

УДК 616:98:578.828]:616.831.9-002

ГОЖЕНКО А.И.¹, ГУМЕНЮК Н.А.², БУРЛАЧЕНКО В.П.³, НАСИБУЛЛИН Б.А.⁴, ГОЙДЫК В.С.²¹ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта», г. Одесса²Одесский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом³Одесское областное патологоанатомическое бюро⁴Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии, г. Одесса

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ЭТИОЛОГИЧЕСКИМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА

Резюме. Авторы, проанализировав материалы, полученные при исследовании 166 случаев менингоэнцефалита разной этиологии у ВИЧ-инфицированных лиц, получили результаты, которые свидетельствуют, что изменения структуры гематоэнцефалического барьера и его элементов, а также биохимические сдвиги в спинномозговой жидкости у всех исследованных больных имели общий характер и одинаковую направленность. Поскольку менингоэнцефалит у обследованных был вызван различными этиологическими факторами, авторы приходят к заключению, что поражение головного мозга у них обусловлено в первую очередь изменениями гематоэнцефалического барьера, связанными с внедрением ВИЧ. Присоединение оппортунистической инфекции того или иного вида только усиливает отдельные механизмы повреждения, что проявляется клиническими особенностями менингоэнцефалита, в то время как основной патологический процесс остается в этих случаях очень сходным, так как обусловлен действием ВИЧ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, менингоэнцефалит, гематоэнцефалический барьер.

ВИЧ-инфекция — вирусное заболевание, характеризующееся длительным (от 2–3 недель до 8–18 лет) латентным периодом, полиморфной клинической картиной, прогрессирующей деструкцией иммунной системы и летальным исходом.

В настоящее время ВИЧ-инфекция приобрела в мире характер пандемии. Согласно докладу «Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу» (декабрь 2009 г.), с момента выявления ВИЧ им заразилось почти 60 млн человек и 25 млн умерло от болезней, связанных с ним.

По прогностическим оценкам UNAIDS, распространение ВИЧ-инфекции в Украине составляет более 1,63 % населения (отчет 2008 г.). С начала эпидемии до 1 января 2010 года, по оценочным данным, в Украине зарегистрировано 360 тыс. ВИЧ-инфицированных лиц в возрасте от 15 лет и старше.

Согласно данным многочисленных исследователей [1, 6, 9, 10], у 50–90 % больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа регистрируются неврологические осложнения. Особо следует подчеркнуть, что в 20 % случаев они являются первыми клиническими проявлениями заболевания ВИЧ-инфекцией.

Поражение центральной нервной системы (ЦНС), протекающее на фоне ВИЧ-инфекции в виде менингоэн-

цефалитов, — одна из ведущих причин летального исхода у больных с тяжелой иммуносупрессией.

Клинические проявления и течение энцефалитов и менингоэнцефалитов у больных с ВИЧ-инфекцией значительно отличаются от классических. В первую очередь отличается спектр возбудителей заболевания — это так называемые оппортунистические инфекции, различные микроорганизмы, вызывающие заболевание только на фоне иммунодефицита. Кроме того, клиника энцефалита наслаивается на имеющиеся у пациентов поражения ЦНС, вызванные непосредственно воздействием вируса иммунодефицита, что усугубляет прогноз заболевания [3, 7, 8].

Развитие оппортунистических инфекций в центральной нервной системе у больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа связано с прогрессированием общей иммуносупрессии, а также с непосредственным проникновением вируса или инфицированных им клеток в мозг. Этот процесс теснейшим образом связан с состоянием гематоэнцефалического барьера, поскольку основными типами клеток, которые поражаются вирусом иммунодефицита (ВИЧ) в мозге, являются макрофагоподобные клетки, происходящие из микроглии, либо проникающие резидентные макрофаги периферической крови. Также установлена способность ВИЧ поражать клетки эндотелия капилляров *in vitro* [2, 4, 5].

В то же время в имеющейся литературе мы не встретили данных об особенностях изменения структурных элементов гематоэнцефалического барьера у больных ВИЧ-инфекцией с разными формами поражения ЦНС, что обуславливает актуальность проведенных нами исследований.

Материалы и методы исследований

Материалом настоящего исследования послужили данные, полученные при обследовании 166 больных менингоэнцефалитом на фоне ВИЧ-инфекции, которые находились на лечении в стационаре Одесского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом. Из общего числа обследованных 106 человек были выписаны с улучшением и 60 умерли.

Всем больным проводили комплексное клиническое обследование, включавшее данные объективного неврологического наблюдения, компьютерную или магнитно-резонансную томографию, серологическое исследование сыворотки и иммунологические показатели крови (уровень CD₄); методом полимеразной цепной реакции исследовали спинномозговую жидкость (СМЖ) для выявления этиологического фактора менингоэнцефалита, а также проводили комплексное биохимическое исследование ликвора.

Для гистологического исследования кусочки коры и белого вещества полушарий мозга фиксировали в 4% параформе, проводили через спирты возрастающей концентрации и заливали в целлоидин. Из полученных блоков изготавливали микротомные срезы толщиной 7 мкм. Полученные срезы окрашивали тионином и гематоксилин-эозином, импрегнировали коллоидным серебром (по Бильшовскому). Гистологические препараты исследовали под световым микроскопом фирмы Zeiss (модель Prima Star). Оценивали состояние эндотелия сосудов микроциркулярного русла, который является основным элементом гематоэнцефалического барьера, а также состояние астроцитарной глии и микроглии.

Результаты и их обсуждение

Этиологические причины, вызывавшие менингоэнцефалит у обследованных больных, приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у 50 % умерших и 33 % выписанных с клиническим улучшением больных этиология менингоэнцефалита осталась неуточненной. Можно полагать, что у части этих больных развитие менингита непосредственно

связано с проникновением ВИЧ в вещество головного мозга. Среди менингоэнцефалитов уточненной этиологии наиболее частой причиной был токсоплазмоз — 29,5 % всех случаев, криптококк — 12,7 %, микобактерии туберкулеза — 12,0 %, цитомегаловирус — 6,6 %. Сравнивая процентное соотношение исходов менингитов и менингоэнцефалитов, можно отметить, что наиболее благоприятно протекает токсоплазменная инфекция.

Анализируя клиническую картину развития менингита/менингоэнцефалита у обследованных больных, мы можем отметить следующее: у большинства больных, независимо от этиологического фактора, была выявлена картина подострого энцефалита. Общими для всех форм клиническими проявлениями были лихорадка, головные боли, спутанность сознания, менингеальные знаки, очаговые неврологические нарушения. Следует заметить, что для больных с менингоэнцефалитом неуточненной этиологии вышеперечисленные симптомы были довлеющими. При остальных формах имели место некоторые отличия. Для токсоплазмозного менингоэнцефалита характерно преобладание лихорадочного состояния и очаговых неврологических проявлений; для цитомегаловирусного менингоэнцефалита — спутанность сознания в форме делирия и нарушение функции черепно-мозговых нервов; для туберкулезного — изменения психики от оглушенности до бреда или сопора; для криптококкового менингоэнцефалита — подострый характер течения менингита с умеренным обще мозговым интоксикационным синдромом.

Результаты исследования СМЖ в зависимости от этиологии менингоэнцефалита представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, эти изменения во многом были сходны: развитие менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных всегда сопровождается достаточно значительным повышением содержания белка в спинномозговой жидкости. Следует отметить, что повышение было сопоставимым при разных этиоформах менингоэнцефалита. Для туберкулезного менингоэнцефалита увеличение было наибольшим. Содержание глюкозы в спинномозговой жидкости приближено к норме у больных с токсоплазменной и цитомегаловирусной этиологией менингоэнцефалита, значительно снижено при туберкулезном и криптококковом менингоэнцефалитах. Что касается цитоза (количество клеток в 1 мл спинномозговой жидкости), то изменение этого показателя теснее,

Таблица 1. Этиология поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов

Возбудитель	Всего больных		Выписанные		Умершие	
	К-во	% от общего количества	К-во	% от общего количества	К-во	% от общего количества
<i>Toxoplasma gondii</i>	49	29,5	42	25,3	7	4,2
<i>Cryptococcus</i>	21	12,7	11	6,6	10	6,0
<i>Mycobacteria tuberculosis</i>	20	12,0	9	5,4	11	6,6
<i>Cytomegalovirus</i>	11	6,6	9	5,4	2	1,2
Не установлен	65	39,2	35	21,1	30	18,1
Всего	166	100	106	63,9	60	36,1

Таблица 2. Комплексная биохимическая характеристика СМЖ в зависимости от этиологии менингоэнцефалита (МЭ), $M \pm t$

Этиоформы МЭ Показатели	Норма	Токсоплазменный МЭ	Туберкулезный МЭ	Криптококковый МЭ	ЦМВ МЭ	МЭ неуточненной этиологии
Цвет, прозрачность	Бесцветная прозрачная	Бесцветная прозрачная	Бесцветная, иногда пленка	Бесцветная прозрачная	Бесцветная прозрачная	Бесцветная желтоватая
Белок, г/л	$0,28 \pm 0,06$	$1,15 \pm 0,50$	$2,25 \pm 1,00$	$0,75 \pm 0,25$	$1,50 \pm 0,75$	$1,2 \pm 1,0$
Реакция Панди (+)	Отрицательная	(+)-(++)	(++)-(++++)	(++)	(+)-(++)	(+++)-(++++)
Глюкоза, ммоль/л	$2,75 \pm 0,55$	$2,95 \pm 0,80$	$1,40 \pm 0,21$	$0,9 \pm 0,1$	$2,25 \pm 0,75$	$1,85 \pm 0,61$
Цитоз, кл/мл	До 5	9 ± 5	250 ± 80	165 ± 15	17 ± 1	95 ± 25
Лимфоциты, %	100	66	90	80	66	68
Нейтрофилы, %	–	34	10	20	34	32
Выявление возбудителя при микроскопии		–	100 % умерших, 20 % выписанных	100 %	–	–

чем других, связано с этиологией менингоэнцефалита. Наибольший цитоз отмечался при туберкулезном менингоэнцефалите, а наименьший — при токсоплазмозном и криптококковом менингоэнцефалитах. Для СМЖ во всех исследованных случаях независимо от этиологии менингоэнцефалита характерны нейтрофилия или лимфоцитоз спинномозговой жидкости. Особенностью туберкулезного менингоэнцефалита было самое большое содержание лимфоцитов в спинномозговой жидкости и самое низкое содержание нейтрофилов среди исследованных случаев.

В целом мы можем констатировать, что развитие менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных больных, независимо от этиологии этого страдания, сопровождается однонаправленным и близким по значениям изменением показателей спинномозговой жидкости.

Морфологические исследования состояния компонентов гематоэнцефалического барьера у больных с ВИЧ-инфекцией, погибших при явлениях менингоэнцефалита, показали, что в них имеют место выраженные изменения. В капиллярах микроциркулярного русла имеет место набухание эндотелия. Базальная мембрана утолщена, рыхлая, местами наблюдается ее зернистый распад. Вокруг капилляров скопление клеточных элементов лимфоидного вида. В базальной мембране капилляров и мелких сосудов (артериолы, вены) коллаген IV типа распределен неравномерно, участки с его умеренным количеством чередуются с участками, где определяются лишь единичные его волокна. В мелких артериях, как и в капиллярах, эндотелий набухший, местами его клетки нагромождены, цитоплазма их мутная, встречаются вакуоли. Базальная мембрана разрыхлена, местами с явлениями зернистого распада. Эластическая мембрана в них по протяженности неравномерной толщины. Периваскулярные пространства расширены, чаще пустые.

Астроциты, окружающие сосуды микроциркулярного русла, изменены. Количество их визуально мало отличается от данных контроля — 2–5 вокруг сосудов поверхностных слоев коры и 1–3 в глубоких слоях коры и белом веществе

(в норме 1–5 и 3–5 соответственно). Размеры тел астроцитов визуально несколько увеличены, хотя есть астроциты обычных размеров. Форма округлая или полигональная. В теле астроцитов вокруг ядра зернистость, размеры зерен различны. В контроле такая зернистость не определяется. Отростки многочисленны, частью гладкие, частью ветвистые. Кроме того, часто о наличии астроцитов можно судить только по наличию отростков, т.к. на месте их тел определяется только скопление гранул разных размеров. Вокруг некоторых сосудов, в отличие от контроля, астроциты не определялись. Следует отметить, что изменения в составляющих гематоэнцефалического барьера были одинаковыми у больных с давностью серологической верификации ВИЧ-инфекции 3 года и давностью верификации более 5 лет, т.е. длительность патологического процесса не влияла на характер и распространенность изменений. Вместе с тем только у больных с менингоэнцефалитом установленной этиологии определялись сосуды без астроцитарной муфты и астроциты с гранулярным распадом тела.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что развитие менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных сопровождается сходными изменениями биохимических показателей спинномозговой жидкости и компонентов гематоэнцефалического барьера. Особенности клинических проявлений, в свою очередь, коррелировали с характером этиофактора. Можно полагать, что фоновые изменения в головном мозге обусловлены прежде всего проникновением ВИЧ, а это возможно потому, что существенно повреждается гематоэнцефалический барьер. Присоединение оппортунистической инфекции и связанные с этим клинические проявления заболевания, по-видимому, усиливают отдельные уже проявившиеся механизмы повреждения, так как в целом изменения головного мозга при менингоэнцефалите с неустановленной этиологией сопровождаются такими же по выраженности и характеру изменениями мозга, как и при менингоэнцефалитах установленной этиологии.

Список литературы

1. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 35. — К.: МОЗ України, Укр. центр профілактики і боротьби зі СНІДом, 2011. — 62 с.
2. Евтушенко С.К. и соавт. Диагностика и лечение поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных лиц при первичном и вторичном нейро-СПИДе. Методические рекомендации, утв. МЗ Украины, 2001. — 42 с.
3. Евтушенко С.К. и соавт. НейроСПИД как одна из актуальных проблем современной практической неврологии // Международный неврологический журнал. — 2006. — № 5(9). — С. 147-157.
4. Гойдык В.С. Токсоплазменный энцефалит у ВИЧ-инфицированных пациентов в неврологической практике / В.С. Гойдык, Н.А. Гуменюк, А.И. Гоженко // Украинский неврологический журнал. — 2011. — № 2. — С. 71-75.

5. Леви Д.Э. ВИЧ и патогенез СПИДа: Монография / Д.Э. Леви; перевод 3-го издания с англ. Е. А. Монастырской. — М: Научный мир, 2010. — 736 с.
6. Маски ВИЧ-инфекции в клинике внутренних болезней / И.П. Кайдашев, Н.Д. Герасименко, В.В. Горбатенко [и др.] // Украинский терапевтический журнал. — 2007. — № 2. — С. 57-65.
7. Сотниченко С.А. Анализ летальных исходов при ВИЧ-инфекции / С.А. Сотниченко // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 4. — С. 31-34.
8. Тимченко В.Н. Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции / В.Н. Тимченко // Детские инфекции. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 32-35.
9. Яковлев Н.А. НейроСПИД: Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции, СПИДе / Н.А. Яковлев, Н.М. Жулев, Т.А. Слюсарь. — М.: МИА, 2005. — 278 с.

Получено 09.04.12 □

Гоженко А.І.¹, Гуменюк Н.А.², Бурлаченко В.П.³,
Насибуллін Б.А.⁴, Гойдик В.С.²

¹ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту», м. Одеса

²Одеський обласний центр із профілактики і боротьби зі СНІДом

³Одеське обласне патологоанатомічне бюро

⁴Український НДІ медичної реабілітації і курортології, м. Одеса

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІНИ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРА ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ ІЗ РІЗНИМИ ЕТІОЛОГІЧНИМИ ЗБУДНИКАМИ МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТУ

Резюме. Автори, проаналізувавши матеріали, отримані при дослідженні 166 випадків менінгоенцефаліту різної етіології у ВІЛ-інфікованих осіб, отримали результати, які свідчать, що зміни структури гематоенцефалічного бар'єра і його елементів, а також біохімічні зрушення в спинномозковій рідині в усіх хворих, які досліджувалися, мали загальний характер і однакову спрямованість. Оскільки менінгоенцефаліт в обстежених був викликаний різними етіологічними чинниками, автори дійшли висновку, що ураження головного мозку в них обумовлене в першу чергу змінами гематоенцефалічного бар'єра, пов'язаними з укоріненням ВІЛ. Приєднання опортуністичної інфекції того або іншого виду лише підсилює окремі механізми пошкодження, що проявляється клінічними особливостями менінгоенцефаліту, тоді як основний патологічний процес залишається в цих випадках дуже схожим, оскільки обумовлений дією ВІЛ.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, менінгоенцефаліт, гематоенцефалічний бар'єр.

Gozhenko A.I.¹, Gumenyuk N.A.², Burlachenko V.P.³,
Nasibullin B.A.⁴, Goydyk V.S.²

¹GE «Ukrainian R&D Institute of Transport Medicine», Odessa

²Odessa Regional Center on Prevention and Fight against AIDS

³Odessa Regional Pathologicoanatomic Bureau

⁴Ukrainian R&D Institute of Medical Rehabilitation and Balneology, Ukraine

FEATURES OF BLOOD-BRAIN BARRIER CHANGES IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH VARIOUS ETIOLOGICAL AGENTS OF MENINGOENCEPHALITIS

Summary. While analyzing data of examination of 166 cases of meningoencephalitis of various etiology, the authors obtained results, that testify to changes of blood-brain barrier and its elements, and biochemical shifts in cerebrospinal fluid in all examined patients were of general character and the same direction. Since meningoencephalitis in examined patients was caused by different etiological factors the authors arrived at a conclusion that brain injury in them was associated with blood-brain barrier changes caused by HIV. Addition of opportunistic infection of someone or other type enhanced particular mechanisms of injury, that's evident with clinical features of meningoencephalitis, as well as main pathological process remains very similar in these cases, because it's associated with HIV action.

Key words: HIV-infection, meningoencephalitis, blood-brain barrier.