

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.83-02:616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064

ХРОНИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИРАДИКУЛОНЕВРОПАТИЯ И УМЕРЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНОГО, СТРАДАВШЕГО ГЕРОИНОВОЙ НАРКОМАНИЕЙ, ИНФИЦИРОВАННОГО ВИЧ И ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С*Чечет Е.А., Исайкин А.И., Савушкина И.Ю., Черненко О.А., Яхно Н.Н.*

Клиника нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

*Описан клинический случай хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии и синдрома умеренных когнитивных нарушений у больного с ВИЧ-инфекцией, вирусным гепатитом С и героиновой наркоманией. Обсуждаются вопросы клинической картины, патогенеза, дифференциального диагноза.***Ключевые слова:** хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия; ВИЧ-инфекция; вирусный гепатит С; ВИЧ-ассоциированная хроническая воспалительная полирадикулоневропатия; умеренные когнитивные нарушения; героиновая наркомания.**CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYRADICULONEUROPATHY AND MILD COGNITIVE IMPAIRMENT IN A PATIENT WITH HIV INFECTION, CHRONIC HEPATITIS C AND HEROIN ABUSE IN ANAMNESIS***Chechet E.A., Isaykin A.I., Savushkina I.Yu., Chernenko O.A., Yakhno N.N.*

of I.M. Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of health of Russia, Scientific and research neurological department of scientific and research center, The neurological department, Clinic of nervous diseases of I.M. Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of health of Russia, Moscow

*The article presents a case report of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and mild cognitive impairment diagnosed in a patient with HIV infection, chronic hepatitis C and heroin /opioid abuse in anamnesis. The aspects of clinical manifestation, symptoms, pathogenesis and differential diagnosis are discussed.***Key words:** chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, HIV infection, viral hepatitis C, HIV associated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, mild cognitive impairment, opioid /heroin abuse.

ВИЧ-инфекция – медленно прогрессирующее инфекционное заболевание, возникающее вследствие инфицирования вирусом иммунодефицита человека, в результате чего организм становится высоко восприимчивым к оппортунистическим инфекциям и опухолям, которые в конечном итоге приводят к гибели больного. Вирус иммунодефицита человека относится к семейству РНК-содержащих ретровирусов, группе лентивирусов, то есть вирусов, вызывающих заболевание с медленным, но неуклонным прогрессированием [1].

ВИЧ генетически и антигенно неоднороден. На

сегодняшний день известны 4 типа вируса: ВИЧ-1, ВИЧ-2, ВИЧ-3, ВИЧ-4. ВИЧ-1 является наиболее распространенной формой. Глобальная эпидемия ВИЧ-инфекции главным образом обусловлена распространением ВИЧ-1. ВИЧ-2 менее вирулентен и распространен в западных районах Африки [2]. ВИЧ-3 и ВИЧ-4 – редкие разновидности вируса и не играют заметной роли в распространении эпидемии [3]. В подавляющем большинстве случаев, если не оговорено иначе, под ВИЧ подразумевается ВИЧ-1.

Потребители инъекционных наркотиков составляют 5–10% людей, живущих с ВИЧ [4, 5]. При этом в некоторых странах на потребителей инъекционных наркотиков приходится более 40% новых случаев ВИЧ-инфицирования [6].

Неврологические проявления и осложнения ВИЧ-инфекции включают различные формы поражения центральной и периферической нервной системы. Нарушения, связанные с прямым (первичным) поражением нервной системы при ВИЧ-инфекции, представлены ВИЧ-ассоциированным когнитивно-двигательным комплексом и комплексом «СПИД-деменция», который в 3,3% случаев может являться первым симптомом. Также выделяют ВИЧ-ассоциированную миелопатию, при которой

Сведения об авторах:

Чечет Елена Александровна – клин. ординатор каф. нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: chechetlana@gmail.com;

Исайкин Алексей Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

Савушкина Ирина Юрьевна – старший лаборант каф. нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

Черненко Олег Анатольевич – канд. мед. наук, почетный член совета Московского профессионального объединения мануальных терапевтов, чл.-кор. РАМН;

Яхно Николай Николаевич – д-р мед. наук, академик РАН, рук. научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ, проф. каф. нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

преобладают двигательные расстройства, прогрессирующую ВИЧ-ассоциированную энцефалопатию детей и острый асептический менингит. Практически у всех ВИЧ-инфицированных в той или иной степени можно выявить симптомы острого асептического менингита, который возникает сразу после инфицирования и патогенетически связан с аутоиммунными реакциями при первичном ответе на антигены вируса. Вторичное поражение ЦНС, обусловленное развитием оппортунистических инфекций при ВИЧ-инфекции, включает прогрессирующую мультифокальную энцефалопатию, церебральный токсоплазмоз, криптококковые менингиты, энцефалиты, вызванные цитомегаловирусом и вирусами рода *Herpesvirus*, туберкулез с поражением мозга, первичную лимфому ЦНС [7].

Периферические невропатии являются наиболее распространенными неврологическими расстройствами у ВИЧ-инфицированных лиц [8]. До внедрения в клиническую практику антиретровирусной терапии невропатии классифицировали в зависимости от количества CD4-лимфоцитов, уровень которых по мере развития инфекции непрерывно снижается, и ВИЧ-вирусной нагрузки. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции, когда уровень CD4-лимфоцитов высок (> 500 мкл⁻¹), преобладают воспалительные демиелинизирующие невропатии, в то время как на поздних стадиях – полиневропатии, ассоциированные с оппортунистическими инфекциями. В связи с внедрением антиретровирусной терапии данная закономерность потеряла свою актуальность. В настоящее время ВИЧ-ассоциированные периферические невропатии лучше классифицировать в соответствии с их клиническими проявлениями такими как: дистальная симметричная полиневропатия, острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (ОВДП) и хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (ХВДП), мононевропатии, множественные мононевропатии, поражение черепных нервов, автономная невропатия, пояснично-крестцовая миелополирадикулоневропатия [8, 9].

В литературе нет точных эпидемиологических данных о заболеваемости и распространенности ВИЧ-ассоциированных ХВДП. Заболевание может развиваться на всех стадиях ВИЧ-инфекции. Клинические проявления аналогичны ХВДП у ВИЧ-негативных больных. Исключением является то, что изменения в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) не являются патогномичными, особенно у пациентов с высоким количеством CD4-Т-лимфоцитов. ЦСЖ пациентов с ВИЧ-инфекцией может иметь умеренный лимфоцитарный плеоцитоз и повышение содержания белка, что отличается от изменений, наблюдаемых в ЦСЖ у ВИЧ-негативных пациентов (повышение уровня белка без плеоцитоза) [10].

Инфицирование вирусом гепатита С (ВГС) нередко встречается при наркомании. Распространенность этой инфекции в мире составляет 2,2—2,5%, около одной трети ВИЧ-инфицированных пациентов в Европе и США инфицированы ВГС [11].

Приводим собственное наблюдение.

Пациент Д., 49 лет, поступил в клинику с жалобами на слабость в ногах при подъеме по лестнице, вставании с корточек, со стула, слабость в кистях в виде затруднения при выполнении мелких движений пальцами рук, чувство онемения и покалывания в пальцах обеих рук, ощущения «подложенности» под стопами, а также на общую слабость, снижение аппетита.

История заболевания. Полтора года назад перенес опоясывающий лишай. Амбулаторно проводилось лечение ацикловиром с положительным эффектом. Через год появилось чувство онемения во всех пальцах рук, «плохое ощущение пола», затем присоединилась слабость в кистях, в ногах, невозможность быстрой ходьбы, снижение аппетита, общая слабость. За последний год похудел на 10 кг. По словам больного, мышечная слабость неуклонно прогрессирует.

История жизни. Пациент рос и развивался в соответствии с возрастом. После 9-го класса поступил в техническое училище. В дальнейшем работал водителем. Вредные привычки: курение по пачке сигарет в день более 30 лет. В течение приблизительно 7 лет употреблял наркотические препараты (героин). По словам больного, 13 лет назад в связи с выявлением ВИЧ-инфекции употребление наркотических препаратов прекратил.

Соматический статус. Больной астенического телосложения. Пониженного питания – рост 181 см, масса тела 72 кг. При осмотре кожных покровов выявляются очаги депигментации на месте бывших герпетических высыпаний в зоне дерматомов C_{VII}-Th₁ справа. Периферические лимфоузлы не увеличены. Гемодинамические показатели стабильные: АД 125/70 мм рт.ст., пульс 65–70 в 1 мин. Тоны сердца ритмичные, средней звучности. Дыхание в легких проводится во все отделы, жесткое, патологических дыхательных шумов нет. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1–1,5 см. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус. Сознание ясное, менингеальных симптомов нет. При исследовании черепных нервов выявляется установочный горизонтальный нистагм при крайних отведениях глазных яблок, легкая девиация языка влево без атрофии и фасцикуляций. Сила мышц в проксимальных отделах рук достаточная, в дистальных – слабость межкостных мышц кистей – 4 балла. Слабость проксимальной группы мышц бедер 4 балла, при тыльном сгибании стоп до 3 баллов, при подошвенном разгибании до 4 баллов. Невозможность вставания с корточек без опоры на руки, ходьбы на носках и пятках. Мышечный тонус в руках и ногах снижен. Глубокие рефлексы в руках симметричны, ослаблены, в ногах отсутствуют. Патологических рефлексов нет. Тактильная и болевая гипестезия на участках депигментации в зоне дерматомов C_{VII}-Th₁. В нижней трети голени и стоп дизестезия в виде неприятного ощущения при воздействии неболевым стимулом, восприятия оди-

ночных раздражений как множественных. Вибрационная чувствительность в руках 7–8 баллов, ногах – 5 баллов (с уровня дистальной фаланги большого пальца стопы). Суставно-мышечная чувствительность в пальцах ног также снижена. Гипергидроз кожи стоп. Пальценосовую, пальцемолоточковую, пяточно-коленную пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга неустойчивость при закрытии глаз. Ходьба с переразгибанием в коленных суставах. Тандемная ходьба с открытыми глазами удовлетворительная, с закрытыми – выраженная атаксия. Тазовые функции не нарушены.

Нейropsychологический статус. Пациент в ясном сознании, контактен, в месте, времени и в собственной личности ориентирован правильно. Обращают на себя внимание поведенческие особенности: снижение критики к своему состоянию, эйфоричность, импульсивность (при обратном счете пациент совершает 2 ошибки в 5 операциях, сохраняя при этом возможность перехода через десятки). В сфере памяти выявляются модально-неспецифические нарушения в виде недостаточности воспроизведения усвоенной информации, регистрируемые как при непосредственном, так и при отсроченном воспроизведении. Повышена чувствительность следов памяти к интерференции. Введение стратегии запоминания и семантические подсказки улучшают воспроизведение. Праксис: динамическая диспраксия с нарушением порядка элементов и сокращением их числа в серии движений в пробе «кулак–ребро ладони–ладонь» при самостоятельном воспроизведении; речевое опосредование малоэффективно. Гнозис не нарушен. Речь: обращенную речь полностью понимает, самостоятельная речь развернутая, грамматически правильная, беглость речи снижена (недостаточное число литеральных ассоциаций), номинативная функция речи сохранена. Мышление: способность к абстрагированию снижена. Способность к концентрации и удержанию внимания, динамичность психических процессов снижены (значительно повышено время выполнения части В теста соединения букв и цифр (Trail Making Test) при нормальном выполнении части А этого же теста). Краткая шкала оценки психического статуса 26 баллов. Батарея тестов на лобную дисфункцию 14 баллов. Заключение: синдром умеренных когнитивных расстройств (УКР) дизрегуляторного и нейродинамического характера.

Электронейромиографическое исследование обнаружилось поражение двигательных волокон нервов рук по типу миелопатии, демиелинизацию и вторичную аксонопатию двигательных волокон нервов ног, грубое поражение чувствительных волокон конечностей с вовлечением передних корешков.

Лабораторные и инструментальные исследования. Клинический анализ крови и мочи без отклонений от нормы. В биохимическом анализе крови диспротеинемия (общий белок 87,8 г/л, альбумин 44 г/л, альбумин 50,7 %, альфа-1 – 3,3%, альфа-2 – 7,7%, бета-1 – 8,4%, гамма – 29,9%), остальные показатели – глюкоза, креатинин, азот мочевины, мочева кислота, общий билирубин, прямой билирубин, натрий,

калий, хлор, кальций, магний, фосфор, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, КФК – в пределах нормы. Иммунологические исследования выявили ВИЧ-инфекцию и гепатит С (ИФА ВИЧ1,2 антиген/антитела (+), иммуноблот (+), HCV Ab (+)).

В ЦСЖ обнаружено повышение уровня белка до 0,65 мкг/дл, цитоз – 12 клеток в 1 мм³: лимфоциты – 20, нейтрофилы – 15.

ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки без отклонений от нормы.

МРТ головного мозга: данных о поражении вещества головного мозга не получено.

Таким образом, у пациента имеются периферический тетрапарез, синдром чувствительных нарушений по полиневропатическому типу, сенситивная атаксия, синдром умеренных когнитивных нарушений, легкие поведенческие расстройства.

Пациенту был поставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний, 4А, фаза: прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии. Хронический гепатит С низкой степени активности. ВИЧ-ассоциированная хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия. Умеренные когнитивные расстройства.

В связи с невозможностью мониторинга полного иммунного статуса пациента пульс-терапия глюкокортикоидами, плазмаферез не проводились.

Обсуждение

Основным клиническим синдромом, наблюдаемым в рассматриваемом случае, является синдром ХВДП. Его диагностика не была затруднительной. Наличие двусторонней симметричной слабости в конечностях, чувствительных нарушений в виде дизестезии в стопах, снижение глубоких рефлексов в руках и их отсутствие в ногах, прогрессирование процесса более 2 мес, повышение содержания белка в ЦСЖ, признаки демиелинизации по данным электронейромиографического исследования более чем в 2 нервах обосновали диагноз ХВДП. Несколько атипичным было повышение цитолиза в ЦСЖ. Развитие картины ХВДП вскоре после перенесенного опоясывающего лишая подтверждало наличие дисиммунного состояния. Его причина стала ясна после получения данных лабораторного исследования, показавшего наличие ВИЧ-инфекции. Ее соматическим признаком служит снижение массы тела на 10%. Это состояние можно отнести к стадии вторичных заболеваний, 4А, в соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции РФ от 2006 г. Для определения стадии ВИЧ-инфекции применяется также классификация CDC 2008 г., в которой учитываются как клинические проявления, так и количество CD4-лимфоцитов. Пациенту не проводилось исследование субпопуляций лимфоцитов (CD4, CD8, CD4/CD8), поэтому мы не можем отнести его к какой-либо стадии по этой классификации.

По данным литературы, более чем у 70% ВИЧ-инфицированных пациентов развиваются неврологические осложнения [12]. У этой группы больных, особенно при высоком количестве CD4-лимфоцитов, чаще встречается ХВДП. Течение заболевания

может быть рецидивирующее, прогрессирующее или монофазное [13]. В ЦСЖ при сопутствующей ВИЧ-инфекции отмечаются повышение содержания белка (более 100 мг/мл в период клинического ухудшения), плеоцитоз [7]. ХВДП имеет дизиммунную природу и развивается вследствие формирования клеточных и гуморальных аутоиммунных реакций против компонентов периферического миелина [14]. ХВДП при ВИЧ-инфекции обозначается как ВИЧ-ассоциированная.

Лечение ХВДП у ВИЧ-инфицированных больных аналогично лечению, используемому у пациентов без ВИЧ-инфекции [15]. Наиболее предпочтительным представляется внутривенное введение IgG (ВВИГ), применение кортикостероидов также возможно, при учете иммунного статуса пациента [16]. В рекомендациях EFNS/PNS по лечению ХВДП внутривенный иммуноглобулин G и плазмаферез имеют уровень доказательности A, в то время как кортикостероиды – уровень доказательности C [17]. Данные клинических исследований показывают, что положительный эффект от введения глюкокортикостероидов развивается медленнее, чем при ВВИГ, но при этом они чаще вызывают ремиссии заболевания [18]. Имеются отдельные сообщения о том, что раннее начало антиретровирусной терапии способствует благоприятному прогнозу, регрессу неврологической симптоматики при ХВДП у ВИЧ-инфицированных больных [19].

При ВИЧ-инфекции возможно также развитие ОВДП, которая, впрочем, является довольно редким проявлением неврологических осложнений этого заболевания (в 1% случаев). Встречается преимущественно в период сероконверсии или в I стадии ВИЧ-инфекции (количество лимфоцитов CD4 > 500/мкл) [10, 20]. В лечении ОВДП при ВИЧ-инфекции используется опыт, накопленный у ВИЧ-отрицательных больных: внутривенное введение иммуноглобулина G или плазмаферез [8].

Дистальная симметричная полиневропатия (ДСП) является наиболее распространенной формой поражения периферической нервной системы при ВИЧ-инфекции и наблюдается более чем у 50–57% пациентов с поздними стадиями ВИЧ [8, 10]. Это расстройство в 36–57% случаев обусловлено прямым воздействием ВИЧ-инфекции, в 21% – токсическим влиянием антиретровирусных препаратов [21, 22]. Среди новых схем высокоактивной антиретровирусной терапии наибольшую частоту неврологических побочных эффектов имеет нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы – зидовудин, диданозин, зальцитабин, ставудин.

Клинические проявления ДСП включают субъективные ощущения онемения, жжения, болей или парестезии в дистальных отделах ног. По мере прогрессирования заболевания эти симптомы проявляются и в проксимальных отделах ног с последующим вовлечением рук с формированием классического распределения чувствительных нарушений по типу чулок и перчаток. Двигательные нарушения в виде мышечной слабости не характерны либо степень их

выраженности минимальна. Клинически чувствительные нарушения при ДСП проявляются гипералгезией, снижением вибрационной и температурной чувствительности при относительной сохранности суставно-мышечной чувствительности. Отмечается резкое снижение или выпадение ахилловых рефлексов. Возможно оживление коленных рефлексов, которое отражает сопутствующее поражение центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов [23]. Электронейромиографическое исследование выявляет признаки дистальной, преимущественно сенсорной, полиневропатии по типу аксонопатии. При биопсии кожи, как правило, обнаруживается сокращение внутриэпидермальной плотности немиелинизированных нервных волокон, которое коррелирует с низким числом клеток CD4 и высокой ВИЧ-РНК, вирусной нагрузкой [8]. Но собственно наличие ДСП не коррелирует со снижением числа CD4-лимфоцитов в крови. Лечение ВИЧ-ассоциированной ДСП является трудной задачей. Оно сосредоточено на симптоматическом лечении невропатической боли, которая наблюдается у 38% пациентов.

Редким неврологическим осложнением ВИЧ-инфекции являются множественные мононевропатии. Клинически заболевание характеризуется моно- или мультифокальным, асимметричным поражением периферических и черепных нервов. Для ВИЧ-пациентов с высоким уровнем CD4-Т-лимфоцитов характерна «мягкая» форма множественной мононевропатии с вовлечением лишь одной конечности и последующей спонтанной стабилизацией или улучшением. На более поздней стадии у больных СПИДом возможно прогрессирующее вовлечение нескольких конечностей. В некоторых случаях заболевание имеет аутоиммунный генез, в других – является результатом неопластических и инфекционных процессов (например, цитомегаловирусной инфекции) либо васкулопатии [8]. Диагностика включает ЭНМГ, анализ ЦСЖ, магнитно-резонансную томографию, биопсию нерва.

Выявление периваскулярных воспалительных инфильтратов из CD8-лимфоцитов в эпи- и эндоневрии позволяет диагностировать синдром диффузного инфильтративного лимфоцитоза (СДИЛ) [24, 25]. Этот синдром является редким системным заболеванием у ВИЧ-инфицированных людей в середине или на поздней стадии инфекции (количество клеток CD4 < 500/мкл). Болезнь похожа на синдром Шегрена. Клинические проявления включают лихорадку, лимфаденопатию, похудание и двустороннее увеличение слюнных желез, а также множественные периферические невропатии, поражение черепных нервов. При этом заболевании происходит инфильтрация внутренних органов и периферических нервов CD8-лимфоцитами.

На поздних стадиях ВИЧ-1-инфекции (CD4⁺-Т-лимфоцитов < 200/мкл) у пациентов со слабостью в нижних конечностях необходимо исключать пояснично-крестцовую полирадикулопатию, которая чаще всего обусловлена цитомегаловирусной

инфекцией. Симптоматика развивается в течение нескольких недель и представлена диффузной прогрессирующей слабостью нижних конечностей, болью в спине, болезненными парестезиями в стопах и промежности, арефлексией нижних конечностей и ранней задержкой мочи. В ЦСЖ определяются полиморфноядерный плеоцитоз, повышение уровня белка и снижение содержания глюкозы. ЭНМГ-исследование выявляет аксонопатию с демиелинизацией или без нее. В подобных случаях всегда необходимо исключить менингеальный лимфоматоз, компрессию спинного мозга или нейросифилис [26, 27]. В случае оппортунистической цитомегаловирусной инфекции в лечении используют ганцикловир или фоскарнет [9, 10]. Комбинация данных препаратов, вероятно, эффективнее монотерапии.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГ) проявляется широким спектром внепеченочных нарушений, частота которых колеблется от 38 до 76% [28]. Некоторые из внепеченочных проявлений ассоциированы непосредственно с прямым цитопатическим действием ВГС, другие – с иммунными реакциями, возникающими в ответ на репликацию вируса в печени, в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения [29]. Неврологические проявления могут включать поражение центральной и периферической нервной системы. Периферические невропатии являются преобладающим неврологическим осложнением ХГС. По данным литературы, их распространенность колеблется от 8 до 10,6% [30–32].

Наиболее частым и изученным внепеченочным проявлением ХГС является криоглобулинемия (КГ) [33]. Частота выявления КГ достигает 50% у инфицированных ВГС [34]. Типичные клинические проявления симптоматической КГ включают кожную пурпуру, артралгии, периферическую невропатию и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит [34, 35]. У 17–60% пациентов с КГ развивается периферическая невропатия, преимущественно в дебюте заболевания, в то время как поражение ЦНС происходит приблизительно в 6% случаев [36]. Среди пациентов с ХГС, ассоциированным с КГ, полиневропатия встречается чаще по сравнению с пациентами с ХГС без КГ.

Патогенез развития невропатии при СКГ связывают с ишемией периферических нервов вследствие системного или локального васкулита *vasa nervorum*, в основе которого лежит нейтрофильная инфильтрация стенки сосудов малого калибра с отложением фибрина, геморагиями, лейкоцитоклазией [37]. В некоторых случаях васкулит при КГ поражает и сосуды среднего диаметра.

Поражение периферической нервной системы обычно является признаком тяжелого течения КГ и чаще представлено острой или подострой симметричной полиневропатией или множественной аксональной мононевропатией [38–41]. При умеренно выраженной КГ характерна сенсорная невропатия, при значительно выраженной – более частое вовлечение двигательных волокон. Возможно развитие и автономной невропатии при СКГ [41]. Редко при

ХГС наблюдается сочетание периферической и центральной демиелинизации [42, 43]. Исключить роль ХГС в развитии ХВДП у нашего пациента нельзя.

Поражение центральной нервной системы при ХГС является редкостью [43]. Оно проявляется цереброваскулярными нарушениями, обусловленными васкулитом.

Недементные когнитивные нарушения, представленные у нашего пациента синдромом умеренных когнитивных расстройств (УКР), требуют отдельного рассмотрения, поскольку могут быть не только проявлением поражения центральной нервной системы при ВИЧ, но и результатом употребления героина, а также воздействия вируса гепатита С.

Выделяют ВИЧ-ассоциированный моторно-когнитивный комплекс и подострый энцефалит – «СПИД-ассоциированную деменцию», «СПИД-дементный комплекс» (СДК). При СДК были описаны также ВИЧ-ассоциированные невропатии [44]. Нейропсихологический профиль при СДК соответствует корково-подкорковой дисфункции, первыми проявлениями которой в этом случае являются трудности концентрации внимания, брадифрения, нарушение управляющих (регуляторных) функций, поведенческие нарушения [45]. В соответствии с выраженностью симптомов и степенью инвалидизации в течении СДК выделяют субклиническую и 4 клинических стадии. Нарушения достигают степени деменции на рубеже между 2-й и 3-й клиническими стадиями. При естественном течении терминальная стадия наступает через 4–8 лет, а в случае употребления наркотических веществ – в среднем через 3 года после развития первых клинических проявлений СДК.

При патоморфологических исследованиях у пациентов с ВИЧ-ассоциированным подострым энцефалитом были выявлены демиелинизация волокон в коре, подкорковых ядрах, варолиевом мосту, а также проводников, идущих вокруг боковых желудочков. Также были обнаружены уменьшение числа дендритов на телах нейронов коры, гибель тел нейронов за счет нейрофагии [46]. Повреждение белого вещества в лобных долях и в базальных ганглиях было выявлено при помощи исследования содержания холина и миоинозитола методом протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Выявлена корреляция выраженности клинических проявлений со степенью поражения этих структур [45].

У нашего пациента имеется синдром умеренных когнитивных нарушений дизрегуляторного и нейродинамического характера. Нарушение функций контроля за произвольной деятельностью проявляется нарушением динамического праксиса, снижением способности к абстрагированию, к концентрации и удержанию внимания, нарушением динамичности психических процессов, импульсивностью. Это свидетельствует о дисфункции дорсального когнитивного фронтостриарного круга, обеспечивающего реализацию когнитивных функций, требующих устойчивого внимания, возможности последовательного переключения программ действий. Выявляемая у

пациента не критичность говорит о дисфункции орбитофронтальных отделов лобной коры, входящей в вентральный когнитивный фронтостриарный круг, обеспечивающий регуляцию поведения, торможение неадекватных конкретной ситуации реакций [47, 48]. Нейродинамические нарушения проявляются снижением скорости психомоторных реакций (выявляемой как при оценке общей скорости выполнения тестов, так и при нагрузочном тестировании). Нарушения памяти имеют вторичный характер по отношению к дизрегуляторным нарушениям. Таким образом, синдром УКР у нашего пациента обусловлен поражением лобно-подкорковых сетей, вызывающим нарушение управляющих функций, что соответствует нарушениям, выявленным при СДК [48].

Имеются сообщения о часто встречающихся когнитивных нарушениях у пациентов с ХГС. Вирусный гепатит С высокой активности способствует развитию подострой энцефалопатии в результате коагулопатии или системного васкулита. Кроме того, есть данные о важной роли самого вируса в возникновении патологии центральной нервной системы. На Т2-взвешенных снимках МРТ отмечается усиление сигналов от перивентрикулярных отделов белого вещества [49]. Обнаружена связь между уровнем и количеством криоглобулинов и степенью снижения когнитивных функций [36]. Более половины пациентов с ХГС жалуются на утомляемость, нарушение концентрации внимания, затруднение подбора слов, нарушение памяти независимо от тяжести поражения печени или скорости репликации вируса. Частыми являются депрессивные расстройства [50]. Нарушения, выявленные у нашего пациента, не свидетельствуют в пользу поражения, обусловленного ВГС. Однако необходимо иметь в виду потенцирование при ВГС развития когнитивных нарушений, связанных с ВИЧ-инфекцией [51].

Поскольку описываемый пациент длительное время употреблял героин, целесообразно рассмотреть возможность его воздействия на центральную и периферическую нервную систему. Системные осложнения при употреблении героина включают эпилепсию, гипоксическое повреждение головного мозга, инсульт, лейкоэнцефалопатию и поперечный миелит [52]. Имеются единичные описания поражения периферической нервной системы на фоне употребления героина. Нетравматическое поражение периферических нервов, как правило, ассоциировано с рабдомиолизом и включает полирадикулопатию, плексопатию, синдром Гийена—Барре и мононевропатию [53]. Этиология этих осложнений неясна. В литературе имеются отдельные сообщения о положительном ответе на глюкокортикоиды, что позволяет предполагать дизиммунный механизм [54]. При героиновой наркомании также обнаруживается дисфункция дорсолатеральных отделов префронтальной коры. Однако более выраженным является поражение мезотемпоральных сетей и структур височной доли, включая гиппокамп. При патоморфологических исследованиях у таких пациентов были выявлены уменьшение количества дендритных синапсов,

неспецифическое поражение стенок желудочковой системы, а также структурные изменения гиппокампа [55]. Клинически данные изменения проявляются не столько нарушением контроля за произвольной деятельностью, сколько эмоционально-аффективными расстройствами (чаще всего депрессией), а также первичными нарушениями памяти. В исследованиях К. Ersche и соавт. [55] при помощи высокочувствительных нейropsихологических тестов было показано, что такие нарушения имеют связь именно с поражением гиппокампа, а не носят вторичный по отношению к дизрегуляторной дисфункции характер. Поскольку у нашего пациента не было выявлено дефекта памяти гиппокампального характера, зрительно-пространственных нарушений, а также аффективных расстройств, можно думать об отсутствии связи синдрома УКР с воздействием героина [45, 56]. Однако необходимо иметь в виду, что активация μ -опиоидных рецепторов как на глиальных клетках, так и на нейронах может приводить к усилению повреждения головного мозга при ВИЧ [57].

Таким образом, наиболее значимой в развитии ХВДП и синдрома УКР представляется роль ВИЧ-инфекции с возможным дополнительным воздействием ВГС. Значение имевшейся в прошлом героиновой наркомании в развитии поражения нервной системы маловероятно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.В., Быков А.С., Зверев В.В. *Ретровирусы. Вирус иммунодефицита человека. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии*. М.: МИА; 2008.
2. Clavel F., Guétard D., Brun-Vézinet F. et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986; 233: 343—6.
3. Marx J.L.. Tracking variation in the AIDS virus family. *Science*. 1988; 241: 659—60.
4. Mathers B.M., Degenhardt L., Phillips B. et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet*. 2008; 372: 1733—45.
5. *World Drug Report. United Nations Office on Drugs and Crime*. Available: http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2009/WDR2009_eng_web.pdf.
6. *Global report. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013*. Available at: <http://www.aidsdatahub.org/node/8303> (accessed 01 October 2013).
7. Зайцев И.А., Мирошниченко В.А. Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции и СПИДе. *Новости медицины и фармации*. 2010; 330: 6—14.
8. Hahn K., Husstedt I.W. HIV-associated neuropathies. *Nervenarzt*. 2010; 81 (4) 409—17.
9. Gabbai A.A., Castelo A., Oliveira A.S. HIV peripheral neuropathy. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 115: 515—29.
10. Robinson-Papp J., Simpson D.M. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle and Nerve*. 2009; 40 (6): 1043—53.
11. McCarthy M., Ortega M.R. Neurological complications of hepatitis C infection. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012; 12 (6): 642—54.
12. Maschke M., Kastrup O., Hengge U. et al. HIV-assoziierte neurologische Erkrankungen unter hochaktiver antiretroviraler Therapie (HAART). *HIV-Infekt*. 2000; 3: 397—402.
13. Мозолевский Ю.В. Лечение острой и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии. *Русский медицинский журнал*. 2001; 9 (7—8): 1—6.

14. Schneider-Hohendorf T., Schwab N., Uçeyler N. et al. CD8+ T-cell immunity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2012; 78 (6): 402—8.
15. Dalakas M.C. Medscape. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nature Rev. Neurol.* 2011; 7(9): 507—17.
16. Супонева Н.А., Пирадов М.А. *Внутривенная иммунотерапия в неврологии*. М.: Горячая линия-Телеком; 2013.
17. Joint task force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. First revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 15 (1): 1—9.
18. Van den Bergh P.Y., Rajabally Y.A. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Presse Med.* 2013; 42: 203—15.
19. Kume K., Ikeda K., Kamada M. et al. Successful treatment of HIV-associated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy by early initiation of highly active anti-retroviral therapy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2013; 53 (5): 362—6.
20. Cornblath D.R., McArthur J.C., Kennedy P.G., et al. Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann. Neurol.* 1987; 21: 32—40.
21. Schifitto G., McDermott M.P., McArthur J.C. et al. Dana Consortium on the Therapy of HIV Dementia and Related Cognitive Disorders. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology*. 2002; 58 (12): 1764—8.
22. Schifitto G., McDermott M.P., McArthur J.C. et al. Markers of immune activation and viral load in HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology*. 2005; 64: 842—8.
23. Dorfman D., Dalton A., Khan A. et al. Treatment of painful distal sensory polyneuropathy in HIV-infected patients with a topical agent: results of an open-label trial of 5% lidocaine gel. *AIDS*. 1999; 13: 1589—90.
24. Gherardi R.K., Chrétien F., Delfau-Larue M.H. et al. Neuropathy in diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: an HIV neuropathy, not a lymphoma. *Neurology*. 1998; 50 (4): 1041—4.
25. Basu D., Williams F.M., Ahn C.W. et al. Changing spectrum of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Arthr. And Rheum.* 2006; 55 (3): 466—72.
26. Lanska M.J., Lanska D.J., Schmidley J.W. Syphilitic polyradiculopathy in an HIV-positive man. *Neurology*. 1988; 38: 1297—301.
27. Léger J.M., Hénin D., Bélec L. et al. Lymphoma-induced polyradiculopathy in AIDS: two cases. *J. Neurol.* 1992; 239 (3): 132—4.
28. Stefanova-Petrova D.V., Tzvetanska A.H., Naumova E.J. et al. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (48): 6518—28.
29. Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения. *Терапевтический архив*. 2013; 4: 106—10.
30. Sacoub P., Renou C., Rosenthal E. et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79 (1): 47—56.
31. Santoro L., Manganelli F., Briani C. et al. Prevalence and characteristics of peripheral neuropathy in hepatitis C virus population. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006; 77: 626—9.
32. Ripault M.P., Borderie C., Dumas P. et al. Peripheral neuropathies and chronic hepatitis C: A frequent association? *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1998; 22 (11): 891—6.
33. Строков И.А., Хазиме Ю.М., Козловская Л.В. Нейропатии при криоглобулинемии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2013; 8: 70—5.
34. Sansonno D., Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect. Dis.* 2005; 5 (4): 227—36.
35. Robbins S.J., Shaheen A.A.M., Myers R.P. Immunologic complications of the hepatitis C virus. *Curr. Hepatit. Rep.* 2007; 6 (4): 138—44.
36. Monaco S., Ferrari S., Gajofatto A. et al. HCV-related nervous system disorders. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 2012: 1—9.
37. Taieb G., Maisonobe T., Musset L., Cacoub P. et al. Cryoglobulinemic peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection: clinical and anatomical correlations of 22 cases. *Rev. Neurol.* 2010; 166 (5): 509—14.
38. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D. et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serological features, and survival in 231 patients. *Semin Arthr. Rheum.* 2004; 33: 355—74.
39. Ferri C., Mascia M.T. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006; 18: 54—63.
40. Ferri C., La Civita L., Cirafisi C. et al. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiological investigations. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 889—95.
41. Ammendola A., Sampaolo S., Migliaresi S. et al. Autonomic neuropathy in mixed cryoglobulinemia. *J. Neurol.* 2007; 254: 215—9.
42. Bezerra M.L., Harumi J.A., Shinosaki J.S. et al. Hepatitis C virus: a rare manifestation—remitting relapsing central and peripheral demyelination. *Neurol. India*. 2011; 59 (1): 114—6.
43. Carvalho-Filho R.J., Narciso-Schiavon J.L., Tolentino L.H. et al. Central nervous system vasculitis and polyneuropathy as first manifestations of hepatitis C. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (2): 188—91.
44. Curlan R., ed. *Handbook of secondary dementia*. NY, London: Taylor and Francis; 2006.
45. Paul R., Yiannoutsos C., Miller E. et al. Proton MRS and neuropsychological correlates in AIDS dementia complex: evidence of subcortical specificity. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2007; 19 (3): 283—92.
46. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. *Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. Руководство для врачей*. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2011.
47. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. *Деменции: Руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ; 2010.
48. Mendes M.F., Cummings J.L., eds. *Dementia: a clinical approach*. PA.: Butterworth Heinemann; 2003.
49. Casato M., Saadoun D., Marchetti A. et al. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J. Rheumatol.* 2005; 32 (3): 484—8.
50. Goh J., Coughlan B., Quinn J. et al. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11 (8): 833—8.
51. Ryan E.L., Morgello S., Isaacs K. et al. Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV. *Neurology*. 2004; 62: 957—62.
52. Adrish M., Duncalf R., Diaz-Fuentes G. et al. Opioid overdose with gluteal compartment syndrome and acute peripheral neuropathy. *Am. J. Case Rep.* 2014; 15: 22—6.
53. Smith W.R., Wilson A.F. Guillain-Barré syndrome in heroin addiction. *J.A.M.A.* 1975; 231 (13): 1367—8.

54. Warner-Smith M., Darke S., Day C. Morbidity associated with non-fatal heroin overdose. *Addiction*. 2002; 97 (8): 963—7.
55. Ersche K.D., Clark L., London M. et al. Profile of executive and memory function associated with amphetamine and opiate dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31 (5): 1036—47.
56. Ornstein T.J., Iddon J.L., Baldacchino A.M. et al. Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine and heroin abusers. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 23 (2): 113—26.
57. Hauser K.F., Fitting S., Dever S. Opiate drug use and the pathophysiology of neuroAIDS. *Curr. HIV Res.* 2012; 10 (5): 435—52.

REFERENCES

1. Vorob'ev A.V., Bykov A.S., Zverev V.V. *Retroviruses. Human immunodeficiency virus. Atlas of medical microbiology, virology and immunology*. Moscow; 2008 (in Russian).
2. Clavel F., Guétard D., Brun-Vézinet F. et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986; 233: 343—6.
3. Marx J.L. Tracking variation in the AIDS virus family. *Science*. 1988; 241: 659—60.
4. Mathers B.M., Degenhardt L., Phillips B. et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet*. 2008; 372: 1733—45.
5. *World Drug Report. United Nations Office on Drugs and Crime*. Available: http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2009/WDR2009_eng_web.pdf.
6. *Global report. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013*. Available at: <http://www.aidsdatahub.org/node/8303> (accessed 01 October 2013).
7. Zaytsev I.A., Miroshnichenko V.A. Nervous system damage in HIV infection and AIDS. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2010; 330: 6—14 (in Russian).
8. Hahn K., Husstedt I.W. HIV-associated neuropathies. *Nervenarzt*. 2010; 81 (4) 409—17.
9. Gabbai A.A., Castelo A., Oliveira A.S. HIV peripheral neuropathy. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 115: 515—29.
10. Robinson-Papp J., Simpson D.M. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle and Nerve*. 2009; 40 (6): 1043—53.
11. McCarthy M., Ortega M.R. Neurological complications of hepatitis C infection. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012; 12 (6): 642—54.
12. Maschke M., Kastrup O., Hengge U. et al. HIV-assozierte neurologische Erkrankungen unter hochaktiver antiretroviraler Therapie (HAART). *HIV-Infekt*. 2000; 3: 397—402.
13. Mozolevskiy Yu.V. Treatment of acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2001; 7—8: 1—6 (in Russian).
14. Schneider-Hohendorf T., Schwab N., Uçeyler N. et al. CD8+ T-cell immunity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2012; 78 (6): 402—8.
15. Dalakas M.C., Medscape. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nature Rev Neurol*. 2011; 7(9): 507—17.
16. Suponeva N.A., Piradov M.A. *Intravenous immunotherapy in neurology*. Moscow: Goryachaya liniya-Telekom; 2013 (in Russian).
17. Joint task force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. First revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 15 (1): 1—9.
18. Van den Bergh P.Y., Rajabally Y.A. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Presse Med.* 2013; 42: 203—15.
19. Kume K., Ikeda K., Kamada M. et al. Successful treatment of HIV-associated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy by early initiation of highly active anti-retroviral therapy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2013; 53 (5): 362—6.
20. Cornblath D.R., McArthur J.C., Kennedy P.G., et al. Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann. Neurol.* 1987; 21: 32—40.
21. Schifitto G., McDermott M.P., McArthur J.C. et al. Dana Consortium on the Therapy of HIV Dementia and Related Cognitive Disorders. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology*. 2002; 58 (12): 1764—8.
22. Schifitto G., McDermott M.P., McArthur J.C. et al. Markers of immune activation and viral load in HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology*. 2005; 64: 842—8.
23. Dorfman D., Dalton A., Khan A. et al. Treatment of painful distal sensory polyneuropathy in HIV-infected patients with a topical agent: results of an open-label trial of 5% lidocaine gel. *AIDS*. 1999; 13: 1589—90.
24. Gherardi R.K., Chrétien F., Delfau-Larue M.H. et al. Neuropathy in diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: an HIV neuropathy, not a lymphoma. *Neurology*. 1998; 50 (4): 1041—4.
25. Basu D., Williams F.M., Ahn C.W. et al. Changing spectrum of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Arthr. And Rheum.* 2006; 55 (3): 466—72.
26. Lanska M.J., Lanska D.J., Schmidley J.W. Syphilitic polyradiculopathy in an HIV-positive man. *Neurology*. 1988; 38: 1297—301.
27. Léger J.M., Hénin D., Bélec L. et al. Lymphoma-induced polyradiculopathy in AIDS: two cases. *J. Neurol.* 1992; 239 (3): 132—4.
28. Stefanova-Petrova D.V., Tzvetanska A.H., Naumova E.J. et al. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (48): 6518—28.
29. Baykova T.A., Lopatkina T.N. Diversity of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C, the general principles of treatment. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 4: 106—10. (in Russian)
30. Cacoub P., Renou C., Rosenthal E. et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79 (1): 47—56.
31. Santoro L., Manganeli F., Briani C. et al. Prevalence and characteristics of peripheral neuropathy in hepatitis C virus population. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006; 77: 626—9.
32. Ripault M.P., Borderie C., Dumas P. et al. Peripheral neuropathies and chronic hepatitis C: A frequent association? *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1998; 22 (11): 891—6.
33. Stokov I.A., Khazime Yu.M., Kozlovskaya L.V. Neuropathy cryoglobulinemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova*. 2013; 8: 70—5 (in Russian).
34. Sansonno D., Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect. Dis.* 2005; 5 (4): 227—36.
35. Robbins S.J., Shaheen A.A.M., Myers R.P. Immunologic complications of the hepatitis C virus. *Curr. Hepatit. Rep.* 2007; 6 (4): 138—44.

36. Monaco S., Ferrari S., Gajofatto A. et al. HCV-related nervous system disorders. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 2012: 1—9.
37. Taieb G., Maisonnobe T., Musset L., Cacoub P. et al. Cryoglobulinemic peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection: clinical and anatomical correlations of 22 cases. *Rev. Neurol.* 2010; 166 (5): 509—14.
38. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D. et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serological features, and survival in 231 patients. *Semin Arthr. Rheum.* 2004; 33: 355—74.
39. Ferri C., Mascia M.T. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006; 18: 54—63.
40. Ferri C., La Civita L., Cirafisi C. et al. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiological investigations. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 889—95.
41. Ammendola A., Sampaolo S., Migliaresi S. et al. Autonomic neuropathy in mixed cryoglobulinemia. *J. Neurol.* 2007; 254: 215—9.
42. Bezerra M.L., Harumi J.A., Shinosaki J.S. et al. Hepatitis C virus: a rare manifestation—remitting relapsing central and peripheral demyelination. *Neurol. India.* 2011; 59 (1): 114—6.
43. Carvalho-Filho R.J., Narciso-Schiavon J.L., Tolentino L.H. et al. Central nervous system vasculitis and polyneuropathy as first manifestations of hepatitis C. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (2): 188—91.
44. Curlan R., ed. *Handbook of secondary dementia*. NY, London: Taylor and Francis; 2006.
45. Paul R., Yiannoutsos C., Miller E. et al. Proton MRS and neuropsychological correlates in AIDS dementia complex: evidence of subcortical specificity. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2007; 19 (3): 283—92.
46. Tsinzerling V.A., Chukhlovina M.Z. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: Руководство для врачей. St. Peterburg: RLB-SPB; 2011 (in Russian).
47. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Деменции: Руководство для врачей. Moscow: MEDpress-inform; 2010. (in Russian)
48. Mendes M.F., Cummings J.L., eds. *Dementia: a clinical approach*. PA.: Butterworth Heinemann; 2003.
49. Casato M., Saadoun D., Marchetti A. et al. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J. Rheumatol.* 2005; 32 (3): 484—8.
50. Goh J., Coughlan B., Quinn J. et al. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11 (8): 833—8.
51. Ryan E.L., Morgello S., Isaacs K. et al. Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV. *Neurology.* 2004; 62: 957—62.
52. Adrish M., Duncalf R., Diaz-Fuentes G. et al. Opioid overdose with gluteal compartment syndrome and acute peripheral neuropathy. *Am. J. Case Rep.* 2014; 15: 22—6.
53. Smith W.R., Wilson A.F. Guillan-Barré syndrome in heroin addiction. *J.A.M.A.* 1975; 231 (13): 1367—8.
54. Warner-Smith M., Darke S., Day C. Morbidity associated with non-fatal heroin overdose. *Addiction.* 2002; 97 (8): 963—7.
55. Ersche K.D., Clark L., London M. et al. Profile of executive and memory function associated with amphetamine and opiate dependence. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31 (5): 1036—47.
56. Ornstein T.J., Iddon J.L., Baldacchino A.M. et al. Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine and heroin abusers. *Neuropsychopharmacology.* 2000; 23 (2): 113—26.
57. Hauser K.F., Fitting S., Dever S. Opiate drug use and the pathophysiology of neuroAIDS. *Curr. HIV Res.* 2012; 10 (5): 435—52.