

© Москалюк В.Д., Бойко Ю.І., Рандюк Ю.О., Андрущак М.О., 2020
 УДК 616.831-06:616.98:578.828ВІЛ]-036.1-07-085.281.8
 DOI 10.11603/1681-2727.2020.2.11288

В.Д. Москалюк, Ю.І. Бойко, Ю.О. Рандюк, М.О. Андрущак

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНОГО УРАЖЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ТА ВПЛИВ НА НИХ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Буковинський державний медичний університет

Симптоматика ураження нервової системи проявляється в різних випадках по-різному: переважним залученням у процес речовини головного мозку; спинного мозку; оболонки; периферичних відділів нервової системи. Спектр порушень широкий і не є специфічним тільки для ВІЛ-інфекції. Реєструють порушення когнітивних функцій (пам'ять, інтелект, навчання), розлади свідомості та уваги, емоційні й поведінкові розлади аж до тяжкого ураження центральної нервової системи (ЦНС) – ВІЛ-асоційованої деменції. Можуть виявлятися симптоми ураження периферичної нервової системи. Неврологічні прояви СНІДу поділяються на первинні та вторинні. Первинні пов'язані з прямою шкідливою дією вірусу, автоімунними процесами, нейротоксичною дією антиретровірусної терапії, а вторинні – зумовлені прогресуючим імунним дефектом і приєднанням опортуністичних інфекцій. Первинні ураження поділяють на ранні: СНІД-деменція (ВІЛ-асоційована енцефалопатія з наступною деменцією, або СНІД-дементний комплекс); гострий ранній ВІЛ-енцефаліт; менінгіт або менінгоенцефаліт; васкулярний нейроСНІД; та пізні: мієлопатії вакуолярні на кшталт висхідного або поперечного мієліту; ураження периферичної нервової системи у вигляді симетричної сенсорної дистальної полінейропатії, хронічної запальної демієлінізуючої полінейропатії, гострої запальної демієлінізуючої полінейропатії за типом синдрому Гійєна-Барре, енцефаломієлополінейропатії, БАС-подібний синдром. Нині всі ВІЛ-обумовлені ураження ЦНС об'єднують під загальною назвою «ВІЛ-асоційовані нейрокогнітивні розлади».

Раннє призначення противірусної терапії є стимулюючим чинником для патогенного впливу ВІЛ на функції ЦНС. Та для оптимізації схеми терапії доцільно визначати медикаментозну стійкість вірусу у спинно-мозковій рідині (СМР) і вірусне навантаження у лікворі. Та результати вивчення кореляційних стосунків між кількістю ВІЛ у СМР і плазмі крові розрізняються: одні дослідники виявляють взаємозв'язок, інші не

знаходять статистично значущого зв'язку між цими показниками. Та очевидно, що необхідно підбирати схеми антиретровірусної терапії (АРТ) з добрим проникненням крізь гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ) для забезпечення достатньої концентрації препаратів і припинення вірусної реплікації в клітинах ЦНС.

Таким чином, вимагають додаткових досліджень клініко-лабораторні аспекти ураження нервової системи при ВІЛ-інфекції. Клінічна інформативність вірусологічних досліджень СМР для оцінки ступеня тяжкості ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС досі не доведена. У світі немає зареєстрованих тест-систем для оцінки навантаження ВІЛ у лікворі, й ці методи діагностики не застосовуються у клінічній практиці.

Ключові слова: центральна нервова система, ВІЛ-асоційоване ураження, клінічна картина.

Симптоматика ураження нервової системи проявляється в різних випадках по-різному: переважним залученням у процес речовини головного мозку; спинного мозку; оболонки; периферичних відділів нервової системи. Проте частота такого ураження серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів дуже висока. Спектр порушень, що виявляються, широкий і не є специфічним тільки для ВІЛ-інфекції. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігаються порушення когнітивних функцій (пам'ять, інтелект, навчання), розлади свідомості та уваги, емоційні й поведінкові розлади аж до тяжкого ураження ЦНС – ВІЛ-асоційованої деменції. Можуть виявлятися симптоми ураження периферичної нервової системи. Слід зазначити, що одним із суб'єктивних неврологічних симптомів, який найчастіше трапляється при ВІЛ-інфекції, є біль голови. Клінічно, при відсутності явних вогнищевих симптомів, біль голови може свідчити про наявність вогнищевого або множинного дрібновогнищевого паренхіматозного ураження в «німії» зоні головного мозку. А за їх відсутності біль голови частіше обумовлений залученням в інфекційний процес оболонки головного мозку або є так званім ВІЛ-головним боєм [1].

Неврологічні прояви СНІДу (форми нейро-СНІДу) поділяються на первинні та вторинні. Первинні пов'язані з прямою шкідливою дією вірусу, автоімунними процесами, нейротоксичною дією антиретровірусної терапії. Симптоми первинного (прямого) ураження нервової системи при ВІЛ-інфекції поділяються на ураження центральної нервової системи і ураження периферичної нервової системи [2]. Вторинні ураження зумовлені прогресуючим імунним дефектом і приєднанням опортуністичних інфекцій. Наприклад, в Україні проводилось велике дослідження, автори якого вивчали ризик захворюваності на токсоплазмозний менінгіт у когорті серопозитивних до токсоплазм ВІЛ-інфікованих осіб і когорті серонегативних. Було встановлено, що найвища захворюваність була у групі із серореверсією [3].

Первинні ураження поділяють на ранні: СНІД-деменція (ВІЛ-асоційована енцефалопатія з наступною деменцією, або СНІД-дементний комплекс); гострий ранній ВІЛ-енцефаліт; менінгіт або менінгоенцефаліт; васкулярний нейроСНІД; та пізні: мієлопатії вакуолярні на кшталт висхідного або поперечного мієліту; ураження периферичної нервової системи у вигляді симетричної сенсорної дистальної полінейропатії, хронічної запальної демієлінізуючої полінейропатії, гострої запальної демієлінізуючої полінейропатії за типом синдрому Гійєна-Барре, енцефаломієлополінейропатії, БАС-подібний синдром (БАС – бічний аміотрофічний склероз).

Ранні неврологічні розлади маніфестують через 8-12 тиж з моменту зараження при наявності ВІЛ-антитіл. У пізніші терміни з'являється вторинний нейро-СНІД як результат розвиненого імунodefіциту та активації опортуністичних інфекцій. Його клінічні форми також відзначаються значним розмаїттям. У цій стадії можуть виникнути прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія з наростаючою деменцією і підкорковими гіперкінезами; менінгіти або менінгоенцефаліти, обумовлені токсоплазмозом, грибовою, криптококовою, герпетичною, цитомегаловірусною, протозойною, туберкульозною інфекціями; абсцеси мозку (криптококоз, туберкульоз, токсоплазмоз); церебральні васкуліти з інфарктами мозку; полірадикулонейропатії; новоутворення ЦНС (лімфоми мозку, саркома Капоші, недиференційовані пухлини) [4].

Клінічні спостереження показують, що на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції найчастішими є реактивні невротичні стани і прояви астеновегетативного синдрому. У хворих мають місце різноманітні невротичні розлади, а також підвищена стомлюваність, неухважність, забудькуватість, погіршення настрою, звуження кола інтересів, розлади сну, різноманітні фобії, вегетативна лабільність. В Україні на базі Одеського обласного центру профілак-

тики та боротьби зі СНІДом були проведені дослідження, спрямовані на виявлення та вивчення основних симптомів вегетативної дисфункції з використанням діагностичних критеріїв за Вейном у ВІЛ-інфікованих хворих у стадії СНІДу. Встановлено, що у таких осіб порушення з боку вегетативної нервової системи виникають з високою частотою. Передусім це неспецифічні симптоми, які можуть бути проявами багатьох інших захворювань [5].

На пізніших стадіях недуги на перший план виходять безпосередні ураження нервової системи.

У нозологічній структурі уражень нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб найчастіше реєструється ВІЛ-енцефалопатія. **ВІЛ-енцефалопатія** (ВІЛ-асоційована деменція, СНІД-дементний комплекс) спостерігається у 60-90 % хворих на СНІД. У 25 % випадків ВІЛ-асоційована деменція є дебютом СНІДу.

Когнітивні порушення, пов'язані з ВІЛ, були визнані ще з перших днів виникнення епідемії. Повідомлялося, що у 15 % хворих зі СНІДом є спільні ознаки ВІЛ-асоційованої деменції (ВАД). З успішним введенням у практику АРТ ВАД стала реєструватися помітно менше, але почали привертати увагу легкі форми когнітивних розладів, що у 50 % випадків впливають на людей, які живуть з ВІЛ. Наразі незрозуміло, чи призводить ВІЛ-інфекція до прискореного або передчасного старіння, але, враховуючи, що люди з позитивним ВІЛ-статусом старіють, кількість ЛЖВ із симптомами нейрокогнітивних розладів, ймовірно, зростає [6].

ВІЛ-асоційоване ураження ЦНС є наслідком розмноження вірусу та імунної активації у нервовій тканині. В АРТ-еру поширеність тяжких уражень ЦНС, таких як ВІЛ-асоційована деменція, знизилася [7]. Наприклад, в Данській когорті ВІЛ-інфікованих кількість тяжких уражень ЦНС серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів до 2004 р. практично порівнялася з поширеністю подібних захворювань серед іншого населення. Проте повністю виключити патогенний вплив ВІЛ на ЦНС не можна й поширеність нейрокогнітивних розладів середнього і легкого ступеня залишається високою. При вивченні поширеності нейрокогнітивних розладів шляхом психологічного тестування серед ВІЛ-інфікованих людей у Швейцарії було виявлено, що симптоми порушення когнітивних функцій спостерігаються у 69 % пацієнтів, хоча тільки 27 % з них мали скарги. В усіх пацієнтів була досягнута повна супресія вірусу в середньому упродовж останніх 4 років [8]. При порівнянні двох досліджень, проведених серед ВІЛ-інфікованих хворих у різні періоди епідемії ВІЛ-інфекції, ВІЛ-асоційовані нейрокогнітивні розлади спостерігалися в еру АРТ (2000-2007 рр.) і до широкого застосування терапії (1988-1995 рр.) у 36 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів і у 29 % до розвитку СНІДу

відповідно, і у 43 % і 46 % на фоні СНІДу. Поширеність схожих порушень у неінфікованих людей у відповідні роки складала тільки 16 і 19 % [9].

Зростання кількості випадків легкого ураження ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів пов'язане також зі збільшенням тривалості життя на фоні АРТ і збільшенням частки людей середнього і старшого віку серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, в яких вікові зміни обтяжують стан ЦНС [10]. Ці факти порушують питання можливої необхідності розпочинати лікування раніше для запобігання погіршенню функцій ЦНС, а також для визначення клінічних або лабораторних маркерів ступеня ураження ЦНС для відбору пацієнтів на лікування.

Раннє призначення протівірусної терапії є стримуючим чинником для патогенного впливу ВІЛ на функції ЦНС. У багатоцентровому дослідженні обсервації CHARTER було показано, що чим нижчий мінімальний рівень CD4⁺-лімфоцитів, тим вищий ризик виникнення неврологічних порушень. Цей результат привів дослідників до висновку, що ініціювати АРТ слід якомога раніше, не чекаючи падіння кількості CD4⁺-лімфоцитів до 200 клітин/мкл [11].

На 19-й Міжнародній конференції з ретровірусних і опортуністичних інфекцій (19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) група дослідників продемонструвала результати вивчення впливу раннього початку АРТ на функції ЦНС [12]. Були проаналізовані результати тестування нейрокогнітивних функцій у 35 пацієнтів з кількістю CD4⁺-лімфоцитів більше 350 клітин/мкл до початку лікування і через рік. Як контрольна група були вибрані хворі (44 пацієнти) зі схожим рівнем CD4⁺-лімфоцитів, але які не отримували лікування. В осіб, які приймали антиретровірусні препарати, спостерігалось поліпшення стану ЦНС через рік після початку АРТ, особливо помітне серед тих, хто демонстрував до початку терапії найбільше ураження нейрокогнітивних функцій.

Клінічні прояви когнітивних порушень можуть реєструватися у 50-70 % хворих, а у 45 % осіб можуть бути єдиними і первинними. Виділення вірусу з ліквору можливе практично на всіх етапах захворювання, незалежно від імунного та клінічного статусу хворого [13].

Неврологічні порушення дебютують у 10-15 % випадків, включаючи асептичний менінгіт, периферичну нейропатію, а також когнітивні порушення і психози [14].

В умовах сьогодення всі ВІЛ-обумовлені ураження ЦНС об'єднують під загальною назвою «ВІЛ-асоційовані нейрокогнітивні розлади (ВАНР, HIV-associated neurocognitive disorders – HAND)».

Відомі найрізноманітніші прояви мозкових порушень при ВІЛ-інфекції, як мінімальні, що не виявляються та не визнаються самими хворими, так і тяжкі, які призводять до інвалідизації пацієнта. Єдиним, що залишаєть-

ся невідомим, це на якій стадії ВІЛ-інфекції починають розвиватись неврологічні порушення [15].

У ВІЛ-інфікованих хворих виділяють декілька стадій когнітивних порушень, субклінічні, легкі, виражені та ВІЛ-асоційовна деменція. Легкі когнітивні розлади відносять до загальних ознак хронічної ВІЛ-інфекції. Ці розлади можуть спостерігатися у 30-50 % пацієнтів, включаючи осіб, які отримують АРТ [16]. Найбільш уживана класифікація ВАНР була запропонована у 2007 р. і включає три категорії:

– безсимптомні HAND виявляють при тестуванні за відсутності симптомів, мало впливають на повсякденне життя та проявляються лише при виконанні складної професійної діяльності;

– легкі або м'які HAND – симптоми недостатньо суттєві для формування діагнозу «деменція», які суттєво заважають професійній діяльності та ускладнюють побутову роботу й поведінку у соціумі;

– тяжкі HAND – ВІЛ-асоційована деменція (HAD), яка призводить до інвалідизації людини, що не може обійтись без сторонньої допомоги [17].

Деменція розвивається, за даними різних авторів, від 2 до 10 %. Клінічно вона характеризується поступовим розвитком (рідше гострим, протягом декількох діб) із прогресуванням на фоні системних проявів СНІДу.

За допомогою спеціальних скринінгових методів для визначення наявності когнітивних порушень серед пацієнтів із ВІЛ, Л. Р. Шостакович-Корецька [16] виявила, що немає вірогідного зв'язку між ступенем когнітивних порушень та стадією ВІЛ-інфекції. Також, аналізуючи зв'язки показників CD4⁺ та вірусного навантаження ВІЛ зі ступенем когнітивних розладів, доведено наявність вірогідного зв'язку лише з вірусним навантаженням. Також, спираючись на це дослідження, визначено, що зменшення частоти цих розладів корелювало із тривалістю АРТ [16], незалежно від вірусного навантаження [18]. Автори припускали, що добре поникаючі в ЦНС препарати зі схеми АРТ здатні краще пригнітити реплікацію вірусу в головному мозку.

Незважаючи на вищевказані дані, все ж таки у великої частки ВІЛ-позитивних пацієнтів (68 %) зберігаються когнітивні розлади на тлі клінічно успішної АРТ. Більше того, у 21 % пацієнтів спостерігається прогресування деменції на тлі авіремії, а поширеність асимптомних порушень складає 50 % [19]. Розвиток неврологічних симптомів у хворих, які перебувають на АРТ із низьким або невизначальним навантаженням ВІЛ у плазмі крові може бути свідченням «втечі» ВІЛ у спинномозковий простір (CSF «escape»). Про цей рідкісний стан при добре контрольованій ВІЛ-інфекції повідомляють літературні дані, які дедалі більше поповнюються [20].

Нещодавно А. Canestri та співавтори продемонстрували феномен невідповідності РНК ВІЛ у плазмі крові та лікворі, пов'язаний з розвитком нових неврологічних симптомів в 11 пацієнтів із керованою ВІЛ-інфекцією [21]. У деяких випадках генотипування продемонструвало значні мутації з виявленням резистентності у субпопуляції вірусів, які знаходяться у лікворі. Це дозволило припустити, що поточна схема лікування виявилася неефективною у лікуванні ВІЛ-асоційованих уражень нервової системи. У деяких пацієнтів відзначено покращення після оптимізації АРТ, спираючись на результати генотипування та аналіз передбачуваної експозиції препаратів у ЦНС [20].

Активно вивчається можливість корекції провів ВІЛ-енцефалопатії з допомогою АРТ шляхом призначення лікування або зміни схеми лікування у пацієнтів з ВІЛ-обумовленими неврологічними розладами.

В одному з досліджень при оцінці психічного статусу хворих з ВІЛ відзначено наступні симптоми: млявість, загальмованість, сповільненість мислення, що нерідко супроводжуються пригніченістю і тривожно-іпохондричними проявами, стомлюваністю. Особливо яскравими ці порушення були у пацієнтів стаціонару, що можна пояснити тяжкістю соматичного стану та психогенними факторами. У деяких амбулаторних пацієнтів на пізніх стадіях захворювання відзначалися гіпоманіакальні прояви: багатомовність, переоцінка своїх можливостей, зниження критики до свого стану. 74,5 % пацієнтів виявили у себе зниження здатності до запам'ятовування доменів, дат, цифр, а іноді й поточних подій. Застосування АРТ у таких пацієнтів сприяє зниженню внутрішнього напруження і підвищенню мовної продукції. Також було встановлено, що в міру прогресування ВІЛ-інфекції наростають труднощі концентрації уваги, що може свідчити про прогресування когнітивного дефіциту [18].

Клінічна картина енцефалопатії в початковій стадії гострої ВІЛ-інфекції опосередковано нагадує постінфекційні автоімунні захворювання, причина яких досі не вивчена. При цій формі первинне ураження білої речовини великих півкуль і базальних ядер характеризується прогресуючими запальними та демієлінізуючими процесами, які переважають на підкорковому рівні, що є наслідком мультифокального гігантоклітинного енцефаліту та прогресуючої дифузної лейкоенцефалопатії. У більшості випадків кора мозку залишається відносно збереженою, без виражених порушень цитоархітектоніки й «випадіння» нейронів. Клінічно для ВІЛ-асоційованої деменції притаманна тріада синдромів: інтелектуально-мнестичні розлади, зміна поведінки та рухові порушення, які розвиваються поступово. Ініціальними проявами деменції зазвичай є зниження пам'яті та інтелекту, апатія та індиферентність до свого стану з наступним

розвитком реактивної депресії, зменшення концентрації уваги, труднощі при калькуляціях (алексія – нерозуміння цифр) і читанні, емоційно-поведінкові порушення, апатія, загальмованість, перебування у ліжку не менше половини дня, які в подальшому наростають. Паралельно посилюються і рухові розлади – окорухові порушення, слабкість у ногах, хиткість ходи, зміна почерку, паркінсонізм, пірамідні парези, атаксія, поява патологічних рефлексів, іноді епілептичні напади. Важливою особливістю є уповільнення психомоторної реакції і збільшення часу виконання завдань. При домінуванні ураження екстрапірамідної системи виникає класичний синдром паркінсонізму, але без характерного тремтіння. При розгорнутій картині виникають мутизм, параплегії, порушення функцій тазових органів. Порушення когнітивних функцій мозку можна діагностувати шляхом опитування хворого стосовно стану пам'яті. Іноді привертає увагу не тільки сповільненість вербальної відповіді, але й рухів. При огляді можна виявити уповільнення швидких саккадичних рухів очей, коливання очного яблука при фіксації погляду. У цереброспінальній рідині більш ніж у 1/3 випадків виявляється невеликий лімфоцитарний плеоцитоз, незначне підвищення рівня білка, а також визначається підвищена концентрація сурогатних маркерів активації імунної системи, включаючи β 2-мікроглобулін і неоптерин. Підвищена концентрація цих маркерів у лікворі не патогномонічна для СНІД-деменції, оскільки, як відзначається авторами, спостерігається і при опортуністичних інфекціях. Однак, за відсутності інфекційного процесу, вважається ознакою СНІД-деменції. При комп'ютерній томографії (КТ) візуалізуються дифузна атрофія головного мозку, мультифокальні вогнищеві гіперінтенсивні зміни, без мас-ефекту і не накопичують контрастну речовину, що свідчить на користь вторинної демієлінізації (на відміну від первинної при розсіяному склерозі) [1, 2]. При проведенні електроенцефалографії (ЕЕГ) виявляють дифузні зміни у вигляді сповільнення ЕЕГ-активності.

Крім того, когнітивні порушення можуть бути також обумовлені тривалим вживанням психоактивних препаратів. Адже, за даними деяких авторів, зловживання алкоголем і наркотиками серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів може досягати до 50 % [5].

Перебіг СНІД-дементного комплексу непрогнозований. Клінічна симптоматика може залишатися тривало стабільною, а інколи швидко прогресує, спричинюючи летальність вже на ранніх стадіях синдрому. Середня тривалість життя у хворих з вираженою СНІД-деменцією становить 3 міс. [4]. У комплексній корекції клінічних проявів ВІЛ-енцефалопатії застосовують ноотропи, цераксон, нейраксон, сомазин, танакан, луцетам, ноофен, адаптол, тіоцетам, пірацетам, актовегін, прамістар

тощо. Показана також симптоматична терапія: кортикостероїди, протисудомні, дезінтоксикаційні засоби. У літературі зазначено, що у пацієнтів цієї групи відзначаються труднощі з боку проникнення лікарських препаратів до заражених забар'єрних клітин глії. Ці дані вказують на необхідність пошуку нових нейроактивних препаратів [1].

Когнітивні проблеми можуть ставити під загрозу ефективність лікування, вони заважають повсякденній діяльності, зокрема водінню та управлінню фінансами, збільшують залежність від оточення і знижують якість життя. Досі залишається нез'ясованим питання про ранню діагностику перших проявів HAND, їх лікування і запобігання їм.

Ураження периферичної нервової системи (ПНС) – це досить частий варіант неврологічного ураження при ВІЛ-інфекції. Аналіз клінічних спостережень, даних електроміографії (ЕМГ) та біопсії м'язів свідчить про ураження ПНС у 88 % випадків. Виявлення ВІЛ у периферичних нервах розглядається як підтвердження можливості первинного ураження ПНС при ВІЛ-інфекції.

Захворювання периферичної нервової системи можуть виникати внаслідок імунопатологічних механізмів. Велике значення надається впливу прозапальних цитокінів, надлишкового синтезу аутоантитіл, недостатності фактора росту нервів. Найчастіше ці нейропатії розвиваються в латентній стадії захворювання. Клінічно вони схожі на звичайні. Відновлення після лікування менш успішне.

Периферична нейропатія може виникнути на будь-якій стадії захворювання. Найчастіше вона має характер сенсорної нейропатії. Найпоширенішими скаргами є постійний біль і парестезії у ногах. Порушення чутливості виникають у стопах і піднімаються поступово вгору. Об'єктивно виявляють зниження колінних рефлексів, порушення больової та вібраційної чутливості, втрату ахіллових рефлексів, сенситивну атаксію. Вважають, що при цій формі переважно уражаються нейрони спінальних гангліїв із залученням до процесу шляхів Голля в задніх канатиках.

Інший варіант ураження ПНС – це сенсорно-моторна нейропатія з поєднанням чутливих і рухових порушень, при якій може виникати запальна демієлінізуюча периферична нейропатія, яка нагадує синдром Гійєна-Барре. Однак, більшість вчених вважає цю форму наслідком вторинних змін ПНС на тлі імунodefіцитного стану. Відмінною особливістю демієлінізуючих нейропатій у ВІЛ-інфікованих є наявність помірного лімфоцитарного плеоцитозу у лікворі на початку захворювання (що, ймовірно, пов'язано із наявністю асептичного менінгіту). При електрофізіологічних дослідженнях виявляють уповільнення або блок проведення імпульсу по рухових

нервах, подовження або відсутність F-хвилі, ознаки денервації і ураження аксонів. У лікворі виявляють підвищений вміст білка та плеоцитоз.

Ще одна форма ураження ПНС при ВІЛ-інфекції – мононейропатія черепних або спінальних нервів, але вона частіше буває першим проявом ураження з наступним переходом у полінейропатію [1, 4].

Синдром енцефаломієлополірадикулонейропатії трапляється часто, стаючи дебютом проявів ВІЛ-інфекції. У 20 % випадків він імітує клініку гострого розсіяного енцефаломієліту, розсіяного склерозу. Але неухильна прогресія процесу, відсутність ремісії або стійкої стабілізації, незважаючи на проведення адекватно призначеної терапії, не характерна для вказаних захворювань. Це має націлювати лікарів на ретельний збір анамнезу у таких пацієнтів, особливо молодого віку, з метою активного виявлення факторів підвищеного ризику ВІЛ, що є показанням до тестування на виявлення антитіл до цього збудника [22]. Найчастішими скаргами можуть бути слабкість у ногах, швидка стомлюваність їх при ході, розлади чутливості у вигляді оніміння, гіпер-, диз- і парестезій. При ураженні стовбура головного мозку до процесу залучаються бульбарні черепно-мозкові нерви (IX, X, XII), лицьовий і відвідний нерви. У міру прогресування приєднуються хиткість, скандована мова, зміна почерку, тремор у кінцівках. Часто приєднуються тазові порушення у вигляді імперативних покликів, затримки або нетримання сечі, закрепи.

Вірус імунodefіциту є безпосередньою причиною **асептичного менінгіту** або енцефаліту в 9-24 %, який, як правило, розвивається в момент сероконверсії до ВІЛ [3]. Деякі дослідники вважають, що гострий менінгіт або енцефаліт можна розглядати як варіант клініки гострого ретровірусного синдрому. Клінічними ознаками асептичного менінгіту є біль голови, гарячка, менінгальні знаки, в деяких випадках – ураження черепних нервів, сплутаність свідомості та сонливість. Може перебігати під маскою постгрипозного енцефаліту, мігреноподібного синдрому, церебрального арахноїдиту. Приблизно в половині випадків менінгіт може перебігати атипово у стертії формі, єдиними проявами якого є біль голови і плеоцитоз у лікворі, іноді менінгіт перебігає безсимптомно [23]. У більшості випадків ця патологія не вимагає спеціального лікування, крім призначення анальгетиків. У спинномозковій рідині зазвичай виявляють помірне підвищення рівня білка, лімфоцитарний плеоцитоз, підвищення індексу імуноглобулінів, іноді – олігоклональних антитіл.

В умовах сьогодення є досить даних про те, що рецептори CD4 розташовані не лише в клітинах нейроглії, але й ендотеліальні клітини судинних сплетінь оболонок мозку і епендими шлуночків на своїй поверхні

несуть рецептори CD4, що може призводити до розвитку вірусіндукованого васкуліту головного і спинного мозку. Тромбоцитопенія, яка нерідко розвивається при ВІЛ-інфекції, підвищує ризик розвитку інтрацеребральних геморагій. Частота інсультів у ВІЛ-інфікованих значно вища, ніж у загальної популяції осіб того ж віку. Характерним і найбільш значущим для церебральних васкулітів є те, що клініка мозкових проявів має хвилеподібний перебіг. У більшості випадків повторні транзиторні порушення мозкового кровообігу передують інсультам. Внаслідок множинного ураження судин розвиваються повторні ішемічні інсульти з появою нових вогнищевих симптомів. Геморагічні інсульти виникають несподівано й перетіають тяжко. При ВІЛ-інфекції найчастіше розвиваються типові тяжкі стовбурові інсульти, для яких характерні симптоми ураження ядер черепних нервів, парези і плегії кінцівок у вигляді альтернуючих синдромів. Часто розвиваються крововиливи в мозочок.

Вакулярні мієлопатії (ВІЛ-мієлопатія) – головна причина ураження спинного мозку при ВІЛ-інфекції, яка може тривало імітувати мієліт, спінальну форму розсіяного склерозу, спондилогенну мієлопатію, інтрамедулярну пухлину та ін. Критерії діагностики: повільний прогрес захворювання протягом не менше 6 міс. без гарячки, гострої енцефалопатії, відсутність ідентифікації інших збудників; розвиток на маніфестних стадіях ВІЛ-інфекції; топічно – переважне ураження бічних і задніх канатиків на рівні середніх і нижніх грудних сегментів. Основними симптомами ВІЛ-мієлопатії є прогресуюча симетрична спастична параплегія, сенситивна атаксія, тазові порушення, чутливі розлади у вигляді гіпестезії або анестезії є провідниковими завжди з верхньою межею, що відповідає рівню ураженого сегменту, за відсутності больового синдрому, симптом Лермітта. Діагностика полягає в наступному: відсутність інших причин захворювань спинного мозку при серологічних дослідженнях сироватки крові та вивченні спинномозкової рідини; затримка соматосенсорних потенціалів заднього великогомілкового нерва, що може виявлятися задовго до маніфестації захворювання; мієлінопатія (з використанням одноразових голок), виявлена при електронейроміографії; атрофія спинного мозку, найчастіше на рівні грудного відділу хребта, із залученням шийного відділу хребта або без нього.

Призначення антиретровірусної терапії знижує вірусне навантаження не лише в крові, але й у лікворі [24]. Проте на пенетрацію медикаментів у ЦНС крізь гематоенцефалічний бар'єр впливає безліч факторів. Використовувані лікарські препарати мають різну проникаючу здатність у тканини й органи. Ряд дослідників висловлює думку, що необхідно підбирати схеми терапії з добрим проникненням крізь гематоенцефалічний бар'єр для

забезпечення достатньої концентрації препаратів і припинення вірусної реплікації в клітинах ЦНС [25]. На проникнення лікарських препаратів у нервову тканину впливають наступні фактори:

ступінь зв'язування препарату з білками – речовини, що мають високу здатність зв'язування з білками плазми, гірше проходять крізь ГЕБ. З цієї точки зору ступінь пенетрації у нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НеНІЗТ) та інгібіторів протеази (ІП) приблизно однаковий і нижчий, ніж у нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ), які меншою мірою зв'язуються з білками плазми крові;

ліпофільність – чим вища жиророзчинність, тим краще препарат проникає крізь ГЕБ: ІП та ННІЗТ проникають краще, ніж НІЗТ, оскільки володіють більшою ліпофільністю;

розмір молекул препарату (молекулярна вага) – чим вища, тим гірше препарат проникає в ЦНС. Найменші молекули у НІЗТ і вони проникають краще, ніж НеНІЗТ, а ті, у свою чергу, краще, ніж ІП. Інгібітор інтегрази (ІІ) енфувіртид, що має високу молекулярну вагу, погано проникає крізь ГЕБ;

спорідненість до активних транспортних мембранних систем ГЕБ. Аніонні та катіонні транспортери (organic anion transporter – OAT, organic cation transporter – OCT, organic anion transporter polypeptide – OATP) знижують концентрацію в ЦНС НІЗТ шляхом активного виведення препаратів у кровеносне русло. Наприклад, Р-глікопротеїн перешкоджає накопиченню в клітинах ЦНС ІП маравіроку, ралтегравіру [26]. У 2006 р. групою американських учених на чолі з S. Letendre була зроблена перша спроба визначити порівняльні числові коефіцієнти проникнення різних антиретровірусних препаратів у ЦНС (CPE – CNS Penetration Effectiveness) [25]. Дослідники опиралися у своєму аналізі на результати зіставлення вірусного навантаження у СМР на тлі прийому різних препаратів і коефіцієнта проникнення (CPE) цих препаратів. Антиретровірусні препарати були розділені на 3 групи з коефіцієнтами проникнення 0,5, 1 і 1,5, ґрунтуючись на даних різних наукових досліджень. Категоризація була вироблена з урахуванням хімічних особливостей препаратів, їх концентрації в лікворі, ефективності зниження вірусного навантаження у СМР і поліпшення неврологічних функцій на тлі прийому препарату. У 2010 р. ця класифікація була вдосконалена тією ж групою фахівців, опираючись на ці дослідження CHARTER, в якому було проаналізовано близько 1600 пацієнтів [27]. Препарати розділили на 4 групи, величина коефіцієнта пенетрації (CPE) відповідала номеру групи, збільшуючись послідовно від 1-ї до 4-ї групи. Для оцінки терапії на основі цієї класифікації застосовують суму коефіцієнтів проникнення пре-

паратів, що входять у схему. Проаналізувавши навантаження ВІЛ у лікворі 615 пацієнтів, група дослідників дійшла висновку, що вищий коефіцієнт проникнення статистично значущо пов'язаний з нижчим вірусним навантаженням у СМР [28]. Сумарний коефіцієнт penetрації препаратів схеми вище 7 був статистично асоційований з дуже малою кількістю пацієнтів, в яких кількість вірусу у СМР була більше 2 копій РНК/мл [29].

L. A. Cysique і колеги спостерігали взаємозв'язок між високим коефіцієнтом проникнення антиретровірусної схеми терапії і низьким рівнем вірусного навантаження у СМР і кращим проходженням нейропсихологічних тестів у 37 пацієнтів [30]. Проте зниження вірусного навантаження у СМР не має прямого взаємозв'язку зі зменшенням ознак ураження ЦНС. Порушення функцій ЦНС настає не лише у зв'язку з прямою патогенною дією вірусу, але й у результаті імунної активації, супутніх захворювань, токсичної дії лікарських препаратів. Дані дослідників, які вивчали взаємозв'язок коефіцієнта penetрації препаратів у ЦНС і результатів нейропсихологічного тестування, розходяться. Наприклад, M. Smurzynski зі співавторами проаналізували в рандомізованому пролонгованому дослідженні ALLRT 2636 пацієнтів (10413 візити) і виявили позитивну кореляцію між коефіцієнтом penetрації і кращим проходженням психологічних тестів, якщо пацієнти приймали більше 3 препаратів у схемі. Проте при схемі терапії, що містить 3 і менше препаратів, статистично значущої кореляції не виявлялося. V. Tozzi і співавтори, протестувавши 185 пацієнтів до і після призначення АРТ, встановили, що особи, які отримували схему терапії з вищим коефіцієнтом проникнення, проходили нейропсихологічні тести з кращим результатом [31].

Іншими дослідниками був встановлений зв'язок між кращим виживанням перинатально інфікованих дітей з діагнозом ВІЛ-енцефалопатії та коефіцієнтом проникнення препаратів у ЦНС. Подібний зв'язок між рівнем смертності та коефіцієнтом проникнення препаратів у дорослих був виявлений ще й іншою групою дослідників: коефіцієнт penetрації рівний або менше 4 був незалежно асоційований з підвищеним ризиком смерті [32].

Дослідники з Канади вивчали взаємозв'язок нейрокогнітивних функцій і коефіцієнта проникнення антиретровірусних препаратів у канадській когорті ВІЛ-інфікованих пацієнтів (545 осіб) [33]. В аналіз були включені обидва варіанти коефіцієнтів – 2006 і 2010 рр. У цілому, зв'язку між кращим проникненням АРВП крізь ГЕБ і кращим проходженням нейропсихологічних тестів встановлено не було. Дослідження були продовжені в 2011-2012 рр., і на 19-й Конференції з ретровірусів і опортуністичних інфекцій канадські дослідники представили отримані результати: висновок про існування

зв'язку між поліпшенням окремих когнітивних функцій і коефіцієнтом penetрації, відносно інших функцій нервової системи (рухові функції) зв'язок був навіть негативним і спостерігалася невідповідність між результатами, що оцінюються за шкалами 2006 і 2010 років [34].

Британські дослідники вивчали взаємозв'язок між коефіцієнтом проникнення препаратів у ЦНС і вірогідністю розвитку опортуністичних захворювань ЦНС. Стійкому статистичному зв'язку між цими подіями встановлено не було [35].

A. Eden і колеги не виявили статистичного зв'язку між коефіцієнтом penetрації і супресією вірусу в лікворі, як і з рівнем неоптерину [36]. З 69 пацієнтів, асимптомних з точки зору ураження ЦНС і з невизначальним вірусним навантаженням у крові, у 7 (10 %) вірус визначався у СМР в кількості 121 (54-213) копії РНК/мл, і залежності між коефіцієнтом penetрації та величиною вірусного навантаження у СМР або рівнем інтратекальної імунної активації не спостерігалася. Таким чином, проблема впливу проникаючої здатності препаратів на поліпшення нейрокогнітивних функцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів вимагає подальшого вивчення.

Динаміка і період досягнення супресії ВІЛ на фоні АРТ у лікворі може відрізнитися від показників, характерних для крові. У дослідженні D. Naas із співавторами спостерігалася повільніша динаміка падіння вірусного навантаження на тлі терапії в СМР, ніж у крові [37].

Вивчення генетичних відмінностей між субпопуляціями ВІЛ у крові і СМР на фоні АРТ і в нелікованих пацієнтів з діагнозом „ВІЛ-енцефаліт” показало, що високий ступінь генетичних відмінностей спостерігався тільки у групі хворих з низьким рівнем penetрації препаратів і автономною реплікацією ВІЛ у СМР на тлі супресії в крові [38].

Спроби вгамувати триваючу інтратекальну запальну реакцію у пацієнтів з тривалою супресією вірусу (в середньому 6,5 років) у крові (в середньому 4,8 копії РНК/мл) і в СМР (в середньому менше 2 копії РНК/мл), але з підвищеними рівнями неоптерину, β 2-мікроглобуліну, індексу IgG у лікворі шляхом інтенсифікації схеми терапії за допомогою високопроникних антиретровірусних препаратів не приводять до успіху [39]. Таким чином, високопроникні схеми АРТ не можуть зупинити постійну залишкову реплікацію вірусу на низькому рівні, а також хронічний запальний процес у ЦНС.

Більшість дослідників сходиться на думці, що триваюча реплікація вірусу в ЦНС на фоні АРТ – ознака недостатньої ефективності схеми терапії і фактор ризику з точки зору селекції фармакорезистентного варіанту вірусу. У науковій літературі трапляються дані, які демонструють випадки різного профілю медикаментозної

стійкості в популяціях вірусу, отриманих від одного й того ж хворого з крові та СМР і в різних відділах головного мозку за даними аутопсії [40]. У деяких випадках спостерігаються ознаки погіршення неврологічних функцій на тлі посилення реплікації ВІЛ у ЦНС, у тому числі через формування фармакорезистентності ВІЛ у цьому органі [20].

Таким чином, вимагають додаткових досліджень клініко-лабораторні аспекти ураження нервової системи при ВІЛ-інфекції. Клінічна інформативність вірусологічних досліджень СМР для оцінки ступеня тяжкості ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС досі не доведена. У світі немає зареєстрованих тест-систем для оцінки навантаження ВІЛ у лікворі, й ці методи діагностики не застосовуються у клінічній практиці.

Література

1. Соловьева Е. Т. Острые и неотложные состояния в практике врача / Е. Т. Соловьева, С. С. Дубовская // ВИЧ-инфекция в неврологической практике: актуальные вопросы: обзор литературы. – 2010. – № 2. – С. 46-51.
2. Бабушкин Я. Х. НейроСПИД: взгляд невролога // Я. Х. Бабушкин, О. В. Курушина, Н. В. Матохина // Лекарственный вестник. – 2013. – № 2(50), Т. 7. – С. 43-47.
3. Грижак І. Г. Ризик токсоплазмозного енцефаліту у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з різним серологічним профілем протитоксоплазмозних антитіл / І. Г. Грижак // Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». – № 7(3). – 2016. – С. 9-14.
4. Соколова Л. І. Ураження нервової системи при СНІДі / Л. І. Соколова // Український неврологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 19-23.
5. Выявление вегетативной дисфункции у ВИЧ-инфицированных больных / В. В. Ухань, В. С. Гойдык, Н. С. Гойдык, В. В. Шухтин, В. А. Чатковская-Цыбуля, А. И. Гоженко // Институциональный репозиторий Одесского национального медицинского университета <http://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/3527>
6. Underwood J. Curr HIV / J. Underwood, A. Winston // AIDS Rep. – 2016. – Vol. 13. – P. 235. – Access mode : <https://doi.org/10.1007/s11904-016-0324-x>
7. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era / L. Garvey, A. Winston, J. Walsh [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2011. – Vol. 18, N 3. – P. 527-534.
8. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia / S. Simioni, M. Cavassini, J. M. Annoni [et al.] // AIDS. – 2010. – Vol. 24, N 9. – P. 1243-1250.
9. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors / R. K. Heaton, D. R. Franklin, R. J. Ellis [et al.] // J. Neurovirol. – 2011. – Vol. 17, N 1. – P. 3-16.
10. High frequency of neurocognitive disorders in older HIV-infected patients despite a sustained virological and immunological response on cART: The sigma study. [Electronic resource] / A. Duloust, N. LeroUe, P. Dolphin [et al.] // Paper presented at the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Montreal, Canada, 2009. – Access mode : <http://retroconference.org/2009/Abstracts/34961.htm>
11. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy / R. J. Ellis, J. Badiee, F. Vaida [et al.] // AIDS. – 2011. – Vol. 25, N 14. – P. 1747-1751.
12. Earlier initiation of antiretroviral therapy results in better neurocognitive functioning. [Electronic resource] / T. D. Marcotte, M. Ghate, R. Deutsch [et al.] // Paper presented at the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Washington, USA, 2012. – Access mode : <http://www.retroconference.org/2012b/PDFs/485.pdf>
13. Клиническое значение определения вирусной нагрузки ВИЧ в спинномозговой жидкости у ВИЧ-инфицированных пациентов / В. Б. Мусатов, А. А. Яковлев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 79-84.
14. Зміни у структурі захворюваності пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІДом на тлі поширення високоактивної антиретровірусної терапії / В. С. Гойдик, В. В. Шухтін, Н. С. Гойдик, А. І. Гоженко // Одеський медичний журнал. – 2013. – №3(137). – С. 31.
15. Latender S. L. Longitudinal Correlates of HIV RNA Levels in 2207 Cerebrospinal Fluid Specimens / S. L. Letendre, F. Vaida, R. Ellis // 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infectious (CROI). March 5-8, 2012. – Seattle, Washington. Abstract 473.
16. Шостакович-Корецька Л. Р. Особливості порушення когнітивної функції у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією, які перебувають під амбулаторним наглядом / Л. Р. Шостакович-Корецька // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2018. – № 1(75). – С. 24-29.
17. Apostolova L. Psychiatric manifestation of dementia / L. Apostolova, J. Cummings // Continuum. – 2007. – Vol. 13. – P. 56-65.
18. Соловйова Е. Т. Ступінь вираженості когнітивних порушень у ВІЛ-інфікованих осіб / Е. Т. Соловйова, С. С. Дубковська // Актуальні питання геронтології та гериатрії: матеріали наук. конф. – 2011. – С. 53-54.
19. Studying memory encoding to promote reliable engagement of the medial temporal lobe at the single-subject level / M. Simo, P. Ripolles, L. Fuentemilla [et al.] // Ann. AIDS. – 2015. – Vol. 10 (3). – P. 456-458.
20. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load / M. J. Peluso, F. Ferretti, J. Peterson [et al.] // AIDS. – 2012. – Vol. 26 (14). – P. 1765-1774. DOI:10.1097/QAD.0b013e328355e6b2
21. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy / A. Canestri, F. X. Lescure, S. Jaureguiberry [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50. – P. 773-778.
22. Євтушенко С. К. Прояви ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих і стратегія подальшого спостереження / С. К. Євтушенко, О. М. Єфіменко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2015. – №4(74). – С. 20-26.
23. Прянишникова Г. А. Дебютные маски ВИЧ-инфекции / Г. А. Прянишникова // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. – № 2. – С. 24-28.
24. McArthur J. C. HIV-associated neurocognitive disorders: is there a hidden epidemic? / J. C. McArthur, B. J. Brew // AIDS. – 2010. – Vol. 24, N 9. – P. 1367-1370.

25. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system / S. Letendre, J. Marquie-Beck, E. Capparelli [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2008. – Vol. 65, N 1. – P. 65-70.
26. Ene L. How much do antiretroviral drugs penetrate into the central nervous system? / L. Ene, D. Duiculescu, S. M. Ruta // *J. Med. Life.* – 2011. – Vol. 4, N 4. – P. 432-439.
27. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder / S. Letendre // *Top Antivir. Med.* – 2011. – Vol. 19, N 4. – P. 137-142.
28. Correlates of CSF Viral Loads in 1221 Volunteers of the CHARTER Cohort. [Electronic resource] / S. Letendre, C FitzSimons, R. Ellis [et al.] // Paper presented at the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – San Francisco, USA, 2010. – Access mode : <http://retroconference.org/2010/Abstracts/38339.htm>
29. Chan Ph. Cognitive impairment and persistent CNS injury in treated HIV / Ph. Chan, J. Hellmuth, S. Spudich, V. Valcour // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2016. – Vol. 13 (4). – P. 209-217. DOI: 10.1007/s11904-016-0319-7
30. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy / L. A. Cysique, F. Vaida, S. Letendre [et al.] // *Neurology.* – 2009. – Vol. 73, N 5. – P. 342-348.
31. Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders / V. Tozzi, P. Balestra, M. F. Salvatori [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2009. – Vol. 52, N 1. – P. 56-63.
32. Antiretroviral therapy CNS penetration and HIV-1-associated CNS disease / L. Garvey, A. Winston, J. Walsh [et al.] // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76, N 8. – P. 693-700.
33. Examining the impact of CNS penetration effectiveness of combination antiretroviral treatment (cART) on neuropsychological outcomes in persons living with HIV: findings from the Ontario HIV treatment network (ohntn) cohort study. [Electronic resource] / S. B. Rourke, A. Carvalhal, A. R. Zipursky [et al.] // Paper presented at the 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. – Rome, Italy, 2011.
34. CNS penetration effectiveness of cART and neuropsychological outcomes: Cross-sectional results from the OHTN cohort study. [Electronic resource] / S. B. Rourke, A. Carvalhal, A. R. Zipursky [et al.] // Paper presented at the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Washington, USA, 2012. – Access mode : <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43836.htm>
35. Winston A. Superior neurocognitive function is associated with central nervous system antiretroviral drug penetration only in regimens containing more than three antiretroviral agents / A. Winston, L. Garvey, C.A. Sabin // *AIDS.* – 2011. – Vol. 25, N 7. – P. 1014-1015.
36. HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment / A. Eden, D. Fuchs, L. Hagberg [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 202, N 12. – P. 1819-1825.
37. Evidence of a source of HIV type 1 within the central nervous system by ultra-intensive sampling of cerebrospinal fluid and plasma / D. W. Haas, L. A. Clough, B. W. Johnson [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2000. – Vol. 16, N 15. – P. 1491-1502.
38. HIV genetic diversity between plasma and cerebrospinal fluid in patients with HIV encephalitis / C. Soulie, S. Fourati, S. Lambert-Niclot [et al.] // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24, N 15. – P. 2412-2414.
39. Treatment intensification has no effect on the HIV-1 central nervous system infection in patients on suppressive antiretroviral therapy / A. Yilmaz, C. Verhofstede, A. D'Avolio [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2010. – Vol. 55, N 5. – P. 590-596.
40. Independent evolution of human immunodeficiency virus (HIV) drug resistance mutations in diverse areas of the brain in HIV-infected patients, with and without dementia, on antiretroviral treatment / T. K. Smit, B. J. Brew, W. Tourtellotte [et al.] // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78, N 18. – P. 10133-10148.

References

1. Solovyeva Ye.T., & Dubovskaya, S.S. (2010). Acute and emergency conditions in the practice of a doctor. *VICH-infektsiya v nevrologicheskoy praktike: aktualnyye voprosy: obzor literatury – HIV Infection in Neurological Practice: Current Issues: Literature Review*, 2, 46-51 [in Russian].
2. Babushkin, Ya.Kh., Kurushina, O.V., & Matokhina, N.V. (2013). NeuroAIDS: a look from a neurologist. *Lekarstvennyy vestnik – Medicinal Bulletin*, 2 (50), 7, 43-47 [in Russian].
3. Hryzhak, I.H. (2016). Risk of toxoplasmosis encephalitis in HIV-infected patients with different serological profile of anti-toxoplasma antibodies. *Scientific Journal "ScienceRise: Medical Science"*, 7 (3), 9-14 [in Ukrainian].
4. Sokolova, L.I. (2011). Lesions of the nervous system in AIDS. *Ukrainskyi nevrolohichnyi zhurnal – Ukrainian Journal of Neurology*, 2, 19-23 [in Ukrainian].
5. Ukhan, V.V., Goydyk, V.S., Goydyk, N.S., Shukhtin, V.V., Chatkovskaya-Tsybulya, V.A., & Gozhenko, A.I. (2016). Identification of autonomic dysfunction in HIV-infected patients. *Institutional repository of Odesa National Medical University*. Retrieved from: <http://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/3527> [in Russian].
6. Underwood, J., & Winston, A. (2016). *Curr HIV. AIDS Rep.*, 13, 235. Retrieved from: <https://doi.org/10.1007/s11904-016-0324-x>
7. UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study Steering Committee. (2011). HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *European Journal of Neurology*, 18 (3), 527-534.
8. Simioni, S., Cavassini, M., Annoni, J. M., Abraham, A. R., Bourquin, I., Schiffer, V., ... & Du Pasquier, R. A. (2010). Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*, 24 (9), 1243-1250.
9. Heaton, R.K., Franklin, D.R., Ellis, R.J., McCutchan, J.A., Letendre, S.L., LeBlanc, S., ... & Collier, A.C. (2011). HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *Journal of Neurovirology*, 17 (1), 3-16.
10. Duliuost, A., Lerolle, N., Dolphin, P., Boufassa, F., Duracinsky, M., Delfraissy, J.F., ... & Gasnault, J. (2009). High frequency of neurocognitive disorders in older HIV-infected patients despite a sustained virological and immunological response on cART: the sigma study. *Age*, 67, 64-74. Retrieved from: <http://retroconference.org/2009/Abstracts/34961.htm>.
11. Ellis, R.J., Badiee, J., Vaida, F., Letendre, S., Heaton, R.K., Clifford, D., ... & McCutchan, J.A. (2011). CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*, 25 (14).

12. Marcotte, T.D., Ghate, M., Deutsch, R., Letendre, S., Meyer, R., & Godbole, S. (2012). Earlier initiation of ART results in better neurocognitive functioning. In *19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Retrieved from: <http://www.retroconference.org/2012b/PDFs/485.pdf>.
13. Musatov, V.B., Yakovlev, A.A., Andreyeva, S.G., Ivanova, M.V. (2015). The clinical significance of determining the viral load of HIV in the cerebrospinal fluid in HIV-infected patients. *Zhurnal infektologii – Infectology Journal*, 7 (3), 79-84 [in Russian].
14. Hoydyk, V.S., Shukhtin, V.V., Hoydyk, N.S., Hozhenko, A.I. (2013). Changes in the morbidity structure of patients with HIV / AIDS against the background of the spread of highly active antiretroviral therapy. *Odeskyi medychnyi zhurnal – Odesa Medical Journal*, 3 (137), 31 [in Ukrainian].
15. Letendre, S. L., Vaida, F., & Ellis, R. (2012, March). Longitudinal Correlates of HIV RNA Levels in 2207 Cerebrospinal Fluid Specimens. In *19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*.
16. Shostakovych-Koretska, L.R. (2018). Features of cognitive impairment in HIV-infected patients under outpatient supervision. *Visnyk sotsialnoyi hihiyeny ta orhanizatsiyi okhorony zdorovya Ukrainy – Bulletin of Social Hygiene and Health Care Organization of Ukraine*, 1 (75), 24-29 [in Ukrainian].
17. Apostolova, L., & Cummings, J. (2007). Psychiatric manifestation of dementia. *Continuum*, 13, 56-65.
18. Solovyova, E.T., & Dubkovska, S.S. (2011). The severity of cognitive impairment in HIV-infected individuals. *Current Issues of Gerontology and Geriatrics: Materials of Scien. Conf.* [in Ukrainian].
19. Simó, M., Ripollés, P., Fuentesmilla, L., Vaquero, L., Bruna, J., & Rodríguez-Fornells, A. (2015). Studying memory encoding to promote reliable engagement of the medial temporal lobe at the single-subject level. *PLoS one*, 10 (3).
20. Peluso, M. J., Ferretti, F., Peterson, J., Lee, E., Fuchs, D., Boschini, A., ... & Spudich, S. (2012). Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well-controlled plasma viral load. *AIDS (London, England)*, 26 (14). DOI:10.1097/QAD.0b013e328355e6b2
21. Canestri, A., Lescure, F. X., Jaureguiberry, S., Moulignier, A., Amiel, C., Marcelin, A., ... & Katlama, C. (2010). Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 50 (5), 773-778.
22. Yevtushenko, S.K., Yefimenko, O.M. (2015). Manifestations of nervous system damage in HIV-infected and the strategy of follow-up. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal – International Journal of Neurology*, 4 (74), 20-26 [in Ukrainian].
23. Pryanishnikova, G.A. (2016). Debut masks of HIV infection. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii – Modern Therapy in Psychiatry and Neurology*, 2, 24-28 [in Russian].
24. McArthur, J.C., & Brew, B.J. (2010). HIV-associated neurocognitive disorders: is there a hidden epidemic? *Aids*, 24 (9), 1367-1370.
25. Letendre, S., Marquie-Beck, J., Capparelli, E., Best, B., Clifford, D., Collier, A. C., ... & Simpson, D. (2008). Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Archives of Neurology*, 65 (1), 65-70.
26. Ene, L., Duiculescu, D., & Ruta, S.M. (2011). How much do antiretroviral drugs penetrate into the central nervous system? *Journal of Medicine and Life*, 4 (4), 432.
27. Letendre, S. (2011). Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Topics in Antiviral Medicine*, 19 (4), 137.
28. Letendre, S., FitzSimons, C., Ellis, R., Clifford, D., Collier, A. C., Gelman, B., ... & Grant, I. (2010, February). Correlates of CSF viral loads in 1221 volunteers of the CHARTER cohort. In *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 172. Retrieved from: <http://retroconference.org/2010/Abstracts/38339.htm>
29. Chan, P., Hellmuth, J., Spudich, S., & Valcour, V. (2016). Cognitive impairment and persistent CNS injury in treated HIV. *Current HIV/AIDS Reports*, 13 (4), 209-217. DOI: 10.1007/s11904-016-0319-7
30. Cysique, L.A., Vaida, F., Letendre, S., Gibson, S., Cherner, M., Woods, S.P., ... & Ellis, R.J. (2009). Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*, 73 (5), 342-348.
31. Tozzi, V., Balestra, P., Salvatori, M.F., Vlassi, C., Liuzzi, G., Giancola, M.L., ... & Antinori, A. (2009). Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 52 (1), 56-63.
32. Garvey, L., Winston, A., Walsh, J., Post, F., Porter, K., Gazzard, B., ... & Johnson, M. (2011). Antiretroviral therapy CNS penetration and HIV-1-associated CNS disease. *Neurology*, 76 (8), 693-700.
33. Rourke, S.B., Carvalhal, A., Zipursky, A.R. (2011). Examining the impact of CNS penetration effectiveness of combination antiretroviral treatment (cART) on neuropsychological outcomes in persons living with HIV: findings from the Ontario HIV treatment network (OHTN) cohort study [Electronic resource]. *Paper presented at the 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention*.
34. Rourke, S.B., Carvalhal, A., Zipursky, A.R. (2012). CNS penetration effectiveness of cART and neuropsychological outcomes: Cross-sectional results from the OHTN cohort study [Electronic resource]. *Paper presented at the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Retrieved from: <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43836.htm>
35. Winston, A., Garvey, L., & Sabin, C.A. (2011). Superior neurocognitive function is associated with central nervous system antiretroviral drug penetration only in regimens containing more than three antiretroviral agents. *Aids*, 25 (7), 1014-1015.
36. Edén, A., Fuchs, D., Hagberg, L., Nilsson, S., Spudich, S., Svennerholm, B., ... & Gisslén, M. (2010). HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment. *Journal of Infectious Diseases*, 202 (12), 1819-1825.
37. Haas, D.W., Clough, L.A., Johnson, B.W., Harris, V.L., Spearman, P., Wilkinson, G.R., ... & McKinsey, J. (2000). Evidence of a source of HIV type 1 within the central nervous system by ultraintensive sampling of cerebrospinal fluid and plasma. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 16 (15), 1491-1502.
38. Soulie, C., Fourati, S., Lambert-Niclot, S., Tubiana, R., Canestri, A., Girard, P.M., ... & Marcelin, A.G. (2010). HIV genetic diversity between plasma and cerebrospinal fluid in patients with HIV encephalitis. *Aids*, 24 (15), 2412-2414.
39. Yilmaz, A., Verhofstede, C., D'Avolio, A., Watson, V., Hagberg, L., Fuchs, D., ... & Gisslén, M. (2010). Treatment intensification has no effect on the HIV-1 central nervous system infection in patients on suppressive antiretroviral therapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 55 (5), 590-596.
40. Smit, T.K., Brew, B.J., Tourtellotte, W., Morgello, S., Gelman, B.B., & Saksena, N.K. (2004). Independent evolution of human immunodeficiency virus (HIV) drug resistance mutations in diverse areas of the brain in HIV-infected patients, with and without dementia, on antiretroviral treatment. *Journal of Virology*, 78 (18), 10133-10148.

CLINICAL MANIFESTATIONS OF HIV-ASSOCIATED CENTRAL NERVOUS SYSTEM LESIONS AND THE EFFECTS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY ON THEM

V.D. Moskaliuk, Yu.I. Boyko, Yu.O. Randiuk, M.O. Andrushchak
Bukovynian State Medical University

The aim of the work. Symptoms of nervous system damage manifest in different cases differently: by the predominant involvement of the brain substance; spinal cord; meninges; peripheral parts of the nervous system in the process. The spectrum of disorders is wide and not specific to the HIV infection. It is registered the cognitive impairment (memory, intelligence, learning), disorders of consciousness and attention, emotional and behavioral disorders up to severe CNS damage called HIV-associated dementia. The neurological manifestations of AIDS are divided into primary and secondary. Primary lesions are associated with the direct harmful effects of the virus, autoimmune processes, neurotoxic effects of antiretroviral therapy. At the same time the secondary ones are caused by a progressive immune defect and the joining of opportunistic infections. Primary lesions are divided into early lesions: AIDS dementia (HIV-associated encephalopathy followed by dementia or AIDS dementia complex); acute early HIV encephalitis; meningitis or meningoencephalitis; vascular neuroAIDS; and later ones: vacuolar myelopathies like ascending or transverse myelitis; peripheral nervous system lesions in the form of symmetric sensory distal polyneuropathy, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy by type of Guillain-Barré syndrome, encephalomyelopolyneuropathy, ALS syndrome. Currently, all HIV-related CNS lesions are united under the title «HIV-associated neurocognitive disorders».

Early administration of antiviral therapy is a deterrent effect to the pathogenic impact of HIV on CNS function. However, in order to optimize the regimen it is advisable to determine the drug resistance of the virus in CSF and the viral load of the cerebrospinal fluid. However, the results of the study of the correlation between the amount of HIV in CSF and blood plasma differ: some researchers find the relationship, others find no statistically significant correlation between these indicators. It is obvious that it is necessary to select ART regimens with good penetration through the blood-brain barrier to ensure sufficient concentration of drugs and stop viral replication in CNS cells.

Accordingly, clinical and laboratory aspects require additional research of nervous system lesions in HIV infection. Clinical informativeness of virological CSF tests for assessment of the severity of HIV-associated

CNS lesions has no evidence base. There are no registered test systems in the world for assessing HIV load in CSF. Furthermore these diagnostic methods are not used in the clinical practice.

Key words: central nervous system; HIV-associated lesions; clinical picture.

Відомості про авторів:

Москалюк Василь Деонізієвич – д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»; e-mail: vdmoskaliuk@ukr.net

ORCID: 0000-0002-4104-8153

Бойко Юлія Ігорівна – асистент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»; e-mail: yu.boiko@bsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0001-6542-6844

Рандюк Юрій Олександрович – к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»; e-mail: randuk915@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2154-8115

Андрущак Маргарита Олександрівна, асистент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»; e-mail: margaritaassistant@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8900-7684

Information about the authors:

Moskaliuk V.D. – MD, Professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University; e-mail: vdmoskaliuk@ukr.net

ORCID: 0000-0002-4104-8153

Boyko Yu.I. – Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University; e-mail: yu.boiko@bsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0001-6542-6844

Randiuk Yu.O. – Ph.D., Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University; e-mail: randuk915@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2154-8115

Andrushchak M.O. – Ph.D, Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University; e-mail: margaritaassistant@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8900-7684

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 24.04.2020 р.