

Тарасов Д.О., Лебедев И.А., Жмуров В.А., Кручинин Е.В. Жмуров Д.В., Алекберов Р.И., Мокин Е.А., Козлов М.В., Тяпкин А.В., Ширинов Р.Д., Сметанин Е.И., Сейпилов А.А., Акаева М.Д., Степанова Н.Ю., Софронова А.А. DOI 10.25694/URMJ.2020.01.12

Течение церебрального инсульта при вич-инфекции

ФГБОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет.

Tarasov D.O., Lebedev I.A., Zhmurov V.A., Kruchinin E.V. Zhmurov D.V., Alekberov R.I., Mokin E.A., Kozlov M.V., Tyapkin A.V., Shirinov R.D., Smetanin E.I., Seypilov A.A., Akayeva M. .D., Stepanova N.YU., Sofronova A.A.

Cerebral stroke with hiv infection

Резюме

Данный литературный обзор посвящен особенностям течения церебрального инсульта при ВИЧ-инфекции, были проанализированы отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры, отдельные клинические случаи. Активные работы по изучению инсульта, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, в основном ведутся в странах Европы и Северной Америки. В русскоязычной литературе публикации на эту тему встречаются довольно редко. Нами приведены основные патогенетические механизмы и клинико-диагностические аспекты данной патологии. Глубокое изучение данных особенностей и использование превентивных мер, основанных на понимании патогенеза ВИЧ-ассоциированных инсультов, поможет разработать эффективные способы профилактики и лечения.

Ключевые слова: инсульт, ВИЧ-инфекция, СПИД, онмк.

Summary

This literature review is devoted to the specifics of the course of cerebral stroke in HIV infection; the reports on randomized and cohort studies conducted in large populations, meta-analyzes and systematic reviews, and individual clinical cases were analyzed. Active work on the study of stroke associated with HIV infection is mainly carried out in Europe and North America. In Russian-language literature, publications on this topic are quite rare. We give the main pathogenetic mechanisms and clinical diagnostic aspects of this pathology. A thorough study of these features and the use of preventive measures based on an understanding of the pathogenesis of HIV-associated strokes will help develop effective methods of prevention and treatment.

Key words: stroke, HIV infection, AIDS, acc.

В современном мире время проблема ВИЧ – инфекции и синдрома приобретенного иммунодефицита находится на одном из ключевых мест. Это связано с мультисистемным действием вируса на организм человека и быстрыми темпами распространения инфекции среди населения. Согласно всем эпидемиологическим показателям прогноз по заболеваемости данным заболеванием неблагоприятный. Всемирная организация здравоохранения публикует информацию о том, что на конец 2018 г. в мире насчитывалось примерно 37,9 млн. человек с ВИЧ-инфекцией, а 1,7 млн. человек приобрели ВИЧ-инфекцию в 2018 году. Вместе с тем эпидемия ВИЧ-инфекции в России явно отличается от таковой в других странах по путям и скорости распространения, степени вовлечения определенных групп населения, большой доле пациентов с множественной коморбидностью. Согласно официальной статистике в 2010 году на территории Российской

Федерации было зарегистрировано 600 тысяч человек, живущих с ВИЧ-инфекцией, а к концу 2019 года — в два раза больше. То есть ежегодно число больных увеличивалось на 1/10, что весьма существенно для настоящего этапа эпидемии ВИЧ-инфекции в мире. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в первом полугодии 2019 г. составил в Российской Федерации 32,7 на 100 тыс. населения. Вирус иммунодефицита человека является РНК-содержащим вирусом, способным к репродукции в восприимчивых к нему клетках. Главным условием инфицирования клеток вирусом иммунодефицита человека является наличие на ее поверхности клеточных рецепторов: CD4 и одного из двух корецепторов — CCR5 и CXCR4. Рецепторы данного типа имеются и на поверхности клеток нервной системы. ВИЧ в головном мозге встречается в клетках линии макрофагов, включая периваскулярные макрофаги, полученные из моноцитов, астроциты и

микроглию. В соответствии с этим фактом поражения органов и систем при ВИЧ-инфекции нервная система стоит на втором месте после иммунной, что связано с наличием вышеуказанных патологических механизмов поражения нервной системы. Поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции и СПИДе наблюдаются у многих пациентов на любой стадии заболевания. Электрографические исследования указывают, что наиболее часто страдают от вируса области височных долей и ствола головного мозга, что подчеркивает первичный тропизм ВИЧ к данным областям. Вместе с тем, некоторым исследованиям, так же отмечалось, что у большинства пациентов определялась биоэлектрическая активность с преобладанием возбуждения в медиобазальных отделах и снижением активности коры головного мозга. Нарушения нервной системы могут быть как первичными — вызванными самим ретровирусом, так и вторичными — обусловленными оппортунистическими инфекциями, опухолями, цереброваскулярной патологией, метаболическими расстройствами, токсическим воздействием антиретровирусных препаратов.

Клинические проявления. Неврологическая симптоматика у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть обусловлена: I. Первичным поражением нервной системы: — прямое повреждающее воздействие ВИЧ; — аутоиммунные процессы; нейротоксический эффект компонентов ВИЧ и продуктов иммунных реакций; II. Вторичным поражением нервной системы: — при оппортунистических инфекциях, опухолях, развившихся вследствие дисфункции иммунной системы; — нейротоксический эффект антиретровирусных препаратов; III. Неврологические синдромы смешанного генеза (сочетание первичных и вторичных поражений нервной системы); IV. Неврологические симптомы, условно не связанные с воздействием ВИЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов: последствия травм, перинатальной патологии, ранее перенесенных заболеваний нервной системы, осложнения со стороны нервной системы, вызванные сопутствующими соматическими заболеваниями, интоксикациями. До открытия эпохи антиретровирусной терапии продолжительность жизни пациента составляла 2–4 года. С введением высокоактивной терапии существенно увеличилась продолжительность жизни людей, а так же снизилась вероятность развития и тяжесть поражения ЦНС со стороны оппортунистических инфекций. Однако успешная антиретровирусная терапия не только привела к увеличению продолжительности жизни лиц с ВИЧ-инфекцией, но и также увеличила риск развития таких возрастзависимых состояний, как кардиоваскулярные заболевания. Можно прогнозировать, что инфицированное население будет выживать дольше и достигать преклонного возраста, соответственно клинические и общественные последствия повышенного риска цереброваскулярных расстройств будут возрастать. О частоте расстройств сердечно-сосудистой системы говорит исследование, проведенное в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (n=5589), в котором было выявлено, что у каждого седьмого пациента были диагностированы кардиоваску-

лярные расстройства (13,3%). Несмотря на, достаточно молодой возраст, у больных были обнаружены такие патологии, как артериальная гипертензия (АГ) —52,1%, сердечная недостаточность различной выраженности —9,3%, кардиомиопатии —6,1%. По литературным данным сообщается, что лица с инсультом, которые являются ВИЧ-инфицированными, моложе пациентов с инсультом, у которых нет ВИЧ-инфекции. Некоторые исследования указывают, что ВИЧ-инфицированные пациенты старше 40 лет по соматическому статусу сопоставимы с группой лиц старше 50 лет обычной популяции. Все это говорит о том, что людей, живущих с ВИЧ, повышенный риск церебро- и сердечно-сосудистых заболеваний хорошо документирован в различных клинических условиях и группах населения. При анализе данных общенациональной выборки стационарных больных в США было выяснено, что за период с 1997 по 2006 год доля ишемических инсультов, произошедших у ВИЧ-инфицированных, увеличилась более чем в два раза. Исследование, проведенное в швейцарской когорте ВИЧ, отмечало, что риск инсульта у больных возрастал с возрастом. Ретроспективный анализ данных госпитализации для всех лиц с ВИЧ в Дании (1995-2010 годы) установил уровень цереброваскулярных событий и сравнил его с частотой в общей популяции, стратифицированной внутривенным употреблением наркотиков и обычными сосудистыми факторами риска. Лица с ВИЧ имели повышенный риск цереброваскулярных событий по сравнению с контрольной группой. Риск цереброваскулярных событий увеличивался, когда он ассоциировался с внутривенным употреблением наркотиков, низким количеством CD4 до терапии абакавиром. Есть публикации, что ВИЧ - это один из основных факторов риска инсульта у молодых пациентов (до 45 лет), причем самый высокий риск сосудистой патологии головного мозга возникает в первые 6 месяцев от начала антиретровирусной терапии. В 2012 году было опубликовано исследование заболеваемости ишемическими инсультами (ИИ) в США в период с 2005 по 2007 годы среди ВИЧ-инфицированной когорты — 4308 пациентов, и не инфицированной когорты — 32000 пациентов. Исследование показало, что ишемические инсульты (ИИ) на фоне ВИЧ-инфекции возникали в исследованной группе с частотой 5,27 на 1000 человеко-лет наблюдений, а в группе сравнения заболеваемость составляла 3,75 случая на 1000 человеко-лет наблюдений. Статистическая значимость повышенных рисков ИИ при ВИЧ-инфекции была показана лишь для женщин. Причина такого неравенства в настоящее время в исследованиях не представлена и может явиться темой для дополнительных исследований. Риск ИИ оценен как высокий у ВИЧ-инфицированных в возрастной группе 18-49 лет, т.е. в группе, где обычно возрастные факторы возникновения инсультов слабы. В возрастной группе 18-29 лет на фоне ВИЧ риски выше в 4 раза относительно когорты сравнения. Несмотря на значительный прогресс в исследованиях инсульта, связанных с ВИЧ, сбор информации в иностранных исследованиях затруднен различными факторами, связанными с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая его

неоднородную природу. Соответственно, адекватные результаты популяционных исследований частоты факторов риска и частоты инсультов с использованием подтвержденных результатов будут иметь важное значение для углубленного понимания бремени инсульта среди инфицированного населения.

Патогенетические аспекты. Механизмы, ведущие к развитию нарушений мозгового кровообращения, у пациентов с ВИЧ-инфекцией самые различные и включают различные компоненты. Одним из компонентов способствующим развитию ОНМК являются традиционные факторы риска церебрального инсульта. Вторым компонентом это неблагоприятное действие воспаления, вызываемого вирусом иммунодефицита человека и активацией иммунных реакций. Вирус иммунодефицита человека может потенциально вызвать инсульт по-разному: косвенно через кардиоэмболию, коагулопатию или не-ВИЧ-инфекционный васкулит; или непосредственно через ВИЧ-ассоциированную васкулопатию. Третьим компонентом является неблагоприятное действие антиретровирусной терапии. Многочисленные исследования рассматривали традиционные факторы риска инсульта, включая гипертонию, дислипидемию, сахарный диабет и курение, и пришли к выводу, что они более распространены среди ВИЧ-инфицированных. Проведенный мета-анализ 5 исследований, включивший около 90 тысяч пациентов, показал, что такие традиционные факторы риска, как возраст, артериальная гипертензия, курение, гиперлипидемия, фибрилляция предсердий и диабет, являются независимыми предикторами инсульта при ВИЧ-инфекции. Вместе с тем, в некоторых исследованиях частоты инсультов не наблюдалось статистически значимой разницы в распространенности фибрилляции предсердий - сильного независимого фактора риска развития инсульта - между ВИЧ-инфицированными по сравнению с неинфицированными индивидуумами. Хотя цереброваскулярные заболевания проявляют сходство в факторах риска и патофизиологии, цереброваскулярные заболевания, как правило, более неоднородны, и ишемические и геморрагические инсульты имеют различные профили риска. По данным исследования Natleberg C.I., et al. гипертензия и возраст были наиболее сильными общими факторами риска для обоих подтипов инсульта. При этом гипертензия была в более сильном предиктором геморрагического инсульта, чем ишемического по сравнению с общей популяцией. Ишемические инсульты были более тесно связаны с мужским полом, курением, предыдущими сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими факторами риска (дислипидемия, диабет, индекс массы тела). Геморрагические инсульты были сильнее связаны с женским полом, гипертензией, низким уровнем CD4, позитивностью по вирусному гепатиту С (ВГС), в меньшей степени почечной недостаточностью. Парентеральное употребление наркотиков был более сильным предиктором геморрагических инсультов, по предположению исследователей это было связано с сопутствующим вирусным гепатитом С. Влияние вирусных гепатитов при ВИЧ инфекции было разнородным, так вирусный

гепатит В не был связан с повышенным риском сосудистых катастроф. А вирусный гепатит С являлся сильным предиктором геморрагических инсультов, так как способен действовать синергетически с ВИЧ. С патофизиологической точки зрения, инфекция ВГС связана с повышенным уровнем воспалительных маркеров и эндотелиальной дисфункцией, которая потенциально может стимулировать атеросклероз. Вместе с тем ВГС-инфекция связана с более низким уровнем общего холестерина и холестерина ЛПНП в сыворотке, что, несомненно, является защитным фактором против атеросклероза. Патогенетические механизмы повышенного риска геморрагического инсульта с низким количеством CD4 могут быть объяснены двумя типами ремоделирования артерий. Так, эндотелиальная дисфункция, связанная с иммуносупрессией и воспалением, ведет к деструктивному процессу, вследствие липоглиалиноза, и поражает мелкие сосуды головного мозга. Неатеросклеротические изменения артерий связаны с длительной иммунной недостаточностью при ВИЧ. Исследования так же обнаружили, что низкая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является значительно более сильным предиктором геморрагического, чем ишемического инсульта, с аналогичными оценками риска, ранее сообщавшимися для общей популяции. Низкая СКФ может вызывать дисфункцию тромбоцитов, приводящую к увеличению времени кровотечения и увеличению риска кровоизлияний в мозг или коррелировать с болезнью мелких сосудов головного мозга, механизмом, лежащим в основе большинства кровоизлияний в мозг. У молодых людей с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией развивалась церебральная аневризматическая артериопатия с веретенообразной дилатацией и эктазией сосудов головного мозга. Durand и соавторы наблюдали повышенную скорректированную опасность от совокупного исхода геморрагического инсульта у ВИЧ-инфицированных людей по сравнению с неинфицированными контрольными лицами соответствующего возраста с использованием двух подтвержденных медицинских баз данных для всех жителей провинции Квебек в период с 1985 по 2007 год. Несмотря на активное изучение предикторов церебрального инсульта, единой теории патогенеза цереброваскулярных расстройств при ВИЧ инфекции не описано в литературе. Проводились исследования, изучавшие роль антифосфолипидных антител в патогенезе церебрального инсульта. Об обнаружении антифосфолипидных антител сообщалось у двух южноафриканских когорт преимущественно ВИЧ-инфицированных лиц с инсультом однако антифосфолипидные антитела часто встречаются при ВИЧ-инфекции и явно не связаны с тромботическими осложнениями. Антифосфолипидные антитела были описаны редко у людей с ВИЧ, у которых был инсульт, но в качестве кратковременных повышающих титров антифосфолипидных антител часто сообщается с вирусной инфекцией, повышенные концентрации следует рассматривать только как клинически значимые у пациентов, удовлетворяющих критериям утверждения международного гематологического консенсуса для антифосфолипидов синдром. Эти критерии редко применя-

лись в исследованиях, посвященных инсульту и ВИЧ-инфекции, и истинная частота любой ассоциации неясна. Дефицит белка S также ранее был предложен в качестве механизма ишемического инсульта у ВИЧ-инфицированных лиц, не получавших АРТ. У пациентов, у которых был инсульт, были выявлены недостатки в отношении белка C и белка S, но являются ли эти недостатки вторичными событиями или вызваны непосредственно ВИЧ-инфекцией, пока неясно. В некоторых статьях указывается, что одно из возможных объяснений избыточного риска инсульта у ВИЧ-инфицированных индивидов это нарушение фибринолиза и возникновение гиперкоагуляции. Другой вариант расстройства коагуляционного гомеостаза связан с состоянием повышением уровня фактора Виллебранда и низким уровнем металлопротеиназы (ADAMS13), расщепляющей этот фактор. Этот вариант так же может быть связан риском ишемического инсульта. Чукаева И.И. с соавт. (2013) при обследовании 21 пациента с естественным течением ВИЧ-инфекции и уровнем CD4-клеток более 350 кл/мл не выявили проатерогенных сдвигов в липидном и углеводном профиле, но обнаружили достоверно более высокий уровень фактора Виллебранда по сравнению с контрольной группой. Другие исследователи предполагают, что фактор Виллебранда является маркером эндотелиальной дисфункции и повышенного риска вирусной иммунодефицитной инфекции человека. Клетки эндотелия кровеносных сосудов имеют CD4-рецептор и являются прямыми клетками-мишенями для вируса иммунодефицита человека. Наличием этих рецепторов на клетках эндотелия сосудистых сплетений определяет формирование первичных васкулитов и васкулопатий. На фоне первичных ВИЧ-васкулитов отмечаются множественные микроинфаркты в базальных ядрах, перивентрикулярных отделах белого вещества. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции наблюдаются вторичные церебральные васкулиты как реакция на оппортунистическую инфекцию. Клинические формы вторичного нейро-СПИДа отличаются значительным многообразием, в том числе развиваются и сосудистые поражения: вторичная геморрагическая тромбоцитопения, церебральные васкулиты с инфарктами мозга, геморрагические инсульты. Внутричерепная васкулопатия была описана у нелеченных, сильно иммунокомпromетированных лиц с инсультами и без них, часто в сочетании с аневризматической артериопатией. Гранулематозные ангииты (васкулиты) возникают реже, на фоне герпетической инфекции или первичной лимфомы головного мозга. Некоторые авторы предполагают, что васкулиты и оппортунистические заболевания, обусловленные *Mycobacterium tuberculosis*, *Aspergillus* spp., *Candida* spp., герпесвирусами, токсоплазмой и другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, являются основными причинами инсультов у ВИЧ-позитивных лиц. Также по некоторым последним данным, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция является предиктором ишемического инсульта среди пациентов с ВИЧ/СПИДом. Об аналогичной ситуации говорят и отечественные исследования. Ишемические поражения об-

условлены артериопатиями (чаще лептоменингеальных сосудов) или артериитами, ассоциированными с бактериальными менингитами. Патологическое исследование пораженных сосудов выявляет субинтимальный фиброз, разрушение внутренней эластической пластинки и истончение слоя носителя даже у людей без клинических или патологических признаков инсульта. Воспаление, как компонент в патогенез атеросклероза в общей популяции, также может быть вовлечено в патогенез инсульта при ВИЧ-инфекции. Многочисленные исследования показали похожая связь между маркерами воспаления и активации иммунной системы и биомаркерами поражения сердечно-сосудистой системы и исходами при ВИЧ-инфекции. Интересно, что даже у пролеченных людей с хорошо контролируемой инфекцией имеются признаки воспаления и активации иммунной системы. Степень влияния иммунного воспаления на скорость старения сосудов еще предстоит выяснить в дальнейших исследованиях. Это подтверждается также тем, что известные биомаркеры сердечно-сосудистого риска, такие как толщина интима-медиа сонной артерии, бывают аномальными у ВИЧ-инфекционных людей. В когортном исследовании Partners было выяснено, что более высокая вирусная нагрузка ВИЧ была связана с более высокой частотой ишемического инсульта, а большее количество CD4 + Т-клеток оказывало защитный эффект против внутримозгового кровоизлияния. В скорректированной модели ВИЧ-инфицированные лица с недавно обнаруживаемой вирусной нагрузкой имели более, чем в 3,5 раза вероятность цереброваскулярных событий по сравнению с теми, у кого вирусная нагрузка не выявлялась. В то же время как у пациентов с недавним количеством CD4 + Т-клеток <200 клеток / мм³ частота событий была в 2,5 раза выше, чем у пациентов с более высоким числом CD4 + Т-клеток. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что вирусная нагрузка и количество CD4 + Т-клеток - маркеры контроля ВИЧ-инфекции - могут прогнозировать риск инсульта в ВИЧ-инфицированной популяции. Третий компонент патогенеза, который может влиять на формирование инсульта - это антиретровирусная терапия (АРТ). Показанием к назначению антиретровирусной терапии является уровень CD4 + Т-клеток. Это же показатель является критерием прогрессирования заболевания и эффективности терапии. Точная роль АРТ в патогенезе инсульта в настоящее время недостаточно ясна. Недавнее употребление абакавира было связано с повышенной опасностью комплексного исхода сердечно-сосудистых событий. Кумулятивное воздействие нескольких антиретровирусных препаратов (абакавир и два ИП (индинавир и лопинавир / ритонавир) ассоциировались с повышенным риском развития инфаркта миокарда, превышающим риск дислипидемии и других метаболических и сосудистых нарушений, связанных с некоторыми лекарственными средствами. Это связано со способностью препаратов вести к прогрессированию атеросклероза сосудов. Кроме того, терапия способна оказывать токсическое действие на мозг и провоцировать когнитивные нарушения у длительно принимающих терапию пациен-

тов. Некоторые авторы указывают, что возможное объяснение повышенного сердечно-сосудистого риска, связанного с абакавиром, является спектр его показаний. Абакавир может использоваться чаще, чем тенофовир, у пациентов с почечной недостаточностью, а почечная недостаточность является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, что может привести к ложной связи между абакавиром и повышенным сердечно-сосудистым риском. В то же время, в национальном датском исследовании, было выяснено, что использование абакавира среди ВИЧ-инфицированных было связано с более высоким риском цереброваскулярных событий. Другие исследования демонстрировали связь между использованием АРТ и снижением риска инсульта. В исследовании «случай-контроль» у ВИЧ-инфицированных людей с первым ишемическим инсультом по сравнению с пациентами без инсульта, большая длительная продолжительность терапии была связана с уменьшением вероятности цереброваскулярных событий на 3% на каждый дополнительный месяц воздействия лекарственных препаратов. Клиническое распределение типологии церебральных катастроф приводилось лишь в некоторых зарубежных исследованиях в относительно небольших группах. Некоторые авторы рассмотрели диаграммы 82 ВИЧ-инфицированных лиц с инсультами идентифицированных с использованием кодов МКБ из базы данных крупных городских больниц США в период между 1996 и 2005 годами. Среди этих лиц 94% (77 из 82) имели ишемический инсульт, из которых 13% были классифицированы как атеросклероз крупных артерий, 19% - как кардиоэмболические, 19% - как заболевания мелких сосудов, 23% - как инсульты из-за других определенных этиологий, включая инфекцию и гиперкоагуляцию, и 25% как инсульты неопределенной этиологии. В другом исследовании, проведенном на 25 пролеченных ВИЧ-инфицированных лиц с ишемическим инсультом в клинике в Испании в период между 1996 и 2008 годами (среднее количество клеток CD4 355 клеток / мм³), 24% были связаны с атеросклерозом крупных артерий, 24% - с заболеваниями мелких сосудов, 8% к кардиоэмболической болезни, 12% к другой определенной этиологии и 32% к неопределенной этиологии. Некоторые авторы указывают, что требуются дополнительные исследования по эпидемиологии геморрагического инсульта в популяционных когортах с оцененными исходами и полными, надежными данными о потенциальных причинах повышенного риска внутримозгового кровоизлияния, таких как употребление наркотиков. Особенности клинического течения церебрального инсульта оценивались лишь в некоторых исследованиях. Наиболее частым проявлением церебральных сосудистых расстройств у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом является развитие ишемического инсульта. Васкулиты, как причина инсульта, имеют волнообразное течение. Вследствие значительного поражения сосудов развиваются повторные ишемические инсульты с появлением новых очаговых симптомов. Мультифокальное поражение белого вещества при острых нарушениях мозгового кровообращения

у ВИЧ-инфицированных отмечается примерно в 15% случаев и представлено первичными или вторичными васкулитами, связанными с присоединением оппортунистической инфекции или употреблением наркотиков. Основные формы ишемического инсульта, который наблюдаются у ВИЧ-инфицированных лиц — это большой ишемический инфаркт обычно в бассейне средней мозговой артерии; множественные мелкие перивентрикулярные лакунарные инфаркты либо мелкие кортикальные зоны ишемии, регрессирующей в течение 2–3 недель. E.M. Sweeney et al. подчеркнули, что смертность от острого ишемического инсульта среди ВИЧ-инфицированных в стационаре выше, чем среди ВИЧ-неинфицированных пациентов. В структуре церебральных катастроф у инфицированных пациентов также были отмечены геморрагические инсульты. В исследованиях чаще всего описывается трансформация ишемического поражения в геморрагическое. Кровоизлияния в ткань мозга могут быть вызваны самыми различными причинами. Одной из причин данного состояния является тромбоцитопения. Это связано, с тем, что одним из многих гематологических проявлений ВИЧ-инфекции наряду с анемией и лейкопенией является тромбоцитопения, которая встречается на всех стадиях ВИЧ-инфекции — от ранней до развернутой. Снижение уровня тромбоцитов при ВИЧ-инфекции, по данным литературы, выявляется у 10–15 % инфицированных и растет по мере снижения числа CD4-лимфоцитов. Другой описанной причиной развития паренхиматозных и субарахноидальных кровоизлияний в мозг является разрыв микотических аневризм. Очень мало исследований посвящено проблемам коморбидности при ВИЧ инфекции. Вместе с тем, наличие у пациента коинфекции вирусом гепатита С приводят к определенным особенностям течения церебральной катастрофы. По исследованиям, проведенным в Испании, открытием стало значительное увеличение частоты госпитализации по поводу инсульта у пациентов с коинфекцией ВИЧ / ВГС. Однако исследовательская группа объяснения этому факту не нашла. Показатель летальности для геморрагического инсульта был значительно ниже у пациентов с моноинфекцией ВИЧ, чем у пациентов с коинфекцией ВИЧ / вирусный гепатит С. Коэффициент летальности был в 3,3 раза выше для геморрагического инсульта, чем для ишемического инсульта. Объем исследований при церебральной катастрофе у лиц с ВИЧ инфекцией должен отличаться от стандартной методики. Помимо общеклинических методов исследования необходимы иммунологические исследования, направленные на выявление сопутствующих оппортунистических инфекций. Кроме того, специфичным методом диагностики ВИЧ - ассоциированных расстройств является выделение ВИЧ из ликвора. Из инструментальных исследований необходимо проводить электроэнцефалографическое исследование данной категории больных. Методы диагностики цереброваскулярных поражений при ВИЧ-инфекции включают нейровизуализацию в обычном формате (КТ и МРТ головного мозга). Вместе с тем по данным некоторых авторов эти методы исследования

не дают полной информации о состоянии мозга. Они рекомендуют использовать в диагностике МР спектроскопию и позитронно-эмиссионную томографию.

Таким образом, современное состояние проблемы течения цереброваскулярных катастроф у пациентов с ВИЧ-инфекцией включает много неизученных моментов. Отдельные исследования данной проблемы проводились в странах Европы, однако, отечественные исследования единичные. А вместе с тем в России свои варианты течения ВИЧ-инфекции и другой уровень коморбидности. Эффективное понимание этих особенностей может проложить путь к дальнейшим мерам профилактики и лечения. Использование превентивных мер, основанных на понимании патогенеза ВИЧ-ассоциированных инсультов, будет способствовать уменьшению бремени инсульта на общество. Стоит отметить, что вместе с вопросами раннего выявления и профилактики данного заболевания актуальным является вопрос об адекватной диагностике поражения нервной системы и лечения имеющегося неврологического дефицита. Правильное акцентирование медикаментозного лечения улучшит качество и прогноз жизни пациентов данной категории. ■

Тарасов Дмитрий Олегович, врач – невролог, г. Тобольск. **Лебедев Илья Аркадьевич** - д.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Жмуров Владимир Александрович**, академик РАЕ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой протозооцитарной и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ

Минздрава России, г. Тюмень. **Кручинин Евгений Викторович**, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Жмуров Денис Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры протозооцитарной и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Алекберов Ровшан Ибиш оглы**, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Мокин Егор Алексеевич**, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Козлов Максим Владиславович**, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Тяпки Александр Владимирович**, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Ширинов Рашид Джахид оглы**, студент 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Сметанин Евгений Игоревич**, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Сейпилов Азамат Айдарбекович**, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Акаева М.Д.**, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Степанова Н.Ю.**, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Софронова Анастасия Алексеевна**, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Литература:

1. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Розенталь В.В., Огурцова С.В., Степанова Е.В., Мельникова Т.Н., Курганова Т.Ю., Азовцева О.В., Симакина О.Е., Тополян А.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2019; 2(11):7–26
2. Беляков Н.А. Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции. Вестник РАМН 2012; 9: 4-12.
3. Бусалаева Е.И., Миронова Э.И., Барсукова Е.В., Матвеева Т.С. Кардиоваскулярная патология у ВИЧ-инфицированных пациентов. Выбор оптимальной стратегии у пациентов с сосудистыми заболеваниями. Региональный сосудистый центр 2019: итоги десятилетия. Изд-во Чуваш. ун-та, 2019.
4. Гайсина, А.В.; Магонов, Е.П.; Громова, Е.А.; Гурская, О.Е.; Трофимова, Т.Н.; Рассохин, В.В.; Беляков, Н.А. Патологические механизмы ВИЧ-ассоциированных нейрокognитивных расстройств. Лучевая диагностика и терапия 2016; 2(7): 6–21.
5. Иванова М.Ф., Евтушенко С.К. Ранняя диагностика ВИЧ-ассоциированных неврологических нарушений как актуальная проблема в практике невролога. Междун. неврол. журнал 2016; 8(86): 53–62.
6. Корсунская Л.А. Особенности клинического течения цереброваскулярных заболеваний у ВИЧ-позитивных пациентов. Междун. неврол. журнал 2011; 4: 24–25.
7. Незнанов Н.Г., Халезова Н.Б., Хобейш М.А., Захарова Н.Г., Киссин М.Я. Клинико-нейрофизиологические особенности психических расстройств у больных ВИЧ-инфекцией. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева 2018; (4):53–63.
8. Трофимова Т.Н. Поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов. Клинико-лабораторные и радио-логические сопоставления 2015; 4(15): 31–37.
9. Чукаева И.И. Влияние ВИЧ-инфекции на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сохраненной функцией иммунной системы. Вестник Российского гос. мед. университета 2013; 2:9–13.
10. Фурсова Л. А., Синевич П. А. Цереброваскулярные поражения при ВИЧ-инфекции. Международный неврологический журнал 2017; 3: 136–143.
11. Шеломов А.С., Степанова Е.В., Леонова О.Н., Смирнова Н.Л., Трофимова Т.Н. Клиническая и радиологическая характеристики поражения центральной нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2017; 9(1):43–54.
12. Генетическая предрасположенность к инсульту: роль мутации генов ферментов фолатного цикла. Цыганенко О.В., Волкова Л.И., Алашеев А.М., Партылова Е.А. Уральский ме-

- дицинский журнал. 2016. № 10 (143). С. 72-75.
13. Поражения периферической нервной системы при вич-инфекции (литературный обзор). Лебедев И.А., Кручинин Е.В., Матусевич С.Л., Тарасов Д.О., Тяпкин А.В., Лукашенко А.В., Соловьева Е.Н., Ахметьянов М.А., Мокин Е.А., Козлов М.В., Алекберов Р.И., Юшина К.А. Уральский медицинский журнал. 2019. № 6 (174). С. 150-154.
 14. Значение молекулярных методов в диагностике вторичных заболеваний у больных вич-инфекцией. Ядрихинская М.С., Шахгильдян В.И., Сафонова А.П., Шипулина О.Ю., АльваресФигероа Ф.М., Долгова Е.А., Домонова Э.А., Леонова Т.Е., Перегудова А.Б., Павлова Л.Е., Маринченко М.Н., Тишкевич О.А. Уральский медицинский журнал. 2016. № 9 (142). С. 103-109.
 15. Fauci, A. S. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988; 239: 617-622.
 16. Ovbiagele B, Nath A. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology* 2011; 76 (5) 444-450.
 17. Chow F.C., Regan S., Feske S. Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a U.S. health care system. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60:351-358.
 18. Chow F.C., He W., Bacchetti P. Elevated rates of intracerebral hemorrhage in individuals from a US clinical care HIV cohort. *Neurology*. 2014; 83:1705-1711.
 19. Rasmussen L.D., Engsig F.N., Christensen H. Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *AIDS*. 2011; 25:1637-1646.
 20. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, et al; Swiss HIV Cohort Study. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (11) 1130-1139.
 21. Benjamin L.A., Bryer A., Emsley Hedley CA, Khoo S., Solomon T., Connor M. D., HIV infection and stroke: current perspectives and future directions *Lancet Neurol*. 2012 Oct; 11(10): 878-890.
 22. Hsue P.Y., Lo J.C., Franklin A., et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004; 109 (13) 1603-1608.
 23. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS* 2009; 23 (14) 1841-1849.
 24. Maggi .P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A. Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS* 2004; 18 (7) 1023-1028.
 25. Qureshi A.I., Janssen RS, Karon JM , et al. Human immunodeficiency virus infection and stroke in young patients. *Arch Neurol* 1997; 54 (9):1150-1153.
 26. Mochan A, Modi M, Modi G. Stroke in black South African HIV-positive patients: a prospective analysis. *Stroke* 2003; 34 (1): 10-15.
 27. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 295-306.
 28. Tipping B, de Villiers L, Wainwright H, Candy S, Bryer A. Stroke in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78 (12): 1320-1324.
 29. Mochan A, Modi M, Modi G. Stroke in black South African HIV-positive patients: a prospective analysis. *Stroke* 2003; 34 (1) 10-15.
 30. HIV Infection, Vascular Disease, and Stroke . *Semin Neurol* 2014; 34(01): 035-046
 31. Calabrese LH. Infection with the human immunodeficiency virus type 1 and vascular inflammatory disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (6):87-93.
 32. Chetty R. Vasculitides associated with HIV infection. *J Clin Pathol* 2001; 54 (4) 275-278.
 33. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010; 201(3): 318-330.
 34. Sabin C.A., Worm S.W., Weber R., et al; D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371 (9622): 1417-1426.
 35. Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS* 2011; 25 (10) 1289-1298.
 36. Chow F.C., He W., Bacchetti P. Elevated rates of intracerebral hemorrhage in individuals from a US clinical care HIV cohort. *Neurology*. 2014; 83:1705-1711.
 37. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL , et al. T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *J Infect Dis* 2011; 203 (4): 452-463.
 38. Ortiz G, Koch S, Romano JG, Forteza AM, Rabinstein AA. Mechanisms of ischemic stroke in HIV-infected patients. *Neurology* 2007; 68 (16): 1257-1261.
 39. Corral I, Quereda C, Moreno A , et al. Cerebrovascular ischemic events in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: incidence and risk factors. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27 (6): 559-563.
 40. Durand M, Sheehy O, Baril JG, LeLorier J, Tremblay CL. Risk of spontaneous intracranial hemorrhage in HIV-infected individuals: a population-based cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22 (7): 34-41.
 41. Eyre, R. C. Multiple drug resistance mutations in human immunodeficiency virus in semen but not blood of a man on antiretroviral therapy. *Urology* 2000; 4(55): 91.
 42. Huang, A. Global analysis of sequence diversity within HIV-1 subtypes across geographic regions. *Future Virol*. 2012; 5(7): 505-517.
 43. Benjamin L.A. HIV, antiretroviral treatment, hypertension, and stroke in Malawian adults: A case-control study. *Neurology*. 2016; 86(4): 324-33.
 44. Allie S, Stanley A, Bryer A, Meiring M., Combrinck M.I. High levels of von Willebrand factor and low levels of its cleaving protease, ADAMTS13, are associated with stroke in young HIV-infected patients. *J Stroke* 2015; 10(8): 1294-6.
 45. Sweeney E.M. Outcomes of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke in HIV-infected adults. *Eur J Neurol* 2014; 11(21): 1394-1399.
 46. Bos M.J., Koudstaal P.J., Hofman A. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2007; 38: 3127-3132.