

Когнитивные нарушения у лиц, перенесших ВИЧ-ассоциированные менингоэнцефалиты

Е.Л. Товажнянская, Е.Т. Соловьева, О.И. Каук, Н.А. Некрасова, Е.В. Марковская, А.П. Самойлова
Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. У статті наведено результати обстеження 86 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які перенесли енцефаліти різної етіології з неоднорідним впливом ко-інфекції на когнітивну сферу. Найбільш виражені когнітивні зміни виявлялися в групі осіб, які перенесли туберкульозний менингоенцефаліт. Менш вираженими були когнітивні розлади у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які перенесли менингоенцефаліт цитомегаловірусної етіології. При цьому в усіх хворих із помірною деменцією спостерігалися високі титри антитіл до цитомегаловірусу. Отже, раннє виявлення й адекватна терапія когнітивної дисфункції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які перенесли менингоенцефаліти різної етіології, дозволять уповільнити або запобігти розвитку когнітивних порушень, поліпшити якість життя хворих і зменшити соціальний тягар синдрому набутого імунodefіциту.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, туберкульоз, токсоплазмоз, цитомегаловірусна інфекція, когнітивні порушення.

Нарушения когнитивных функций у ВИЧ-инфицированных лиц — актуальная клиническая проблема, требующая тщательного анализа причин их развития и учета патогенетических аспектов поражения нервной системы при синдроме приобретенного иммунодефицита [1, 10, 14, 17, 21, 23, 30]. Связь многообразных проявлений когнитивной дисфункции с вирусемией и возможность терапевтического воздействия в условиях прогрессирования когнитивного дефекта является предметом детального изучения на протяжении последних лет [8, 11, 20, 25, 27]. Когнитивный дефицит не только сужает возможности достаточной социальной адаптации для ВИЧ-инфицированных лиц на ранних стадиях болезни, но по мере ее прогрессирования вносит весомый вклад в инвалидизацию пациента, дополняя двигательные и поведенческие расстройства [2-4, 32].

Оценивая характер и степень влияния различных факторов на когнитивную сферу пациентов, необходимо учитывать как коморбидные инфекционные и неинфекционные

заболевания, так и адекватность, своевременность и эффективность назначения антиретровирусной терапии [5, 22-24, 29, 31, 33, 36]. Необходимо отметить, что комплексный анализ причин развития когнитивных расстройств указывает на значимую роль оппортунистических инфекций — бактериальных, вирусных, грибковых, протозойных в патогенезе их формирования [7, 35].

Цель исследования — изучение клинической структуры и выраженности когнитивных расстройств после перенесенных воспалительных заболеваний головного мозга различной этиологии с учетом частоты и вариабельности проявлений нейрокогнитивных нарушений и широкого распространения бактериальных и протозойных поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных лиц [32, 34-36].

Материалы и методы

Нами было обследовано 86 ВИЧ-инфицированных пациентов (49 мужчин и 37 женщин), перенесших менингоэнцефалиты цитомегаловирусной (n=29), туберкулезной (n=38) и токсоплазменной этиологии (n=25). Сред-

© Е.Л. Товажнянская, Е.Т. Соловьева, О.И. Каук, Н.А. Некрасова, Е.В. Марковская, А.П. Самойлова

ний возраст больных составил $37,2 \pm 2$ года. Все пациенты получали высокоактивную антиретровирусную терапию. Для оценки когнитивных функций использовалась шкала MMSE, для оценки тяжести состояния — шкала ВИЧ-деменции (HIV dementia scale) [26].

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что наиболее выраженные нарушения в когнитивной сфере наблюдались у лиц с перенесенным туберкулезным менингоэнцефалитом. В данной группе когнитивные расстройства были выявлены у всех обследованных больных, из них только у 2,8% пациентов отмечались легкие когнитивные нарушения (26-27 баллов по шкале MMSE), у 42% выявлялись умеренные когнитивные расстройства (24-25 баллов), у 30,8% больных — деменция легкой степени выраженности (20-23 балла), у 19,6% больных — деменция умеренной степени выраженности (11-19 баллов), у 2 (5,7%) больных — тяжелая деменция (0-10 баллов). Наиболее выраженными и чаще встречаемыми (у 80% больных) изменениями были нарушения внимания, фиксации и абстрактного мышления. По шкале ВИЧ-деменции у 40,8% пациентов данной группы состояние соответствовало стадии 2,0 (умеренная деменция), у 50,4% больных — стадии 1,0 (слабо выраженная деменция), у 8,8% пациентов — субклинической стадии.

У лиц, перенесших токсоплазменный энцефалит, легкие когнитивные нарушения (26-27 баллов по шкале MMSE) были выявлены у 53,3% обследованных, у 12,3% больных наблюдались умеренные когнитивные нарушения (24-25 баллов), у 32,8% — деменция легкой степени выраженности (20-23 балла), у 4,1% больных — деменция умеренной степени выраженности (11-19 баллов). При этом наиболее частыми нарушениями были нарушения памяти на текущие события — в 41% случаев, фиксации — у 28,7% больных, нарушения трехступенчатого праксиса — в 16,4% случаев. Согласно шкале ВИЧ-деменции у 20,5% больных данной группы состояние соответствовало субклинической стадии, в 45,1% случаев — слабо выраженной стадии (1,0), у 34,4% больных — стадии 2,0 (умеренная деменция).

Менее выраженными в сравнении с показателями у больных в других группах были

когнитивные расстройства у ВИЧ-инфицированных пациентов, перенесших менингоэнцефалит цитомегаловирусной этиологии. В данной группе преобладали легкие и умеренные когнитивные нарушения — в 37,4 и 44,2% случаев соответственно. Деменция легкой степени выраженности (20-23 балла) наблюдалась у 13,6% обследованных, умеренной степени выраженности (11-19 баллов) — лишь у 3,4% больных. При этом у всех больных с умеренной деменцией наблюдались высокие титры антител к цитомегаловирусу. В этой группе на первый план выступали нарушения фиксации, внимания и сложности воспроизведения новой информации. Оценка по шкале ВИЧ-деменции указывала на преобладание больных в субклинической и слабовыраженной стадии (51,8 и 40,1% соответственно). Умеренная стадия ВИЧ-деменции имела место лишь у 6,8%.

Оценивая полученные результаты, можно сделать вывод о неоднородном влиянии ко-инфекции на когнитивную сферу ВИЧ-инфицированных лиц. Учитывая тот факт, что наиболее выраженные когнитивные изменения выявлялись в группе лиц, перенесших туберкулезный менингоэнцефалит, что обусловлено, вероятно, комплексным воздействием микроваскулярных и цитотоксических факторов, полезным может оказаться исследование когнитивной сферы данной категории больных и взвешенный подход к терапии с учетом возможного нейрокогнитивного ухудшения.

В случае наличия персистирующей цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц необходимо проводить мониторинг титров антител (IgM, IgG) не только для контроля и предупреждения возможной реактивации и диссеминации, но и для исключения потенциальной угрозы прогрессирования когнитивных нарушений и формирования деменции.

Кроме того, учитывая то, что церебральный токсоплазмоз потенцирует индуцированные ВИЧ-иммунотоксические реакции, раннее выявление и адекватная терапия когнитивной дисфункции при таких инфекционных сочетаниях (ВИЧ-инфекция и токсоплазмоз) позволят замедлить или предотвратить развитие энцефалопатии смешанного генеза, что благоприятно отразится на качестве жизни больных и уменьшит социальное бремя синдрома приобретенного иммунодефицита.

В настоящее время одним из перспективных направлений лечения и профилактики когнитивных нарушений различного генеза является применение нейропротекторов мультимодального действия [18-20, 24-27]. Таким препаратом полифакторного нейропротекторного и метаболического действия является препарат Актовегин (Takeda Pharmaceuticals) — депротеинизированный ультрафильтрат крови телят, включающий более 200 биологических субстанций. Многочисленные исследования показали, что Актовегин имеет сложный механизм действия, включающий повышение утилизации глюкозы и нормализацию окислительного метаболизма [16], стабилизацию внутриклеточного энергетического потенциала, предотвращение амилоид-индуцированного апоптоза [9], модуляцию активности ядерного фактора каппа В (NF-κB) [18], ингибирование ядерного фермента полимеразы (PARP).

В то же время на сегодня отсутствуют данные относительно эффективности и безопасности Актовегина у ВИЧ-инфицированных пациентов с когнитивными нарушениями, полученные в результате проведения масштабных продолжительных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Однако на современном этапе уже накоплен определенный экспериментальный и клинический опыт эффективности Актовегина у пациентов с цереброваскулярными когнитивными нарушениями и деменцией смешанного генеза [12, 13, 15]. В исследовании S. Kanowski и соавт. было продемонстрировано, что лечение Актовегином больных со смешанной деменцией легкой и средней степени тяжести в течение 4 недель способствовало статистически более выраженному улучшению когнитивных показателей (снижение среднего общего балла по шкале Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale (SCAG) в группе Актовегина с 56,3 до 36,3 балла; в группе плацебо — с 61,2 до 52,0 балла; $p < 0,01$) и улучшению по шкале общего клинического впечатления Clinical Global Impression Scale (состояние как «отчетливое улучшение» и «улучшение» было оценено 70% пациентов в группе Актовегина и только 30% пациентов в группе плацебо; $p < 0,025$) [15].

Исследования W. Herrmann и соавт. показали, что включение в терапевтические схемы Актовегина у 120 пациентов в возрасте 50-85 лет с симптомами легкой и умеренно

выраженной деменции альцгеймеровского типа либо мультиинфарктной деменции способствовало более выраженному улучшению показателей краткого теста оценки уровня когнитивного функционирования (Syndrome Kurztest — SKT) (снижение общего количества баллов с 14,4 до 11,6 через 4 недели в группе Актовегина, в группе плацебо — с 14,8 до 14,4 балла; $p = 0,01$) и достоверному улучшению субъективной оценки самочувствия по шкале общего клинического впечатления CGI («улучшение» или «значительное улучшение» наблюдалась у 32% пациентов в группе Актовегина и у 4% — группы плацебо, $p = 0,01$) [12].

Систематический обзор рандомизированных клинических исследований эффективности Актовегина при деменции и анализ результатов исследований с использованием показателя NNT, проведенный экспертом по вопросам доказательной медицины J. Donoghue (Liverpool John Moores University, UK), подтвердили эффективность Актовегина при легкой и умеренной деменции [6].

Выводы

Таким образом, обобщая имеющиеся экспериментальные и клинические данные, можно предположить возможную эффективность и безопасность применения Актовегина у ВИЧ-инфицированных пациентов, перенесших ко-инфекцию, для нивелирования и профилактики прогрессирования когнитивной дисфункции различной степени выраженности.

Список использованной литературы

1. Antinori A., Arendt G., Becker J.T. et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders // *Neurology*. — 2007. — Vol. 69. — P. 1789-99.
2. Asch S.M., Kilbourne A.M., Gifford A.L. et al. Underdiagnosis of depression in HIV: who are we missing? // *J. Gen. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 18. — P. 450-60.
3. Bing E.G., Burnam M.A., Longshore D. et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2001. — Vol. 58. — P. 721-28.
4. Cohen M., Hoffman R.G., Cromwell C. et al. The prevalence of distress in persons with human immunodeficiency virus infection // *Psychosomatics*. — 2002. — Vol. 43. — P. 10-15.
5. Cherner M., Letendre S., Heaton R.K. Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine // *Neurology*. — 2005. — Vol. 64 (8). — P. 1343-1347.
6. Donoghue J. Актовегин в лечении деменции: систематизированный обзор исследований и анализ их результатов с использованием показателя NNT // *Клин. фармакол. тер.* — 2013. — № 22 (4). — С. 70-75.

7. Ellis R.J., Deutsch R., Heaton R.K. et al. Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group // *Arch. Neurol.* — 1997. — Vol. 54. — P. 416-24.
8. Ellis R., Langford D. and Masliah E. HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2007. — Vol. 8 (1). — P. 33-44.
9. Elmlinger M.F., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro // *Neuromolecular. Med.* — 2011. — Vol. 13. — P. 266-274.
10. Gonzalez-Scarano F., Martin-Garcia J. The neuropathogenesis of AIDS // *Nat. Rev. Immunol.* — 2005. — Vol. 5 (1). — P. 69-81.
11. Ickovics J.R., Hamburger M.E., Vlahov D. et al. Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285. — P. 1466-74.
12. Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multiinfarct dementia // *Z. Geriatrie.* — 1992. — Vol. 5. — P. 46-55.
13. Hoyer S., Betz K. Elimination of the delayed postischemic energy deficit in cerebral cortex and hippocampus of aged rats with a dried, deproteinized blood extract (Actovegin) // *Arch. Gerontol. Geriatr.* — 1989. — Vol. 9. — P. 181-192.
14. Hult B., Chana G., Masliah E. et al. Neurobiology of HIV // *Int. Rev. Psychiatry.* — 2008. — 20 (1). — P. 3-13.
15. Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E. et al. Confirmed clinical efficacy of actovegin in elderly patients with organic brain syndrome // *Pharmacopsychiatry Jul.* — 1995. — Vol. 28 (4). — P. 125-133.
16. Kuninaka T., Senga Y., Senga H. et al. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract // *J. Cell Physiol.* — 1991. — Vol. 146. — P. 148-155.
17. Letendre S et al. Validation of the CNS Penetration — Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system // *Arch. Neurol.* — 2008. — Vol. 65. — P. 65-70.
18. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H. et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // *J. Neurol. Sci.* — 2012. — Vol. 322. — P. 222-227.
19. McVeigh C., Passmore P. Vascular dementia: Prevention and treatment // *Clin. Interv. Aging.* — 2006. — Vol. 1. — P. 229-235.
20. Munoz-Moreno J.A., Fumaz C.R., Ferrer M.J. et al. Nadir CD4 cell count predicts neurocognitive impairment in HIV-infected patients // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* — 2008. — Vol. 24 (10). — P. 1301-07.
21. Shuichi O., Kang Y., Brechtel C.W., Siviglia E., Russo R., Clemente A., Harrop A., McKercher S., Kaul M., Lipton S.A. HIV/gp120 decreases adult neural progenitor cell proliferation via checkpoint kinase-mediated cell-cycle withdrawal and G1 arrest // *Cell. Stem. Cell.* — 2007. — Vol. 1 (2). — P. 230-6.
22. Palella F.J. Jr., Cole S.R., Chmiel J.S. et al. Anthropometrics and examiner-reported body habitus abnormalities in the multicenter AIDS cohort study // *Clin. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 38. — P. 903-07.
23. Pence B.W., Miller W.C., Whetten K. et al. Prevalence of DSM-IV-defined mood, anxiety, and substance use disorders in an HIV clinic in the Southeastern United States // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* — 2006. — Vol. 42. — P. 298-306.
24. Pence B.W. The impact of mental health and traumatic life experiences on antiretroviral treatment outcomes for people living with HIV/AIDS // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2009. — Vol. 63. — P. 636-40.
25. Rosenberg S.D., Trumbetta S.L., Mueser K.T. et al. Determinants of risk behavior for human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome in people with severe mental illness // *Compr. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 42. — P. 263-71.
26. Sacktor N. et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia // *AIDS.* — 2005. — Vol. 19. — P. 1367-74.
27. Santos C.P., Felipe Y.X., Braga P.E. et al. Selfperception of body changes in persons living with HIV/AIDS: prevalence and associated factors // *AIDS.* — 2005. — Vol. 19 (Suppl. 4). — P. 14-21.
28. Shamalov N.A., Stakhovskaia L.V., Shetova I.M. et al. Efficacy and safety of the combined therapy with citicholine and actovegin in the acute period of ischemic stroke // *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova.* — 2010. — Vol. 110 (9 Pt 2). — P. 13-17.
29. Simioni S., Cavassini M., Annoni J.M. et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia // *AIDS.* — 2010. — Vol. 24 (9). — P. 1243-50.
30. Thomas S., Mayer L., Sperber K. Mitochondria influence Fas expression in gp120-induced apoptosis of neuronal cells // *The International journal of neuroscience.* — 2009. — Vol. 119 (2). — P. 157-65.
31. Tozzi V. et al. Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders // *JAIDS.* — 2009. — Vol. 52. — P. 56-63.
32. Valcour V., Shikuma C., Shiramizu B. et al. Higher frequency of dementia in older HIV+ individuals. The Hawaii Aging with HIV Cohort // *Neurology.* — 2004. — Vol. 63 (5). — P. 822-27.
33. Valcour V.G., Sacktor N.C., Paul R.H. Insulin resistance is associated with cognition among HIV-1-infected patients. The Hawaii Aging With HIV cohort // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* — 2006. — Vol. 43 (4). — P. 405-10.
34. Woods S.P., More D.J., Weber E., Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders // *Neuropsychol. Rev.* — 2009. — Vol. 19. — P. 152-168.
35. Zell S.C. Clinical vignette in antiretroviral therapy: jaundice // *J. Int. Assoc. Physicians. AIDS Care.* — 2003. — Vol. 2. — P. 133-39.
36. Zipursky A.R., Gogolishvili D., Rueda S., Brunetta J., Carvalho A., McCombe J.A., Gill M.J., Rachlis A., Rosenes R., Arbess G., Marcotte T., Rourke S.B. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature // *AIDS.* — 2013. — Vol. 27. — P. 2385-2401.

Надійшла до редакції 18.12.2015 р.

COGNITIVE DISORDERS IN PERSONS WITH HIV-ASSOCIATED MENINGOENCEPHALITIS

O. Tovazhnyanska, Ye. Soloviova, O. Kauk, N. Nekrasova, O. Markovska, H. Samoylova

Summary

Based on a survey of 86 HIV-positive patients undergoing meningoencephalitis different etiology, it has been revealed the influence of inhomogeneous co-infection on the cognitive sphere. The most pronounced cognitive change identified in a group of survivors of tubercular meningoencephalitis. Were less pronounced cognitive disorders in HIV-infected patients undergoing meningoencephalitis Cytomegalovirus etiology. All patients with moderate dementia had high titres of antibodies to Cytomegalovirus. Therefore, early detection and adequate therapy cognitive dysfunction in HIV-infected patients undergoing meningoencephalitis different etiology, will slow or prevent the onset of cognitive impairment, improve the quality of life of patients and reduce the social burden of acquired immune deficiency syndrome.

Keywords: HIV, tuberculosis, toxoplasmosis, Cytomegalovirus infection, cognitive impairment.