

В.Д. Москалюк, Ю.І. Бойко

УРАЖЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

Буковинський державний медичний університет

ВІЛ-обумовлені ураження нервової системи – практично неминучі супутники ВІЛ-інфекції. У 45 % пацієнтів неврологічні симптоми є її ініціальними проявами. Оскільки ВІЛ уражає передусім людей в молодому і зрілому віці, то порушення нейрокогнітивних функцій створює труднощі у здобутті освіти, продуктивній трудовій діяльності й особистому житті людей з позитивним ВІЛ-статусом.

Найчастіше фіксуються ураження периферичної нервової системи різноманітного ступеня. Ураження нервової системи можуть спостерігатися на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції: в субклінічній фазі – у 20 % хворих, в стадії розгорнутої клінічної картини хвороби – у 40-50 %, в пізніших стадіях – у 30-90 %. Дебют з неврологічних порушень трапляється у 10-15 % випадків і включає асептичний менингіт, периферичну нейропатію (неврит лицьового нерва, синдром Гійєна-Барре), а також когнітивні порушення і психози.

Питання патогенезу ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих, взаємодії на клітинному рівні складні й досі недостатньо вивчені. Етіологічними факторами ВІЛ-асоційованого ураження нервової системи є безпосередній вплив вірусу на неї, опортуністичні інфекції, пухлини, цереброваскулярна патологія, токсичний вплив антиретровірусних препаратів.

Шляхи подолання гематоенцефалічного бар'єру ВІЛом вивчені не повністю й залишаються предметом дискусій. Припускають його проникнення усередині інфікованих клітин, ендцитоз вірусу ендотеліоцитами, просякання крізь міжклітинні щілини ендотелію судин мозку, транспортування з ліквору крізь епендиму, за ходом черепних нервів та ін. Проникненню вірусу в мозок може передувати пошкодження ендотелію і руйнування непроникного для вірусу гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) за допомогою циркулюючих у крові токсичних для ендотелію продуктів. Після цього починається реплікація ВІЛ у клітинах центральної нервової системи (ЦНС), що призводить до ще більшого накопичення токсичних компонентів вірусу і біо-

логічно активних молекул у результаті місцевої імунної активації.

Ураження ЦНС не обмежується тільки продуктивним інфікуванням чутливих до ВІЛ клітин. Основними клітинами, що відповідають за виконання функцій мозку, є нейрони, але вони не можуть бути безпосередньо інфіковані вірусом через відсутність на їх поверхні CD4-рецепторів. Таким чином, на перший план виступає порушення функцій нейронів у результаті опосередкованого механізму: нейротоксичної дії білків вірусу (gp120, Tat) і продуктів, що синтезуються у процесі імунної активації клітин (TNF- α , інтерлейкіни, глутамат, хінолева кислота) на самі нейрони і клітини, що забезпечують життєдіяльність нейронів. Та неврологічні ускладнення ВІЛ-інфекції можуть бути викликані не тільки самим ретровірусом, але й дисфункцією імунної системи. Мова йде не тільки про відомі опортуністичні інфекції, що уражають головний мозок, а й про комплексну СНІД-деменцію, спричинену самим ВІЛ, і про ураження периферичної нервової системи, зокрема генералізовану нейропатію.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, патогенез, центральна нервова система, нейрокогнітивні функції.

До впровадження антиретровірусної терапії (АРТ) опортуністичні інфекції були основною світовою проблемою ВІЛ-медицини. Поряд з цим спостерігалось збільшення частоти неврологічних ускладнень. Згідно з даними літератури, у 39-70 % ВІЛ-інфікованих хворих фіксували нейропатологію, при постановці діагнозу «СНІД» – у 7-20 %, при посмертному дослідженні – у 80-90 % хворих [1-3]. АРТ-ера очікувано відсунула вторинні інфекції на задній план, тож актуальними стали різні органи та системні ураження, обумовлені безпосередньо ВІЛ, самими лікарськими засобами або процесами старіння організму на тлі інфекції. Хвороба при АРТ набула характеру хронічної медикаментозної, але керованої інфекції. Однак на цьому шляху стоять ВІЛ-обумовлені ураження центральної нервової системи, а

у 45 % пацієнтів неврологічні симптоми усе ж таки залишаються ініціальними проявами ВІЛ-інфекції [4].

Значне розширення доступу до АРТ дозволило зменшити число смертей внаслідок СНІДу, і останніми роками на перший план виходять завдання поліпшення якості життя ВІЛ-інфікованих хворих.

Одним із завдань, що вимагають вирішення, є ураження центральної нервової системи у людей, які живуть з ВІЛ. Завдяки антиретровірусній терапії, тривалість життя пацієнтів значно збільшилася, але неможливість повного викорінення вірусу з організму примушує боротися з його руйнівним впливом, у тому числі і на центральну нервову систему, упродовж усього життя пацієнта [5, 6]. Соціальна значущість цієї проблеми зумовлена ще й тим фактом, що ВІЛ передусім уражає людей в молодому і зрілому віці, і порушення нейрокогнітивних функцій створює труднощі у здобутті освіти, продуктивній трудовій діяльності й особистому житті людей з позитивним ВІЛ-статусом. На частку молодих людей у віковій групі від 15 до 24 років припадає більше 1/3 усіх нових випадків зараження ВІЛ, щоденно близько 3 000 молодих людей у світі стають ВІЛ-інфікованими [7].

За останні роки число ВІЛ-інфікованих із патологією нервової системи збільшується. Таку тенденцію можна пояснити збільшенням загальної кількості ВІЛ-інфікованих осіб, що виявляються вже на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Найчастіше фіксуються ураження периферичної нервової системи різноманітного ступеня, які характеризуються зниженою чутливістю за типом «шкарпеток» і «рукавичок», м'язовою слабкістю. Ураження нервової системи можуть спостерігатися на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції: в субклінічній фазі – у 20 % хворих, в стадії розгорнутої клінічної картини хвороби – у 40-50 %, в пізніших стадіях – у 30-90 % [8]. Дебют з неврологічних порушень трапляється у 10-15 % випадків і включає асептичний менінгіт, периферичну нейропатію (неврит лицьового нерва, синдром Гійєна-Барре), а також когнітивні порушення і психози [9, 10].

Ураження нервової системи – це один з проявів ВІЛ-інфекції на різних стадіях, оскільки разом з імунною системою вона є «мішенню» для вірусу.

Етіологічними факторами ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих є безпосередній вплив вірусу на неї, опортуністичні інфекції, пухлини, цереброваскулярна патологія, токсичний вплив антиретровірусних препаратів.

На шляху вільної циркуляції вірусу між ЦНС і кров'ю перебувають два бар'єри: гематоенцефалічний (ГЕБ) і гематолікворний. Це унікальні біологічні структури, що дозволяють захистити мозок від проникнення хімічних і біологічних субстанцій, здатних порушити його гомеостаз.

Гематоенцефалічний бар'єр включає, по-перше, ендотелій капілярного русла головного мозку, який відрізняється від ендотелію інших органів надзвичайно тісними контактами сусідніх латеральних поверхонь ендотеліоцитів один з одним. Клітини «зшиті» одна з одною за допомогою білкових молекул клаудина і оклюдина. Шар ендотеліальних клітин з боку мозку вкриває базальна мембрана, що має щільну фібрилярну макропротейдну структуру [11]. На базальній мембрані з боку мозкової паренхіми лежать перицити. Перицити є подовженими багатівідростковими клітинами, розташованими уздовж довгої осі капіляра. Відростки перицитів оперізують капіляри й утворюють щільні з'єднання з ендотеліоцитами [12]. Ці з'єднання полегшують взаємодію цитоплазми перицитів та ендотеліоцитів.

Припускають, що перицити можуть мігрувати з периваскулярного простору і виконувати функції тканинних макрофагів. Цікавою особливістю перицитів (чи, принаймні, частини цих клітин) є їх ймовірна здатність до реплікації і мультипотентність, тобто здатність до диференціювання в клітини мезенхімального ряду (остеоласти, хондроцити, адипоцити, гладком'язові клітини). Можливо, ці клітини є частиною пулу нейрональних стовбурових клітин, беруть участь у регенерації мозкової тканини і мають здатність до диференціювання в олігодендроцити, астроцити, нейрони, що до теперішнього часу є предметом дискусій. У недавніх дослідженнях було показано, що зниження числа перицитів у центральній нервовій системі може спричинити порушення гематоенцефалічного бар'єру і призводити до інших дегенеративних змін [13].

Капіляри мозку щільно оповиті відростками астроцитарної глії, які, не виконуючи прямої бар'єрної функції, проте, мають значний регулюючий вплив на стан ГЕБ [14].

Гематолікворний бар'єр формується кубічним епітелієм хороїдного синуса, клітини якого також пов'язані щільними контактами. Капіляри хороїдного сплетіння фенестровані, оскільки основною функцією цього анатомічного утворення є продукція і підтримка гомеостазу ліквору.

Між тканиною мозку та ліквором лежить шар клітин епендимних мозкових шлуночків, який за своєю гістологічною будовою не може розглядатися як повноцінний бар'єр між цими тканинами [15].

Шляхи подолання гематоенцефалічного бар'єру вірусом імунодефіциту людини вивчені не повністю й залишаються предметом дискусій. У цілому, механізми проникнення ВІЛ крізь ГЕБ схожі з просуванням вірусу крізь будь-які тканинні бар'єри організму, наприклад, слизову оболонку шлунково-кишкового й уrogenітального тракту при статевому шляху зараження. Стосовно

проникнення вірусу в тканину мозку крізь гематоенцефалічний бар'єр ці способи можуть виглядати таким чином:

- проникнення вірусу крізь гематоенцефалічний бар'єр у ЦНС усередині інфікованих клітин (механізм «троянського коня») [16];
- ендцитоз вірусу ендотеліоцитами з наступним його виходом з ендосом у тканину мозку;
- проникнення вірусу крізь міжклітинні щілини ендотелію судин мозку, у тому числі ендотелій гемато-лімфорного бар'єру судинних сплетень мозку;
- теоретично можна припустити наявність транспорту ВІЛ і крізь інші шляхи, наприклад з ліквору крізь епендиму, за ходом черепних нервів та ін.

Найбільше визнання отримала версія проникнення ВІЛ у ЦНС з інфікованими клітинами. Зараження чутливих клітин (лімфоцитів і моноцитів) в організмі хворого відбувається за межами ГЕБ, наприклад, у крові. Далі інфіковані клітини проникають крізь ГЕБ, моноцити диференціюються у тканині мозку в периваскулярні макрофаги, здатні до продукції вірусу з наступним зараженням інших клітин ЦНС. Ця гіпотеза знаходить найбільшу кількість прибічників і визнається найбільш вірогідним механізмом інфікування ЦНС у ході ВІЛ-інфекції. Діапедез моноцитів і лімфоцитів із судинного русла крізь ГЕБ, можливо, ще більш посилюється у відповідь на продукцію хемоатрактантів (MCP-1) у ході ВІЛ-нейроінвазії.

Ендцитоз вірусу був виявлений *in vitro* крізь ендотеліальні клітини судин мозку шляхом макропіноцитозу вірусу ендотеліоцитами з наступним виходом невеликої кількості вірусу до базальної мембрани ендотелію. Класичний шлях інфікування ендотеліоцитів вірусом з використанням CD4⁺-рецепторів і корецепторів CCR5 і CXCR4 маловірогідний. Дані про експресії CD4⁺-рецепторів на поверхні ендотеліоцитів суперечливі й залежать від методики, що застосовувалася для аналізу. Більшість даних свідчить про те, що ендотеліальні клітини судин мозку не мають CD4⁺-рецепторів, або експресують дуже невелику їх кількість. Проте вони мають на поверхні лектини С-типу (MBL, лектин, що зв'язує манозу), схожі за функціями з DC, – SIGN дендритні клітини, але володіють меншою афінністю до gp120. Не випадково вірус має у своєму розпорядженні механізми, що сприяють збільшенню експресії DC, – SIGN на поверхні клітин, зокрема цю функцію виконує вірусний білок Nef. Ця здатність білка Nef підтверджується тим, що лентивируси приматів, які не продукують повноцінний Nef-білок, не здатні демонструвати високі вірусні навантаження, й особини, інфіковані такими вірусами, у тому числі ВІЛ-інфіковані «непрогресори», довго залишаються асимптомними [17].

Слід зазначити, що вірус використовує ті ж механізми для проникнення крізь багатошаровий епітелій урогенітального тракту, що також не має CD4⁺-рецепторів. Вірусний білок gp120 зв'язується з лектинами С-типу на поверхні епітелію. Ця взаємодія активує металопротеїназу, призводячи до деструкції щільних міжклітинних контактів, і полегшує вірусу доступ до основної його мішені – CD4⁺-клітинам імунної системи, що лежать вглибині слизової оболонки. Інтактний епітеліальний бар'єр пропускає частки до 30 нм в діаметрі, а ВІЛ має діаметр 80-100 нм. Проте вірус долає цю перешкоду за 2 год [18].

Ще один можливий шлях проникнення – міжклітинні щілини ендотелію судин мозку. Цей шлях з найбільшою вірогідністю може реалізовуватися в просунутій фазі ВІЛ-інфекції ЦНС, коли в результаті патогенної дії вірусу, або супутніх захворювань відбувається загибель ендотеліоцитів, руйнування їх тісних міжклітинних контактів і базальної мембрани і, таким чином, формування проломів у ГЕБ. У мозку пацієнтів, які померли з діагнозом «ВІЛ-енцефаліт», була виявлена фрагментація оклюдину і ZO-1: двох важливих структурних білків, відповідальних за «зшивання» мембран сусідніх ендотеліоцитів, що забезпечують цілісність ГЕБ [19].

До порушення цілісності ГЕБ призводить продуктивна інфекція перичитів і навіть сама по собі імунна активація клітин ЦНС. Активовані клітини продукують медіатори запалення, що мають цитотоксичні властивості. Це веде до руйнування тісних клітинних контактів ендотеліоцитів і у вірусу з'являється можливість вільно проходити крізь міжендотеліальні щілини з крові в тканину мозку. Цей шлях також може бути реалізований у результаті первинного попадання вірусних білків Tat і gp120 у мозок з кров'яного русла, де вони знаходяться в надлишковій кількості. Подальше руйнування бар'єру відбувається як результат їх нейротоксичної дії. Стан ГЕБ посилюється при приєднанні опортуністичних інфекцій ЦНС та ескалації місцевої запальної реакції [20].

Треба відзначити, що для патологічного впливу на нервову діяльність вірусу досить того, що його молекулярні компоненти можуть перетинати гематоенцефалічний бар'єр і проявляти нейротоксичну дію. Наприклад, білок gp120, який в надлишку утворюється при реплікації вірусу і циркулює в крові у вільній формі, перетинає ГЕБ шляхом ендцитозу крізь ендотеліальні клітини судин мозку. Біологічно активні молекули (наприклад, TNF, IL-1, IL-6), що циркулюють у крові ВІЛ-інфікованого хворого у великих кількостях, також проявляють системну дію на організм, у тому числі ЦНС. Ці речовини можуть надходити з крові і в ліквор [13].

Таким чином, проникненню вірусу в мозок може передувати пошкодження ендотелію і руйнування не-

проникного для вірусу ГЕБ за допомогою циркулюючих у крові токсичних для ендотелію продуктів. Після проникнення вірусу починається його реплікація в клітинах ЦНС, що призводить до ще більшого накопичення токсичних компонентів вірусу і біологічно активних молекул у результаті місцевої імунної активації. Відбувається подальше руйнування ГЕБ, що дозволяє вірусу у ще більших кількостях проникати в мозок з кровоносного русла. Виникає порочне коло, коли експансія вірусу в

тканину мозку з крові призводить до збільшення розмноження ВІЛ у ЦНС, що у свою чергу є причиною ще активнішого проникнення вірусу в клітини ЦНС.

Подальший сценарій поширення ВІЛ у клітинах ЦНС безпосередньо пов'язаний зі здатністю клітин мозку бути інфікованими вірусом, тобто в першу чергу визначається наявністю на мембрані клітин рецепторів для проникнення вірусу в клітину: CD4 і корецепторів CCR5 або CXCR4 (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика клітин нервової системи за наявністю рецепторів для ВІЛ і здатністю бути інфікованими вірусом [18, 21, 22]

Тип клітин	Функції	CD4-рецептор	Хемокінові рецептори CCR5 або CXCR4	Продуктивна інфекція
Астроцити	Опорна, розмежувальна, трофічна, регуляція активності нейронів, частина ГЕБ	-/+	+	+/-
Ендотеліальні клітини капілярів мозку	Основна частина ГЕБ	-/+	+	-
Мікроглія	Захисна (макрофаги)	+	+	+
Нейрони	Основні функції ЦНС	-	+	-
Олігодендроцити	Утворення мієлінової оболонки нейронів, участь у метаболізмі	-	+	-
Периваскулярні макрофаги (періцити)	Захисна, частина ГЕБ	+	+	+

Дослідники приходять до різних висновків відносно можливості продуктивної інфекції ВІЛ деяких клітин ЦНС (астроцити, ендотеліоцити). Часто це обумовлено застосуванням різних методик для виявлення вірусу в клітинах, утрудненнями в сепарації та ідентифікації виду клітин, використанням лабораторних клітинних ліній, відмінних від нативних клітин ЦНС. Очевидно, що основним резервуаром ВІЛ у ЦНС є клітини макрофагального ряду, що мають необхідні рецептори: мікрогліальні клітини і периваскулярні макрофаги [13]. Фактично ця схожість виникає з факту тісної онтогенетичної спорідненості цих клітин: усі мозкові макрофаги (мігруючі макрофаги, періцити, периваскулярні макрофаги, мікроглія) мають мезодермальне походження.

Здатність ВІЛ інфікувати астроцити продовжує активно вивчатися. На відміну від макрофагів, астроцити мають інше походження – ектодермальне, і, відповідно, інші структурні особливості та набір рецепторів. Астроцити – найчисленніша група клітин у ЦНС, але на поверхні цих клітин рецептори CD4 не виявляються прямими методами дослідження. Проте, аналіз матеріалу

аутопсії показує, що ВІЛ присутній в астроцитах на всіх стадіях ВІЛ-інфекції у білій і сірій речовині головного мозку. Взаємодія ВІЛ і астроцитів була продемонстрована в клітинних культурах. Проте, клітинні культури для вивчення цього процесу були клітинними лініями астроцитом, або фетальними клітинами. Обидва ці типи мітотично активні на відміну від повністю диференційованих астроцитів, що не діляться, а значить не можуть достовірно відтворювати процес ВІЛ-інфекції в астроцитах. Механізм інфікування цих клітин за відсутності усіх необхідних рецепторів для проникнення ВІЛ всередину клітини, мабуть, фундаментально відрізняється від класичного шляху інфікування клітин вірусом. Є дані про те, що вірус потрапляє в ці клітини за рахунок зв'язування з хемокіновим рецептором, або за рахунок зв'язування з лектинами С-типу на поверхні клітини та інтернаціоналізується всередину цитоплазми з формуванням ендосоми. На поверхні астроцитів виявлені лектини С-типу (DC-SIGN). Взаємодія gp120 з цими рецепторами призводить до ендодітозу вірусу в цитоплазму астроцитів і через 5 днів після проникнення ві-

рису в клітині може виявлятися ДНК ВІЛ в астроцитах. Цей процес блокується додаванням до культури клітин антагоністів DC-SIGN [23]. В ендосомі вірус зберігається у життєздатному стані, не піддається перетравленню за рахунок різних, маловивчених захисних механізмів і надалі може повертатися на поверхню клітинної стінки та інфікувати CD4⁺-клітину в результаті трансінфекції.

Шлях проникнення вірусу в клітини шляхом ендоцитозу без участі CD4-рецепторів підтверджується також іншими дослідженнями, згідно з якими застосування лізосомотропних агентів (хлорохін) веде до значного збільшення продукції вірусу в астроцитах [24].

Лектини С-типу експресовані на мембранах нейронів, астроцитів, мікроглії, олігодендроцитів. Цікаво, що ці рецептори частіше виявлялися при посмертному дослідженні тканини мозку ВІЛ-інфікованих пацієнтів з діагнозом ВІЛ-енцефаліт, ніж без ознак енцефаліту, особливо в ділянці аксонів нейронів. Вивчаються можливі терапевтичні стратегії, пов'язані з використанням DC-SIGN і лектину С-типу, або антитіл проти gp120 [25].

ВІЛ в астроцитах був виявлений декількома дослідниками, проте було очевидно, що інфікується лише мала кількість цих клітин (менше 10 %), і активного розмноження вірусу усередині їх не відбувається. Фактично спостерігався тільки синтез структурних компонентів вірусу. Ймовірно структурні особливості астроцитів не можуть забезпечити повноцінну реплікацію вірусів. Проте важливим фактом є те, що вірус здатний тривало зберігатися в астроцитах і може передаватися сусіднім клітинам макрофагального ряду, викликаючи в них продуктивну ВІЛ-інфекцію, тобто астроцити можуть бути резервуаром ВІЛ в організмі. Причому в цьому резервуарі вірус захищений від дії факторів імунітету та від більшості антиретровірусних препаратів, що переривають процес розмноження вірусу, оскільки в цих клітинах вірус головним чином зберігається, але не розмножується. Активація цих інфікованих астроцитів і продукція активних біомолекул у них призводить до поширення нейротоксичних речовин по міжклітинних контактах, індукуючи загибель сусідніх клітин: неінфікованих астроцитів, ендотеліоцитів і нейронів [26].

Ураження ЦНС не обмежується тільки продуктивним інфікуванням чутливих до ВІЛ клітин. Основними клітинами, що відповідають за виконання функцій мозку, є нейрони, але вони не можуть бути безпосередньо інфіковані вірусом через відсутність на їх поверхні CD4-рецепторів. Таким чином, на перший план виступає порушення функцій нейронів у результаті опосередкованого механізму: нейротоксичної дії білків вірусу (gp120, Tat) і продуктів, що синтезуються у процесі імунної активації клітин (TNF- α , інтерлейкіни, глутамат, хінолева кислота) на самі нейрони і клітини, що забез-

печують життєдіяльність нейронів. Нейрони у край чутливі до несприятливих впливів і швидко підлягають некрозу й апоптозу. Наприклад, зв'язування gp120 з хемокіновими рецепторами CXCR4 представленими на мембранах нейронів, через ланцюг молекулярних взаємодій призводить до апоптозу клітини [27].

Білок Tat і gp120 активує металопротеїназу, які руйнують білкові зв'язки в ГЕБ, призводять до деградації мієліну та індукують смерть нейронів [28].

Ураження мозку при ВІЛ-інфекції супроводжується автоімунним компонентом. У пацієнтів з ВІЛ-асоційованими нейрокогнітивними розладами спостерігаються підвищені титри антитіл до мієліну. Титри антитіл у СМР цих пацієнтів і хворих з ВІЛ-асоційованими опортуністичними інфекціями ЦНС вищі, ніж в асимптомних ВІЛ-інфікованих пацієнтів і ВІЛ-негативних хворих з незапальним ураженням ЦНС [29]. Ймовірно, ВІЛ-асоційоване ураження ЦНС супроводжується пошкодженням гематоенцефалічного бар'єру, що позбавляє ЦНС недоторканності перед власною імунною системою пацієнта і сприяє автоагресії проти власних антигенів.

Таким чином, неврологічні ускладнення ВІЛ-інфекції можуть бути викликані як самим ретровірусом, так і дисфункцією імунної системи. Мова йде не тільки про відомі опортуністичні інфекції, що уражають головний мозок, а й про комплексну СНІД-деменцію (КСД), спричинену самим ВІЛ, і про ураження периферичної нервової системи, зокрема генералізовану нейропатію [30].

При детальному вивченні патогенезу ураження нервової системи на тлі ВІЛ-інфекції стало відомо, що безпосередній її вплив полягає в інфікуванні й руйнуванні CD4⁺-клітин нервової системи. Тому нерідко на самому початку ВІЛ-інфекція перебігає як нейроінфекція, симптоми якої у 45 % хворих можуть бути єдиними і первинними, виступаючи в ролі дебюту, передуючи розвитку імунодефіциту в крові та активізації опортуністичних інфекцій. Виділення вірусу з ліквору можливе практично на всіх етапах захворювання, незалежно від імунного та клінічного статусу хворого [31].

До CD4⁺-вмісних клітин нервової системи належать: астроцити (транспорт іонів і нейротрансмітерів), олігодендроцити (основне джерело мієліну), мікроглія, моноцити, фібробластоподібні клітини мозку, клітини ендотелію кровеносних судин, нейрони. Крім того, гліальні клітини уражаються не тільки внаслідок інфікування, тобто проникнення ВІЛ всередину самої клітини, але й внаслідок їх мембранного лізису за допомогою gp120 білка.

Глікопротеїд gp120 відіграє ключову роль у патогенезі ВІЛ-нейрональних ушкоджень за рахунок блокування нейрорейкінів (лімфокінів, що володіють нейротро-

фічною дією). Під впливом gr120 астроцити не утримують глутамат у синапсах, що веде до посилення іонного навантаження Ca_2^+ і цитотоксичної дії. Згодом у пацієнтів виникає особлива клінічна картина з характерним відповідним неврологічним дефіцитом.

Патогенетичні фактори, які в подальшому призводять до ураження нервової системи, можуть бути систематизовані наступним чином. Первинне інфікування клітин центральної нервової системи відбувається шляхом проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр інфікованих макрофагів (варіант «троянського коня»), а також крізь щілини між ендотеліальними клітинами капілярів і в результаті інфікування мікроглії. Згодом це призводить до порушення функції нейронів, астроцитів, мікроглії, їх загибелі за рахунок токсичної дії білків вірусу, цитокінів і подальшого порушення медіаторного обміну.

Порівняльний кількісний аналіз рівня інфікування лімфоїдної тканини і мозку вказує на значніше ураження останнього. Доказовим шляхом визначили, що тільки 1/10 000 частка лімфоцитів периферичної крові хворих на СНІД інфікована вірусом, у той час як в тканині мозку ВІЛ уражає кожну соту клітину.

При вивченні патогенетичних ланок слід враховувати і ту обставину, що персистенція і реплікації ВІЛ у гліальних клітинах пов'язані з тим, що астроцити поряд з ендотелієм судин головного мозку визначають цілісність гематоенцефалічного бар'єру. Слід зазначити, що олігодендрити продукують мієлін. Таким чином, первинність демієлінізуючого аутоімунного процесу обґрунтована і призводить до подальшої атрофії мозку і деменції (тобто СНІД-деменції) [32].

Автори виділяють два фактори послідовного розвитку клінічної картини ураження нервової системи при ВІЛ-інфекції. Перший фактор – ефективність імунного захисту. У даному випадку це проявляється ступенем подолання реплікації вірусу в межах головного мозку (СНІД-деменція та ВІЛ-енцефаліт розвиваються далеко не у всіх хворих із високою віремією). Другий фактор – поява тропних до макрофагів генетичних варіантів вірусу, що передбачає добру реплікацію в них і споріднених клітинах, а також погану реплікацію в клітинах лімфоцитарного ряду.

Всупереч уявленням про те, що гематоенцефалічний бар'єр є малопроникним, ВІЛ потрапляє в головний мозок і ліквор. Відомо існування кількох гіпотез, які можуть пояснити це явище. Згідно з однією з них, саме безпосереднє ураження центральної нервової системи може здійснюватися за рахунок периневрального проникнення вірусу в гліальні клітини. Деякі автори вважа-

ють, що має місце і непрямий вплив – коли вірус з клітин імунної системи проникає в нервову систему. Можливе також проникнення вірусу в ендотеліальні клітини церебральних капілярів, що несуть на мембрані антиген CD4. В Україні проводилось дослідження, спрямоване на виявлення особливостей змін елементів ГЕБ і форм ураження головного мозку у хворих на СНІД. Проведені дослідження виявили одноманітні зміни в різних відділах головного мозку, зміни функції судинної стінки. Виявлені відмінності наростали в міру подовження терміну ВІЛ-інфекції. Автори припускають, що зміни судин ГЕБ забезпечують порушення транспортної функції судинного русла, що разом із втратою захисної функції ГЕБ створює умови для розвитку супутньої патології [33].

Отримані нами результати досліджень свідчать про наступне:

1. Клінічні ознаки ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС у вигляді помірного зниження нейрокогнітивних функцій виявляються у 22,4 % хворих на ВІЛ-інфекцію.

2. Результати психологічних тестів вказують на те, що жоден з них не може бути переконливим доказом нейрокогнітивної дисфункції. Тому для об'єктивної оцінки ймовірних нейрокогнітивних розладів доцільно використовувати комплекс нейропсихологічних тестів.

3. При поглибленні імунодефіциту встановили загальне погіршення когнітивних функцій (GDS-тест), короточасної та оперативної пам'яті, здатності до концентрації уваги, розуміння зверненої мови, сприйняття мови на слух і в письмовому вигляді, праксису (коротка шкала оцінки психічного статусу MMSE), такі особи гірше виконували тест малювання годинника і повільніше – пробу Шульте.

4. Нейропсихологічне дослідження пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і здорових осіб показало, що хворі статистично достовірно гірше виконують пробу Шульте, тест «Літеральні асоціації», тобто переважно є порушення уваги, психічного темпу, швидкості мови. Також у ВІЛ-інфікованих частіше виявляються розлади зорово-просторових функцій (за результатами тесту малювання годинника), порівняно зі здоровими особами, і порушення пам'яті. Виявлені зміни відповідають легким і помірним когнітивним порушенням нейродинамічного характеру.

5. При поглибленні імунодефіциту нейродинамічні порушення наростають в основному за рахунок уповільнення швидкості розумових процесів. При цьому послаблення уваги і зниження темпу мовної активності змінюються незначно.

6. За відсутності АРТ когнітивні порушення при ВІЛ-інфекції прогресують.

Література

1. Stevens, L. M., Lynn, C., & Glass, R. M. (2006). HIV infection: the basics. *JAMA*, 296(7), 892-892.
2. Ghanem, K. G., Erbelding, E. J., Wiener, Z., & Rompalo, A. (2006). Serological response to syphilis treatment in HIV infected and uninfected patients attending STD clinics. *Sexually Transmitted Infections*.
3. Belyakov, N. A. (2011). *The brain as a target for HIV*. St. Petersburg: Baltic Medical Education Center, 2011. [in Russian].
4. Pryanishnikova, G. A. (2016). Debut masks of HIV infection. *Modern therapy in psychiatry and neurology*, 2, 24-28 [in Russian].
5. Letendre, S. (2011). Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Topics in Antiviral Medicine*, 19 (4), 137.
6. McArthur, J. C., Steiner, J., Sacktor, N., & Nath, A. (2010). Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: mind the gap. *Annals of Neurology*, 67 (6), 699-714.
7. United Nations Organization on HIV/AIDS (UNAIDS). (2011). How to reach the goal «zero»: Faster. Smarter. Better. [Electronic resource]: *UNAIDS report on World AIDS Day*. – URL: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_ru.pdf [in Russian].
8. Gustov, A. V., Ruina, E. A., Shilov, D. V., Erokhina, M. N. (2010). Clinical variants of damage to the nervous system in HIV infection. *Clinical Medicine*, 3, 62-65 [in Russian].
9. Hoydyk, V. S., Shukhtin, V. V., Hoydyk, N. S., Hozhenko, A. I. (2013). Changes in the morbidity structure of patients with HIV infection/AIDS against the background of the spread of highly active antiretroviral therapy. *Odesa Medical Journal*, 3 (137), 31-35 [in Ukrainian].
10. Moskalyuk, V. D., Andrushchak M. O. (2016). Clinicomorphological and functional changes of kidneys in HIV-infected patients. *Infektsiyni khvoroby – Infectious Diseases*, 2 (84), 72-75 [in Ukrainian].
11. Bradbury, M. (1983). *The concept of the blood-brain barrier*. Moscow: Medicine, 1983 [in Russian].
12. Armulik, A., Abramsson, A., & Betsholtz, C. (2005). Endothelial/pericyte interactions. *Circulation research*, 97 (6), 512-523.
13. Nakagomi, T., & Matsuyama, T. (2011). Neural stem cells after brain injury: do they originate developmentally from neural tube, neural crest, or both?. *Stem Cell Studies*, 1 (1), e21-e21. – <http://www.pagepress.org/journals/index.php/scs/article/view/scs.2011.e21>.
14. Lien, C. F., Mohanta, S. K., Frontczak-Baniewicz, M., Swinny, J. D., Zablocka, B., & Górecki, D. C. (2012). Absence of glial α -dystrobrevin causes abnormalities of the blood-brain barrier and progressive brain edema. *Journal of Biological Chemistry*, 287 (49), 41374-41385.
15. Johanson, C. E., Duncan, J. A., Klinge, P. M., Brinker, T., Stopa, E. G., & Silverberg, G. D. (2008). Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: new challenges in health and disease. *Cerebrospinal fluid research*, 5 (1), 1-32.
16. Williams, D. W., Eugenin, E. A., Calderon, T. M., & Berman, J. W. (2012). Monocyte maturation, HIV susceptibility, and transmigration across the blood brain barrier are critical in HIV neuropathogenesis. *Journal of leukocyte biology*, 91 (3), 401-415.
17. Lin, H., Chen, W., Luo, L., Wu, C., Wang, Q., & Liu, Y. (2011). Cytotoxic effect of HIV-1 gp120 on primary cultured human retinal capillary endothelial cells. *Molecular Vision*, 17, 3450.
18. Fanibunda, S. E., Modi, D. N., Gokral, J. S., & Bandivdekar, A. H. (2011). HIV gp120 binds to mannose receptor on vaginal epithelial cells and induces production of matrix metalloproteinases. *PLoS one*, 6 (11), e28014.
19. Louboutin, J. P., & Strayer, D. S. (2012). Blood-brain barrier abnormalities caused by HIV-1 gp120: mechanistic and therapeutic implications. *The Scientific World Journal*, 2012.
20. Rosenberg, G. A. (2012). Neurological diseases in relation to the blood–brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32 (7), 1139-1151.
21. Verma, A. S., Singh, U. P., Dwivedi, P. D., & Singh, A. (2010). Contribution of CNS cells in NeuroAIDS. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 2(4), 300.
22. Cali, C., & Bezzi, P. (2010). CXCR4-mediated glutamate exocytosis from astrocytes. *Journal of neuroimmunology*, 224 (1-2), 13-21.
23. Brack-Werner, R. (1999). Astrocytes: HIV cellular reservoirs and important participants in neuropathogenesis. *AIDS*, 13 (1), 1-22.
24. Vijaykumar, T. S., Nath, A., & Chauhan, A. (2008). Chloroquine mediated molecular tuning of astrocytes for enhanced permissiveness to HIV infection. *Virology*, 381 (1), 1-5.
25. Permanyer, M., Ballana, E., Badia, R., Pauls, E., Clotet, B., & Esté, J. A. (2012). Trans-infection but not infection from within endosomal compartments after cell-to-cell HIV-1 transfer to CD4+ T cells. *Journal of Biological Chemistry*, 287 (38), 32017-32026.
26. Eugenin, E. A., Clements, J. E., Zink, M. C., & Berman, J. W. (2011). Human immunodeficiency virus infection of human astrocytes disrupts blood–brain barrier integrity by a gap junction-dependent mechanism. *Journal of Neuroscience*, 31(26), 9456-9465.
27. Bachis, A., Aden, S. A., Nosheny, R. L., Andrews, P. M., & Mocchi, I. (2006). Axonal transport of human immunodeficiency virus type 1 envelope protein glycoprotein 120 is found in association with neuronal apoptosis. *Journal of Neuroscience*, 26 (25), 6771-6780.
28. Rumbaugh, J. A., & Nath, A. (2006). Developments in HIV neuropathogenesis. *Current pharmaceutical design*, 12 (9), 1023-1044.
29. Lackner, P., Kuenz, B., Reindl, M., Morandell, M., Berger, T., Schmutzhard, E., & Eggers, C. (2010). Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in HIV-1 associated neurocognitive disorder: a cross-sectional cohort study. *Journal of neuroinflammation*, 7 (1), 1-8.
30. Yevtushenko, S. K., Yefimenko, O. M. (2015). Manifestations of damage to the nervous system in HIV-infected patients and follow-up strategy. *International Journal of Neurology*, 4 (74), 20-26 [in Ukrainian].
31. Sokolova, L. I. (2011). Damage to the nervous system in AIDS. *Ukrainian Neurological Journal*, 2, 19-23 [in Ukrainian].
32. Ilenko, N. V., Petrushanko, T. O., Nikolenko, D. E. (2013). Analysis of cytological indicators of the epithelium of the mucous membrane of the oral cavity of HIV-infected persons. *Problems of ecology and medicine*, 17 (1-2), 4-9 [in Ukrainian].
33. Burlachenko, V. P., Gumenyuk, N. A., Nasibullin, B. A. (2012). The role of the state of the blood-brain barrier in brain damage in HIV infection. *Actual Problems of Transport Medicine*, 3 (29), 146-150 [in Russian].

HIV CENTRAL NERVOUS SYSTEM INJURIES: PATHOGENETIC FEATURES

V.D. Moskaliuk, Yu.I. Boiko
Bukovynian State Medical University

SUMMARY. HIV-induced injuries of the nervous system is an almost inevitable companion of HIV infection. In 45 % of patients, neurological symptoms are its initial manifestations. Since HIV primarily affects people at a young and mature age, impairment of neurocognitive functions creates difficulties in obtaining an education, productive work and personal life of people with a positive HIV status.

Lesions of the peripheral nervous system of various degrees are recorded most often. Lesions of the nervous system can be observed at any stage of HIV infection: in the subclinical phase – in 20 % of patients, in the stage of an advanced clinical picture of the disease – in 40–50 %, in later stages – in 30–90 %. The onset of neurological disorders occurs in 10-15 % of cases and includes aseptic meningitis, peripheral neuropathy (neuritis of the facial nerve, Guillain-Barre syndrome), as well as cognitive impairment and psychosis.

The issue of pathogenesis of damage to the nervous system in HIV-infected people, interactions at the cellular level are complex and still insufficiently studied. Etiological factors of HIV-associated damage to the nervous system include the direct effect of the virus on it, opportunistic infections, tumors, cerebrovascular pathology, toxic effects of antiretroviral drugs.

Ways of overcoming the blood-brain barrier by HIV have not been fully studied and remain a subject of debate. Its penetration into infected cells, endocytosis of the virus by endotheliocytes, penetration through the intercellular gaps of the endothelium of brain vessels, transportation from the cerebrospinal fluid through the ependyma, along the course of the cranial nerves etc. are assumed. The penetration of the virus into the brain can be preceded by damage of the endothelium and destruction of the virus-impermeable hematoencephalic barrier (HEB) with the help of products circulating in the blood that are toxic for the endothelium. After that, HIV replication begins in the cells of the central nervous system (CNS), which leads to an even greater accumulation of toxic components of the virus and biologically active molecules as a result of local immune activation.

Damage of the central nervous system is not limited by productive infection of HIV-sensitive cells. Neurons are the main cells responsible for brain functions, but they can not be directly infected by the virus due to the lack of CD4 receptors on their surface. Thus, a violation of the functions of neurons comes to the fore as a result of a mediated mechanism: the neurotoxic effect of virus proteins (gp120, Tat) and products synthesized in the process of immune activation of cells (TNF- α , interleukins, glutamate, quinolic acid) on the neurons themselves and cells that provide the vital activity of neurons. The neurological complications of HIV infection can be caused not only by the retrovirus itself, but also by dysfunction of the immune system. We are talking not only about known opportunistic infections that affect the brain, but also about complex AIDS dementia caused by HIV itself, and about damage of the peripheral nervous system, in particular generalized neuropathy.

Key words: HIV infection; pathogenesis; central nervous system; neurocognitive functions.

Відомості про авторів:

Москалюк Василь Деонізієвич – д. мед. н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету; e-mail: vdmoskaliuk@ukr.net

ORCID: 0000-0002-4104-8153

Бойко Юлія Ігорівна – асистентка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету; e-mail: yu.boiko@bsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0001-6542-6844

Information about the authors:

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

ORCID: 0000-0002-4104-8153

Boiko Yu. I. – Professor Assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Bukovinian State Medical University; e-mail: yu.boiko@bsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0001-6542-6844

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 12.08.2022 р.