gmail.com;
Вебер Виктор Робертович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института медицинского образования, зав. кафедрой внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», 173003, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, 41, e-mail: Viktor.Veber@novsu.ru.

Уважаемые читатели журнала

«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»!

Сообщаем, что открыта подписка на 2020 год.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»

в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 1-е полугодие 2020 года (2 выпуска) — **950 руб.**