

УДК 616.005+616.98

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-51-60>

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ИНСУЛЬТЫ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

© ¹Л. М. Тибекина*, ¹В. А. Малько, ^{1,2}В. В. Флуд, ³А. В. Лепилина¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия²Городская больница № 15, Санкт-Петербург, Россия³Елизаветинская больница, Санкт-Петербург, Россия

Введение. При ВИЧ-инфекции частота поражения нервной системы стоит на втором месте после иммунной системы, и на долю острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) приходится 1–5% всех поражений нервной системы при ВИЧ-инфекции. Встречаемость инсультов у лиц моложе 45 лет со СПИДом в 10 раз выше, чем в общей популяции у лиц того же возраста. Предполагается роль ВИЧ-ассоциированной васкулопатии и оппортунистических инфекций в увеличении рисков возникновения инсульта. **Цель исследования:** изучение особенностей течения ОНМК у больных с ВИЧ-инфекцией, поступающих в специализированные сосудистые центры, в зависимости от характера инсульта и выявления у них факторов риска ЦВЗ. **Материалы и методы.** Исследования проведены у 73 пациентов с ОНМК, госпитализированных по экстренным показаниям в сосудистые центры Санкт-Петербурга. В группу 1 вошли 33 (45,2%) человека (средний возраст 49 ± 11 лет), у которых была выявлена ВИЧ-инфекция; 40 (54,8%) человек (средний возраст 49 ± 7 лет) без ВИЧ-инфекции составили группу 2. В зависимости от характера инсульта — геморрагический (ГИ) или ишемический инсульт (ИИ) — группы 1 и 2 были разделены на подгруппы. Все пациенты обследовались в соответствии с протоколом по ведению больных с ОНМК, предусматривающим клинические, лабораторные, нейрорадиологические, ультразвуковые методы исследования. ВИЧ-инфекция подтверждалась лабораторными методами исследования — ИФА и иммуноблотинг с определением антигенов и антител к ВИЧ. Стадии ВИЧ-инфекции определялись в соответствии с классификацией В. И. Покровского в модификации Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом. **Результаты исследования.** Выявлено преобладание в группе 1 доли пациентов с 3 стадией ВИЧ-инфекции. При геморрагическом инсульте в группе 1 чаще выявлялись менингеальный симптомокомплекс и тромбоцитопения, а при ИИ — цефалгический синдром, лимфопения, тромбоцитопения, повышение СОЭ, ферментов АЛТ и АСТ, а также меньшая доля кардиоэмболических инсультов и незначительный регресс неврологических симптомов по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции ($p < 0,05$). **Выводы.** Основными факторами риска цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) у больных с ВИЧ-инфекцией являются заболевания сердечно-сосудистой системы при меньшей доли больных с ИБС при ИИ, атеросклероз церебральных сосудов. ВИЧ, оказывая патогенное действие на систему гемостаза и эндотелий сосудов, играет значимую роль в повышении риска развития сосудистых катастроф у больных с ВИЧ-инфекцией. Меньший регресс неврологической симптоматики и более тяжелое течение заболевания при ВИЧ-инфекции обусловлены вторичными оппортунистическими заболеваниями, коинфекциями, поздними сроками госпитализации в стационар, гемостазиологическими нарушениями и в большинстве случаев — отсутствием АРВТ. **Ключевые слова:** геморрагический инсульт, ишемический инсульт, ВИЧ-инфекция, факторы риска ЦВЗ

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тибекина Л.М., Малько В.А., Флуд В.В., Лепилина А.В. Церебральные инсульты у больных с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. № 4. С. 51–60, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-51-60>.

Контакт: Тибекина Людмила Михайловна, тел.: +7 (961) 802-62-41

STROKE IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

© ¹Lyudmila M. Tibekina*, ¹Valeria A. Malko, ^{1,2}Victor V. Flud, ³Alla V. Lepilina¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg City Hospital № 15, St. Petersburg, Russia³St. Petersburg Elizabethan Hospital, St. Petersburg, Russia

Introduction. In patients with HIV infection frequency lesions of the nervous system stage in second place after the immune system, at the same time, strokes account for 1–5% of all lesions of the nervous system in HIV infection. The incidence of strokes in

people under the age of 45 with AIDS is 10 times higher than in general population of people at the same age. Supposed that the role of HIV-associated vasculopathy and opportunistic infections is increasing the risk of stroke. *The purpose of the study* was to study features course of stroke in patients with HIV infection, hospitalized to vascular centers, depending on the type of stroke and identifications risk factors of cerebrovascular diseases (CeVD). *Materials and methods.* Studies were conducted in 73 patients with stroke, hospitalized for emergency reasons in vascular centers of St. Petersburg. In 33 (45,2%) patients was identified HIV infection, average age 49 ± 11 years (group 1); 40 (54,8%) people without HIV infection, average age 49 ± 7 years made up group 2. Depending on the type of stroke, hemorrhagic (HS) or ischemic stroke (IS), groups 1 and 2 were divided into subgroups. All patients were examined according to case management program, which provides clinical, laboratory, neuroradiological, ultrasound research methods. HIV-infection was identified by laboratory research methods — ELISA and immunoblotting with determination of antigens and antibodies to HIV. Stages of HIV infection were determined according to the classification of V. I. Pokrovsky in a modification of the Federal scientific and methodological center for the prevention and control of AIDS. *Results.* This study was to identify the prevalence in group 1 proportion of patients with 3rd stage of HIV infection. Hemorrhagic stroke in the 1st group was characterized by a meningeal syndrome and thrombocytopenia, ischemic stroke (IS) — headache syndrome, lymphopenia, thrombocytopenia, increased ESR, ALT and AST enzymes, and smaller proportion of cardioembolic strokes, also insignificant regression compared neurological symptoms in patients without HIV infection ($p < 0,05$). *Conclusion.* The most significant risk factors of CeVD in patients with HIV infected are diseases of the cardiovascular system with a smaller proportion of patients with coronary heart disease in patients with IS and cerebral arteriosclerosis. We can assume a significant role of the pathogenic effect HIV on hemostatic system and vascular endothelium, on increasing the risk of developing vascular accidents in patients with HIV infection. Smaller regression of neurological symptoms and hard course of disease in HIV infection associated with secondary opportunistic diseases, co-infections, late hospital admissions, hemostasiological disorders and in most cases the absence of HAART.

Key words: hemorrhagic stroke, ischemic stroke, HIV infection, risk factors of CeVD

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Tibekina L.M., Malko V.A., Flud V.V., Lepilina A.V. Stroke in patients with HIV infection // *HIV infection and immunosuppression*, 2019, Vol. 11, No. 4, pp. 51–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-51-60>.

Contact: Tibekina Lyudmila Mihajlovna, tel.: +7 (961) 802-62-41

Введение. Острые нарушения мозгового кровообращения являются актуальной медико-социальной проблемой, обусловленной высокой долей ОНМК в структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации населения. В России происходит до 500 тыс. случаев ОНМК в год [1, 2]. Только в Петербурге ежегодно регистрируется около 25 тыс. новых случаев инсульта. С другой стороны, в последнее время отмечается значительный рост числа ВИЧ-инфицированных лиц в России. На 1 января 2019 года общее количество зараженных ВИЧ составило 1,3 млн человек [3]. По частоте поражения органов и систем при ВИЧ-инфекции нервная система стоит на втором месте после иммунной системы [4], и на долю ОНМК приходится 1–5% всех поражений нервной системы [5–9]. Встречаемость инсультов у лиц моложе 45 лет со СПИДом в 10 раз выше, чем в общей популяции у лиц того же возраста [10]. Предполагается роль ВИЧ-ассоциированной васкулопатии и оппортунистических инфекций в увеличении рисков возникновения инсульта [11].

Пациенты с ОНМК, в том числе с ВИЧ-инфекцией, госпитализируются в специализированные

сосудистые центры, иногда скрывая информацию или не зная о том, что инфицированы ВИЧ. Это обуславливает необходимость изучения особенностей течения инсультов у больных с ВИЧ-инфекцией, выявления факторов риска (ФР) cerebrovascularных заболеваний (ЦВЗ) для правильной постановки диагноза, проведения дифференциальной диагностики, своевременного и грамотного оказания медицинской помощи пациентам с ВИЧ [12].

Целью исследования явилось изучение особенностей течения ОНМК у больных с ВИЧ-инфекцией, поступающих в специализированные сосудистые центры, в зависимости от характера инсульта и выявления у них факторов риска ЦВЗ.

Материалы и методы. Исследования проведены у 73 пациентов с ОНМК, госпитализированных по экстренным показаниям в Региональный сосудистый центр СПб ГБУЗ № 3 «Елизаветинская больница» и специализированное отделение для больных с ОНМК СПб ГБУЗ № 15. У 33 (45,2%) пациентов была выявлена ВИЧ-инфекция (группа 1); 40 (54,8%) человек без ВИЧ-инфекции составили группу сравнения (группа 2). Средний возраст

больных группы 1 составлял 49 ± 11 лет, среди них было 15 (45,5%) женщин и 18 (54,5%) мужчин; в группе 2 — 49 ± 7 года, среди них было 11 (27,5%) женщин и 29 (72,5%) мужчин. В зависимости от характера инсульта — геморрагический (ГИ) или ишемический (ИИ) — группы 1 и 2 были разделены на 1а (n=8, ГИ) и 1б (n=24, ИИ), 2а (n=12, ГИ) и 2б (n=28, ИИ) группы. У одного пациента было диагностировано преходящее нарушение мозгового кровообращения, в связи с чем он был исключен из группы 1б. Все пациенты обследовались в соответствии с протоколом по ведению больных с ОНМК, предусматривающим клинические, лабораторные, нейрорадиологические, электрофизиологические, ультразвуковые методы исследования. Для каждого пациента составлялась формализованная карта, включающая паспортные данные, сроки госпитализации, жалобы, анамнез, неврологический статус с оценкой тяжести состояния по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) и мобильности пациента по шкале Ривермид, диагноз при поступлении, сопутствующие заболевания и коинфекции (гепатит С, В), оппортунистические заболевания, проводимую антиретровирусную терапию (АРВТ), показатели клинического и биохимического анализов крови, ликвора, коагулограммы, данные методов нейровизуализации (КТ, МРТ), результаты ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов (УЗДГ БЦС), исходы лечения.

ВИЧ-инфекция подтверждалась данными лабораторных исследований — ИФА и иммуноблотинга с определением антигенов и антител к ВИЧ. Стадии ВИЧ-инфекции определялись в соответствии с классификацией В. И. Покровского в модификации Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом [13].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов параметрического и непараметрического анализа и программы IBM SPSS Statistics v.23.

Количественные показатели оценивались с помощью критериев Шапиро–Уилка или Колмогорова–Смирнова. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Сравнение номинальных данных

проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Значение критерия Фишера p менее 0,05 указывало на статистически значимые различия.

Результаты и их обсуждение. Острая цереброваскулярная патология при ВИЧ-инфекции у обследуемых больных развивалась на 2А и 2Б стадиях в равных соотношениях — по 3 (9,1%) случая, в 3 стадии она диагностирована у 15 (45,5%) человек, в 4А стадии — у 5 (15,2%), 4Б и 4В — у 3 (9,1%) человек в каждой стадии и в 5 стадии — у 1 человека. На 3 стадии заболевания ОНМК происходили значительно чаще по сравнению с другими стадиями ($p < 0,05$). Медиана уровня CD4-лимфоцитов в группе больных с ВИЧ-инфекцией составила 261 (157; 504) кл./мкл. При этом низкий уровень вирусной нагрузки определялся у большинства (55%) пациентов, высокий — у 36,4%, не определялись копии ВИЧ в 9,1% случаев. В 3 стадии уровень CD4-лимфоцитов колебался от 1540 до 504 кл./мкл. Время от момента диагностики ВИЧ-инфекции до развития инсульта составило 3 года (1; 5,8). Однако 7 (21%) человек впервые узнали о ВИЧ-инфицировании, находясь в стационаре.

При анализе структуры заболевания у пациентов группы 1 были выявлены оппортунистические инфекции в 7 (21,3%) случаях, коинфекции — у 14 (42,4%) больных (рис. 1).

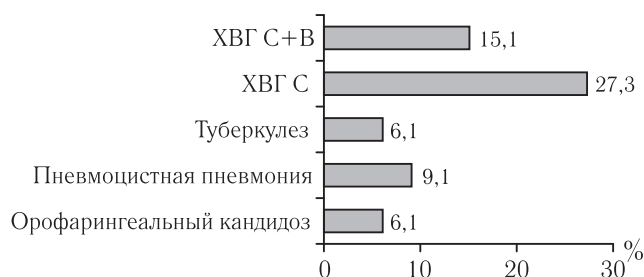


Рис. 1. Оппортунистические заболевания и коинфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ОНМК.

Примечание: ХВГ С — хронический вирусный гепатит С, ХВГ В — хронический вирусный гепатит В

Fig. 1. Opportunistic diseases and co-infections in patients with HIV-infection and stroke.

Fn. CHC — chronic hepatitis C, CHB — chronic hepatitis B

Среди неинфекционных заболеваний у пациентов группы 1 диагностированы ТЭЛА в одном случае, хроническая сердечная недостаточность — у 6 (18,8%) человек, хроническая болезнь почек — у 2 (6%), ГБ — у 22 (66,7%), ИБС — у 9 (27,3%), фибрилляции предсердий (ФП) — у 2 (6,1%), ате-

росклероз БЦА — у 18 (54,5%), СД 2-го типа — у 3 (9,1%) пациентов.

Модифицируемые ФР ЦВЗ обнаружены у 21 (87,5%) пациента с ВИЧ-инфекцией и ИИ. Сочетание нескольких ФР было у 18 (75%) человек. В группе сравнения ФР ЦВЗ присутствовали у всех пациентов с ИИ. У них из сопутствующей патологии диагностированы онкологические заболевания в 3 (7,5%) случаях, связанные с поражением половой сферы (1) и бронхолегочной системы — рак легкого (2); гепатит С — в 3 (7,5%), пиелонефрит — в 5 (12,5%), внебольничная пневмония — в 3 (7,5%) случаях. Соотношение долей ФР в каждой из групп представлено на рис. 2.

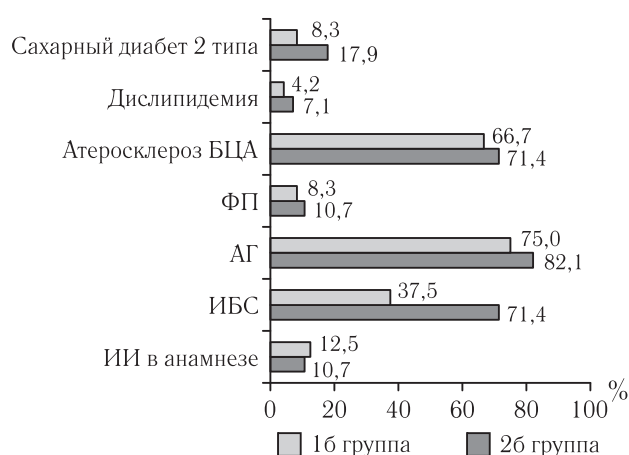


Рис. 2. Факторы риска ЦВЗ у больных с ВИЧ-инфекцией и ишемическим инсультом (группа 1б) и без ВИЧ-инфекции (группа 2б) пациентов.

Примечание: БЦА — брахиоцефальные артерии; ФП — фибрилляции предсердий; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИИ — ишемический инсульт

Fig. 2. Risk factors of CeVD in patients with HIV-infection and IS (group 1b) and without HIV-infection (group 2b)

Fn. BCA — brachiocephalic arteries; AF — atrial fibrillation; AH — arterial hypertension; CHD — coronary heart disease; IS — ischemic stroke

Наибольший удельный вес среди ФР ЦВЗ, как видно из рис. 2, у пациентов обеих групп имеют АГ, атеросклероз БЦА, ИБС. Однако у пациентов с ВИЧ-инфекцией ИБС встречается реже, чем у пациентов с ИИ без ВИЧ-инфекции ($p < 0,05$). Кроме того, среди патогенетических подтипов ИИ у больных с ВИЧ-инфекцией также реже встречался кардиоэмболический инсульт ($p < 0,05$), рис. 3.

Основными ФР ЦВЗ у пациентов групп 1а и 2а с ГИ были АГ, аневризмы и тромбоцитопения 2 степени тяжести с преобладанием их большей доли, за исключением АГ, у больных с ВИЧ-инфекцией (рис. 4).

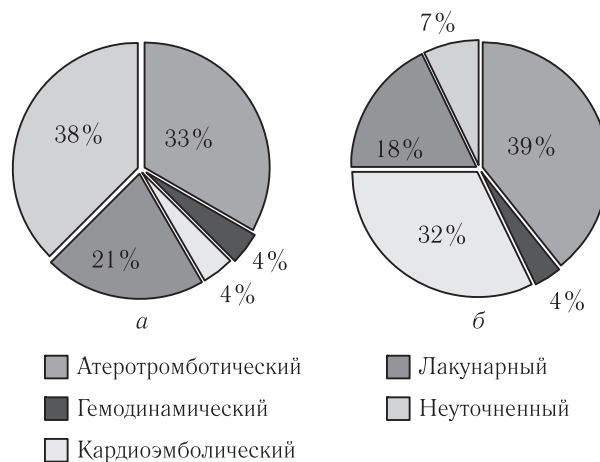


Рис. 3. Варианты ишемического инсульта у больных с ВИЧ-инфекцией (а) и без ВИЧ-инфекции (б)

Fig. 3. Types of ischemic stroke in patients with HIV-infection (a) and without HIV-infection (b)

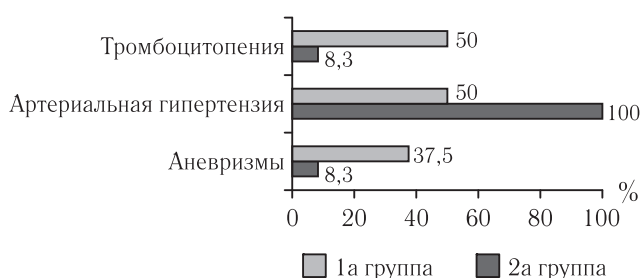


Рис. 4. Факторы риска ЦВЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ГИ (группа 1а) и без ВИЧ-инфекции (группа 2а)

Fig. 4. Risk factors of CeVD in patients with HIV-infection and HS (group 1a) and without HIV-infection (group 2a)

У 3 (37,5%) человек с ГИ были выявлены аневризматические изменения сосудов, явившиеся причиной субарахноидального и субарахноидально-паренхиматозных кровоизлияний, у остальных — васкулопатии с образованием геморагий по механизму *per diapedesum*.

С целью выявления особенностей клинического течения ИИ и ГИ у пациентов с ВИЧ-инфекцией были сопоставлены жалобы, неврологический статус, данные лабораторной и инструментальной диагностики с результатами обследования больных с ОНМК без ВИЧ-инфекции (табл. 1, рис. 5, 6).

Как видно из табл. 1, у пациентов с ВИЧ и ГИ достоверно чаще встречается менингеальный симптомокомплекс по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции. Это могло быть обусловлено наличием патогенных факторов, раздражающих мозговые оболочки при преимущественно паренхиматозных геморагиях (ВИЧ, оппортунистическая инфекция).

Результаты нейровизуализационных исследований у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ГИ указывали

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные показатели у обследуемых больных

Table 1. The main clinical and laboratory parameters in examined patients

Показатель	Группа		p (1a-2a)	Группа		p (1b-2b)
	1a (n=8)	2a (n=12)		1b (n=24)	2b (n=28)	
Неврологический дефицит	100% (8)	100% (12)	>0,05	100% (24)	100% (28)	>0,05
Менингеальные симптомы	62,5% (5)	8,3% (1)	<0,05	4,2% (1)	0% (0)	>0,05
Судорожный синдром	50% (4)	16,7% (2)	>0,05	12,5% (1)	10,7% (3)	>0,05
Головная боль	37,5% (3)	16,7% (2)	>0,05	29,2% (7)	7,1% (2)	<0,05
Лейкоцитоз в крови	12,5% (1)	50% (6)	>0,05	16,7% (4)	21,4% (6)	>0,05
Лимфопения	25% (2)	25% (3)	>0,05	37,5% (9)	10,7% (3)	<0,05
Повышение СОЭ	62,5% (5)	50% (6)	>0,05	58,3% (14)	21,4% (6)	<0,05
Лимфопения и повышение СОЭ	25% (2)	25% (1)	>0,05	25% (6)	3,6% (1)	<0,05
Тромбоцитопения	75% (6)	16,7% (2)	<0,05	29,2% (7)	3,6% (1)	<0,05
Повышение АЛТ и АСТ	75% (6)	33,3% (4)	>0,05	33,3% (8)	3,6% (1)	<0,05
Повышение фибриногена	25% (2)	41,7% (5)	>0,05	33,3% (8)	17,9% (5)	>0,05

Примечание: 1a — пациенты с ВИЧ-инфекцией и ГИ, 2a — пациенты с ГИ, 1b — пациенты с ВИЧ-инфекцией и ИИ, 2b — пациенты с ИИ, p — достоверность различий между показателями.

En. 1a — patients with HIV-infection and HS, 2a — patients with HS, 1b — patients with HIV-infection and IS, 2b — patients with IS, p — significance test for comparison between indicators.

на четкую тенденцию к увеличению доли больных с единичными и множественными геморрагическими очагами в двух полушариях, лейкоареоз и мальформации сосудов в виде аневризм по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции (рис. 5).

галавирусную инфекцию. Тяжелое состояние больных с выраженной общемозговой симптоматикой и начальными явлениями застоя дисков зрительных нервов явились основанием для отказа от проведения у них люмбальной пункции. Исследование

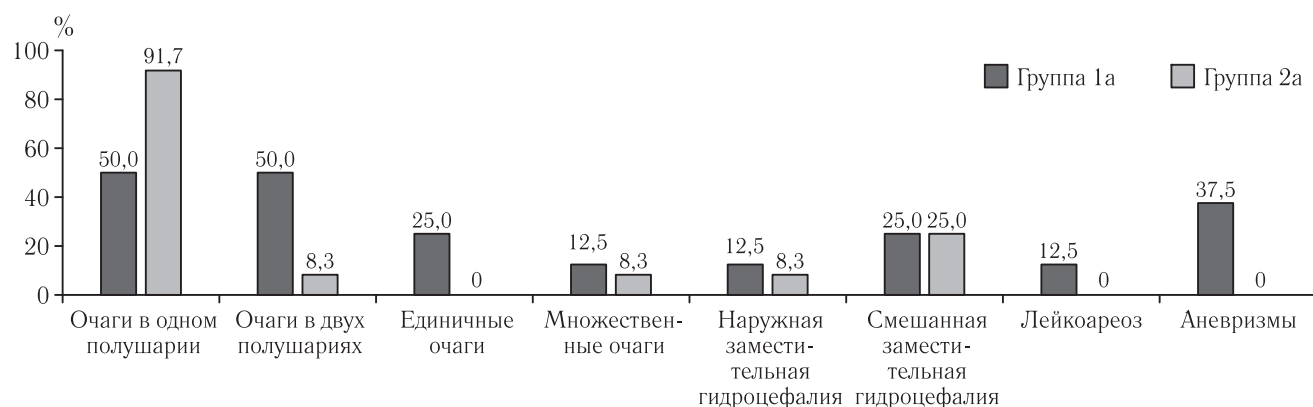


Рис. 5. Результаты нейровизуализации у больных с ГИ

Примечание: 1a — пациенты с ВИЧ-инфекцией и ГИ, 2a — пациенты с ГИ без ВИЧ

Fig. 5. Results of neuroimaging in patients with HS

En. 1a — patients with HIV-infection and HS, 2a — patients with HS without HIV-infection

У больных с ИИ и ВИЧ-инфекцией обращали на себя внимание тенденции к увеличению доли пациентов с явлениями наружной и смешанной заместительной гидроцефалии, лейкоареоза (рис. 6).

У одного пациента была выявлена аневризма внутренней сонной артерии, у двух больных (8,3%) по данным МСКТ дополнительно определялись патологические изменения в области таламуса и пониженная плотность белого вещества в левом полушарии, что позволило предположить цитоме-

методом ПЦР на наличие в крови вирусов Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, простого герпеса дало отрицательный результат. В 9 (27,3%) случаях ОНМК протекало на фоне нейровизуализационной картины дисциркуляторной энцефалопатии. Очаги ишемии в одном полушарии выявлены у 91,7%, в двух полушариях — у 8,3% больных.

Следует отметить, что время от начала заболевания ОНМК до момента госпитализации у больных с ВИЧ-инфекцией составило 17 часов (4,25;



Рис. 6. Данные МСКТ у пациентов с ишемическим инсультом.

Примечание: 16 — пациенты с ВИЧ-инфекцией и ИИ, 26 — пациенты с ИИ.

Fig. 6. CT data in patients with HS.

Fn. 1b — patients with HIV-infection and IS, 2b — patients with IS without HIV-infection

48). Это в 4 раза больше по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции, у которых данное время составило 4,3 (2;18) часа, $p < 0,05$. В связи с небольшим периодом времени от начала ИИ до проведения МСКТ интерпретация очагов ишемии в группе сравнения была затруднена.

Регресс неврологической симптоматики у пациентов с ВИЧ-инфекцией по шкале NIHSS после проведенного лечения (в рамках стандарта лечебных мероприятий при ОНМК) составил 2 балла, в то время как у пациентов 2 группы — 4 балла, $p < 0,05$ (табл. 2).

высоком уровне CD4-лимфоцитов с диапазоном колебаний их уровня от 1540 до 504 кл./мкл. У 12,5% больных с ВИЧ-инфекцией и ИИ ФР ЦВЗ выявить не удалось. В этом случае можно предполагать ведущую роль инфекционного фактора в развитии инсульта. Имеются указания на возможность развития ОНМК у пациентов с ВИЧ-инфекцией в связи с васкулопатией ВИЧ-ассоциированной, коагулопатией, васкулопатией, связанной с оппортунистическими инфекциями [9]. ВИЧ способствует развитию атеросклероза, вызывает дисфункцию

Таблица 2. Сравнительный анализ клинико-неврологических показателей пациентов групп 1 и 2

Table 2. Comparative analysis of clinical and neurological indicators in patients of group 1 and group 2

Показатель	Группа 1 (n=33)		Группа 2 (n=40)		p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Шкала NIHSS баллы	7 (4;11,1)	4 (2;8,5)	8,5 (4;12)	3 (1;5,7)	
Регресс по шкале NIHSS в баллах		2 (0,1;4)		4 (2;7,8)	<0,05
Время поступления от начала заболевания		17 (4,25;48)		4,25 (2;18)	<0,05
Кол-во койко-дней		10 (4,8;15)		15 (12;24)	>0,05

Примечание: группа 1 — больные с ВИЧ-инфекцией и ОНМК; группа 2 — пациенты без ВИЧ-инфекции с ОНМК.

Fn. 1 group — patients with HIV-infection and stroke, 2 group — patients without HIV-infection with stroke.

Считается, что развитие сосудистых осложнений при ВИЧ-инфекции происходит преимущественно в более поздние стадии заболевания, и чем меньше уровень CD4-лимфоцитов, тем чаще у больных возникает инсульт [14, 15]. Тем не менее имеются единичные работы, указывающие на высокий риск инсульта у ВИЧ-инфицированных лиц молодого возраста даже при достаточном уровне CD4-лимфоцитов с развитием инсульта через год после диагностирования ВИЧ-инфекции [8], что согласуется с нашими данными. У пациентов группы 1 в 3 субклинической стадии инсульт развился при достаточно

эндотелия, повышая риск инсульта [9, 16, 17]. Рецепторы CD4 располагаются не только в клетках нейроглии, но и эндотелиальных клетках сосудистых сплетений и эпендимы желудочков, что приводит к развитию вирусиндуцированного васкулита головного и спинного мозга [17]. ВИЧ-ассоциированную васкулопатию делят на ускоренный атеросклероз, ВИЧ-ассоциированный васкулит, неатеросклеротическую васкулопатию, заболевание мелких сосудов. В этом случае возможно прямое повреждение эндотелия сосудов в результате постоянного воздействия на него вируса ВИЧ или вирусных частиц (например,

gp120), приводящих к дисфункции эндотелия. Не исключается косвенное повреждение в результате циркуляции инфицированных моноцитов, свободных проникающих в эндотелий. Прогрессированию повреждения и распространению атерогенеза может способствовать активация молекул клеточной адгезии (например, селектинов), высвобождение вирионов ВИЧ и их репликация в клетках эндотелия. Патогенное влияние оказывает высвобождение воспалительных цитокинов из ВИЧ-инфицированных клеток с развитием нарушения системы свертывания, протромботических состояний, способствуя повышению тонуса и проницаемости сосудов, экспрессии оксида азота, хемокинов, молекул эндотелиальной адгезии [17]. Следствием таких процессов является ремоделирование стенки сосуда, включающее гиперплазию интимы, фрагментацию эластичной пластинки и в конечном итоге — образование тромба с развитием ОНМК [9]. Из анамнеза пациентов было выяснено, что 30,3% из обследованных употребляют наркотические вещества. У таких больных, как правило, имеется диффузное поражение нервной системы в результате токсического действия опиоидов, способствующих ранней дегенерации системы кровоснабжения головного мозга [18]. У 27,3% больных с ВИЧ-инфекцией при нейровизуализации выявлены признаки дисциркуляторной энцефалопатии, большая доля больных с гидроцефалиями и лейкоарозом.

При ГИ у больных с ВИЧ в 37,5% случаев были диагностированы аневризматические изменения сосудов при отсутствии таковых в группе сравнения, а также выявлена большая доля пациентов с тромбоцитопенией II степени ($p < 0,05$). По данным литературы разрывы аневризм у ВИЧ-инфицированных пациентов встречаются достаточно часто, но обычно на последних стадиях заболевания [19]. По данным наших исследований пациенты с аневризмами и ГИ имели 3 (66,7%) и 4А (33,3%) стадии ВИЧ-инфекции. При ГИ и ВИЧ-инфекции чаще, чем в сравниваемой группе встречались менингеальные симптомы ($p < 0,05$). Это можно объяснить раздражением мозговых оболочек не только излившейся кровью, но и дополнительным влиянием токсико-инфекционного фактора. Преимущественно у этих больных заболевание дебютировало судорожным синдромом. Анализ ликвора у части больных с ВИЧ-инфекцией (4,1%) выявил смешанный цитоз в пределах 11–13 клеток в 1 мкл и повышение белка до 0,6–0,9 г/л, что не исключает воспали-

тельный характер изменений, связанный скорее с ВИЧ-ассоциированным васкулитом. Кроме того, у больных с ВИЧ-инфекцией отмечалась тенденция к более часто выявляемым, чем в группе сравнения, мультифокальным одно- или двусторонним ишемическим очагам, наружной и внутренней заместительной гидроцефалии, а также в 12,5% случаях перенесенным в анамнезе ИИ.

Как при ИИ, так и ГИ, протекающих на фоне ВИЧ-инфекции, определялась большая доля пациентов с тромбоцитопенией ($p < 0,05$), вероятно, ВИЧ-ассоциированной. Причинами данного состояния считается нарушение продукции тромбоцитов под действием аутоантител В-лимфоцитов, регуляцию которых нарушает РНК ВИЧ, и их депонирование в селезенке [20].

Повышение печеночных ферментов АЛТ и АСТ, выявленное у ВИЧ-инфицированных лиц, могло быть связано преимущественно с поражением печени либо с развитием побочных реакций АРВТ [21]. Однако АРВТ получали лишь 18% обследованных нами больных, что не позволяет связывать эти изменения с АРВТ. В то же время проведенные исследования на вирусные гепатиты В и С позволили диагностировать печеночные заболевания в 14 (42,4%) случаях у больных с ВИЧ-инфекцией. Обращено внимание, что у пациентов с ИИ достоверно чаще, чем в сравниваемой группе, наблюдались интенсивные головные боли ($p < 0,05$). Это согласуется с данными о возникновении головных болей у каждого второго больного ВИЧ-инфекцией в результате влияния инфекционных, опухолевых факторов, а также с действием непосредственно ВИЧ на сосудистую сеть [22]. Проведенные нами ранее исследования у больных с ИИ [23] показали, что при наличии у них церебральной венозной дисциркуляции значительно чаще появляется цефалгический синдром, чем при ее отсутствии. Анализ данных УЗДГ БЦС у больных с ИИ и ВИЧ-инфекцией выявил в $1/3$ случаев признаки церебральной венозной дисгемии с затруднением оттока крови из полости черепа, значительно чаще встречающейся у больных с ВИЧ-инфекцией. Это может свидетельствовать о влиянии ВИЧ на сосудистую сеть, включая не только артериальное, но и венозное звено, вызывая или усугубляя внутричерепную гипертензию, сопровождающуюся цефалгическим синдромом.

В диагностике ОНМК нейровизуализации мозга (МСКТ, МРТ, МР/КТ-ангиография) принадлежит главенствующая роль, позволяя практически сразу

исключать геморрагический характер инсульта или тромбоз сосуда. Однако рутинная бесконтрастная КТ, МСКТ, входящие в стандарты диагностики ОНМК, недостаточно информативны в оценке специфического процесса. Комплексное обследование больных с применением ПЭТ, ЭЭГ, ВП оказывается наиболее информативным в диагностике субклинических стадий ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии [24, 25].

Несмотря на отсутствие существенных различий в оценке неврологического дефицита при поступлении больных групп 1 и 2, течение инсульта оказалось тяжелее у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Регресс неврологических расстройств по шкале NIHSS при ВИЧ был достоверно меньше, чем в сравниваемой группе. Состояние пациентов отягощали коинфекции (ХВГ С и В) в 14 (42,4%) случаях, оппортунистические заболевания (туберкулез, пневмоцистная пневмония, орофарингеальный кандидоз) — в 7 (21,3%) случаях. В группе 2 инфекции (ХВГ С) были у 3 (7%) человек ($p < 0,05$).

Считается, что основными причинами смертности больных с ВИЧ-инфекцией являются ТБС и онкологические заболевания [26]. В наших исследованиях удельный вес летальных случаев у больных с ВИЧ был выше по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции — 15,2% и 2,5% соответственно. Причиной смерти у них явился нарастающий отек и дислокация головного мозга, развивающиеся на фоне полиорганной недостаточности, аспирационного синдрома, двусторонней пневмонии, сердечно-сосудистых нарушений или сепсиса.

У подавляющего большинства больных (87,5%) с ОНМК и ВИЧ были факторы риска ЦВЗ (ГБ, атеросклероз сосудов головного мозга, сахарный диабет, фибрилляции предсердий, инсульты в анамнезе), которые по частоте не отличались от пациентов с ОНМК без ВИЧ-инфекции, за исключением меньшей доли больных с ИБС и кардиоэмболического подтипа инсульта у больных с ВИЧ-инфекцией. При этом в 75% случаев было сочетание нескольких факторов риска. То есть, если бы у них не было ВИЧ-инфекции, то вероятность развития инсульта все равно была бы высока. В этом случае роль ВИЧ может рассматриваться как дополнительный фактор риска инсульта, вызывающий прогрессирование атеросклероза, повреждение эндотелия сосудистой стенки и ее ремоделирование, способствующее тромбообразованию или изменению проницаемости сосудистой стенки. Дополнительное вирусное повреждение сосудистой стенки способствует более быстрому развитию острой сосудистой катастрофы.

Так как у части больных (12,5%) факторов риска ЦВЗ не было выявлено, ВИЧ-инфекцию можно считать ведущим фактором риска развития инсульта, вероятно, в связи с развитием ВИЧ-ассоциированного васкулита. В этом случае изменения ликвора не характеризуются высокими показателями цитоза и белка, что было определено у наших больных. О васкулопатии косвенно свидетельствовали данные нейрорадиологических методов исследования, указывающие на множественные ишемические очаги в одном или обоих полушариях, наружная или смешанная гидроцефалия, лейкоареоз.

Наличие оппортунистической инфекции не всегда сопровождается поражением нервной системы. В 7 (21,3%) случаях у больных была выявлена оппортунистическая инфекция, но по данным нейрорадиологических исследований очаговые изменения соответствовали рентгенологической семиотике ишемического или геморрагического инсульта. В 2 случаях, когда возникли сомнения относительно ЦМВ — поражения головного мозга, были проведены исследования методом ПЦР на наличие вирусов группы зостер в крови, которые оказались отрицательны. Люмбальную пункцию этим больным провести не удалось в связи с нарастающим отеком мозга и угрозой развития дислокационного синдрома. В этом случае проведение люмбальной пункции опасно, так как увеличивается риск вклинения мозга и смерти больного. Поэтому вопрос о проведении люмбальной пункции решается индивидуально, взвешенно и крайне осторожно. Кроме того, если больной в сознании, требуется его согласие на её проведение, которое не всегда может быть получено.

Проведенный анализ данных комплексного обследования больных с ОНМК и ВИЧ-инфекцией позволил предположить, что причины развития ОНМК у больных с ВИЧ-инфекцией могут быть следующими.

1. Неинфекционные (так называемые модифицируемые факторы риска ЦВЗ, которые в подавляющем большинстве случаев присутствовали у больных). Их роль возрастает в связи с патогенным воздействием ВИЧ главным образом на эндотелий сосудов и систему гемостаза.

2. Инфекционные (прежде всего ВИЧ), в 12,5% случаев являющиеся доминирующим фактором в развитии ОНМК и вызывающие повреждение сосудов головного мозга (васкулиты) и гемостаза. Использование наркотических препаратов повышает риск инсульта.

3. В случае присоединения оппортунистической инфекции с повреждением ЦНС возможно развитие

воспалительных очагов в головном мозге, усугубление эндотелиальной дисфункции, гемостазиологических показателей, которые могут быть у больных как с модифицируемыми факторами риска, так и без них.

Соматическое отягощение во всех случаях является неблагоприятным фактором, усугубляющим течение заболевания.

Заключение. Таким образом, проведенные исследования показали, что большая доля инсультов (45,5%) у больных с ВИЧ-инфекцией, поступающих по экстренным показаниям в специализированные сосудистые центры многопрофильных стационаров, развивается на 3 стадии инфекционного процесса, когда еще сохраняется нормальный уровень повседневной активности больного. При госпитализации таких пациентов необходим тщательный неврологический и соматический осмотр. Целесообразна оценка состояния лимфоузлов (особенно шейных, затылочных, подмышечных) в связи с возможностью проявления персистирующей генерализованной лимфоаденопатии, а также гемостазиологических показателей. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей выявил значи-

тельно большую долю пациентов с менингеальным симптомокомплексом и тромбоцитопенией у больных с ГИ, протекающим на фоне ВИЧ. При ИИ и ВИЧ-инфекции достоверно выше доля больных с цефалгическим синдромом, лимфопенией, тромбоцитопенией, повышенным СОЭ и более высокими показателями ферментов АЛТ и АСТ по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции. Меньший регресс неврологической симптоматики и более тяжелое течение заболевания при ВИЧ-инфекции обусловлены вторичными оппортунистическими заболеваниями, коинфекциями, поздними сроками госпитализации в стационар, гемостазиологическими нарушениями и в большинстве случаев — отсутствием АРВТ. Основными факторами риска инсульта у ВИЧ-инфицированных пациентов являются заболевания сердечно-сосудистой системы при меньшей доле больных с ИБС при ИИ и атеросклероз церебральных сосудов. Оппортунистические заболевания, коинфекции, а в первую очередь ВИЧ, оказывая патогенное действие на систему гемостаза и эндотелий сосудов, повышают риск развития инсульта у этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Скоромец А.А., Демьяновская Е.Г. *Лекарственная терапия неврологических больных*. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. 280 с. [Skoromets A.A., Demyanovskaya E.G. *Medication of neurological patients*. Moscow: Publishing house Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo, 2017. 280 p. (In Russ.).]
2. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. *Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга*. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 352 с. [Suslina Z.A., Varakin Yu. Ia. *Clinical Guide about early diagnosis, treatment, and prevention of vascular diseases of the brain*. 2^{ed}. Moscow: Publishing house MEDpress-inform, 2017, 352 p. (In Russ.).]
3. Официальный сайт федеральной службы государственной статистики. [Электронный ресурс] URL: www.gks.ru/free_doc/doc_2019/social/osn-01-2019.pdf (дата обращения: 20.04.2019). The official website of the Federal State Statistics Service.
4. Беляков Н.А., Рахманова А.Г. *Вирус иммунодефицита человека*. Медицина: руководство для врачей. СПб.: БМОЦ, 2010. 749 с. [Belyakov N.A., Rahmanova A.G. *The human immunodeficiency viruses*. Medicina: Rukovodstvo dlya vrachej. Saint Petersburg: Publishing house BMOC, 2010. 749 p. (In Russ.).]
5. Durand M., Sheehy O., Baril J.G. et al. Risk of spontaneous intracranial hemorrhage in HIV-infected individuals: a population-based cohort study // *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013. Vol. 22. P. 34–41.
6. Benjamin L.A., Corbett E.L., Connor M.D. et al. HIV, antiretroviral treatment, hypertension, and stroke in Malawian adults: a case-control study // *Neurology*. 2016b. Vol. 86. P. 324–333.
7. Chow F.C., He W., Bacchetti P. et al. Elevated rates of intracerebral hemorrhage in individuals from a US clinical care HIV cohort // *Neurology*. 2014b. Vol. 83. P. 1705–1711.
8. Lin H.-L., Muo C.-H., Lin C.-Y., Chen H.-J., Chen P.-C. Incidence of stroke in patients with HIV infection: A population-based study in Taiwan // *PLoS ONE*. 2019. Vol. 14. P. 5.
9. Benjamin L.A., Bryer A., Emsley H.C. HIV infection and stroke: current perspectives and future directions // *Lancet Neurol*. 2012. Vol. 11. P. 878–890.
10. Шеломов А.С., Степанова Е.В., Леонова О.Н., Смирнова Н.Л. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией // *Журнал инфектологии*. 2016. Т. 8. № 3. С. 107–115. [Shelomov A.S., Stepanova E.V., Leonova O.N., Smirnova N.L. Opportunistic diseases as the cause of damage to the central nervous system in patients with HIV-infection. *Zhurnal infektologii*, 2016, Vol. 8, No. 3, pp. 107–115 (In Russ.).]

11. Benjamin L.A. et al. The Role of Human Immunodeficiency Virus–Associated Vasculopathy in the Etiology of Stroke // *The Journal of infectious diseases*. 2017. Vol. 216, No. 5. P. 545–553.
12. Багненко С.Ф., Дубикайтис П.А., Минаева Н.В., Рассохин В.В., Беляков Н.А. Структура обращений ВИЧ-инфицированных больных в стационар скорой помощи // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2011. Т. 3, № 3. С. 81. [Bagnenko S.F., Dubikajtis P.A., Minaeva N.V., Rassohin V.V., Belyakov N.A. The structure of referrals of HIV-infected patients to the emergency room. *HIV infection and immunosuppression*, 2011, Vol. 3, No. 3, pp. 81 (In Russ.)].
13. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В. *Радиология и ВИЧ-инфекция*. 2-е изд. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2018. 352 с. [Trofimova T.N., Belyakov N.A., Rassokhin V.V. *Radiology and HIV infection*. 2nd ed. Saint Petersburg: Baltic Medical Education Center, 2018, 352 p. (In Russ.)].
14. Густов А.В., Руина Е.А., Шилов Д.В., Ерохина М.Н. Клинические варианты поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции // *Современные технологии в медицине*. 2010. № 3. С. 61. [Gustov A.V., Ruina E. A., Shilov D.V., Erohina M.N. Clinical variants of HIV-associated disease of the nervous system. *Sovremennye tekhnologii v medicine*, 2010, No 3, p. 61 (In Russ.)].
15. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. НейроСПИД как одна из актуальнейших проблем современной практической неврологии // *Международный неврологический журнал*. 2006. № 5 (9). С. 46. [Evtushenko S.K., Derevyanko I.N. Neuro AIDS as one of the most relevant problems of modern practical neurology. *Mezhdunarodnyj neurologicheskij zhurnal*, 2006, No. 5 (9), p. 46 (In Russ.)].
16. Nou E., Lo J., Grinspoon S.K. Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV // *AIDS*. 2016. Vol. 30. P. 1495–1509.
17. Zungsontiporn N., Tello R.R., Zhang G. Non-classical monocytes and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) correlate with coronary artery calcium progression in chronically HIV-1 infected adults on stable antiretroviral therapy // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. P. 1–13.
18. Одинак М.М., Гайкова О.Н., Литвинцев Б.С., Онищенко Л.С. Морфологические изменения головного мозга при ВИЧ-инфекции на фоне наркомании // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2013. Т. 5, № 1. С. 65–75. [Odinak M.M., Gajkova O.N., Litvincev B.S., Onishchenko L.S. Morphological variations in the brain during HIV infection with drug addiction. *HIV infection and immunosuppression*, 2013, Vol. 5, No. 1, pp. 65–75 (In Russ.)].
19. Goldstein D.A., Timpone J., Cupps T.R. HIV-associated intracranial aneurysmal vasculopathy in adults. *The Journal of rheumatology*. 2010. Vol. 37, No. 2. P. 226–233.
20. Kimberley L. S. Ambler, Linda M. Vickars, Chantal S. Leger Clinical Features, Treatment, and Outcome of HIV-Associated Immune Thrombocytopenia in the HAART Era // *Advances in Hematology*. 2012. Vol. 2012. P. 1–6.
21. Hoffmann C., Rockstroh K. *HIV 2015/2016*. Medizin Fokus, 2016. 756 p.
22. Joshi Sh.G., Cho T.A. Pathophysiological Mechanisms of Headache in Patients With HIV // *Headache*. 2014. Vol. P. 946–950.
23. Тибекина Л.М., Боричева Д.О., Николаева А.А. Клинические особенности ИИ с ЦВН и её факторы риска у лиц пожилого и старческого возраста // *Успехи геронтологии*. 2018. Т. 31, № 2. С. 266–272. [Tibekina L.M., Boricheva D.O., Nikolaeva A.A. Clinical features of ischaemic stroke with cerebral venous insufficiency and its risk factors. *Adv. geront.*, 2018, Vol. 31, No. 2, pp. 266–272 (In Russ.)].
24. Гурская О.Е., Трофимова А.В., Рассохин В.В., Спирин А.Л., Катаева Г.В., Трофимова Т.Н., Коротков А.Д., Гайсина А.В., Медведев С.В., Беляков Н.А. Особенности изменений функционального состояния головного мозга при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*, 2012. Т. 4, № 1. С. 82–87. [Gurskaya O.E., Trofimova A.V., Rassohin V.V., Spirin A.L., Kataeva G.V., Trofimova T.N., Korotkov A.D., Gajkina A.V., Medvedev S.V., Belyakov N.A. Features of changes in the functional state of the brain in HIV-associated encephalopathy. *HIV infection and immunosuppression*, 2012, Vol. 4, No. 1, pp. 82–87 (In Russ.)].
25. Трофимова Т.Н., Катаева Г.В., Громова Е.А., Рассохин В.В., Боева Е.В., Симакина О.Е., Беляков Н.А. ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные нарушения: диагностика, выявление причин и эффективность терапии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018. Т. 10, № 4. С. 7–24. [Trofimova T.N., Kataeva G.V., Gromova E.A., Rassohin V.V., Boeva E.V., Simakina O.E., Belyakov N.A. HANDS: diagnosis, diagnostics, identifying of causes and treatment efficacy. *HIV infection and immunosuppression*, 2018, Vol. 10, No. 4, pp. 7–24 (In Russ.)].
26. Кошечкина Е.Г., Цинзерлинг В.А. Вторичные заболевания в танатогенезе при ВИЧ-инфекции // *ВИЧ инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 1. С. 46–55. [Koshevaya E.G., Cinzerling V.A. Secondary diseases in thanatogenesis with HIV infection. *HIV infection and immunosuppression*, 2019. Vol. 11, No. 1, pp. 46–55 (In Russ.)].

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 30.10.2019 г.

Сведения об авторах:

Тибекина Людмила Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии и неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; тел.: +7 (961) 802-62-41;
Малько Валерия Алексеевна — студентка VI курса медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: lera2895@yandex.ru;
Флуд Виктор Васильевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нейрохирургии и неврологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; заведующий первичным сосудистым отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Больница № 15»; 198205, Санкт-Петербург, Авангардная ул., д. 4, корп. 1; e-mail: fludvictor@gmail.com;
Лепилина Алла Владимировна — врач-невролог Регионального сосудистого центра Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Елизаветинская больница»; 195427, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14; e-mail: lepilina77@mail.ru.