

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТАРАСОВ
ДМИТРИЙ ОЛЕГОВИЧ

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ИНСУЛЬТОВ У ЛИЦ
С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Лебедев Илья Аркадьевич

Тюмень – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ..	15
1.1 Цереброваскулярные расстройства при ВИЧ-инфекции. Факторы риска и патогенез их развития	15
1.2 Клинико-лабораторные особенности инсульта при ВИЧ-инфекции	19
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1 Материалы исследования	30
2.2 Клиническая характеристика пациентов с инсультами при ВИЧ-инфекции ...	31
2.3 Методы исследования.....	33
2.4 Методы статистической обработки и анализа	36
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНСУЛЬТОВ У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ЛИЦ.....	38
3.1 Структура и гендерно-возрастные характеристики инсультов у ВИЧ-инфицированных пациентов	38
3.2 Факторы риска инсультов у больных с ВИЧ-инфекцией	42
3.3 Степень тяжести инсультов и летальность у больных с ВИЧ-инфекцией	54
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛЬТОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	61
4.1 Лабораторные особенности общеклинических исследований у ВИЧ-инфицированных пациентов с инсультом	61
4.2 Клинико-гематологические особенности анемий у ВИЧ-инфицированных пациентов с инсультом	71
4.3 Клинико-биохимические особенности инсультов у ВИЧ-инфицированных больных	76
4.4 Состояние гемостаза при инсультах у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	83
4.5 Меры профилактики и принципы лечения.....	85
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106

ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114
ПРИЛОЖЕНИЕ	138

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АРВТ – антиретровирусная терапия

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БЦА – брахицефальные артерии

ВББ – вертебробазилярный бассейн

ВГВ – вирусный гепатит В

ВГС – вирусный гепатит С

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВК – внутримозговые кровоизлияния

ВМК – внутримозговые кровоизлияния

ВСА – внутренняя сонная артерия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

КТ – компьютерная томография

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

МРТ – магнитно-резонансная томография

НеУИ – инсульты неустановленного типа

ОАК – общий анализ крови

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПВ – протромбиновое время

ПТИ – протромбиновый индекс

РФ – Российская Федерация

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ТГ – триглицериды

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ФНО – фактор некроза опухолей

ФР – фактор риска

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМГ – электронейромиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

HAND – ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства

Hb – гемоглобин

Ht – гематокрит

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Инсульт является одним из самых распространенных заболеваний в области современной неврологии. Согласно данным ВОЗ, в течение последних 15-20 лет происходит неуклонный рост количества его случаев.

Данное заболевание является лидирующим среди причин инвалидизации.

В структуре причин смертности церебральный инсульт, по итогам отчетов последних десятилетий, находится на втором месте в большинстве стран мира (Скворцова В.И., 2005, 2012; Клочихина О.А., 2014, 2020; Мачинский П.А. с соавт., 2019; Стаховская Л.В., 2013; Клочихина О.А. с соавт., 2020; Коломенцев С. В. с соавт., 2021; Максимова М.Ю. с соавт., 2022; Новикова Л.Б. с соавт., 2023).

Наблюдения последних лет показывают, что ОНМК, в последнее время, имеют тенденцию к «омоложению», особенно у некоторых групп населения. Это связано с тем, что те или иные коморбидные заболевания повышают вероятность развития острых мозговых сосудистых катастроф (Янишевский С.Н. с соавт., 2022; Кольцова Е.А. с соавт., 2022; Вознюк И.А. с соавт., 2022).

К такой патологии, имеющей в настоящее время характер эпидемии, относится ВИЧ-инфекция. Темпы её распространения остаются высокими, ежегодно увеличивается количество пациентов, живущих с этим диагнозом.

С увеличением возраста у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечаются все характерные для сердечно-сосудистых заболеваний ФР, а также, зачастую, имеется комплекс тяжелых сопутствующих заболеваний.

При этом в данной категории больных наблюдается повышенный уровень риска инсульта.

Согласно литературным данным, нарушения в работе нервной системы, встречающиеся у ВИЧ-позитивных больных, находятся на втором месте по распространенности после поражений системы иммунитета (Яковлев Н.А. с

соавт., 2005; Бойко А.Н. с соавт., 2012; Иванова М.Ф. с соавт., 2016; Фурсова Л.А., Синевич П.А., 2017; Шеховцова Т.А. с соавт., 2023).

С применением активной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекция становится хроническим медленно прогрессирующим заболеванием с увеличением доли больных среднего и даже пожилого возраста. При этом пациенты в таких возрастных группах характеризуются более высоким уровнем коморбидности по соматическим и, в первую очередь, сосудистым заболеваниям, из которых самым тяжёлым является инсульт.

Всё вышеперечисленное указывает на повышенный риск развития острой цереброваскулярной патологии у ВИЧ-позитивных больных и свидетельствует о более тяжёлом течении инсульта у такой категории граждан (Тибекина Л.М. с соавт., 2019; Фомина Н.В. с соавт., 2023).

На сегодняшний день роль соматической и наркологической патологий в развитии и течении инсульта у лиц с ВИЧ-инфекцией исследована недостаточно. Исходя из этого, изучение особенностей церебрального инсульта у ВИЧ-инфицированных лиц является актуальной проблемой современной неврологии. Понимание структуры, роли ФР, закономерностей развития и течения церебральных сосудистых катастроф на фоне инфекционного процесса, значимости соматических и наркологических заболеваний в формировании ОНМК способствует оптимизации оказания медицинской помощи больным данной категории.

Степень разработанности темы исследования

Большой вклад в исследование факторов риска и особенностей инсультов у пациентов внесли В.И. Скворцова (2005, 2012), Н.Е. Иванова, В.В. Кирьянова с соавт. (2014), О.С. Левин (2016), Е.И. Гусев (2018), Е. Г. Клочева с соавт. (2013, 2020), Н.А. Плотникова (2019); М.М. Одинак, С.Н. Янишевский (2022), Кольцова Е.А. (2022) и многие другие исследователи. Проблемами поражения нервной системы и цереброваскулярной патологии при ВИЧ-инфекции занимались

различные исследователи (Яковлев Н.А. с соавт., 2005; Густов А.В. с соавт., 2010; Чукаева И.И. с соавт., 2013; Фурсова Л.А., Синевиц П.А., 2017; Щиголева Е.В., 2017; Ortiz G. et al., 2007; Rasmussen L.D. et al., 2011; HasseB. et al. 2011; Benjamin L.A., 2012; 2016; Chow F., 2014; Ivaro-MecaA. et al., 2017; Hatleberg C.I.et al., 2019; Tipping B.et al., 2007).

Факторы риска, приводящие к развитию острого нарушения мозгового кровообращения у ВИЧ-инфицированных пациентов и степень их влияния на развитие данной патологии, до сегодняшнего дня изучены недостаточно. Информация о взаимосвязи сочетанной сопутствующей патологии в развитии инсульта у данной категории больных во многом противоречива. Сведений о лабораторных особенностях больных с инсультом и ВИЧ-инфекцией в литературе обнаружено немного.

Учитывая высокое медицинское и социально-экономические значение церебрального инсульта на фоне ВИЧ-инфекции с её многочисленными коморбидными состояниями, целесообразно углубленное исследование клинико-лабораторных особенностей у таких пациентов, изучение характера течения острых сосудистых поражений мозга и взаимосвязей сопутствующей патологии, а также создание алгоритма ведения данной категории больных.

Цель исследования

Улучшить результаты профилактики, диагностики и лечения церебральных инсультов у пациентов с ВИЧ-инфекцией посредством внедрения в клиническую практику комплексного алгоритма, учитывающего сопутствующие заболевания и клинико-лабораторные феномены.

Задачи исследования

1. Изучить структуру инсультов у больных с ВИЧ-инфекцией.

2. Определить вклад различных факторов риска и сопутствующих заболеваний в развитие инсультов у ВИЧ-инфицированных пациентов.

3. Оценить степень тяжести и характер течения инсультов у ВИЧ-позитивных больных.

4. Уточнить лабораторные показатели крови у ВИЧ-инфицированных пациентов с инсультом и разработать комплексный алгоритм их ведения с учетом имеющихся заболеваний и клинико-лабораторных феноменов.

Научная новизна

Изучена патогенетическая, гендерная и возрастная структура церебрального инсульта у ВИЧ-позитивных пациентов.

Определены клинико-лабораторные взаимосвязи у лиц, перенесших инсульт на фоне ВИЧ-инфекции при разных формах коморбидной патологии.

Установлена роль общеизвестных и специфических факторов риска инсульта в его развитии у ВИЧ-инфицированных больных.

Определён характер течения инсульта у исследуемой категории пациентов и степень их восстановления после лечения в остром периоде заболевания в сравнении с больными без ВИЧ-инфекции.

Выявлено, что специфическим фактором, наблюдающимся у всех больных с инсультом, является анемия, которая достоверно усугубляет течение любой его формы ($p < 0,05$).

Разработан комплексный алгоритм ведения ВИЧ-инфицированных пациентов с инсультом с учетом имеющихся заболеваний и клинико-лабораторных феноменов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Сведения о распространённости и степени влияния общеизвестных и специфических факторов риска на вероятность развития инсульта у изучаемой

категории больных оптимизируют подходы к профилактике церебральных сосудистых катастроф у ВИЧ-положительных больных с учетом имеющихся у них заболеваний. Клинические подтипы инсультов при ВИЧ-инфекции изучены недостаточно.

Полученные данные о патогенетической, гендерной и возрастной особенностях структуры инсульта способствуют эффективности лечебных и профилактических мероприятий, структурируют подходы к ведению пациентов.

Применение в клинической практике полученных в ходе исследования данных улучшает результаты диагностики и лечения изучаемой категории больных благодаря воздействию на проблемные аспекты патогенеза.

Знание характера течения, исходов и сочетания факторов риска инсульта у пациентов с ВИЧ-инфекцией предоставляет возможность более точно прогнозировать реабилитационный потенциал.

Для использования полученных данных в клинической практике разработан комплексный алгоритм ведения больных с инсультом и ВИЧ-инфекцией с учетом коморбидных заболеваний и состояний.

Методология и методы диссертационного исследования

Дизайн исследования основан на анализе клинико-лабораторных данных пациентов с инсультами, возникшими на фоне имеющейся ВИЧ-инфекции, в условиях первичных сосудистых отделений лечебно-профилактических учреждений Тюменской области.

Методология диссертационного исследования включает изучение факторов риска, сопутствующей патологии, клинического состояния, лабораторных феноменов у исследуемой категории лиц, а также направлена на выявление взаимосвязей этих особенностей с исходами лечения инсульта.

Стандартный клинико-инструментальный комплекс включал в себя: неврологический осмотр согласно протоколу обследования пациента, анализ данных нейровизуализации (МРТ и КТ головного мозга) и результатов лабораторных

исследований. В день поступления и выписки состояние пациентов оценивалось с использованием шкалы индекса мобильности Rivermead, модифицированной шкалы Рэнкина (Modified Rankin Scale), шкалы NIHSS.

Объект исследования – пациенты с инсультом и коморбидной ВИЧ-инфекцией.

Предмет исследования – клиническая структура, выраженность и динамика неврологических нарушений, особенности течения и исходов церебрального инсульта, влияющие на результат лечения, у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Исследование проведено в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

Положения, выносимые на защиту

1. Структура, факторы риска ишемических и геморрагических инсультов у ВИЧ-положительных пациентов достоверно отличаются от такого же соотношения в общей популяции с преобладанием внутричерепных кровоизлияний у больных с данной инфекционной патологией. По мере увеличения давности заболевания и стадии ВИЧ-инфекции значительно повышается риск геморрагического инсульта, тогда как для ранних стадий более характерны ишемические поражения.

2. Встречаемость умеренных и тяжелых форм инсульта у ВИЧ-положительных больных независимо от его типа достоверно выше, чем у лиц без данной инфекционной патологии, кроме этого, отмечается меньший уровень восстановления функций после проведенного лечения, особенно при кровоизлияниях.

3. У ВИЧ-положительных больных с инсультом наблюдаются характерные изменения клеточного состава крови и биохимические сдвиги, наиболее значимым из которых является нормохромная нормоцитарная анемия, наличие которой достоверно ухудшает течение любой типа инсульта.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертационной работы, а также результаты исследования были представлены на XIX-XX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2021); X научной конференции молодых ученых-неврологов «Третьяковские чтения» (Саратов, 22 мая 2021); XXIII конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2021); конгрессе «Человек и лекарство. Урал – 2021» (Тюмень, 16-18 ноября 2021); Пятнадцатой научно-практической конференции неврологов Северо-западного Федерального округа с международным участием (Сыктывкар, 7-8 апреля 2022); XXI Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2022); XII Терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (Тюмень, 22-24 ноября 2022).

Результаты исследования были представлены на 7 научно-практических конференциях. Апробация диссертационного исследования была произведена на заседании научной проблемной комиссии «терапевтические науки» при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России) 05.06.2023, протокол №4. Диссертационное исследование одобрено Этическим комитетом Тюменского государственного медицинского университета (протокол №102 от 24.12.2019).

Личное участие автора в получении результатов

Во время диссертационной работы автором были сформулированы цель и задачи исследования, произведен анализ данных научной литературы по данной проблематике, собран и обработан материал, проанализированы полученные результаты. Автор лично изучил структуру и клинико-лабораторные особенности

инсультов у 112 пациентов с ВИЧ-инфекцией, проходивших курс лечения в ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2» (г. Тюмень) и ГБУЗ ТО «Областная больница №3» (г. Тобольск). Вклад соискателя в сбор статистического материала составил – 100%, в обработку полученных данных – 100%, в обобщение и анализ результатов работы – 95%. Автором самостоятельно подготовлен текст диссертации и автореферата, а также слайды для апробации исследования и его защиты. Личное участие автора подтверждено актом проверки первичной документации.

Научные публикации

По полученным материалам опубликовано 17 работ, из них 7 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования были внедрены в работу неврологической службы ГБУЗ ТО «Областная больница №1», неврологической службы ГБУЗ ТО «Областная больница №2», неврологической службы ГАУЗ ТО «Областная больница №19», неврологической службы ГАУЗ ТО «Областная больница №23», неврологической службы ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», в учебный процесс кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Тюменский медицинский университет» Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 146 листах машинописного текста; состоит из 5-ти глав, включает введение, обзор литературы, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литера-

туры. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 2 рисунками. Библиографический указатель включает 220 источников, из которых – 119 отечественных и 101 зарубежных.

ГЛАВА 1. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

1.1 Цереброваскулярные расстройства при ВИЧ-инфекции. Факторы риска и патогенез их развития

Анализ научной литературы свидетельствует о том, что проблема цереброваскулярных нарушений у ВИЧ-позитивных пациентов не настолько изучена, как другие неврологические нарушения, ассоциированные с данной инфекцией. Это, вероятно, связано со сложностью исследования указанных нарушений и многообразием их патогенеза. В целом в зарубежных исследованиях делается акцент на том, что ВИЧ способствует увеличению риска инсульта (Fugate JE. et al, 2014), а после проведения АРВТ этот риск остаётся умеренным (Vinikoor M.J. et al., 2013).

Значения распространенности инсультов у лиц с ВИЧ-инфекцией и средний возраст его развития характеризуются неоднозначно. Есть указания о том, что встречаемость ОНМК у ВИЧ-инфицированных больных значительно выше, чем в общей популяции лиц того же возраста (Евтушенко С.К., Деревянко И.Н., 2006).

По данным ряда научных работ частота инсультов при ВИЧ-инфекции в 30-40 раз превышает такой же показатель в общей популяции при среднем возрасте пациентов 32 года (Михайленко А.А., 1997; Макаров А.Ю. с соавт., 2004; Корсунская Л.Л., Шиян С.В., 2011). В российском исследовании, опубликованном в 2016 г., упоминается о 10-кратном превышении распространённости острых цереброваскулярных поражений у лиц моложе 45 лет, страдающих ВИЧ-инфекцией и СПИДом (Шеломов А.С. с соавт., 2016).

Такой заметный разброс данных, вероятно, связан с различием встречаемости больных с данной специфической инфекцией в том или ином регионе. Есть упоминания о том, что пациенты с такой инфекцией по состоянию здоровья в возрасте 40 лет сопоставимы с лицами старше 50 лет без неё (Бусалаева Е.И. с соавт., 2019).

Ovbiagele и Nath пишут о том, что средний возраст пациентов с ВИЧ, у которых в 1997 г. был инсульт, равнялся 42,9 годам и 48,4 годам - в 2006 г. OrtizG. с соавторами упоминают о медиане в возрасте 42 года в период с 1997 по 2002 гг. Есть публикации, в которых отмечается несколько большее значение – 50 лет, однако в целом оно во всех исследованиях гораздо ниже, чем в среднем в популяции (Ovbiagele B., Nath A., 2011).

В ходе ретроспективного исследования частоты цереброваскулярных событий у лиц с разными профилями риска (Дания) было выяснено, что ВИЧ-позитивные больные имели повышенный риск ОНМК и этот риск увеличивался у потребителей внутривенных наркотиков с низким количеством CD4 (Benjamin L. A. et al., 2012).

В зарубежных публикациях подчёркивается, что наличие ВИЧ-инфекции является одним из основных ФР инсульта у лиц в возрасте до 45 лет, и он наиболее высок в первые 6 месяцев после начала АРВТ (Benjamin L.A., 2016).

В одном из исследований, проведенном в США, была получена статистическая значимость повышенного риска ИИ лишь для женщин. Этот риск был оценен как высокий у ВИЧ-инфицированных лиц в возрасте с 18 до 49 лет, а традиционные ФР оказывали слабое влияние. В возрасте от 18 до 29 лет вероятность ОНМК у ВИЧ-позитивных больных в четыре раза выше по сравнению с общей популяцией (Chow F.C. et al., 2012).

Таким образом, у людей с ВИЧ риск цереброваскулярных заболеваний заметно повышен, что подтверждается результатами многих исследований (Тарасов Д.О. с соавт., 2019; Rasmussen L.D. et al., 2011; Chow F., 2012, 2014).

К ФР ИИ относят четыре группы состояний.

Первая группа ФР – сосудистые нарушения: ВИЧ-индуцированный васкулит и васкулопатия, прогрессирующий атеросклероз, ВИЧ-индуцированные изменения капиллярной сети.

Вторая – оппортунистические инфекции: туберкулезный менингит, *Varicella zoster*, вирусный васкулит, менинговаскулярный сифилис и неопластическая патология.

Третья группа – кардиальные расстройства: бактериальный и небактериальный эндокардит, ВИЧ-ассоциированная кардиальная дисфункция, ИБС.

К четвертой группе относятся гемореологические нарушения: коагулопатия (антифосфолипидный синдром) и ВИЧ-ассоциированная гипервискозность крови.

Этиологическими факторами внутримозговых кровоизлияний являются: ВИЧ-ассоциированная васкулопатия с васкулитом и образованием фузиформных аневризм, тромбоцитопения и микотические аневризмы вследствие бактериального эндокардита (Дзенис Ю.Л. с соавт., 2018; FugateJE.et al., 2014).

Анализируя эти факторы, отметим, что в каждом конкретном случае цереброваскулярного нарушения имеются как общая составляющая, связанная с патогенетическим воздействием вируса на сосудистую стенку и различные клетки организма, так и дополнительные отягчающие факторы, обусловленные сопутствующей патологией, действием оппортунистической микрофлоры, токсико-метаболическим и медикаментозным воздействием. При этом традиционные ФР инсульта у данной категории пациентов также присутствуют, но имеют специфический профиль и, возможно, меньшую значимость.

Говоря о патогенезе повреждения сосудистой стенки у пациентов исследуемой категории, необходимо отметить, что его ключевыми звеньями являются ВИЧ-васкулит и ВИЧ-васкулопатия. Они приводят к возникновению множественных микроинфарктов с типичной локализацией патологического процесса в базальных ядрах или перивентрикулярных отделах белого вещества (Зайцев И.А., Мирошниченко В.А., 2010; Корсунская Л.Л., Шиян С.В., 2011; Щиголева Е.В., 2017; Тарасов Д.О. с соавт., 2019). Это связано с присутствием вируса на эндотелиальных клетках сосудистых сплетений.

Кроме того, у больных ВИЧ-инфекцией, которые употребляют наркотики, возможно токсическое повреждение сосудистой стенки психотропными веществами. Наркотические соединения из группы опиатов могут вызвать специфический токсический васкулит. Его особенностью является лейкоцитарная инфильтрация стенок венул и нервной ткани, а также периваскулярных пространств (Пиголкин Ю.И., 2004; Корсунская Л.Л., Шиян С.В., 2011). У

инъекционных наркоманов также фиксируется микроэмболическое поражение сосудов, что приводит к аллергической реакции и вторичной васкулопатии.

На фоне иммунной недостаточности, связанной с патологическим влиянием вируса иммунодефицита человека, становятся активными очаги латентной инфекции и условно-патогенная микрофлора (микобактерии туберкулеза, грибы рода *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, простейшие и др.). Некоторые из этих возбудителей, а именно герпес-вирусы, могут привести к гранулематозному ангииту.

На тканевом уровне за счет инфильтрационно-пролиферативных изменений интимы происходит сужение просвета артерий. Это приводит к дефициту кровотока в том или ином участке мозга. В дальнейшем может возникнуть тромбоз с развитием церебрального инфаркта либо разрыв сосуда, приводящий к кровоизлиянию. В связи с таким многообразием вариантов патогенеза закономерно, что при ВИЧ-ассоциированном васкулите развиваются мультифокальные поражения (Пиголкин Ю.И., 2004; Зайцев И.А., 2010; Корсунская Л.Л., Шиян С.В., 2011).

Тромботические варианты ОНМК имеют сложные патогенетические звенья, поэтому нередко причины, приводящие к ним, бывают трудно определимы для верификации. Достаточно логичным источником для эмболий является инфекционный эндокардит или небактериальный эндокардит.

Варианты геморрагического пропитывания связывают с гемореологическими нарушениями, венозным полнокровием или изменением в крови концентрации тромбоцитов. Сопровождающая ВИЧ-инфекцию тромбоцитопения повышает риск развития ВК. В научной литературе есть упоминания о возможной ассоциации такого гематологического заболевания, как тромбоцитопеническая пурпура, с ВИЧ-инфекцией. Клиническими особенностями этого состояния являются лихорадка, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, ренальная патология и нейрососудистые расстройства (Зайцев И.А., Мирошниченко В.А., 2010; Корсунская Л.Л., Шиян С.В., 2011).

1.2 Клинико-лабораторные особенности инсульта при ВИЧ-инфекции

Периодом, при котором чаще всего впервые выявляются церебральные катастрофы, является третья стадия ВИЧ-инфекции (Тибекина Л.М., 2019).

Традиционные ФР инсульта более распространены среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Это связано с особенностями образа жизни данной категории лиц. В научной литературе упоминается, что такие традиционные модифицируемые и немодифицируемые ФР, как возраст, АГ, курение, гиперлипидемия, фибрилляция предсердий и диабет, являются независимыми факторами риска мозгового инсульта у больных с ВИЧ-инфекцией (Тарасов Д.О. с соавт., 2019; Benjamin L.A. et al., 2016). Однако есть и другая точка зрения – распространённость традиционных цереброваскулярных событий у людей с ВИЧ такая же, как и у тех, кто не страдает таким инфекционным заболеванием.

Отмечается, что у лиц, живущих с ВИЧ, имеется меньшая распространенность ИБС и реже наблюдается кардиоэмболический подтип инсульта. Вместе с тем выявляется высокая частота многофакторного взаимодействия – 75% случаев (Тибекина Л.М. с соавт., 2019).

Основная причина кардиоэмболий – фибрилляция предсердий - встречается у ВИЧ-инфицированных не чаще, чем в общей популяции (Тарасов Д.О. с соавт., 2019; Rasmussen L.D. et al., 2011; Chow F.C. et al., 2012, 2014).

В исследовании, проведенном в РФ, отмечается, что у больных с ВИЧ-инфекцией сердечно-сосудистые расстройства диагностируются в 13,3% случаев. Среди них АГ – у 52,1%, сердечная недостаточность – у 9,3% и кардиомиопатии – у 6,1% пациентов (Шеломов А.С., 2018; Тарасов Д.О. с соавт., 2019).

По данным исследователей, изучающих проблемы цереброваскулярной патологии, ключевым фактором острой цереброваскулярной патологии и, в частности, инсультов у ВИЧ-позитивных лиц являются васкулиты и васкулопатии церебральных сосудов (Alvaro-Mesa A. et al., 2017). Этот процесс, локализованный в сосудах головного и спинного мозга, приводит к повреждению нервной ткани вследствие ишемических нарушений. Это расстройство также называют

васкулярным нейроСПИДом. ВИЧ-1 обладает вазотропностью и вызывает эндотелиальную дисфункцию. Кроме этого, ВИЧ-1 и его протеины способствуют воспалению стенки сосуда и индуцированию соответствующих воспалительных цитокинов, увеличивающих сосудистую проницаемость, в том числе для моноцитов (Chi D. et al., 2000; Burdo T.H. et al., 2011). Активированные моноциты (с маркировкой CD163) в ассоциации с ВИЧ-инфекцией вызывают образование нефальсифицированных бляшек сосудов и провоцируют атерогенез (Burdo T.H. et al., 2011).

В результатах зарубежных научных работ, посвященных вопросам секционных исследований, зафиксированы следующие изменения в церебральных сосудах: пролиферация интимы и ее утолщение, разрывы внутренней эластичной мембраны, диссекция средней мозговой артерии, развитие фузиформной аневризмы, повреждение стенки сосуда. Эти процессы в конечном итоге приводят к сосудистой дилатации и диссекции (Joshi V.V. et al., 1987; Kure K. et al., 1989; Taylor A. et al., 2004; Lefeuvre D. et al., 2006; Thawani J.P. et al., 2015; Edwards N.J. et al., 2016).

В морфологическом аспекте обращает внимание то, что 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. Внутричерепная васкулопатия была описана у нелеченных, сильно иммунокомпрометированных лиц с инсультами и без них, часто в сочетании с аневризматической артериопатией (Тарасов Д.О. с соавт., 2019; Chetty R., 2001; Calabrese L.H., 2004).

Церебральные васкулиты могут возникать при оппортунистических заболеваниях, обусловленных *Mycobacterium tuberculosis*, *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, герпес-вирусами, токсоплазмой и другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Они также, как и ЦМВ-инфекция, являются предиктором ИИ (Тарасов Д.О. с соавт., 2019; Benjamin L.A. et al., 2012; Yen Y.F. et al., 2016).

Кардиоэмболический подтип инсульта также может быть при ВИЧ-инфекции: он встречается в 4%-15% случаев (Hoffmann M.et al., 2000; Mochan A. et al., 2003; Ortiz G.et al., 2007; Chow F., 2014).

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 липогиалиноза и поражает мелкие мозговые сосуды (ChowF.C.et al., 2014). Неатеросклеротические изменения артерий связаны с длительной иммунной недостаточностью при ВИЧ (Тарасов Д.О. с соавт., 2019).

У молодых людей с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией развивается церебральная аневризматическая артериопатия с веретенообразной дилатацией и эктазией сосудов (BenjaminL.A.et al., 2012). Durand (2013), в связи с чем исследователи наблюдали повышенную скорректированную опасность от совокупного исхода геморрагического инсульта у ВИЧ-инфицированных людей по сравнению с неинфицированными контрольными лицами соответствующего возраста (на основе использования двух подтвержденных медицинских баз данных для всех жителей провинции Квебек (Канада) в период с 1985 по 2007 гг.) (Тарасов Д.О. с соавт., 2019; Durand M.et al., 2013).

Антиретровирусная терапия может способствовать непосредственно инульту за счет ускорения атеросклеротического процесса или косвенно за счет увеличения ожидаемой продолжительности жизни и, следовательно, увеличения воздействия традиционных сосудистых ФР (Benjamin L.A. et al., 2012). Некоторые исследователи относят АРТ к самостоятельному независимому фактору риска инсульта (Бусалаева Е.И. с соавт., 2019; Keren M-S et al., 2012; Benjamin L.A.et al., 2016).

Каждый из АРВ-препаратов имеет свои особенности по действию на сердечно-сосудистую систему. Лопиновир индуцирует развитие АРВТ-кардиопатии (Яковлев Н.А. с соавт., 2005; CorralI.et al., 2009; Benjamin LA. et al., 2012). Употребление абакавира повышает опасность летального исхода сердечно-

сосудистых событий (Choi A.I. et al., 2011). Комбинированное применение абакавира, индинавира и лопинавира или ритонавира повышают риск развития инфаркта миокарда, а также различных сосудисто-метаболических нарушений (Фурсова Л.А., Синевич П.А., 2017; Тарасов Д.О. с соавт., 2019; Sabin C.A. et al., 2008; Worm S.W. et al., 2010). Их длительный приём негативно сказывается на когнитивной сфере пациентов, что, вероятно, связано с развитием процессов атерогенеза в церебральных сосудах (Eyre R.C. et al., 2000; Huang A. et al., 2012).

В ряде источников прослеживается иная точка зрения. Так, M.J. Vinikoor, S. Napravnik et al. (2013), указывают, что АРВТ не была связана с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, а наоборот, снижала частоту инсультов (Vinikoor M.J. et al., 2013). Еще в одном исследовании, проводимом в течение 22 лет, не установлено прямого отрицательного влияния данных препаратов на вероятность возникновения внутричерепного кровоизлияния (Durand M., 2013).

В одном из отечественных исследований, касающегося изучения вторичных заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией, находящихся на диспансерном наблюдении, было отмечено, что васкулярные поражения головного мозга были диагностированы у 15,2% пациентов (Шоломова Е.И. с соавт., 2016).

Клинические подтипы ИИ изучены недостаточно. В исследовании, проведенном на 82 пациентах, у 94% отмечался церебральный инфаркт, из них: 13% пациентов имели атеротромботический вариант, 19% – кардиоэмболический, 19% – поражение мелких сосудов, 23% – инсульты «другой определенной этиологии», и 25% – инсульты неопределенного генеза (Тарасов Д.О. с соавт., 2019; Ortiz G. et al., 2007).

В исследовании ВИЧ-положительных больных, проведенном в Испании показано, что у 24% больных отмечался атеротромботический подтип, у 24% – инсульт при заболеваниях мелких сосудов, у 8% – кардиоэмболический вариант, 12% – другой определенной этиологии и 32% – неустановленного характера (Corral I. et al., 2009).

Особенности клинического течения ОНМК оценивались лишь в некоторых исследованиях. Наиболее частым проявлением острых церебральных сосудистых

поражений у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом является развитие ИИ. Васкулиты как причина инсульта имеют волнообразное течение, в связи с чем связывают развитие повторных инфарктов мозга.

Мультифокальное сосудистое поражение белого вещества отмечается примерно в 15% случаев и представлено первичными или вторичными васкулитами, связанными с присоединением оппортунистической инфекции или употреблением наркотиков (Фурсова Л.А., Синевиц П.А., 2017; Тарасов Д.О. с соавт., 2019; Тибекина Л.М. с соавт., 2019.).

Клиническая манифестация церебральной катастрофы по ишемическому типу у ВИЧ-инфицированных больных соответствует типичным проявлениям мозгового инсульта. Характерной чертой является острое начало с очаговой неврологической симптоматикой. Общеинфекционные симптомы встречаются в атипичных случаях (Дзенис Ю.Л. с соавт., 2018; Kumwenda J.J. et al., 2005; Tipping V. et al., 2006; Sharfstein S.R. et al., 2007).

В отдельных исследованиях делается акцент на возникновении цефалгического синдрома у половины больных ВИЧ-инфекцией и инсультом. Причины данного явления связывают с инфекционно-воспалительными изменениями в сосудистой сети под действием вируса иммунодефицита, опухолевыми факторами (Тибекина Л.М. с соавт., 2019; Joshi S.G. et al., 2014).

В морфологическом плане чаще наблюдается большой инфаркт, захватывающий белое и серое вещество головного мозга в соответствующем бассейне кровоснабжения. Наиболее частым сосудистым бассейном является средняя мозговая артерия. Также могут быть множественные мелкие перивентрикулярные лакунарные поражения либо мелкие кортикальные зоны ишемии, протекающей по типу малого инсульта и регрессирующей в течение 2-3 недель (Евтушенко С.К., Дервянко И.Н., 2006; Корсунская Л.Л., Шиян С.В., 2011; Bartlett J.G., Gallant J.E., 2007).

Возможны случаи трансформации ИИ в геморрагический инсульт. По мнению ряда ученых, собственно геморрагические инсульты при ВИЧ-инфекции

относительно редки. Описаны случаи спонтанного спинального кровоизлияния (Зайцев И.А., Мирошниченко В.А., 2010; Корсунская Л.Л., Шиян С.В., 2011).

В некоторых публикациях (Евтушенко С.К., 2006; Кабдрахманова Г.Б. с соавт., 2013) отмечается, что при ВИЧ-инфекции в форме васкулярного нейроСПИДА более часто встречаются тяжелые стволовые инсульты. Для них характерно развитие альтернирующих стволовых синдромов.

В научной литературе описана классификация форм инсультов при ВИЧ-инфекции. Так, С.К. Евтушенко (2009) представил следующую структуру инсультов у ВИЧ-больных по локализации: каротидный - 72% (из них: правая СМА - 38%, левая СМА - 62%), стволовой- 28%, (мозжечковый - 4,8%, лакунарные - 4,8%, сочетанные - 4,8%).

Зарубежные исследования (Durand M. et al., 2013) оценили вероятность СПИД-ассоциированных интракраниальных кровоизлияний и пришли к выводу, что у пациентов со СПИДом значительно большая вероятность возникновения интракраниального кровоизлияния по сравнению с контрольной группой.

Причин развития внутримозговых кровоизлияний достаточно много. Одной из них является разрыв микотических аневризм (Иванова М.Ф. с соавт., 2016; Тарасов Д.О. с соавт., 2019). Это может привести как к паренхиматозным, так и к субарахноидальным кровоизлияниям (Дзенис Ю.Л., 2018). В большинстве случаев, или 93,8%, наблюдаются множественные аневризмы с фузиформной структурой. Средняя продолжительность ВИЧ-инфекции до диагностики аневризмы у взрослых - 36,5 года (20-54 года). Наличие аневризмы у 25% взрослых не сопровождалось ишемией и геморрагией (Nunes ML. et al., 2001; Miyamoto S. et al., 2006; Hamilton DK. et al., 2007; Mahadevan A. et al., 2008; Goldstein DA., Timpone J., 2010; Baeesa SS. et al., 2016).

Другой важный компонент патогенеза развития геморрагических инсультов у лиц, живущих с ВИЧ, – тромбоцитопения. Данный синдром имеет полиэтиологичный характер и встречается на всех стадиях ВИЧ-инфекции. В литературе есть упоминания об относительно частом кровоизлиянии в мозжечок (Корсунская

Л.Л., Шиян С.В., 2011; Кабдрахманова Г.Б. с соавт., 2013; Benjamin L.A. et al., 2012).

Клиническая симптоматика геморрагических нарушений мозгового кровообращения в целом однотипна: острое начало с общемозговой и менингеальной симптоматикой. При нейровизуализации обнаруживают фузиформные аневризмы и стенозы, субарахноидальное кровоизлияние, соответствующее локализации разорвавшихся аневризм. Прогноз в таких случаях, как правило, неблагоприятный (Дзенис Ю.Л., 2018).

В динамическом аспекте заболевания для больных с инсультами при ВИЧ-инфекции характерно более тяжелое течение болезни. Регресс симптоматики и этапность восстановления функций менее выражены, чем среди лиц без ВИЧ. При этом летальный исход при церебральном инсульте у больных с ВИЧ-инфекцией встречается чаще, чем среди ВИЧ-негативных пациентов с инсультом (Тибеккина Л.М. с соавт., 2019).

Параметры общего анализа крови при ВИЧ-инфекции и инсульте недостаточно освещены в литературе. Л.М. Тибеккина с соавт. (2019) указывают следующие из лабораторных особенностей при ишемическом инсульте: лимфопения, повышение СОЭ и более высокие показатели трансаминаз. Ряд исследователей указывают на большую долю пациентов с вероятно ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопенией (Тибеккина Л.М. с соавт., 2019; Kimberley L.S. et al., 2012).

Дислипидемия как ФР инсульта имеет большее значение у лиц с ВИЧ-инфекцией. Под влиянием заболевания у пациентов обнаруживаются проатерогенные изменения в липидном профиле плазмы, которые проявляются снижением уровня ЛПВП, а у пациентов, получающих АРВТ, отмечается повышение уровня ЛПОНП и ТГ (Чукаева И.И. с соавт., 2014).

По данным исследования S.I. Hatleberg et al. (2019), АГ и возраст являются наиболее сильными общими ФР для обоих подтипов инсульта. При этом гипертензия считается более сильным предиктором ГИ, чем ИИ, по сравнению с общей популяцией.

Инфаркты мозга по причине метаболических особенностей более тесно связаны с мужским полом, курением, предыдущими сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими факторами риска (дислипидемией, диабетом, индексом массы тела) (Голдобин В.В. с соавт., 2016; Тарасов Д.О. с соавт., 2019).

Выделяют специфические лабораторные предикторы ОНМК у лиц с ВИЧ-инфекцией. К ним относят вирусный гепатит С, уровень CD4 клеток, скорость клубочковой фильтрации. Исследователи отмечают, что у пациентов с нарушениями нервной системы уровень CD4 клеток достоверно ниже, чем у больных без её вовлечения в патологический процесс (Чукаева И.И. с соавт., 2014). Так, ГИ связаны с низким уровнем CD4 клеток, наличием гепатита С, в меньшей степени – с почечной недостаточностью. Парентеральное употребление наркотиков является более сильным предиктором ГИ, по предположению исследователей, что связано с сопутствующим вирусным гепатитом С (Тарасов Д.О. с соавт., 2019).

Высокая частота коморбидности вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции связана с тем, они имеют общие механизмы заражения. Однако влияние гепатитов является разнородным, в частности, вирусный гепатит В не связан с повышенным риском сосудистых катастроф (Тарасов Д.О. с соавт., 2019). Было показано, что наличие сопутствующего ВГС повышает риск инсульта в общей популяции, а при ВИЧ-инфекции влияние данного инфекционного заболевания на развитие ГИ становится еще более весомым. Вирусный гепатит относится к сильным предикторам геморрагических инсультов, так как способен действовать синергитически с ВИЧ.

С патогенетической точки зрения, при инфекционном поражении печени повышаются уровни воспалительных маркеров и нарушается функция эндотелия, что может стимулировать атеросклероз, при этом в клинической практике нередко ВГС-инфекция связана с более низким уровнем общего ОХС и ЛПНП в сыворотке, что, несомненно, является защитным фактором против атеросклероза (Тарасов Д.О. с соавт., 2019).

У больных с коинфекцией ВИЧ-ВГС наблюдается более высокая частота геморрагических типов нарушения мозгового кровообращения, по сравнению с пациентами, страдающими моноинфекцией ВИЧ.

Исследования также свидетельствуют о том, что низкая скорость клубочковой фильтрации является значительно более сильным предиктором ГИ, чем ИИ, с аналогичными оценками риска, ранее сообщавшимися для общей популяции.

Низкая СКФ может вызывать дисфункцию тромбоцитов, приводящую к увеличению времени кровотечения и увеличению риска внутричерепных кровоизлияний (Bos M.J. et al., 2007), или коррелировать с болезнью мелких сосудов головного мозга (Тарасов Д.О. с соавт., 2019; Hatleberg S.I. et al., 2019).

Многие исследователи отмечают, что наиболее неблагоприятными факторами, повышающими риск инсульта, являются действие воспаления, вызываемого ВИЧ, активация иммунных реакций, патогенетически связанные тромбоцитопения, эндотелиальная патология, заболевания сердца, высокая вирусная нагрузка в плазме и/или низкий уровень CD4 + Т-клеток (Benjamin L.A. et al., 2012), разрыв микотических аневризм, оппортунистические инфекции (Михайленко А.А., 1997; Рахманова А.Г. с соавт., 2003; Макаров А.Ю. с соавт., 2004; Тимченко В.Н. с соавт., 2009; Тарасов Д.О. с соавт., 2019; Alvaro-Mesa A. et al., 2017).

Воспаление как компонент в патогенезе атеросклероза в общей популяции также вовлечено в патогенез ОНМК при ВИЧ-инфекции, причем даже в большей степени. Многочисленные исследования показали похожую связь между маркерами воспаления и активации иммунной системы и биомаркерами поражения сердечно-сосудистой системы и исходами при ВИЧ-инфекции (Chow F., 2014). Это утверждение согласуется с достоверно более высоким уровнем ФНО у ВИЧ-позитивных лиц (Чукаева И.И. с соавт., 2014).

Отметим, что даже у пролеченных людей с хорошо контролируемой инфекцией имеются признаки воспаления, повышенный, так называемый, прокоагулянтный и провоспалительный статус, а также активация иммунной системы

(Чукаева И.И. с соавт., 2014; Тарасов Д.О. с соавт., 2019; Maggi P. et al., 2004; Hsue P.Y. et al., 2004; Grunfeld C. et al., 2009; Kaplan R.C. et al., 2011).

Исследования, в которых изучалась роль антифосфолипидных антител в патогенезе церебрального инсульта, четких достоверных результатов не содержат. И в настоящее время указанный выше фактор рассматривают только при наличии всех гематологических признаков антифосфолипидного синдрома у больных с ВИЧ-инфекцией (Miyakis S. et al., 2006).

Отмечается, что при ИИ у ВИЧ-позитивных больных, не получавших АРВТ, имеется дефицит белка S (Qureshi A.I. et al., 1997; Mochan A. et al., 2003), при этом неясно, первичным или вторичным является данное состояние.

В некоторых статьях указывается, что одним из возможных объяснений повышенного риска инсульта у ВИЧ-инфицированных лиц может быть нарушение фибринолиза и возникновение гиперкоагуляции (Chow F., 2014).

Другой вариант расстройства коагуляционного гомеостаза связан с повышением уровня фактора Виллебранда и низким уровнем металлопротеиназы (ADAMS13), расщепляющей этот фактор. Так, И.И. Чукаева с коллегами при обследовании 21 пациента, имеющего естественное течение ВИЧ-инфекции и уровень CD4-клеток более 350 кл/мл, обнаружили достоверно более высокий уровень фактора Виллебранда по сравнению с контрольной группой (Чукаева И.И. с соавт., 2013).

Другие исследователи предполагают, что фактор Виллебранда является маркером эндотелиальной дисфункции и повышенного риска вирусной иммунодефицитной инфекции человека (Чукаева И.И. с соавт., 2014; Тарасов Д.О. с соавт., 2019; Allie S. et al., 2015).

В исследовании Partners выяснено, что более высокая вирусная нагрузка ВИЧ связана с большей частотой ИИ, а большее количество CD4 + Т-клеток является защитным средством против внутримозгового кровоизлияния. На основании этих данных можно прогнозировать клинический прогноз ОНМК у пациентов данной категории: вирусная нагрузка и количество CD4+хелперов являются предикторами церебрального инсульта (Тарасов Д.О. с соавт., 2019).

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что клинические подтипы инсультов у ВИЧ-позитивных лиц изучены недостаточно. В доступной литературе мало работ, анализирующих факторы риска церебральной катастрофы у данной категории пациентов, а имеющаяся информация порой противоречива. Не описано соответствие стадии ВИЧ-инфекции и типа инсульта, характерного для неё.

Лабораторные особенности инсультов у изучаемой категории лиц освещены отрывочно, не систематически, отсутствует описание основных изменений, происходящих в гомеостазе организма при наличии ВИЧ-инфекции и инсульта у пациента. Данные о вкладе анемии, её типологии и влияния на тяжесть и исходы инсульта также не представлены.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Существуют многочисленные определения понятия «мозговой инсульт». В соответствии с классическими международными критериями инсульт определяют как очаговое или диффузное нарушение мозговой функции цереброваскулярного происхождения, длящееся не менее 24 часов или приводящее к смерти за более короткий промежуток времени (Пирадов М.А. с соавт., 2008; Лебедев И.А., 2011; Aho K.et al., 1980).

Согласно клиническим рекомендациям под ИИ подразумевается эпизод неврологической дисфункции, вызванный фокальным инфарктом головного мозга (Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации, 2021), ГИ в широком смысле - это полиэтиологическое заболевание, включающее все формы нетравматического внутричерепного кровоизлияния. Субарахноидальное кровоизлияние (САК) – одна из форм геморрагического инсульта, характеризующаяся распространением крови из кровеносного русла в субарахноидальное пространство (между мягкой и паутинной оболочками) головного мозга (Геморрагический инсульт. Клинические рекомендации, 2022).

Диагноз «инсульт» при проведении исследования устанавливается на основании анализа клинической картины с учетом критериев различных типов инсульта и в обязательном порядке подтверждается на КТ или МРТ. В некоторых случаях проводится анализ ликвора, при летальном исходе изучаются патологоанатомические данные. Все больные осматриваются неврологом. Неврологический статус оценивается по стандартной методике (Скоромец А.А. с соавт., 2004).

Набор больных для исследования осуществлялся период с 2013 по 2020 гг. на базе первичных сосудистых отделений ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2» (г. Тюмень) и ГБУЗ ТО «Областная больница №3» (г. Тобольск).

ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2» (г. Тюмень) – одна из крупнейших лечебно-диагностических баз города с многопрофильным стационаром, включающим 29 отделений различного профиля. В состав стационара входит нейрососудистый центр с тремя неврологическими отделениями для оказания помощи больным с ОНМК суммарной мощностью на 88 коек, и нейрохирургическое отделение на 35 коек.

ГБУЗ ТО «Областная больница №3» – учреждение, оказывающее медицинскую помощь жителям Тобольского, Вагайского и Уватского районов Тюменской области со стационаром на 601 койку, в структуре которого имеется первичное сосудистое отделение для больных с ОНМК.

2.2 Клиническая характеристика пациентов с инсультами при ВИЧ-инфекции

В исследование включено 112 ВИЧ-положительных пациента в возрасте от 27 до 86 лет (средний возраст $47,7 \pm 1,1$ лет) с установленным диагнозом инсульт. Из них женщин – 29,5%, мужчин – 67,9. Средний возраст всех больных с инсультом равнялся $47,8 \pm 1,2$ лет. Такой же показатель у мужчин с инсультом составлял $48,5 \pm 1,4$ лет, а у женщин – $46,5 \pm 2,1$ лет. У больных с инфарктом мозга возраст равен $49 \pm 1,4$ лет, с внутримозговыми кровоизлияниями – $45,7 \pm 2,1$ лет.

Критерии включения в исследование: пациенты с ВИЧ-инфекцией на любой её стадии, независимо от пола старше 18 лет с установленным диагнозом церебрального инсульта. У всех больных диагноз подтверждался методом нейровизуализации, в случае летального исхода – данными патологоанатомического исследования.

Критерии исключения:

1. Наличие заболевания ЦНС с очаговой симптоматикой при отсутствии факта инсульта.
2. Декомпенсация сосудистой энцефалопатии или другого хронического заболевания головного мозга.
3. Беременность.

4. Возраст до 18 лет

Структура исследуемой и контрольной групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Основные данные об исследуемой и контрольной группах больных с инсультом

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа	p
Общее количество случаев ОНМК	112	118	p>0,05
ИИ	79	84	p>0,05
ВМК	24	27	p>0,05
САК	9	7	p>0,05
Летальные исходы	26	9	p<0,05

Все обследованные пациенты с инсультом составили исследуемую группу – 112 человек (76 мужчин и 36 женщин). Для проведения анализа она была разделена на две клинические подгруппы в зависимости от типа инсульта. Первая группа – больные с ИИ (79 человек), вторая – с ГИ (33 больных).

Контрольная группа включала 118 пациентов (79 мужчин и 39 женщин) с установленным диагнозом церебрального инсульта, но без ВИЧ-инфекции, которые также были разделены на две клинические подгруппы: больные с ИИ и с ГИ. Пациенты, включенные в группу сравнения, были сопоставимы с исследуемой группой по полу, возрасту, типу инсульта и степени его тяжести (Таблица 2).

Таблица 2 – Структура исследуемой и контрольной групп пациентов

Возрастная группа (лет)	Ишемический инсульт		Геморрагический инсульт	
	Исследуемая группа n,(%)	Контрольная группа n,(%)	Исследуемая группа n,(%)	Контрольная группа n,(%)
25-44	34 (43,1%)	35(41,7%)	17(51,5%)	16 (47,1%)
45-59	25 (31,6%)	27(32,1%)	13(39,4%)	13 (38,2%)
60-74	17 (21,5%)	18(21,4%)	2(26,1%)	5 (14,7%)
Старше 75	3 (3,8%)	4(4,8%)	1 (3%)	0
Итого	79 (100%)	84 (100%)	33 (100%)	34 (100%)

Различие возраста пациентов с ИИ из основной и контрольной групп были недостоверными ($p > 0,05$). Также статистически незначимыми являются различия среднего возраста лиц с ГИ в той и другой группах.

Средняя продолжительность пребывания больного на койке составляла $13,7 \pm 0,9$ дней, у пациентов с ИИ она соответствовала $13,2 \pm 0,7$ дня, с кровоизлияниями – $14,9 \pm 2,5$ дня.

2.3 Методы исследования

Пациенты исследуемой и контрольной групп с инсультами были обследованы в соответствии со стандартами медицинской помощи и клиническими рекомендациями. Проводились клинические, инструментальные и лабораторные исследования. В обязательном порядке выполнялась нейровизуализация и ультразвуковые исследования.

Объем обследования пациентов проводился согласно Российским стандартам: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1693н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при транзиторной ишемической атаке"; Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1740н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга", Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01 июля 2015 г. № 395ан "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при субарахноидальных и внутримозговых кровоизлияниях".

Проведен анализ клинического течения инсультов. Пациенты были осмотрены профильными специалистами (неврологом, офтальмологом, кардиологом, психологом, психиатром и другими - по показаниям).

Всем больным выполнены следующие лабораторные исследования: общеклинические методы, липидограмма, коагулограмма, ионограмма, определение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), уровней гликемии, общего белка, креатинина, мочевины, общего и прямого билирубина, мочевой кислоты.

Выявлялись маркеры инфекционных заболеваний (антитела к вирусному гепатиту С, австралийский антиген, микрореакция на сифилис).

У некоторых пациентов с дифференциально-диагностической целью изучалась ЦСЖ, проводились иммуноферментные анализы на цитомегаловирусную, герпес-вирусную или токсоплазменную инфекции.

Параметры общего анализа крови были получены на автоматическом гематологическом анализаторе "Sysmex ХЕ 2100" (Япония), биохимические параметры – на анализаторах Cobas integra 400 и Vitalab flexor.

Коагулограмма включала значения фибриногена, протромбинового времени (ПВ) и его производного – протромбинового индекса (ПТИ), активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ) и международное нормализованное отношение (МНО).

Лабораторное обследование на ВИЧ-инфекцию проводилось в ГБУЗ ТО «Центр профилактики и борьбы со СПИД». В РФ утвержден двухэтапный принцип установления лабораторного диагноза «ВИЧ-инфекция».

На первом этапе кровь поступает в скрининговую лабораторию, где подвергается исследованию на наличие антител к ВИЧ и вирусных антигенов с помощью стандартных лабораторных технологий, разрешенных к применению в России (ИФА, иммунохемилюминесцентный анализ).

В настоящее время используются тест-системы четвертого поколения, позволяющие совместно с ИБ одновременно выявлять в образце антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и антиген ВИЧ-1 р24 через 2-3 недели после возможного заражения. При получении отрицательного результата образец признается не содержащим антител к ВИЧ, и дальнейшие исследования прекращаются.

В случае, когда при первой постановке получен реактивный результат, в дальнейшем проводятся еще два исследования с помощью аналогичной тест-системы. Если при этом наблюдается два отрицательных результата, образец признается отрицательным, и дальнейшие исследования не проводятся.

Если один из результатов в двух постановках был положительным, образец признается первично-реактивным и направляется для дальнейшего исследования с целью подтверждения наличия антител к ВИЧ.

На втором этапе первично-реактивный образец вновь исследуется с помощью другой тест-системы. При получении отрицательного результата сыворотка исследуется с помощью третьей тест-системы, отличной от первой и второй. При получении отрицательного результата выдается заключение об отсутствии антител к ВИЧ.

В случае получения реактивного результата при исследовании с помощью второй и/или третьей тест-системы образец направляется на исследование методом иммунного блота (ИБ, подтверждающий тест) с применением диагностикомов, разрешенных к использованию в РФ.

Данный метод подразумевает инкубацию исследуемого образца с мембраной, на которой фиксированы индивидуальные белки ВИЧ, разделенные с помощью электрофореза, либо рекомбинантные белки, имитирующие антигенные детерминанты ВИЧ.

При наличии в образце специфических антител к ВИЧ на мембране образуются темные полосы различной интенсивности, соответствующие положению определенных антигенов ВИЧ.

Классификация результатов ИБ как «положительный», «отрицательный», «неопределенный» осуществляется по критериям, закрепленным нормативными документами. Вирусные антигены ВИЧ-1 распределяются на мембране следующим образом: gp160, gp120, p66, p55, gp41, p31, p24, p17, p15.

Положительными считаются пробы, в которых обнаруживаются антитела, по крайней мере, к двум из трех гликопротеидов ВИЧ. Отрицательными признаются сыворотки, в которых не обнаруживаются антитела ни к одному из антигенов ВИЧ. Неопределенными считаются сыворотки, в которых обнаруживаются антитела к одному гликопротеиду ВИЧ и/или каким-либо белкам ВИЧ, и картина не отвечает критериям позитивности (Клочева Е. Г. с соавт., 2020).

Состояние БЦА оценивалось с помощью дуплексного сканирования с цветным доплеровским картированием кровотока на аппарате LOGIQE9.

Компьютерная томография (SIEMENS SOMATOM Emotion 16) или МРТ (SIEMENS SYMPHONY, 1,5Т) были обязательными методами для подтверждения острого цереброваскулярного повреждения.

Рентгенография органов грудной клетки выполнялись всем больным в соответствии со стандартом медицинской помощи.

Исследование ЭКГ проводилось с использованием аппарата – электрокардиограф 12-канальный портативный ЭК12Т-01-Р-Д.

Степень тяжести инсульта и динамика неврологической симптоматики оценивались по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), уровень самостоятельности больного – по шкале Ривермид, выраженность функциональных исходов определялась с помощью шкалы Рэнкина.

В случаях летального исхода заболевания проводилось патологоанатомическое исследование.

2.4 Методы статистической обработки и анализа

Материалы исследования статистически обрабатывались с помощью параметрического и непараметрического видов анализа. Накопление, корректировка и систематизация исходной информации, визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.

Выбор параметров по значимости ФР проводился методом построения уравнения одномерной логистической регрессии с уровнем значимости ($p < 0,05$). Нами оценивалась среднеквадратичная ошибка вычисления коэффициентов уравнения, использовалась статистика Вальда для оценки независимости переменных и «полезности» модели, а также ОШ риска смертельного исхода.

По выбранным параметрам с уровнями значимости $<0,05$ для выявления исхода инсульта строилось уравнение многомерной логистической регрессии с включением всех выбранных параметров.

С помощью ROC-кривых проанализировано соотношение значений чувствительности и их специфичность для логистической регрессии в случае использования большего количества переменных, чем четыре выбранных. Также сравнивалось использование методов исключения переменных по уровню значимости.

Достоверность построенной модели логистической регрессии предсказания исхода инсульта оценивалась с помощью критерия Хи-квадрат, по критерию правдоподобия и коэффициенту аппроксимации, по критерию согласия Хосмера-Лемешева.

В результате наилучший баланс чувствительности и специфичности наблюдается при использовании метода логистической регрессии всех признаков, выбранных по значимости влияния в одномерной логистической регрессии.

При отношении шансов, показывающих отношение вероятности смертельного и несмертельного исходов, меньше 1,0 вероятность летального исхода больше, чем вероятность нелетального.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНСУЛЬТОВ У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ЛИЦ

3.1 Структура и гендерно-возрастные характеристики инсультов у ВИЧ-инфицированных пациентов

В структуре инсультов среди больных исследуемой группы ИИ встречались в 70,5% случаев, а ВК – в 29,5%. Значимых различий при этом среди мужчин и женщин не выявлено ($p>0,05$).

Ишемический инсульт в каротидной системе встречался в 86,0% ($n=68$) случаев, в вертебро-базиллярном бассейне – у 14% ($n=11$) больных (Таблица 3).

Таблица 3 – Типология инсультов у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Типы и подтипы инсультов, бассейн поражения	Исслед. группа		Контр. группа		p
	n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6
Ишемический инсульт					
Каротидная система	68	86	63	75	$p<0,001$
Вертебро-базиллярная система	11	14	21	25	$p<0,001$
Итого	79	100	84	100	--
Атеротромботический подтип	32	40,5	15	17,9	$p<0,05$
Кардиоэмболический подтип	8	10,1	6	7,1	$p>0,05$
Лакунарный инсульт	7	8,9	29	34,5	$p<0,05$
Неуточненный подтип	29	36,7	33	39,3	$p>0,05$
ВИЧ-ассоциированный	3	3,8	0	0	$p>0,05$
Другой уточненный	0	0	1	1,2	$p>0,05$
Итого	79	100	84	100	--
Геморрагический инсульт					
Субарахноидальное кровоизлияние	9	27,2	7	20,6	$p<0,001$
Внутрижелудочковое кровоизлияние	0	0	2	5,9	$p<0,05$
Внутримозговое кровоизлияние	24	72,8	25	73,5	$p>0,05$
Итого	33	100	34	100	--

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6
Виды внутримозговых кровоизлияний					
Субкортикальные	8	33,3	9	36	p>0,05
Медиальные	9	37,4	7	28	p>0,05
Латеральные	1	4,2	1	4	p>0,05
Смешанные	3	12,5	3	12	p>0,05
Стволовые	1	4,2	4	16	p<0,05
Мозжечковые	2	8,4	1	4	p>0,05
Итого	24	100	25	100	--

Патогенетические подтипы острого церебрального ишемического поражения согласно классификации TOAST распределялись следующим образом: атеротромботический – у 40,5% (n=32) пациентов, кардиоэмболический – у 10,1% (n=8). Лакунарные инфаркты имелись у 8,9% (n=7) пациентов, инсульт другой установленной этиологии (ВИЧ-ассоциированный) – у 3,8% (n=3). В остальных 36,7% (n=29) случаях генез острой очаговой ишемии мозга был не установлен (инсульт неустановленной этиологии).

Среди внутричерепных кровоизлияний субарахноидальные наблюдались в 27,2%, внутримозговые – в 72,8%. исключительно внутрижелудочковых кровоизлияний не зафиксировано.

Субарахноидальные кровоизлияния по шкале Фишера, разработанная для предсказания риска церебрального вазоспазма распределялись следующим образом: первой степени в исследовании не было, вторая степень обнаружена в 22,2%, третья степень 55,6%, четвертая степень 22,2%.

В зависимости от типа, внутримозговые гематомы подразделились на субкортикальные, которые отмечались в 33,3%, медиальные – в 37,4%, латеральные – в 4,2%, смешанные – в 12,5%, стволовые – в 4,2 %, мозжечковые – в 8,4%. При геморрагическом инсульте у ВИЧ-позитивных лиц достоверно реже встречаются стволовые гематомы (p<0,05). Средний объем внутримозговой гематомы составил $35,6 \pm 0,3$ см³. Признаки прорыва крови в желудочковую систему мозга были обнаружены в 48,5% случаев. Степень выраженности данных кровоизлияний по Graeb D.A. составила – $4,4 \pm 0,3$.

Симптомы дислокации церебральных срединных структур за счёт гематом имелись в 24,3 % наблюдений.

Таблица 4 – Возраст дебюта инсульта у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Возрастной период (лет)	Доля больных с инсультом в возрастной категории (n (%))	Частота ишемических инсультов			Частота геморрагических инсультов		
		Муж	Жен	доля в группе	Муж	Жен	доля в группе
25-44	51 (45,5%)	20	14	43%	10	7	51,6%
45-59	38 (33,9%)	22	3	31,6%	11	2	39,4%
60-74	19 (17%)	10	7	21,6%	1	1	6%
старше 75	4 (3,6%)	3	0	3,8%	0	1	3%
Итого	112	55	24	100%	22	11	100%

Наиболее часто (45,5%) тот или иной тип инсульта встречался в возрастной группе от 25 до 44 лет, реже он наблюдался в возрасте от 45 до 59 лет (33,9%), среди лиц в возрасте 60-74 года его частота снижалась вдвое (17,0%) .

Данные показывают, что у 79,4% пациентов с ВИЧ-инфекцией острые сосудистые поражения мозга развиваются в трудоспособном возрасте, до 60 лет (Таблица 4).

Средний возраст всех больных с инсультом равнялся $47,8 \pm 1,2$ годам. Аналогичный показатель среди мужчин с инсультом составил $48,5 \pm 1,4$ лет, а среди женщин – $46,5 \pm 2,1$ лет. Средний возраст ВИЧ-позитивных пациентов с инфарктом мозга был равен $49 \pm 1,4$ годам, а с внутримозговыми кровоизлияниями – $45,7 \pm 2,1$ годам. Различия возрастов мужчин с ИИ и ГИ, а также женщин с тем и другим типом инсульта были недостоверными ($p > 0,05$).

Частота повторных инсультов составила 17,0% (n=21) (Таблица 5).

Таблица 5 – Структура повторных инсультов у больных с ВИЧ-инфекцией

Тип первичного ОНМК	Ишемический инсульт			Геморрагический инсульт		
	Исследуемая группа (n)	Контрольная группа (n)	p	Исследуемая группа (n)	Контрольная группа (n)	p
ИИ	12	11	p>0,05	2	0	p>0,05
ТИА	2	0	p>0,05	0	0	p>0,05
НеУИ	2	0	p>0,05	0	0	p>0,05
ГИ	0	0	p>0,05	1	0	p>0,05
Итого	16	11	p>0,05	3	0	p>0,05

Среди исследуемых больных с учетом всех форм повторных ОНМК инфаркты мозга встречались у 76,2% пациентов (n=16), внутричерепные кровоизлияния – у 14,3% (n=3), а ТИА составили 9,5% (n=2) наблюдений. В контрольной группе повторные инсульты были зафиксированы только у 9,3% (n=11) больных (все случаи составили ишемические инсульты).

Частота повторных ГИ составила 16,9% (n=19). В группе пациентов с повторными гемorragиями у одного больного наблюдалось субарахноидальное кровоизлияние и у двух они наступили на фоне ИИ. В 75,0% случаев повторным инфарктам мозга предшествовал такой же тип ОНМК (n=12), в 12,5% (n=2) в анамнезе была ТИА, и в 12,5% (n=2) ранее был перенесён инсульт неизвестного типа. Достоверных различий структуры повторных инсультов не выявлено (p>0,05).

Летальность среди больных с инсультом в остром периоде составила 23,0% (n=26). Среди больных с инфарктом мозга этот показатель соответствовал 8,9%, среди больных с внутричерепными кровоизлияниями – 57,6% (p<0,05).

Инсульты на третьей стадии ВИЧ-инфекции отмечались в 42,9% случаев, на стадии 4а – в 11,6%, на стадии 4б – в 29,5%, на стадии 4в – в 4,4%. При этом у 10,7% пациентов стадию установить не удалось в связи с небольшим периодом наблюдения и отсутствием достаточного количества клинико-лабораторных и эпидемиологических данных.

Исследуя стадию инфекционного процесса ВИЧ-инфекции и типа инсульта, мы выявили следующие особенности: ИИ в 46,8% наблюдался на третьей (субклинической стадии), а геморрагические типы нарушения мозгового кровообращения с одинаковой частотой наблюдались как в этой же стадии, 3-ей, так и в стадии вторичных заболеваний (4б стадии) – 33,4% ($p < 0,05$). При этом средний стаж ВИЧ-инфекции до ишемического события составил 7 лет, а до кровоизлияния – 8 лет.

Клиническая симптоматика инфаркта мозга у ВИЧ-инфицированных не отличалась от таковой у пациентов в общей популяции. Традиционно характерно острое начало с очаговой неврологической симптоматикой. Среди пациентов особенностей атипичной симптоматики зафиксировано не было.

При внутричерепном нетравматическом кровоизлиянии у пациентов, живущих с ВИЧ-инфекцией, клиническая манифестация протекала так же, как и у пациентов контрольной группы, без заметных отличий в картине болезни с превалирующей общемозговой и менингеальной симптоматикой.

3.2 Факторы риска инсультов у больных с ВИЧ-инфекцией

У ВИЧ-позитивных пациентов с инсультом наблюдаются как традиционные факторы риска инсульта, так и специфические, характерные для данной категории больных (Таблица 6).

Таблица 6 – Сопутствующая патология и факторы риска ЦВЗ у пациентов исследуемой и контрольной групп

Фактор риска	Ишемический инсульт					Геморрагический инсульт				
	Исследуемая группа n=79		Контрольная группа n=84		p	Исследуемая группа n=33		Контрольная группа n=34		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
АГ	72	91,1	71	84,5	$p > 0,05$	22	66,7	30	88,2	$p > 0,05$

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Патология сердца	27	34,2	22	26,2	p>0,05	6	18,2	1	2,9	p<0,05*
Сах. диабет	1	1,3	8	9,5	p<0,05*	2	6,1	1	2,9	p>0,05*
Курение	42	53,2	12	14,3	p<0,05	9	27,3	6	17,6	p>0,05*
Гепатит «С»	36	45,6	0	0	p<0,05*	20	60,6	1	2,9	p<0,05*
Невирусный гепатит	6	7,6	1	1,2	p<0,05*	4	12,1	1	2,9	p>0,05*
Алкоголизм	22	27,8	0	0	p<0,05*	7	21,2	0	0	p<0,05*
Наркомании	5	6,3	0	0	p<0,05*	8	24,2	0	0	p<0,05*
ХОБЛ	11	13,9	7	8,3	p>0,05*	0	0	2	5,9	p>0,05*
БА	2	2,5	0	0	p>0,05*	1	3	0	0	p>0,05*
Пневмония	2	2,5	0	0	p>0,05*	3	9,1	0	0	p>0,05*
Анемия	26	33	14	16,7	p<0,05*	15	45,5	4	11,8	p<0,05*
Повышенный ИМТ	27	34,5	45	53,6	p<0,05	12	36,4	24	70,6	p<0,05
Патология БЦА	52	65,8	55	65,5	p>0,05	9	27,3	12	35,3	p>0,05*
Атеросклероз БЦА	49	62	47	56	p>0,05	8	24,2	0	29,4	p>0,05*

Примечание: при малых значениях значимость рассчитывалась с поправкой Йейтса

Установлено, что АГ имелась у 74,4% пациентов, перенесших тот или иной вид ОНМК (p>0,05). Она выявлена у 81,0% мужчин и у 66,7% женщин. Среди больных с ИИ этот ФР наблюдается заметно чаще – в 91,1% случаев, а при внутричерепных гемorragиях – в 66,7%. Однако различия между исследуемой и контрольной группой выявлены независимо от типа инсульта, поэтому ФР были недостоверными (p>0,05)

Патология сердца выявлена у 29,2% больных с инсультами (p>0,05). Наиболее распространённой патологией является ИБС, которая отмечалась у 19,4% пациентов, с большим преобладанием у мужчин (82,0%). Фибрилляция предсердий определялась у 15,2% больных с заболеваниями сердца, причем встречалась только у женщин.

У пациентов с инфарктом мозга частота кардиальной патологии не превышала аналогичную распространенность у больных контрольной группы, а в группе больных с ГИ встречалась достоверно чаще – в 18,2% ($p < 0,05$).

Сахарный диабет II типа присутствовал у 1,3% больных с церебральным инфарктом, что статистически значимо ниже, чем в группе больных без ВИЧ-инфекции ($p < 0,05$); при геморрагическом типе церебральной катастрофы частота этого сопутствующего заболевания была равна 6,1%, но различия не достигали границ достоверности ($p > 0,05$).

Распространённость курения в изучаемой группе больных соответствовала 45,1%, что заметно больше, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции ($p < 0,05$). Большая часть из них, 76,4%, были мужчинами. Курение достоверно чаще отмечалось у лиц с мозговыми инфарктами, 53,2% ($p < 0,05$), в 27,3% оно наблюдалось у больных с кровоизлияниями ($p > 0,05$).

Специфическими ФР, характерными для больных с ВИЧ-инфекцией, являются вирусные и невирусные гепатиты. Встречаемость гепатита «В» составила 3,5%. Он выявлялся только у мужчин и не оказывал существенного влияния на прогноз инсульта ($p > 0,05$).

Вирусный гепатит С был определён у 49,5% пациентов из исследуемой группы ($p < 0,05$), в 45,6 % наблюдений он был коморбиден ИИ, в 60,6% – ГИ ($p < 0,05$). Он имелся у 42,9% мужчин и у 33,3% женщин с ишемическим поражением и у 63,6% мужчин и у 54,5% женщин с ВК.

Другое заболевание печени, которое достоверно чаще встречалось у лиц с инсультом, – это неинфекционный гепатит. В 7,6 % наблюдений он сопутствовал ИИ ($p < 0,05$), в 12,1% – ГИ ($p > 0,05$).

Исследуемая группа больных с инсультом в целом отличалась высокой распространенностью зависимостей от психоактивных веществ. Несмотря на нередкую диссимуляцию наркологических заболеваний, у 37,5% пациентов выявлялись признаки алкоголизма или наркомании ($p < 0,05$). Так, 11,7% больных были активными потребителями наркотиков, т.е. находились вне ремиссии

($p < 0,05$), 25,8% больных страдали активной алкогольной зависимостью ($p < 0,05$). Остальные больные были в стадии ремиссии различной продолжительности.

Среди всех лиц с алкогольной зависимостью в 75,9% случаев встречался инфаркт мозга, значительно реже, в 24,1% наблюдений, выявлялись кровоизлияния. В 27,8% случаев алкогольная зависимость была ассоциирована с ИИ, геморрагический тип имелся у 21,2% ($p < 0,05$). Мужчин с церебральным инфарктом и алкоголизмом было 59,1%, женщин – 40,9%. При ГИ гендерный состав был очень близким: 57,1% - мужчины, 42,9% - женщины.

Наркотическая зависимость была зафиксирована у 6,3% больных с церебральным инфарктом мозга и у 24,2% больных с геморрагическим поражением. Среди употребляющих наркотики пациентов в 58,0% наблюдений фиксировались ГИ, в 42,0% – ИИ. При кровоизлияниях у лиц с наркоманиями в 57,0% случаев был зафиксирован летальный исход ($p < 0,05$). В группе потребителей наркотиков с острыми мозговыми ишемиями таких исходов не было.

Среди пациентов с ишемическим типом инсульта и наркоманией 100,0% составляли мужчины, а среди больных с геморрагическим типом - 71,4% мужчины и 28,6% - женщины. Данное заболевание достоверно чаще встречалось в исследуемой группе пациентов ($p < 0,05$), что, несомненно, говорит о негативном влиянии заболевания на течение инсульта.

Употребляемые наркотики относились к группам опиатов и опиоидов или синтетических психостимуляторов.

Патология, традиционно не рассматриваемая как ФР, но наблюдаемая в исследуемой группе пациентов, – бронхолегочные заболевания. В этой группе они имелись у 16,9% больных ($p > 0,05$), при этом ХОБЛ встречалась у пациентов с инфарктом мозга в 13,9% случаев и не отмечалась при геморрагиях. Бронхиальная астма присутствовала у больных с ишемическим повреждением мозга в 2,5% случаев, при кровоизлияниях – в 3,0%. Пневмония была диагностирована у 2,5% пациентов с ИИ и в 9,1% случаев - при внутричерепных геморрагиях.

В большинстве сочетаний инсульта и пневмонии (80,0%) наблюдался летальный исход. Достоверных различий по данным нозологиям обнаружено не было.

Ещё одним из весомых ФР, специфичных для лиц с ВИЧ-инфекцией, является анемия ($p < 0,05$), которая определялась у 36,6% исследуемых пациентов. Её встречаемость у ВИЧ-позитивных пациентов с инсультом была почти одинакова: 51,2% - у мужчин и 48,8% - у женщин.

При церебральных инфарктах анемия отмечалась у 33,0% больных, при кровоизлияниях – у 45,5%. При ИИ представители обоих полов страдали анемией с равной частотой, при ГИ этот синдром определялся у 53,3% мужчин и 46,7% женщин.

Анемия у пациентов с ВИЧ-инфекцией негативно сказывается на течении инсульта, усугубляя гипоксию в зоне полутени.

Избыточная масса тела имела место у 34,5% пациентов в исследуемой группе, что достоверно ниже по сравнению с таким же показателем в контрольной группе ($p < 0,05$). При ИИ повышение массы тела наблюдалось у 34,2% больных, при ГИ – в 36,4%.

По данным ультразвукового исследования БЦА признаки патологии каротидного бассейна были обнаружены у 54,0% больных с ОНМК. В 95,0% эта патология была представлена атеросклерозом, и она преобладала у мужчин (70,2%). При ИИ она встречалась в 65,8% случаев, при ГИ – в 27,3%. Различия с контрольной группой в обоих случаях были недостоверными ($p > 0,05$).

Лечение, направленное на коррекцию вирусной нагрузки, соматического состояния пациентов с ВИЧ-инфекцией, – АРВТ проводилось только 12,2% пациентов ($n=15$) на момент поступления в стационар. Среди лиц, получавших лечение (АРВТ) в 12,7% наблюдений это были больные с ишемическим типом инсульта, в 15,2% – с геморрагическим. Летальность среди них составила 20,0%, при этом все умершие перенесли ВК ($p < 0,05$). При ишемических поражениях в этой группе больных летальных исходов не было.

Анализ взаимосвязи ФР, сопутствующей патологии, стадии и стажа ВИЧ-инфекции у пациентов с инсультом для определения вклада в состояние больного проводился с помощью логистической регрессии (Таблица 7).

Таблица 7 – Параметры расчёта значимости каждого фактора риска с применением логистической регрессии целью выявления для анализа наиболее достоверных параметров ($p < 0,05$)

Название переменной (ФР)	Тип переменной	Коэффициенты уравнения (В)	Среднеквадратичная ошибка	Статистика Вальда	Степени свободы (количество значений)	Значимость	Отношение шансов Exp (В)
1	2	3	4	5	6	7	8
Тип инсульта	Категория	-2,636	0,530	24,747	1	0,000	0,072
Пол	Категория	-0,366	0,467	0,616	1	0,432	0,693
ВИЧ стадия	Категория	--	--	1,957	5	0,855	--
Стаж ВИЧ до инсульта	Категория	--	--	2,345	21	1,000	--
Возраст	Количественная переменная	-0,019	0,018	1,167	1	0,280	0,981
АРВТ	Категория			0,325	2	0,850	
АГ	Категория	-0,067	0,617	0,012	1	0,913	0,935
Патология сердца	Категория	-0,081	0,487	0,028	1	0,868	0,922
СД	Категория	30,042	3,438,091,253	0,000	1	1,000	11,146,545,0 17,893,300
Курение	Категория	1,297	0,513	6,390	1	0,011	3,659
Гепатит «В»	Категория	30,054	2,977,474,365	0,000	1	1,000	11,282,478,4 93,721,300
Гепатит «С»	Категория	0,201	0,449	0,200	1	0,655	1,222

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6	7	8
Гепатит Неинекц.	Категория	-0,886	0,689	1,652	1	0,199	0,413
Алкоголизм	Категория	0,196	0,525	0,140	1	0,709	1,217
Наркомания	Категория	-0,842	0,621	1,840	1	0,175	0,431
ХОБЛ	Категория	1,191	1,074	1,230	1	0,268	3,289
БА	Категория	-0,519	1,246	0,173	1	0,677	0,595
Пневмония	Категория	-2,738	1,143	5,734	1	0,017	0,065
Анемия	Категория	-1,146	0,461	6,179	1	0,013	0,318
Повышение ИМТ	Категория	0,012	0,470	0,001	1	0,980	1,012
Патология или атеросклероз БЦА	Порядковая переменная	0,282	0,231	1,497	1	0,221	--
Тромбоцито- пения	Категория	0,124	0,452	0,075	1	0,785	--

По результатам этого анализа наибольшим значением с уровнями значимости $p < 0,05$ характеризуются следующие параметры: тип инсульта, курение, пневмония и анемия.

Для оценки исхода инсульта строилось уравнение логистической регрессии по выбранным переменным. Предсказанные исходы – это результат, получаемый с помощью построенного уравнения логистической регрессии, которое позволяет оценить вероятность летального исхода. Данный исход предсказывался при помощи выбранной модели с чувствительностью 76,9%. Более подробная информация о чувствительности и специфичности представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Показатели исходов инсульта

Наблюдаемые исходы	Предсказанные исходы		
	Летальный исход	Нелетальный исход	Частота правильных, %
Летальный	20	6	76,9 (чувствительность)
Нелетальный	15	71	82,6 (специфичность)
Общая доля, %			81,3

Чувствительность модели по предсказанию летального исхода – 76,9%, а специфичность – 82,6%.

При анализе достоверности полученных значений степени влияния данных ФР на летальный исход установлено статистически значимое влияние двух факторов: типа инсульта (0,000) и пневмонии (0,035) (Таблица 9).

Таблица 9 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии и значимость влияния выбранных факторов риска

Фактор риска	Коэффициент уравнения (сила влияния)	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Значимость	Отношение шансов Exp (B)
1	2	3	4	5	6
Тип инсульта	-2,538	0,585	18,816	0,000	0,079

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
Курение	0,992	0,632	2,467	0,116	2,697
Пневмония	-2,801	1,326	4,462	0,035	0,061
Анемия	-1,094	0,576	3,614	0,057	0,335
Константа	2,581	0,576	20,079	0,000	13,207

При высокой значимости типа инсульта его влияние на исход оказалось меньше, чем при пневмонии, имеющей более высокую степень влияния. Полученные значения ОШ показывают, что шанс летального исхода при ГИ в 13 раз выше, чем при церебральном инфаркте. Аналогичные значения при наличии пневмонии: в 16 раз выше шанс летального исхода, а при анемии – в 3,6 раза. (Приложение А).

При оценке шансов сразу нескольких признаков они перемножаются. Наиболее негативное сочетание факторов риска – пневмония и анемия - дает шанс $0,061 \cdot 0,335 = 0,02$. В этом случае шанс летального исхода в 48 раз выше нелетального (Таблица 10).

Таблица 10 – Переменные уравнения и их статистические оценки

Фактор риска	Коэффициент уравнения (сила влияния)	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Степени свободы (значений)	Значимость	Отношение шансов Exp (B)
Тип инсульта	-3,495	0,630	30,788	1	0,000	0,030
ВИЧ-стадия	--	--	11,042	5	0,051	--
ВИЧ-стадия (значение «стадия не определена»)	-2,782	0,948	8,612	1	0,003	0,062
ВИЧ-стадия (значение «2а»)	16,512	40192,969	0,000	1	1,000	14824320,309
ВИЧ-стадия (значение «3»)	-1,440	0,649	4,912	1	0,027	0,237
ВИЧ-стадия (значение «4а»)	-,376	0,935	0,162	1	0,687	0,686
ВИЧ- стадия (значение «4в»)	-1,170	0,711	2,711	1	0,100	0,310
СД	19,967	9364,140	0,000	1	0,998	469508760,633
Пневмония	-2,837	1,371	4,285	1	0,038	0,059
Анемия	-1,277	0,537	5,654	1	0,017	0,279
АтеросклерозБЦА	-,103	0,282	0,134	1	0,714	0,902
Константа	4,898	0,780	39,390	1	0,000	134,035

При ОШ возникновения смертельного и несмертельного исходов меньше 1,0 вероятность летального исхода больше, чем вероятность нелетального. Полученные значения ОШ (Таблица 8) при внутричерепных кровоизлияниях свидетельствуют о том, что для больных с ГИ шанс летального исхода в 33 раза больше, чем у пациентов с церебральным инфарктом. При наличии пневмонии он выше в 16 раз, при анемии – в 3,6 раза.

При наличии патологии БЦА ОШ почти равна 1,0. При имеющемся СД или стадии ВИЧ 2а шансы летального исхода относительно невысоки.

Анализ выборки в совокупности с контрольной группой показал, что кроме ранее выявленных значимых ФР необходимо также учитывать патологию БЦА, СД и стадию ВИЧ, а фактор курения находится за рамками достоверности. Самым значимым фактором является геморрагический тип инсульта. На втором месте по значимости – наличие ВИЧ-инфекции, далее по убыванию степени влияния – анемия, пневмония, патология БЦА и СД.

Установлено, что наличие ВИЧ-инфекции достоверно утяжеляет исход инсульта ($p=0,014$). Все остальные значимые факторы также имеют достаточную достоверность ($p<0,05$). При этом самым значимым фактором является наличие ВК ($p=0,000$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Статистические показатели значимости влияния основных факторов риска на исход инсульта

Фактор риска	Коэффициент уравнения (сила влияния)	Средне-квадратичная ошибка	Вальд	Степени свободы (значений)	Значимость, р	Отношение шансов Exp (B)
Наличие ВИЧ	-1,243	0,505	6,044	1	0,014	0,289
Тип инсульта ГИ	-3,098	0,527	34,605	1	0,000	0,045
Пневмония	-2,896	1,396	4,307	1	0,038	0,055
Анемия	-1,124	0,506	4,924	1	0,026	0,325
Константа	4,483	0,598	56,134	1	0,000	88,489

Определено заметное различие влияния стадий ВИЧ на исход инсульта. По критерию Вальда значимость данной инфекции оказалась наибольшей у пациентов с неопределённой стадией, среди которых, вероятно, большую часть составляют асоциальные лица, ранее не обращавшиеся за медицинской помощью, а также с латентной стадией – 3 (-1,440) и стадией вторичных заболеваний – 4в (-1,170). Выявлено влияние различных стадий ВИЧ-инфекции на летальный исход. Если в момент поступления стадия не была определена (нет информации в медицинской документации), то вероятность такого исхода увеличивается в 16 раз, при наличии латентной стадии ВИЧ-инфекции (стадия 3), вероятность увеличивается в 4 раза. Стадия вторичных заболеваний (4а стадия) повышает риск смерти в 1,5 раза, 4в стадия – в 3 раза (Приложение Б).

3.3 Степень тяжести инсультов и летальность у больных с ВИЧ-инфекцией

Для оценки степени тяжести ишемического инсульта использовалась шкала NIHSS. Результаты представлены в таблице №12.

Таблица 12 – Степень тяжести ишемического инсульта по шкале NIHSS

Степень тяжести	Поступление					Выписка				
	Исследуемая группа		Контр. группа		p	Исследуемая группа		Контр. Группа		P
	n	%	n	%		n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Нет симптомов	0	0	6	7,1	p>0,05	12	15,2	11	13,1	p>0,05
Малый инсульт	25	31,6	41	48,8	p>0,05	37	46,8	51	60,7	p>0,05
Умеренный инсульт	46	58,2	31	36,9	p<0,05	22	27,8	19	22,6	p>0,05
Умеренно-тяжелый инсульт	4	5,1	5	6,0	p>0,05	1	1,3	3	3,6	p>0,05

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Тяжелый инсульт	4	5,1	1	1,2	p<0,05	0	0	0	0	p>0,05
Смерть	0	0	0	0	--	7	8,9	0	0	p<0,05
Итого	79	100	84	100	--	79	100	84	100	--

При анализе степени выраженности неврологической симптоматики в остром периоде инсульта с применением шкалы NIHSS было установлено, что при поступлении в отделение больные с инфарктом мозга в 58,2% случаев имели признаки умеренного, а в 5,1% - тяжелого инсульта (p<0,05), что указывает на изначально большую тяжесть симптоматики у пациентов с ИИ и ВИЧ-инфекцией.

После проведенного лечения у 27,8% больных сохранялась умеренная симптоматика, а 46,8% пациентов имели признаки малого инсульта. У 15,2% больных остаточных симптомов не наблюдалось, что значимо не отличалось от контрольной группы (p>0,05). Однако 8,9% случаев у пациентов из исследуемой группы были летальными, а в контрольной группе у аналогичных больных летальных исходов не зафиксировано (p<0,05).

Средний балл по данной шкале при поступлении был равен 8,4, что соответствует умеренному инсульту (в контрольной группе - 5,3). При выписке (кроме умерших пациентов) оценка соответствовала 4,0 баллам (в контрольной группе - 3,6).

У больных с ГИ на момент госпитализации показатели по шкале NIHSS были следующими: в 36,4 % имелись признаки тяжёлого инсульта, в 27,2% - умеренного, что значимо отличалось от контрольной группы (p<0,05), в которой преобладали умеренные нарушения (47,1%) (Таблица 13).

Таблица 13 – Степень тяжести геморрагического инсульта по шкале NIHSS

Степень тяжести	Поступление					Выписка				
	Исследуемая группа		Контр. группа		P	Исследуемая группа		Контр.группа		P
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Нет симптомов	5	15,2	2	5,9	p>0,05	5	15,2	6	17,6	p>0,05
Малый инсульт	5	15,2	7	20,6	p>0,05	4	12,2	6	17,6	p>0,05
Умеренный инсульт	9	27,2	16	47,1	p<0,05	3	9,0	13	38,2	p<0,05
Умеренно-тяжелый инсульт	2	6,0	3	8,8	p>0,05	1	3,0	0	0	p>0,05
Тяжелый инсульт	12	36,4	6	17,6	p<0,05	1	3,0	0	0	p>0,05
Смерть	0	0	0	0	-	19	57,6	9	26,6	p<0,05
Итого	33	100	34	100	-	33	100	34	100	--

У пациентов исследуемой группы изначально наблюдается более тяжелая симптоматика. В результате проведенного лечения, кроме тех пациентов, у которых заболевание закончилось летальным исходом (57,6%), у 12,2% больных сохранялась малая симптоматика, у 9,0% - умеренная, у 3,0% - умеренно тяжёлая, у 3,0% - тяжелая.

В группе пациентов с ВИЧ-инфекцией достоверно чаще встречались летальные исходы от ГИ, и гораздо реже наблюдается переход к умеренной симптоматике (p<0,05). Средний балл при поступлении был равен 16,1 (11,3 балла - в контрольной группе), что соответствует умеренно-тяжелому инсульту, такой же показатель при выписке оценивался как 5,1 балла (4,2 балла - в контрольной группе), который также соответствует умеренной степени нарушений.

При оценке уровня самостоятельности и состояния здоровья по шкале Ривермид была выявлено, что при поступлении у пациентов с ИИ средний балл равнялся 7,0, а на момент выписки степень мобильность оценивалась в 11,2 балла (Таблица 14).

Таблица 14 – Уровень самостоятельности по шкале Ривермид у больных с
инсультом

Степень тяжести	Поступление			Выписка		
	Исслед. группа	Контр. группа	p	Исслед. группа	Контр. группа	p
Ишемический инсульт						
Оценка в баллах	7	8,8	p<0,05	11,2	11,8	p<0,05
Геморрагический инсульт						
Оценка в баллах	3,4	3,1	p<0,05	9,6	9,8	p>0,05

Больные, госпитализированные с ГИ, на момент поступления имели оценку в 3,4 балла, при выписке – 9,6 (Таблица 14). Данные значения указывают достоверно на более тяжелое состояние при поступлении пациентов с ИИ и ГИ, а при выписке достоверно отмечается более низкая мобильность у пациентов с ИИ.

При исследовании нарушений жизнедеятельности у пациентов с церебральным инфарктом, оцениваемых по шкале РЭНКИН, выявлено, что легкие, умеренные и выраженные нарушения при поступлении встречались у пациентов с инсультом и ВИЧ-инфекцией не чаще, чем в контрольной группе (p>0,05) (Таблица 15).

Таблица 15 – Показатель шкалы РЭНКИН у больных с ишемическим и
геморрагическим инсультами

Степень тяжести	Поступление					Выписка				
	Исслед. группа		Контр. группа		p	Исслед. группа		Контр. группа		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ишемический инсульт										
Нет симптомов (06)	1	1,2	2	2,4	p>0,05	3	3,8	3	3,6	p>0,05

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Отсутствие существенных нарушений жизнед-ти (1б)	3	3,8	6	7,1	p<0,05	20	25,3	24	28,6	p>0,05
Легкое нарушение жизнед-ти (2б)	16	20,3	17	20,2	p>0,05	18	22,8	27	32,1	p>0,05
Умеренное нарушение жизнед-ти (3б)	21	26,6	33	39,4	p>0,05	17	21,5	16	19	p>0,05
Выраженное нарушение жизнед-ти (4б)	27	34,2	20	23,8	p>0,05	12	15,2	13	15,5	p>0,05
Грубое нарушение жизнед-ти (5б)	11	13,9	6	7,1	p<0,05	2	2,5	1	1,2	p>0,05
Смерть	0	0	0	0	--	7	8,9	0	0	p<0,05
Итого	79	100	84	100	--	79	100	84	100	--
Геморрагический инсульт										
Нет симптомов (0б)	1	3	0	0	p>0,05	1	3	2	5,9	p>0,05
Отсутствие существенных нарушений жизнед-ти (1б)	1	3	0	0	p>0,05	6	18,2	2	5,9	p<0,05
Легкое нарушение жизнед-ти (2б)	2	6,2	1	2,9	p>0,05	0	0	5	14,7	p<0,05
Умеренное нарушение жизнед-ти (3б)	3	9,1	8	23,5	p<0,05	3	9,1	10	29,4	p<0,05
Выраженное нарушение жизнед-ти (4б)	8	24,2	13	38,2	p>0,05	3	9,1	5	14,7	p>0,05
Грубое нарушение жизнед-ти (5б)	18	54,5	12	35,4	p>0,05	1	3	1	2,9	p>0,05
Смерть	0	0	0		--	19	57,6	9	26,5	p<0,05
Итого	33	100	34	100	--	33	100	34	100	--

Однако у данной категории больных была достоверно выше частота грубых нарушений жизнедеятельности и меньше частота минимальных нарушений по сравнению с контрольной группой. После проведенного лечения существенных различий в нарушениях жизнедеятельности не выявлено ($p > 0,05$), но вместе с тем наблюдалось достоверное увеличение частоты летальных исходов в группе больных с ВИЧ-инфекцией и ИИ.

У пациентов с геморрагическим типом ОНМК на момент госпитализации наблюдались более грубые нарушения жизнедеятельности при поступлении, по сравнению с контрольной группой (54,5%), а также достоверно меньшая частота умеренных нарушений по данной шкале ($p < 0,05$). Из числа больных, которые были выписаны из стационара, с легкими нарушениями пациентов не было, у 9,1% они были умеренными ($p < 0,05$), и у 9,1% – выраженные ($p > 0,05$). С грубыми нарушениями были выписаны 3,0% больных ($p > 0,05$). На момент выписки в этой группе у 57,6% пациентов наблюдался летальный исход ($p < 0,05$), что гораздо выше аналогичного показателя в контрольной группе.

Таким образом, имелась достоверно меньшая частота минимальных, легких и умеренных нарушений при выписке у пациентов с ВИЧ-инфекцией после перенесенного ГИ.

Так же мы оценили степень тяжести субарахноидальных кровоизлияний у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Данный вид кровоизлияния встречался в 27,2% среди внутричерепных геморрагий. По степени тяжести САК, оцениваемой по шкале Hant-Ness, зафиксировано, что первая степень – $n=2$, вторая степень – $n=3$, третья степень – $n=1$, четвертая степень – $n=2$, пятая степень – $n=1$.

Летальность среди больных с инсультом была равна 23,0% ($n=26$). Среди больных с инфарктом мозга этот показатель соответствовал 8,9%, среди больных с кровоизлияниями – 57,6% (Таблица 16).

Таблица 16 – Типология летальных исходов при инсультах

Возраст (лет)	Ишемический тип				Геморрагический тип			
	Исследуемая группа		Контрольная группа		Исследуемая группа		Контрольная группа	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
25-44	0	0	0	0	6	4	3	2
45-59	2	1	0	0	5	1	3	1
60-74	2	2	0	0	1	1	0	0
Старше 75	0	0	0	0	0	1	0	0
Итого	4	3	0	0	12	7	6	3

Средний возраст всех умерших равнялся $50,3 \pm 2,5$ годам, различие с аналогичным показателем среди выживших пациентов с инсультом было статистически незначимым ($p > 0,05$). Средний возраст умерших женщин равнялся $50,2 \pm 16,0$ годам, средний возраст умерших мужчин – $50,4 \pm 11,3$ годам.

Частота летальных исходов у пациентов в возрасте от 25 до 44 лет составила 8,8%. В возрастном периоде от 45 до 59 лет – 8,0%, в возрасте от 60 до 74 лет – 5,3% (Таблица 16).

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛЬТОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Лабораторные данные при коморбидном течении инсульта и ВИЧ-инфекции отражают степень функциональных нарушений, обнаруживаемых у больных. Отдельные особенности могут быть выявлены при общеклиническом исследовании крови, оценке биохимических маркеров патологического процесса и системы свертывания крови.

4.1 Лабораторные особенности общеклинических исследований у ВИЧ-инфицированных пациентов с инсультом

Общеклиническое исследование (общий анализ крови, ОАК) отражает качественное и количественное состояния форменных элементов крови. Его результаты свидетельствуют о различных патологических процессах в организме человека. Общий анализ крови имеет определенные особенности при ВИЧ-инфекции в сочетании с инсультом (Таблица 17).

Таблица 17 – Показатели белой крови у больных с инсультом

Показатель	Ишемический инсульт					Внутричерепные кровоизлияния				
	Исследуемая группа		Контрольная группа		p	Исследуемая группа		Контрольная группа		P
	Знач.	n	Знач.	n		Знач.	n	Знач.	n	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$6,4\pm 0,3$	79	$8,5\pm 0,3$	84	$p<0,05$	$9,0\pm 1,04$	32	$11\pm 0,6$	34	$p>0,05$
Базофилы, $10^9/\text{л}$	$0,03\pm 0,002$	78	$0,044\pm 0,003$	83	$p<0,05$	$0,02\pm 0,003$	31	$0,05\pm 0,006$	33	$p<0,05$
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	$0,2\pm 0,03$	78	$0,209\pm 0,015$	84	$p>0,05$	$0,1\pm 0,03$	31	$0,2\pm 0,02$	34	$p>0,05$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$1,7\pm 0,2$	79	$2,07\pm 0,10$	84	$p>0,05$	$1,4\pm 0,2$	31	$2,0\pm 0,2$	34	$p=0,05$
Моноциты, $10^9/\text{л}$	$1,0\pm 0,4$	78	$0,48\pm 0,028$	84	$p>0,05$	$0,6\pm 0,07$	31	$0,7\pm 0,06$	33	$p>0,05$
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	$5,0\pm 0,8$	79	$5,68\pm 0,27$	84	$p>0,05$	$6,7\pm 1,02$	32	$8,3\pm 0,6$	33	$p>0,05$

Средний уровень лейкоцитов у больных с ИИ составил $6,4 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ (в контрольной группе при ИИ - $8,5 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$), у пациентов с ГИ – $9,0 \pm 1,1 \times 10^9/\text{л}$ (в контрольной группе при ГИ - $11 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$). Это указывает на более низкий уровень лейкоцитарной реакции у лиц с инсультом и ВИЧ-инфекцией, однако различия при церебральных инфарктах в исследуемой группе пациентов с группой сравнения достигают границ достоверности ($p < 0,05$).

Концентрация эозинофилов у пациентов исследуемой и контрольной групп практически не отличалась. Отличительной особенностью являются достоверно более низкие значения базофилов в периферической крови у лиц с ВИЧ-инфекцией и инсультом. При ишемическом повреждении уровень базофилов равнялся $0,03 \pm 0,002 \times 10^9/\text{л}$, при геморрагическом – $0,02 \pm 0,003 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$).

В научной литературе упоминается о том, что нейтропения в рамках клинической картины ВИЧ-инфекции встречается в острой стадии заболевания в 47,8%. В проведенном исследовании усредненное количество нейтрофилов среди ВИЧ-позитивных больных с инфарктом мозга было равно $5,0 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$ (в контрольной группе - $5,68 \pm 0,27 \times 10^9/\text{л}$, $p > 0,05$), при кровоизлияниях – $6,7 \pm 1,02 \times 10^9/\text{л}$ (в контрольной группе - $8,3 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$, $p > 0,05$).

Заметные отклонения наблюдались в уровнях агранулоцитов и, прежде всего, лимфоцитов. Их среднее значение при ИИ соответствовало $1,7 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ (в контрольной группе - $2,07 \pm 0,10 \times 10^9/\text{л}$, $p > 0,05$), при геморрагическом – $1,4 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ (в контрольной группе - $2,0 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,05$).

Абсолютная лимфоцитопения указывает на недостаточность Т-системы иммунитета. Лимфоцитопения у пациентов с инфарктом мозга наблюдалась в 25,3% случаев (6,0% - в контрольной группе), чаще у женщин – в 41,7% (3,6% - в контрольной группе). Лимфоцитопения у больных с ВК отмечалась в 45,2% наблюдений (14,7% - в контрольной группе), но имела чаще у мужчин – 52,4% (4,35% - в контрольной группе). У лиц женского пола она была зафиксирована в 30,0% случаев.

Средний уровень моноцитов при церебральном ишемическом поражении составил $1,0 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ (в контрольной группе - $0,48 \pm 0,028 \times 10^9/\text{л}$), при геморрагическом инсульте - $0,6 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ (в контрольной группе - $0,7 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$).

Показатели красной крови при инсультах у ВИЧ-позитивных пациентов также имели определенные особенности (Таблица 18).

Таблица 18 – Показатели красной крови у больных с инсультом

Показатель	Ишемический инсульт				P	Внутричерепные кровоизлияния				P
	Исслед. группа		Контрольн. группа			Исслед. группа		Контрольн. группа		
	Знач.	n	Знач.	N		Знач.	N	Знач.	n	
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,4±0,08	79	4,7±0,06	84	p<0,05	4,1±0,1	33	4,8±0,06	34	p<0,05
Гемоглобин, г/л	133±2,7	79	143±2,3	84	p<0,05	126±4,2	33	144±2,6	34	p<0,05
Гематокрит, %	40±0,8	77	42± 0,6	84	p<0,05	37±1,3	31	42±0,7	33	p<0,05
Средний объём эритроцита (MCV) (фл)	91,5±1,3	78	89.8±1,0	84	p>0,05	90,7±1,5	32	87,3±1,1	33	p=0,069
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) (пг)	30,8±0,5	78	30,3±0,4	84	p>0,05	30,8±0,6	32	29,9±0,4	33	p>0,05
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) (г/дл)	33,6±0,2	78	33,6±0,5	84	p>0,05	33,9±0,3	32	33,9±0,3	33	p>0,05
Распределение эритроцитов по объему (RDW-CV) (%)	14,7±0,3	78	13,6±0,2	84	p<0,05	14,4±0,4	32	13,5±0,2	33	p<0,05
Распределение эритроцитов по объему с учетом стандартного отклонения (RDW-SD) (фл)	51,2±1,0	78	47,6±0,8	84	p=0,05	49,9±1,2	31	44,7±0,9	33	p<0,05

При ИИ средний уровень эритроцитов составил $4,4 \pm 0,08 \times 10^{12}/л$, а значение Hb – $133 \pm 2,7$ г/л. При ГИ количество эритроцитов было равно $4,1 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$, а Hb – $126 \pm 4,2$ г/л. При ишемических повреждениях среднее число эритроцитов и уровень Hb находились в пределах действующих нормативных величин. Однако в сравнении с показателями контрольной группы отмечалось достоверное снижение этих значений у лиц с церебральным инфарктом и ВИЧ-инфекцией. Аналогичные, статистически значимые отклонения наблюдались и при геморрагическом типе ОНМК, при этом концентрация Hb у этих больных была еще более низкой в сравнении со значением данного показателя у пациентов с ишемическим инсультом и ВИЧ-инфекцией.

Уровень Ht, как при любом виде ОНМК, также не превышал нормативных величин, но был ниже, независимо от типа инсульта ($p < 0,05$). При этом значение данного показателя в группе больных с ГИ на фоне ВИЧ-инфекции было более низким, чем у пациентов с ИИ.

Несмотря на то, что средний уровень Hb практически не был ниже нижней границы нормы, в целом в исследуемой группе анемический синдром был зафиксирован у 36,6% больных.

Для уточнения состояния эритроцитарного звена используются специализированные индексы. Средний объем эритроцита (MCV) в норме составляет от 80 до 100 фемтолитров (фл), эти значения характеризуют эритроцит как нормоцит. Величина менее 80 говорит о микроцитозе, свыше 100 – о макроцитозе. Изменения данного показателя также могут служить для диагностики типа анемий, а также нарушений водно-электролитного обмена.

Средний объем эритроцита при ИИ составил $91,5 \pm 1,3$ фл, а при ГИ – $90,7 \pm 1,5$ фл. Различия между исследуемой и контрольной группами были недостоверными ($p > 0,05$). Снижение этого показателя (микроцитоз) при церебральных инфарктах было отмечено в 12,8% наблюдений (в контрольной группе - 11,9%), при кровоизлияниях – в 9,4% случаев (в контрольной группе - 18,2%).

Макроцитарные анемии при инсультах у больных с ВИЧ-инфекцией были установлены у 18,2% больных. Учитывая типологию инсульта, можно отметить, что среди пациентов с ИИ у 20,5% больных был определён макроцитоз ($p < 0,05$). Увеличение среднего объема эритроцитов у больных с ГИ имелось у 12,5% ($p > 0,05$). Вероятно, макроцитоз у исследуемой группы ВИЧ-инфицированных пациентов отражает частоту сопутствующих заболеваний печени, дефицита витаминов В₁₂ и фолиевой кислоты. Это подтверждается тем, что токсический гепатит коморбидно наблюдался у 8,8% пациентов, а ВГС - у 49,5% пациентов.

Среднее объемное содержание Hb в эритроците (МСН) отражает абсолютное весовое содержание данного вещества в одной красной кровяной клетке. Данный параметр является очень стабильным и более точным для диагностики по сравнению с таким общеизвестным параметром, как цветной показатель, и полностью заменяет его. По уровню МСН все анемии делят на гипохромные, нормохромные и гиперхромные (Антонов В.С., Волков А.С., 2016).

Среднее объемное содержание Hb в эритроците при ИИ было зафиксировано на уровне $30,8 \pm 0,5$ пг, при ВК – $30,8 \pm 0,6$ пг. Различия таких же значений в контрольной группе были недостоверными ($p > 0,05$).

Снижение МСН менее 27 пг определяют, как гипохромию (связанную или с микроцитозом, или со сниженным содержанием Hb в нормоцитах). Это может быть при гипохромных железодефицитных анемиях и анемиях при злокачественных опухолях, а также при некоторых гемоглобинопатиях, свинцовом отравлении, нарушении синтеза порфиринов (Шумак О.А. с соавт., 2018). Такое явление наблюдалось у изучаемых больных в 14,1% случаев при ИИ (в контрольной группе - в 13,1%) и в 15,6% - при ГИ (в контрольной группе - 12,1%). Гипохромия эритроцитов при инсультах у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается не чаще, чем среди общей популяции населения ($p > 0,05$).

Повышение МСН характерно для гиперхромных анемий (мегалобластных и анемии при заболеваниях печени), гипотиреозе. Гиперхромия эритроцитов наблюдалась в 20,0% случаев у больных с инсультами. При церебральной ишемии повышение этого показателя имелось в 21,8% наблюдений ($p = 0,06$). При ГИ

повышение этого показателя зафиксировано в 15,6% ($p < 0,05$). Картина гиперхромии эритроцитов патогенетически связана с описанной выше частотой распространенности макроцитарных анемий в данной группе пациентов и представлена достоверно чаще.

Средняя концентрация Hb в эритроците (МСНС – mean corpuscular hemoglobin concentration) является генетически детерминированным и очень стабильным показателем, который не зависит от возраста, пола и национальности. Это, соответственно, повышает его диагностическую ценность при различных патологических состояниях (Антонов В. С., Волков А. С., 2016; Шумак О.А. с соавт., 2018). Усреднённое значение данного показателя при ИИ равнялось - $33,6 \pm 0,2$ г/дл, при ГИ – $33,9 \pm 0,3$ г/дл.

Снижение указанного выше показателя характерно для абсолютной гипохромии эритроцитов (железодефицитной и сидеробластической анемии, талассемии) и при макроцитарных формах анемии. Снижение МСНС при инфарктах мозга наблюдалось у 3,8% ($p < 0,05$) больных, при геморрагиях – в 3,1% случаев ($p > 0,05$). Данные явления также подтверждают гипотезу о низкой распространенности гипохромии эритроцитов среди ВИЧ-позитивных лиц.

Увеличение МСНС наблюдается при гиперхромных анемиях (овалоцитозе, сфероцитозе). Повышение данного показателя свыше 37,0% практически не зафиксировано, так как это верхний предел растворимости Hb в воде (Антонов В. С., Волков А. С., 2016; Шумак О.А. с соавт., 2018), и в представленном исследовании выявлено не было.

Показатель анизоцитоза эритроцитов – это их распределение по величине (коэффициент вариации, RDW-CV (red cell distribution width)). Этот показатель характеризует степень различий объема эритроцитов. Объемы этих клеток здорового человека подчиняются нормальному распределению кривой Прайс-Джонса с коэффициентом вариации около 12,0%. Высокие значения указывают на разной степени выраженную гетерогенность популяций эритроцитов и встречаются практически при всех типах анемий. Значительное увеличение анализируемого показателя характерно для железодефицитных и сидеробласти-

ческих анемий. Нормальные или малоизмененные величины чаще встречаются при талассемии и вторичных анемиях при различных хронических заболеваниях.

В исследуемой группе показатель анизоцитоза при ИИ был на уровне $14,7 \pm 0,3$ %, при ГИ – $14,4 \pm 0,4$ %. У обследованных пациентов с мозговым инфарктом и ВИЧ-инфекцией показатель анизоцитоза (RDW-CV) был достоверно выше. Схожие изменения RDW-CV наблюдались и при геморрагическом типе инсульта.

Связанный с данным параметром другой показатель, отражающий распределение эритроцитов по объему с учетом стандартного отклонения (RDW-SD), также имел тенденцию к повышению. Его значение при обоих типах инсульта увеличивалось, причём степень достоверности повышения была более выраженной у лиц с ВК ($p < 0,05$).

Снижение уровня анизоцитоза эритроцитов в исследуемой группе больных не наблюдалось (Антонов В.С., Волков А.С., 2014).

Увеличение анизоцитоза при ИИ отмечалось у 41% больных с коморбидной ВИЧ-инфекцией ($p < 0,05$). При ГИ у инфицированных лиц высокий показатель анизоцитоза был зафиксирован у 34,4% больных ($p > 0,05$).

Таким образом, наблюдаемое повышение данных коэффициентов у пациентов с обоими типами инсультов указывает на распространенность в группе ВИЧ-позитивных больных анемического синдрома полиэтиологического генеза, характерного для анемий при хронических заболеваниях.

Исследование показало, что у больных с ВК, имеющих ВИЧ-инфекцию, наблюдалось статистически достоверное снижение количества тромбоцитов (таблица №19) в среднем на 34,3%, при этом у пациентов с ИИ на фоне данной инфекционной патологии тоже отмечается снижение числа этих клеток ($p = 0,05$), но в меньшей степени.

Таблица 19 – Тромбоцитарные показатели у пациентов с инсультом при ВИЧ-инфекции

Параметр	Ишемический инсульт		Внутричерепные кровоизлияния	
	Исследуемая группа	Контрольная группа	Исследуемая группа	Контрольная группа
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$207 \pm 10,7$ (n=79) p=0,05	$262 \pm 10,7$ (n=84)	$169 \pm 17,9$ (n=33) p \leq 0,05	257 ± 11 (n=34)
Тромбокрит (PCT), %	$0,2 \pm 0,01$ (n=74)	$0,24 \pm 0,01$ (n=84)	$0,17 \pm 0,02$ (n=29)	$0,24 \pm 0,01$ (n=33)
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объёму (PDW), %	$13,4 \pm 0,4$ (n=74)	$13,9 \pm 0,3$ (n=84)	$15,1 \pm 0,5$ (n=30)	$12,2 \pm 0,6$ (n=33)
Средний объём тромбоцитов (MPV), фл	$9,5 \pm 0,2$ (n=76)	$9,0 \pm 0,1$ (n=84)	$10,0 \pm 0,3$ (n=30)	$9,7 \pm 0,5$ (n=32)
Коэффициент больших тромбоцитов (P-LCR)	$22,6 \pm 2,3$ (n=23)	$20,3 \pm 0,6$ (n=28)	$30,4 \pm 5,8$ (n=8) p>0,05	$21,0 \pm 1,3$ (n=20)

В литературных источниках указывается, что инфаркт мозга у лиц без ВИЧ-инфекции, как правило, не сопровождается грубыми изменениями в системе гемостаза с развитием выраженной тромбоцитопении и коагулопатии потребления (Салова Е.А., 2012).

Кроме количественного показателя уровня тромбоцитов, другим важным параметром, отражающим активность тромбоцитопоэза, является MPV (средний объём тромбоцитов). Высказываются мнения, что этот параметр можно использовать в клинической практике для выявления лиц, подверженных высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (Мининкова А.И., 2012; Малинова Л.И., 2017). В данном исследовании изменений данного показателя зафиксировано не было.

Циркулирующая тромбоцитарная масса является одним из важнейших компонентов гемостаза (Thompson С.В. et al., 1983). У взрослого здорового человека показатель тромбокрита (РСТ) является стабильным и выражает долю объема цельной крови, занимаемую тромбоцитами, являясь аналогом Ht, и обозначается в %. В норме он находится в пределах 0,17%-0,45%. В случае его уменьшения повышается риск кровотечений.

Полученные данные о количестве тромбоцитов согласуются с изменениями уровня тромбокрита в обследуемых группах больных. Однако при кровоизлияниях снижение тромбокрита являлось достоверным ($p < 0,05$), тогда как при инфарктах мозга статистически значимого различия с контрольной группой не выявлено (Таблица 19).

Оценка других тромбоцитарных показателей в обследуемых группах не выявила их значимых изменений, при этом коэффициент больших тромбоцитов в полтора раза преобладал у пациентов с ГИ на фоне ВИЧ-инфекции, что оказалось за рамками статистической достоверности.

Коэффициент больших тромбоцитов (P-LCR) в норме варьируется от 13% до 43%. Его увеличение указывает на большой протромботический потенциал и повышенный риск тромбообразования и ДВС-синдрома. Однако в группе больных с ИИ данной ситуации не наблюдалось.

4.2 Клинико-гематологические особенности анемий у ВИЧ-инфицированных пациентов с инсультом

При анализе полученных данных выяснилось, что из всех больных с ВИЧ-инфекцией и инсультом анемический синдром (по критериям ВОЗ) имелся у 41 пациента (36,6%), среди них были 26 больных с инфарктом мозга и 15 человек с внутричерепными кровоизлияниями. В контрольной группе больных без ВИЧ-инфекции анемия выявилась у 14 человек с ИИ и у 4 человек с ГИ (16,9% случаев).

Анемия у пациентов из исследуемой группы с ишемическим поражением мозга наблюдалась у 32,9% больных. При этом типе инсульта у мужчин и женщин наблюдалось пониженное содержание эритроцитов, Hb и Ht, характерных для той или иной степени анемии, однако различия с контрольной группой не были достоверными ($p > 0,05$). При этом уровень Hb у мужчин был значимо выше контрольной группы ($p < 0,05$), а у женщин анемия соответствовала умеренной степени выраженности (Hb=9,3±0,3 г/дл) и более низким параметрам Ht (29,8±0,9%) (Таблица 20).

Таблица 20 – Эритроцитарные показатели у больных с ишемическим инсультом из исследуемой и контрольной групп

Показатель	Мужчины			Женщины		
	Исследуемая группа	Контрольная группа	Р	Исследуемая группа	Контрольная группа	Р
Эритроциты (Эр), $10^{12}/л$	3,9±0,2 (n=13)	4,0±0,2 (n=8)	p>0,05	3,5±0,1 (n=13)	4,29±0,2 (n=6)	p>0,05
Гемоглобин (Hb), г/л	121,0±2,0 (n=13)	110,8±4,1 (n=8)	p<0,05	93,9±3,1 (n=13)	101,3±7,2 (n=6)	p>0,05
Гематокрит (Ht), %	35,5±1,0 (n=13)	34±1,2 (n=8)	p>0,05	29,8±0,9 (n=13)	32,5±1,9 (n=6)	p>0,05
Средний объём эритроцита (MCV)	93,7±3,9 (n=13)	85,4±4,3 (n=8)	p>0,05	83,6±3 (n=13)	76,2±3,4 (n=6)	p>0,05
Среднее объёмное содержание Hb в эритроците (MCH)	32,3±1,8 (n=13)	28±1,9 (n=8)	p>0,05	26,5±1,1 (n=13)	23,7±1,3 (n=6)	p>0,05
Средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC)	34,3±0,7 (n=13)	32,8±1,1 (n=8)	p>0,05	31,7±0,7 (n=13)	31±0,6 (n=6)	p>0,05
Распределение эритроцитов по величине (стандартное отклонение) RDW-SD	51,0±2,1 (n=13)	49,4±2,3 (n=8)	p>0,05	54,7±3,1 (n=13)	45,3±1,6 (n=6)	p<0,05
Распределение эритроцитов по величине (коэффициент вариации) RDW-CV	14,4±0,5 (n=13)	14,6±0,6 (n=8)	p>0,05	17,4±0,7 (n=13)	15,8±1,0 (n=6)	p>0,05

Средний объем эритроцитов у всех пациентов, независимо от пола, находился в пределах референсных значений, и различия с контрольной группой были недостоверными. Данный вид анемии можно опередить как нормоцитарную.

Среднее объёмное содержание Hb в эритроцитах у мужчин с ИИ из исследуемой группы находилось в пределах референсных значений ($p > 0,05$), что говорит о нормохромном характере анемии. У женщин же показатель MCH равнялся $26,5 \pm 1,1$ пг, что указывает на её гипохромный тип, при этом различия с контрольной группой были недостоверными.

Средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC) у мужчин и женщин находилась в пределах нормативных величин и была практически одинаковой ($p > 0,05$).

Показатель распределения эритроцитов по величине (RDW-SD) у женщин с инфарктом мозга и ВИЧ-инфекцией заметно превышал стандартное отклонение в группе и указывал на гетерогенность популяций красных клеток крови ($p < 0,05$). У мужчин он стремился к максимальным значениям, но не достигал их.

У всех пациентов, независимо от пола, наблюдалось заметное увеличение анизоцитоза (распределения эритроцитов по величине (коэффициент вариации) RDW-CV), но данные отклонения также отмечались у пациентов без ВИЧ-инфекции ($p > 0,05$).

Анемия у больных с ГИ на фоне ВИЧ-инфекции наблюдалась в 45,5% случаев. У лиц того и другого пола с кровоизлияниями выявлено пониженное содержание эритроцитов, Hb и Ht, достигающих степени анемии, а различия с контрольной группой были достоверными ($p < 0,05$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Эритроцитарные показатели у больных с геморрагическим инсультом из исследуемой и контрольной групп

Показатель	Мужчины			Женщины		
	Исслед. группа	Контр. группа	Р	Исслед. группа	Контр. группа	Р
Эритроциты (Эр), $10^{12}/л$	3,5±0,1 (n=8)	4,3±0,0 (n=1)	p<0,05	3,6±0,2 (n=7)	4,6±0,1 (n=3)	p<0,05
Гемоглобин(Нб), г/л	106,8±5,0 (n=8)	126,0±0,0 (n=1)	p<0,05	100,7±3,9 (n=7)	115,7±1,4 (n=3)	p<0,05
Гематокрит (Ht), %	30,8±1,3 (n=8)	38,1±0 (n=1)	p<0,05	31±1,3 (n=7)	36,6±0,1 (n=3)	p<0,05
Средний объём эритроцитов (MCV)	87,5±2,6 (n=8)	87,8±0 (n=1)	p>0,05	87,1±4,4 (n=7)	78,9±1,0 (n=3)	p>0,05
Среднее объёмное содержание Нб в эритроците, MCH	30,3±1,1 (n=8)	29±0,0 (n=1)	p>0,05	28,8±1,8 (n=7)	24,9±0,6 (n=3)	p>0,05
Средняя концентрация Нб в эритроците, MCHC	34,5±0,5 (n=8)	33,1±0 (n=1)	p>0,05	33±0,6 (n=7)	31,6±0,5 (n=3)	p>0,05
Распределение эритроцитов по величине, RDW-SD	48,2±1,9 (n=8)	46,5±0 (n=1)	p>0,05	53,4±3,3 (n=7)	44,9±0,7 (n=3)	p<0,05
Распределение эритроцитов по величине, RDW-CV	15,4±0,6 (n=8)	14,9±0 (n=1)	p>0,05	15,9±1,2 (n=7)	14,5±0,7 (n=3)	p>0,05

По уровню Нб у мужчин и женщин анемия соответствовала легкой степени выраженности.

Средний объём эритроцитов у больных с ВК находился в пределах референсных значений, и различия с контрольной группой были недостоверными. Данный вид анемии по уровню MCV можно опередить как нормоцитарную.

Среднее объёмное содержание Hb в эритроцитах у мужчин и женщин находилось в рамках нормативного диапазона ($p > 0,05$), что свидетельствует о нормохромном характере анемии у данной категории пациентов. Эти данные соотносятся со средних концентраций Hb у представителей обоих полов.

Установлено достоверное различие распределения эритроцитов по величине (RDW-SD) у женщин: у них данный показатель заметно превышал стандартное отклонение в контрольной группе ($p < 0,05$) и указывал на гетерогенность популяций красных кровяных клеток. У мужчин данный показатель стремился к верхней границе, но не достигал её.

Как и среди больных с церебральными инфарктами, у всех пациентов с ВК, независимо от пола, выявлялось увеличение показателя анизоцитоза (RDW-CV), при этом данные отклонения были менее выражены у больных без ВИЧ-инфекции ($p > 0,05$).

4.3 Клинико-биохимические особенности инсультов у ВИЧ-инфицированных больных

Липопротеиды – это транспортные формы липидов. При этом ЛПВП являются основной транспортной формой фосфолипидов. Их снижение в общей популяции ассоциируется с повышенным риском развития цереброваскулярных заболеваний атеросклеротического генеза (Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., 1999).

Исследование показало, что независимо от типа инсульта у пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдался достоверно более низкий уровень ОХС в плазме крови (Таблица 22).

Таблица 22 – Показатели липидограммы у пациентов с ВИЧ-инфекцией и инсультом

Показатель	Ишемический инсульт				P	Внутричерепные кровоизл.				P
	Исслед. группа		Контр. группа			Исслед. группа		Контр. группа		
	Значение	n	Значение	n		Значение	n	Значение	N	
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,06	73	1,2±0,04	63	p>0,05	1,3±0,1	28	1,6±0,1	31	p=0,059
ЛПНП, ммоль/л	2,4±0,1	73	3,3±0,1	64	p<0,05	2,7±0,3	28	3±0,2	31	p<0,05
ТГ, ммоль/л	1,5±0,1	72	2,0±0,2	79	p>0,05	2,0±0,4	28	1,4±0,2	32	p>0,05
ОХС, ммоль/л	4,2±0,1	74	5,22±0,2	79	p<0,05	4,2±0,3	26	5±0,2	31	p<0,05
Индекс атерогенности	2,9±0,2	72	3,5±0,2	62	p<0,05	2,7±0,3	25	2,8±0,3	29	p>0,05

При этом у лиц с тем и другим типом инсульта средние значения данного показателя были практически идентичными (4,2±0,1 ммоль/л при ИИ, и 4,2±0,3 ммоль/л, при ГИ). У 32,4% больных с ишемическими поражениями и у 33,3% пациентов с кровоизлияниями наблюдалась гипохолестеринемия. Повышение уровня ОХС у больных с ИИ наблюдалось лишь в 9,5%, а в группе с геморрагическими инсультами - в 11,1% случаев. Это может говорить о том, что для больных с ВИЧ-инфекцией данный ФР не имеет решающего значения в развитии церебрального инфаркта.

У пациентов с инфарктом мозга на фоне ВИЧ-инфекции выявлено снижение уровня ЛПНП в сравнении с такими же больными из контрольной группы (p<0,05). Отметим, что при ВК значение этого показателя имело тенденцию к снижению, однако не достигало границ достоверного различия (p>0,05).

Повышение уровня ЛПНП у пациентов с ИИ наблюдалось у 1,4% больных. Его снижение у таких же больных было зафиксировано в 20,5% случаев (у 31,8% женщин и у 15,7% мужчин). Повышение уровня ЛПНП у пациентов с ГИ

отмечалось в 17,9% наблюдений. Среди этих больных у 11,8% мужчин и 27,3% женщин фиксировалось увеличение данного показателя. Снижение его уровня в данной группе наблюдалось в 28,6% случаев. Среди мужчин анализируемый показатель оказался пониженным в 23,5 % случаев, среди женщин - в 36,2%.

Уровень ЛПВП у ВИЧ-инфицированных больных с тем или другим типом инсульта достоверно не отличался от значений аналогичного показателя в группе контроля. Однако при ГИ различия все же были более заметными, и данный параметр имел тенденцию к снижению ($p=0,059$).

У больных с церебральной ишемией снижение ЛПВП наблюдалось в 15%. У мужчин этот показатель был пониженным в 15,7% случаев, у женщин - в 13,6 %. Его повышение отмечалось не более чем в 9,8% наблюдений, причем только у мужчин. При ВК снижение уровня ЛПВП было выявлено у 21,4% пациентов, у мужчин он был пониженным в 23,5% случаев, у женщин – в 18,2%. Его повышение у таких больных отмечалось не более чем у 3,6% больных, причём только у мужчин (Таблица 20).

Триглицериды являются основными источниками энергии для клеток организма, а их основными транспортными формами в крови являются ЛПНП и ЛПОНП. Повышение уровня данных веществ определяет увеличение риска развития кардиоваскулярной патологии и тромботических осложнений. В настоящем исследовании установлено, что при ВК у пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечается более высокое содержание триглицеридов в крови ($p>0,05$). У больных с ИИ уровень триглицеридов не превышал значений данного показателя контрольной группы.

В изучаемой группе больных с церебральным инфарктом у 27,8% пациентов наблюдалась гипертриглицеридемия, что патогенетически может указывать на повышенный риск тромбообразования. При этом у мужчин данный показатель был повышен в 32,0%, у женщин – в 18,2% наблюдений. У пациентов с ГИ повышение уровня триглицеридов обнаруживалось ещё чаще – в 46,4% случаев. Среди них 41,2% составляли лица мужского пола, 54,5% - женского. Снижение уровня этого вещества отмечалось в единичных случаях.

Таким образом, полученные данные указывают на высокую распространенность гипертриглицеридемии среди пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Кроме параметров липидограммы для характеристики липидного спектра плазмы крови применяются специализированные индексные показатели, отражающие отношение атерогенных липопротеидов к антиатерогенным. Наиболее известным и информативным из них является коэффициент атерогенности, предложенный А.Н. Климовым. Данный коэффициент широко используется для оценки липидного обмена (Климов А.Н., 1977; Маковеева Е.А., 2013). В исследуемой группе у пациентов с ИИ этот индекс составил $2,9 \pm 0,2$, что достоверно ниже значения в контрольной группе.

При внутрочерепных геморрагиях коэффициент атерогенности составил $2,7 \pm 0,3$, что не отличается от соответствующих показателей у пациентов с данным типом инсульта без ВИЧ-инфекции.

По данным УЗДГ БЦА признаки патологии каротидного бассейна были обнаружены у 54,0% всех больных с ОНМК ($p > 0,05$). При этом атеросклеротическое поражение у ВИЧ-позитивных пациентов с ИИ наблюдалось у 62,0% пациентов, а при ГИ – у 24,2% (Таблица 5).

Липидный профиль плазмы крови был более заметно изменён у умерших больных. Наибольшие его отклонения определялись при ИИ, у 50,0% этих пациентов наблюдались снижение уровня ЛПВП, ЛПНП, а у 66,7% - и ОХС. Из отклонений, выявленных при кровоизлияниях, наблюдалась лишь гипохолестеринемия (30,8%) и гипертриглицеридемия (31,3%).

Средний уровень белка в исследуемых группах больных не превышал нормативных величин (при ИИ - $75,6 \pm 1,1$ г/л, при ГИ - $77,1 \pm 1,8$ г/л) также, как и в контрольной группе (Таблице 23).

Таблица 23 – Параметры биохимического анализа у пациентов с ВИЧ-инфекцией и инсультом

Показатель	Ишемический инсульт				p	Внутричерепные кровоизлияния				P
	Исследуемая группа		Контрольная группа			Исследуемая группа		Контрольная группа		
	Знач.	n	Знач.	n		Знач.	n	Знач.	n	
О. белок	75,6±1,1	71	68,6±0,7	77	p<0,05	77,1± 1,8	27	68±1,2	32	p<0,05
АЛТ	39,5±4,6	77	26,5±3,1	81	p<0,05	49,4±11,03	32	29,4 ±6,2	34	p>0,05
АСТ	49±6,3	77	27,6±2,1	82	p<0,05	67,5±12,8	32	31,2±4,1	34	p<0,05
О. билирубин	13,5±1,04	75	11,6±0,6	82	p>0,05	13,3±1,4	32	15,4±1,5	33	p>0,05
Глюкоза	6,1±0,2	76	6,0±0,2	82	p>0,05	7,1±0,5	29	6,7±0,3	34	p>0,05
Креатинин	89,3±2,5	75	102±3,2	82	p<0,05	93,4±6,6	30	95,6±4,4	34	p>0,05
Мочевина	5,6±0,3	76	5,8±0,2	81	p>0,05	7,8±1,9	31	5,2±0,3	34	p>0,05
Натрий	138±0,5	77	140,8±0,4	81	p<0,05	138,9±0,9	32	139,9±0,7	34	p>0,05
Калий	4,2±0,1	75	4,2±0,1	79	p>0,05	4,0±0,1	32	3,8±0,1	34	p>0,05
Хлор	104,4±0,6	75	104,7±0,5	80	p>0,05	105,4±1,1	31	104±0,7	34	p>0,05

Среднее значение данного показателя у пациентов с инсультом и коморбидной ВИЧ-инфекцией, независимо от его патогенетического типа, оказалось заметно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Гиперпротеинемия при инфаркте мозга встречалась в 15,5%, при кровоизлияниях - в 41,2% наблюдений. Это статистически значимо выше показателей контрольной группы.

Гипопротеинемия при ишемических поражениях встречалась в 11,3%, при геморрагических – в 7,4% наблюдений. В контрольной группе пациентов снижение уровня белка в плазме крови встречалось чаще – в 26% при ИИ, в 21,9% - при ГИ. В исследованиях указывается, что у больных с ВИЧ-инфекцией отмечается гипопротеинемия (Ухань В. В. с соавт., 2019).

Среднее значение АЛТ при мозговом инфаркте составило $39,5 \pm 4,6$ ЕД/л ($p < 0,05$), при геморрагическом типе ОНМК – $49,4 \pm 11,03$ ЕД/л ($p > 0,05$). Уровень аланинаминотрансферазы при ишемическом инсульте у больных с ВИЧ-инфекцией находился в пределах референсных значений. Уровень этого же фермента был выше показателей контрольной группы, но эти различия не достигали границ достоверности ($p > 0,05$) при кровоизлияниях. Повышение его у пациентов с ишемическим типом нарушений мозгового кровообращения было зафиксировано в 19,5% случаев (6,1% - в контрольной группе), а у больных с геморрагическим типом – в 18,8% наблюдений (5,9% - в контрольной группе).

Средний уровень АСТ при ИИ равнялся $49 \pm 6,3$ ЕД/л, при ВК – $67,5 \pm 12,8$ ЕД/л. Его завышенные значения у пациентов с ИИ зафиксированы в 37,7% случаев (12,2% - в контрольной группе), с кровоизлияниями – в 43,8% (14,7% - в контрольной группе).

Достоверных изменений среднего уровня билирубина у пациентов исследуемой и контрольной групп обнаружено не было. У большей части обследованных лиц он не превышал установленного диапазона. Гипербилирубинемия наблюдалась у 10,7% больных с ИИ, и у 15,6% - с ВК.

При церебральных инфарктах усреднённая гликемия соответствовала $6,1 \pm 0,2$ ммоль/л, при геморрагиях – $7,1 \pm 0,5$ ммоль/л. У больных с ишемическим поражением в исследуемой и контрольной группах эти значения достоверно не

различались и находились на верхней границе нормативного диапазона. При кровоизлияниях зафиксирован подъем уровня глюкозы, однако различия были статистически не достоверными ($p > 0,05$).

Гипергликемия у больных с церебральной ишемией была определена у 34,7% пациентов (у 32,0% - в контрольной группе). При геморрагическом ОНМК она имела в 65,6% случаев (в контрольной группе – в 58,8%). Повышение уровня глюкозы в крови в исследуемой и контрольной группах, вероятно, указывает на общий механизм возникновения этого феномена и отсутствие вклада ВИЧ-инфекции в появление глюкозы. Явления гипогликемии наблюдались лишь в единичных случаях как в первой, так и во второй группах пациентов.

У больных с ИИ значение концентрации креатинина было достоверно ниже в группе исследования ($p < 0,05$). При ВК в исследуемой и контрольной группах этот уровень был практически идентичным. Ряд литературных источников указывает, что при ВИЧ-инфекции уровень сывороточного креатинина ниже, чем у больных без этого заболевания (Jones С. Y., 2008; Mauss S., 2008). В других исследованиях отмечают рост уровня креатинина при данном инфекционном заболевании (Ухань В.В, 2019; Горбань).

У мужчин повышение уровня креатинина отмечалось несколько чаще, чем у женщин. Его увеличение при ИИ выявлялось у 18,6% пациентов, при ГИ – у 23,3% пациентов. Данный показатель был повышенным при церебральном инфаркте у 23,0% мужчин и 8,7% женщин, при ВК – у 21,0% и 18,2% соответственно.

Референсные значения мочевины в данном исследовании были в пределах 2,6-8,3 ммоль/л. Превышения данного показателя у людей, живущих с ВИЧ и получавших лечение по поводу острой мозговой ишемии, не было. При ГИ отмечено повышение мочевины, но различие с контрольной группой оказалось незначимым ($p > 0,05$). В.В Ухань (2019) отмечает у пациентов с ВИЧ-инфекцией увеличение уровня мочевины.

Повышение уровня мочевины при ИИ выявлялось у 11,8% пациентов, при ГИ аналогичное явление наблюдалось у 22,5% обследованных.

Уровень калия и хлора у пациентов исследуемой и контрольной групп достоверно не отличался, вне зависимости от типа инсульта, и находился в пределах референсных значений. Гипокалиемия при ИИ обнаруживалась в 8,0% наблюдений, при ГИ она встречалась с частотой 15,6%.

При инфарктах мозга концентрация ионов натрия в плазме крови была ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), при внутричерепных геморрагиях различий не зафиксировано. О гипонатриемии у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита было впервые отмечено учеными в 1993 г. ВИЧ-инфицированные люди страдают энтеропатией во время острой фазы инфекции и на поздних стадиях заболевания. Она проявляется диареей, воспалительными изменениями желудочно-кишечного тракта, мальабсорбцией желчных кислот, витамина В₁₂ и повышенной кишечной проницаемостью.

Кроме того, вирус иммунодефицита человека, а также возможные оппортунистические инфекции могут привести к синдрому неадекватной секреции антидиуретического гормона или к синдрому церебрального солевого истощения (CSWS) (Ухань В.В, 2019; Shu Z, 2018).

4.4 Состояние гемостаза при инсультах у ВИЧ-инфицированных пациентов

Одним из основных параметров гемостаза является АЧТВ. Этот тест, имитирующий процесс свертываемости крови по внутреннему пути, нацелен на оценку наличия в крови плазменных факторов, ингибиторов и антикоагулянтов; его нормативные величины находятся в пределах 26-40 сек. Уровень АЧТВ при ишемических инсультах был достоверно выше показателя контрольной группы и составил $30,4 \pm 1,1$ сек. ($p < 0,05$), что указывает на тенденцию к гипокоагулемии у ВИЧ-инфицированных больных. При геморрагических инсультах данный показатель равнялся $28,6 \pm 1,5$ сек. и был практически идентичен аналогичному показателю в контрольной группе ($p > 0,05$).

Укорочение АЧТВ указывает на преобладание гиперкоагуляции, т.е. активации внутреннего механизма свертывания при тромбозах, тромбоэмболиях.

Среди больных из основной группы это имело место у 15,6% пациентов с ишемическим поражением и у 36,4% - с геморрагическими. Это говорит о преобладании процессов гиперкоагуляции при ВК у лиц с ВИЧ-инфекцией. В контрольной группе картина была противоположной: при ИИ гиперкоагуляция наблюдалась в 34,1% случаев, при ГИ – в 11,8% наблюдений. На основании этого можно предположить, что патогенез ишемического инсульта при ВИЧ-инфекции менее связан с активацией внутреннего механизма свертывания крови.

Удлинение АЧТВ отражает явление гипокоагуляции, связанной с дефицитом факторов VIII, IX, XI, XII свёртывания, приёмом антикоагулянтов, антифосфолипидным синдромом или поражением печени. Повышение значений этого показателя наблюдалось у пациентов с ВИЧ-инфекцией и инфарктом мозга в 9,0% случаев, у больных с ВИЧ-инфекцией и внутричерепными геморрагиями – в 15,2% случаев.

Протромбиновое время (ПВ) и его производные - протромбиновый индекс (ПТИ) и международное нормализованное отношение (МНО) – это лабораторные показатели, определяемые для оценки внешнего пути свёртывания крови (оценка активности факторов свертывания I, II, V, VII и X). Нормативные величины данного параметра находятся в диапазоне 12-17 сек. Уровень протромбинового времени при ИИ составил $15,5 \pm 0,4$ сек., при ГИ – $17,2 \pm 1,0$ сек. Удлинение этого времени отражает недостаточность плазменных факторов, участвующих во внешнем пути гемостаза свертывания (проакцелерина V, проконвертина VII и фактора Стюарта-Прауэра X), а также на последних этапах - коагуляции (фибриногена, протромбина). Анализируемый феномен наиболее часто встречается при приеме непрямых антикоагулянтов, тяжелых поражениях печени, гипофибрино-генемии. Удлинение ПВ наблюдалось у пациентов с ишемическим типом церебральной катастрофы в 14,5% (в контрольной группе – в 1,4%) и в 20,7% – с геморрагическим типом (в контрольной группе – в 14,7%). Укорочение протромбинового времени было зафиксировано у 1,5% больных с церебральным тромбозом и не наблюдалось при ВК.

Гипофибриногенемия фиксировалась у 10,0% больных с ГИ, при ишемических повреждениях мозга она не наблюдалась. Повышение уровня фибриногена может встречаться при острых инфекционных и воспалительных заболеваниях, злокачественных новообразованиях и, что более важно, при тромбозах и тромбоземболиях.

Средний уровень фибриногена у больных с церебральным инфарктом составил $4,1 \pm 0,2$ г/л, у пациентов с ГИ он соответствовал $4,1 \pm 0,4$ г/л, что указывает на гиперфибриногенемия у пациентов обеих групп. При ИИ она присутствовала у 39,4% больных (в контрольной группе – у 28,6%), при ГИ – у 40% больных (в контрольной группе – у 46,2%). Среднее значение протромбинового индекса у больных с мозговым инфарктом составило $95,9 \pm 4,3\%$, у пациентов с ВК – $83,8 \pm 7,1\%$.

4.5 Меры профилактики и принципы лечения

По результатам проведенного исследования, учитывая имеющиеся факторы риска и лабораторные особенности, мы разработали комплексный алгоритм ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией с целью минимизации риска развития церебрального инсульта (Рисунок 1).

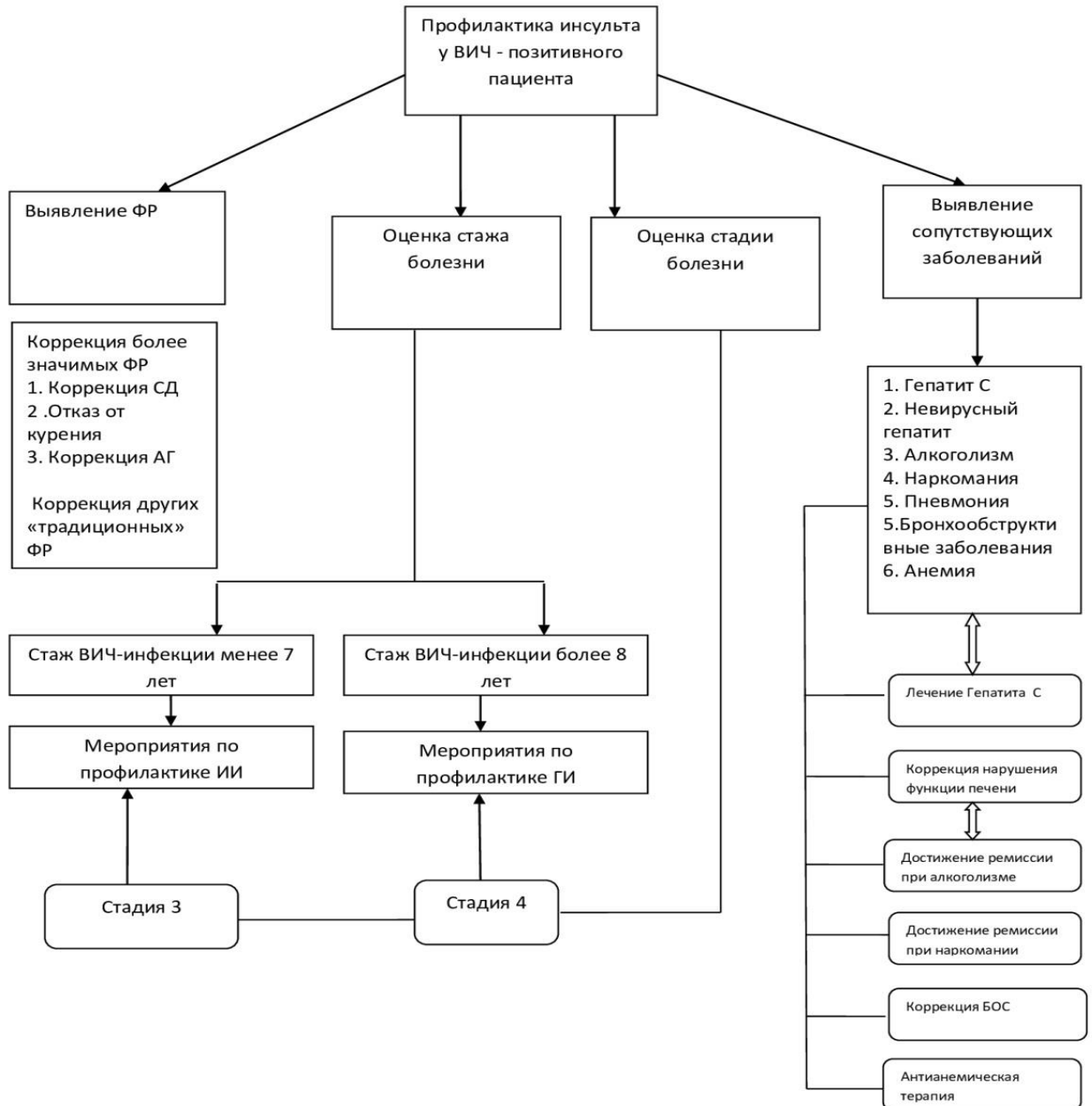


Рисунок 1 – Алгоритм ведения больных с ВИЧ-инфекцией для снижения риска инсульта

Среди ВИЧ-позитивных больных с ИИ фактор риска АГ выявлен в 91,1% случаев, а при внутричерепных гемorragиях – в 66,7%. Распространённость курения в изучаемой группе больных соответствовала 45,1%, что заметно больше, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции ($p < 0,05$). Значимым фактором риска, выявленным методом логистической регрессии, является сахарный диабет. Поэтому ВИЧ-позитивного пациента в период наблюдения требуется оценить, в первую очередь, наличие артериальной гипертензии, курения и сахарного диабета

и по возможности произвести коррекцию данных нарушений с позиций современных клинических рекомендаций. Вторым этапом мы предлагаем коррекцию других имеющихся «традиционных» факторов риска.

На следующем этапе оценивается стаж ВИЧ-инфекции. С учетом того, что средний стаж ВИЧ-инфекции до возникновения ишемического события составляет период до 7 лет, а до внутричерепного нетравматического кровоизлияния – 8 лет ($p < 0,05$), то период до 7 лет рекомендуем профилировать ишемические инсульты, в более позднем периоде – делать акцент на профилактике ГИ.

Таблица 24 – Типология инсультов на различных стадиях ВИЧ-инфекции

Стадия	В целом	Ишемический инсульт		Геморрагический инсульт	
		n	%	n	%
2а	1 (0,9%)	1	1,3	0	0
3	48 (42,9%)	37	46,8	11	33,4
4а	13 (11,6%)	8	10,1	5	15,2
4б	33 (29,5%)	22	27,8	11	33,4
4в	5 (4,4%)	2	2,6	3	9
5	0	0	0	0	0
Неуточненная стадия	12 (10,7%)	9	11,4	3	9
Итого	112	79	100	33	100

При наличии информации о стадии ВИЧ-инфекции, с учетом того, что ИИ в 46,8% наблюдается на третьей (субклинической стадии), а геморрагические типы нарушения мозгового кровообращения с одинаковой частотой наблюдаются как на этой же стадии (3 стадия), так и на стадии вторичных заболеваний (4б стадия), проводится работа по профилактике инсульта с учетом стадии болезни (таблица 24).

Имеющаяся информация о сопутствующих заболеваниях, вклад которых в развитие инсультов более значим, может учитываться при коррекциитаких сопутствующих диагнозов. Так, вирусный гепатит С был определён у 49,5%

пациентов из исследуемой группы ($p < 0,05$), другое заболевание печени, которое достоверно чаще встречалось у лиц с инсультом, – это неинфекционный гепатит. В 7,6 % наблюдений он сопутствовал ИИ ($p < 0,05$), в 12,1% – ГИ ($p > 0,05$).

В исследуемой группе у 37,5% пациентов выявлены признаки алкоголизма или наркомании ($p < 0,05$). Эти оба заболевания негативно сказываются на функциональной активности печени. Поэтому важной мерой профилактики инсульта является коррекция невирусного и вирусного гепатита С, а также достижение ремиссии при употреблении алкоголя и наркотиков.

Полученная в нашем исследовании информация о распространенности бронхообструктивных заболеваний (ХОБЛ, бронхиальной астмы) и пневмонии указывает на особую важность отказа от курения и коррекции бронхообструктивного синдрома у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Полученные нами результаты имеющиеся сведения из научной литературы свидетельствуют о том, что анемия с различной частотой встречается у больных с ВИЧ-инфекцией. Выявлено, что у пациентов с инсультом и наличием ВИЧ-инфекции развивается нормохромная анемия, которая более выражена при кровоизлияниях ($p < 0,05$). Поэтому одной из мер профилактики является антианемическая терапия, проводимая на ранних сроках болезни.

Для пациентов с ВИЧ-инфекцией и инсультом разработан алгоритм ведения данной категории больных в первичном сосудистом отделении с целью улучшению исхода заболевания и предотвращения летального исхода (Рисунок 2)

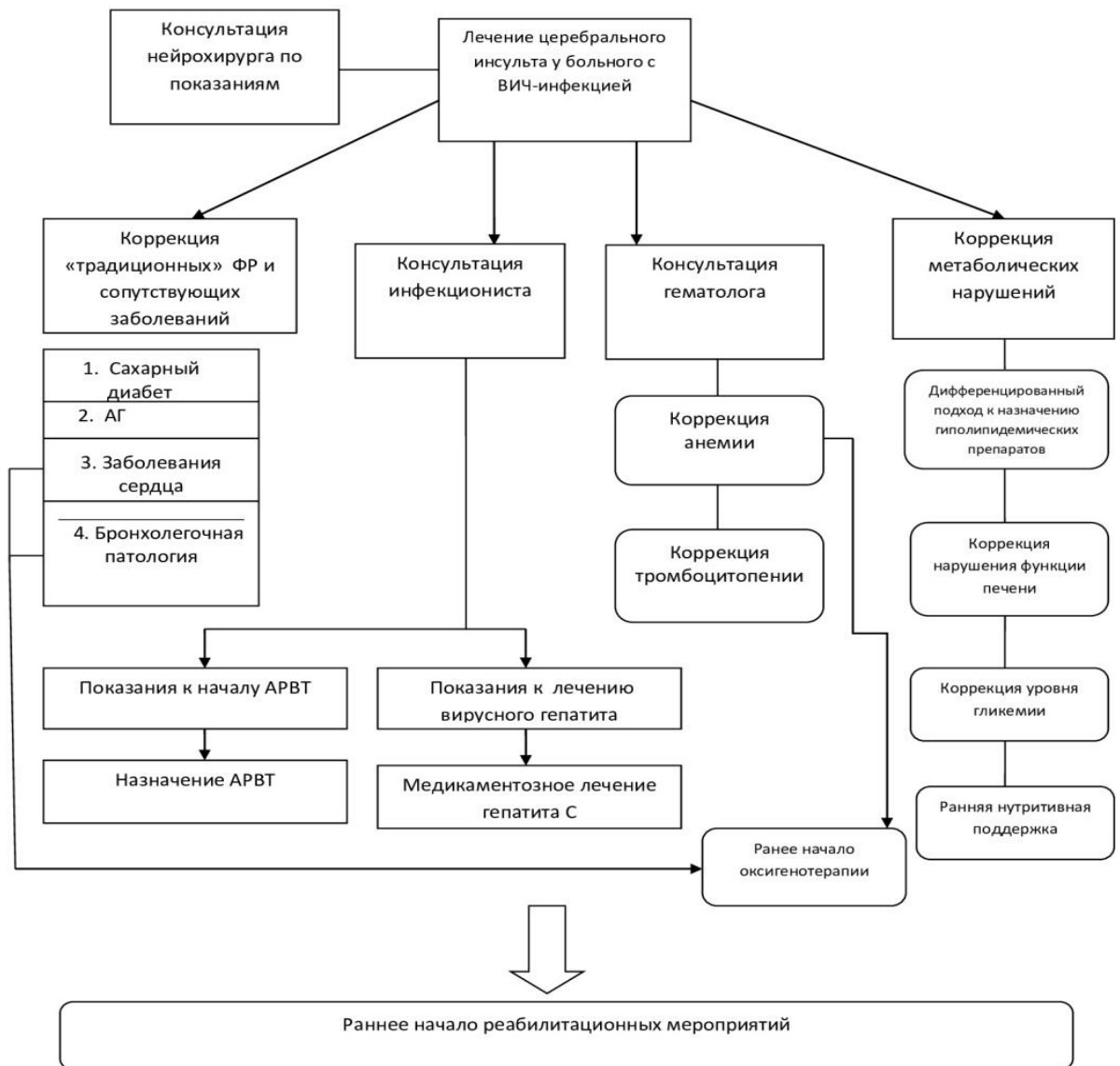


Рисунок 2 – Алгоритм ведения больного с инсультом на фоне ВИЧ-инфекции в стационарном отделении

В исследовании установлено, что у ВИЧ-инфицированных больных высокая вероятность инсультов, при этом ишемические события встречаются в 70,5% случаев, а геморрагические в - 29,5% соответственно. Эти факты обуславливают назначение консультации нейрохирурга по показаниям.

Выявленные более значимые факторы риска: сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение и бронхолегочная патология - требуют коррекции на стационарном этапе лечения. Одним из факторов, влияющих на негативный прогноз, является пневмония, наличие которой в 16 раз повышает вероятность

летального исхода, поэтому особый акцент на первом этапе уделяется коррекции сопутствующей патологии легких.

По результатам нашего исследования АРВТ проводилась на момент поступления в стационар только в 12,2% случаев (n=15). Среди них: в 12,7% наблюдений АРВТ оказана больным с ишемическим типом инсульта, в 15,2% – с геморрагическим. Зафиксировано, что летальность среди них составила 20,0%, при этом все умершие перенесли ВК ($p<0,05$). Следовательно, у тех, кто принимал АРВТ, летальных исходов было заметно меньше (среди всех больных с внутричерепными кровоизлияниями летальность составила 57,6%). Поэтому при наличии инсульта у ВИЧ-инфицированного пациента мы предлагаем решать вопрос о назначении АРВТ как можно раньше.

Исследователи отмечают, что ВГС, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, способствует более глубоким нарушениям сосудистой системы головного мозга, что приводит к повышенному риску геморрагических нарушений и летальным исходам (Alvaro-Mesa A., 2017; Osibogun O., 2017). В данном исследовании вирусный гепатит С был определен у 49,5% пациентов из исследуемой группы ($p<0,05$), при этом он чаще встречался при ВК с высокой летальностью. Распространенность данной патологии указывает на необходимость коррекции этого заболевания у пациентов с инсультом. Для реализации рекомендаций по раннему назначению АРВТ и лечению вирусного гепатита С требуется консультация инфекциониста, что указано в предложенном алгоритме.

В результате анализа гематологических параметров мы выяснили, что у 36,5% пациентов с инсультом и наличием ВИЧ-инфекции развивается нормохромная нормоцитарная анемия, которая более выражена при кровоизлияниях ($p<0,05$). В результате анализа взаимосвязи анемии с другими факторами мы пришли к заключению, что при анемии повышается риск летального исхода в 3,6 раза, что, вероятно, связано с усугублением гипоксии мозга. Поэтому больным инсультом на фоне ВИЧ-инфекции требуется консультация гематолога с целью коррекции патологического состояния.

При анализе параметров общего анализа крови у пациентов исследуемых групп фиксируется достоверное снижение уровня тромбоцитов, достигающее при ВК уровня тромбоцитопении. В соответствии с этим рекомендовано раннее рассмотрение данного вопроса с участием врача-гематолога.

С учетом клинически значимой анемии, бронхолегочных заболеваний и сердечно-сосудистой патологии рекомендовано при данных заболеваниях в раннем периоде рассматривать вопрос о назначении оксигенотерапии.

В проведенном исследовании также зафиксированы многочисленные метаболические сдвиги у пациентов с инсультом и ВИЧ-инфекцией. Для улучшения прогноза и исхода заболевания, в первую очередь, рекомендуем рассмотреть вопрос о дифференцированном подходе к назначению гиполипидемической терапии у данных пациентов, так как у ВИЧ-позитивных больных наблюдается сниженный уровень холестерина, отсутствует увеличение уровня ЛПНП и индекса атерогенности ($p < 0,05$).

Также важной рекомендацией является своевременная коррекция уровня гликемии и состояния гепатобилиарной системы в остром периоде инсульта.

Вне зависимости от типа инсульта пациенты с ВИЧ-инфекцией имеют более низкий индекс массы тела ($p < 0,05$), что характерно для ВИЧ-позитивных лиц, однако эта особенность усугубляет тяжесть церебрального инсульта, поэтому в остром периоде инсульта необходимо рассматривать вопрос о назначении нутритивной поддержки.

Таким образом, предложенные алгоритмы профилактики и лечения инсульта у ВИЧ-инфицированных больных позволяют систематизировать подходы к ведению, наблюдению и лечению данной категории пациентов. Считаем, что применение описанных выше рекомендаций способствует улучшению результатов лечения, успешной профилактике и благоприятным исходам церебральной катастрофы.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Рассмотрим статистические данные, касающиеся структуры инсульта, в сопоставительном аспекте: сначала отметим сведения из отечественных источников, затем – в региональном масштабе. Так, в 2001-2003 гг., согласно проведенным в РФ исследованиям, в структуре инсульта инфаркты головного мозга составляли 65,6%, ВМК – 14,1 %, САК – 3,0%, недифференцированные инсульты – 18,8% (Скворцова В.И., 2005). В других источниках приводятся близкие цифры: ИИ – 79,8%; ВМК – 16,8%; САК – 3,4% (Стаховская Л.В., 2018). В исследовании 2009-2010 гг. доля ИИ равнялась 81,0%, частота ВК – 14,0%, НеУИ – 5,0% (Стаховская Л.В. с соавт., 2013; Клочихина О. А., Стаховская Л. В., 2014).

В 2011-2014 гг. на территории РФ доля церебральных инфарктов составила не менее 65,0%-85,0%, а доля ГИ -10,0%-30,0% (Мачинский П.А, 2019).

В исследовании, проводившемся в г. Тюмени в 2003-2004 гг., была представлена следующая структура инсультов: ИИ встречались в 69,8%, ВМК - в 15,2%, САК - в 2,8%, НеУИ - в 12,2% (Кудряшов А.А. с соавт., 2007).

При сопоставлении данных структуры инсультов среди лиц с ВИЧ-инфекцией, полученных в приведённом исследовании, с аналогичной структурой, описанной выше на основе российских работ, отмечаются близкие уровни частоты инфаркта мозга среди больных с ВИЧ, вместе с тем, встречаемость внутричерепных кровоизлияний у лиц с исследуемой вирусной патологией выше – 29,4% (n=33) среди изучаемых больных.

В большинстве регионов России соотношение ИИ и ГИ соответствует 5:1 или 4:1 (Мачинский П.А., 2019). В данном исследовании оно соответствовало 3:1, что свидетельствует о большей частоте ВК у ВИЧ-позитивных пациентов ($p<0,05$).

В научной литературе подчёркивается, что ОНМК чаще встречаются у мужчин, чем у женщин. Это наиболее заметно в возрасте 45-59 лет, когда заболеваемость инсультом у мужчин выявляется в два раза чаще (Скворцова В.И.,

2012; Мачинский П.А., 2019). Аналогичное соотношение наблюдалось и в исследуемой группе пациентов, в которой вне зависимости от возраста инсульты у представителей мужского пола случаются гораздо чаще. Наибольшая разница в частоте инсультов у мужчин по сравнению с женщинами отмечается в возрасте 45-59 лет – в 7,3 раза чаще (у мужчин - 22 случая инсульта, у женщин - 3). В более молодом возрасте, от 25 до 44 лет, распространённость инсультов у мужчин и женщин различалась в 1,4 раза, и к возрасту старше 60 лет разница оставалась на том же уровне (у мужчин - 10 случаев, а у женщин - 7). В большинстве случаев возраст дебюта инсульта у представителей того и другого пола приходится на самый активный период жизни, от 25 до 44 лет, в котором гендерная разница имеет меньшее значение, чем в более старших группах ВИЧ-инфицированных.

По итогам регистра инсульта, проводимого под руководством Л.В. Страховской (Страховская Л.В. с соавт., 2016), распространённость повторного инсульта в 2009 г. составила 25,5% случаев (26,6% - среди мужчин и 24,5% - среди женщин), в 2014 – 15,8%.

Кумулятивная частота рецидивов инсульта в течение пяти лет после первого ОНМК в западных странах колеблется от 16% до 30% (Kocaman G., Duru, 2015; Kozyolkin O., 2019). В странах Азии в первый год после острого сосудистого церебрального поражения она находится в пределах от 2,2% до 25,4% (Chin Y.Y., 2018). Среди пациентов представленного исследования повторные инсульты отмечались у 18,6%, что не превышает значений, указанных в научной литературе ($p \geq 0,05$).

В опубликованной литературе сообщается, что разнообразные нарушения в деятельности центральной и периферической нервной системы могут наблюдаться на любой стадии инфекционного процесса при ВИЧ-инфекции: ряд исследователей отмечают их в субклинической фазе у 20% больных, в стадии развернутой клинической картины болезни – у 40-50%, на более поздних стадиях – у 30-90% (Яковлев Н.А. с соавт., 2005). Согласно литературным данным, периодом, когда чаще всего впервые выявляются церебральные катастрофы, является третья стадия ВИЧ-инфекции (Тибеккина Л.М. с соавт., 2019).

При рассмотрении стадии инфекционного процесса ВИЧ-инфекции и типа инсульта в данном исследовании выявлены следующие особенности: ИИ в 46,8% случаев наблюдался на третьей (субклинической стадии), а геморрагические типы нарушения мозгового кровообращения с одинаковой частотой наблюдались как на этой же стадии (3), так и на стадии вторичных заболеваний (4б стадия) – 33,4% ($p < 0,05$). При этом средний стаж ВИЧ-инфекции до ишемического события составил 7 лет, а до кровоизлияния – 8 лет.

Таким образом, до момента развития ГИ проходит несколько больший промежуток времени, и ему соответствует более тяжелая стадия инфекционного заболевания, что согласуется с литературными данными (Дзенис Ю.Л. с соавт., 2018; Benjamin LA. et al., 2012).

При этом специфической клинической особенностью ВИЧ-инфицированных пациентов является то, что больные в возрасте 40 лет по соматическому статусу сопоставимы с лицами в возрасте 50 лет безданной патологии (Бусалаева Е.И. с соавт., 2019).

По данным многих исследований, АГ является наиболее значимым ФР ОНМК: она повышает риск развития ИИ в 2-4 раза, а риск кровоизлияния увеличивается ещё больше (Гусева Е.И. с соавт., 2018; Топузова М. П. с соавт., 2018; Grysiwicz R.A., 2008; Hatleberg C.I., RyomL., 2019). Несмотря на более высокую распространенность АГ у пациентов с ИИ (91,1%) и более низкую распространённость АГ у пациентов с ГИ (66,7%) по сравнению с контрольной группой, достоверных различий между исследуемой и контрольной группами независимо от типа инсульта поэтому ФР установлено не было ($p > 0,05$).

При оценке влияния различных прогностических факторов инсульта на летальность было установлено, что ИБС и фибрилляция предсердий относятся к высоко значимым предикторам (Стаховская Л.В., 2018). В других обзорах показано отсутствие статистически значимой разницы в распространенности фибрилляции предсердий между ВИЧ-инфицированными и лицами без ВИЧ (Chow F.C., 2012; Rasmussen L.D., 2011). Аналогичная ситуация представлена и в

данном исследовании: летальных исходов у пациентов с таким сопутствующим нарушением сердечного ритма не было.

В литературе есть упоминания о негативном вкладе инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательной системы на течение инсульта, при этом наиболее значимое негативное влияние оказывает наличие пневмонии у пациентов (Пирадов М.А. с соавт., 2008). Факт фиксации пневмонии у ВИЧ-положительного лица с инсультом способствовал многократному увеличению риска летального исхода ($p < 0,05$).

Известно, что наиболее частыми причинами заболеваемости и смертности у больных алкоголизмом и наркоманиями являются тяжелые инфекции, которые, в свою очередь, являются следствием снижения иммунитета особенно у лиц с ВИЧ-инфекцией. Эти нарушения также играют роль в формировании и течении цереброваскулярного заболевания.

Влияние алкоголя на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний неоднократно обсуждалось. В результате мета-анализа работ по изучению развития неблагоприятных цереброваскулярных событий выявлены следующие значения обобщенного скорректированного риска у злоупотребляющих по сравнению с незлоупотребляющими (Ronksley P.E., 2011): инсульт - 0,98 (95% ДИ 0,91-1,06) на основании 17 исследований и смерть от инсульта - 1,06 (95% ДИ 0,91-1,23) на основании 10 исследований.

Наличие алкоголизма ведет к формированию патологии печени, которая, в свою очередь, негативно влияет на течение инсульта при ВИЧ-инфекции. Специалисты ВОЗ указывают, что злоупотребление алкоголем является причинным фактором смерти, реализующимся в 11,0% геморрагических инсультов, в 8,0% - АГ, 7,0% - ИБС, 4,0% - ИИ. Кроме того, у больных с этой зависимостью описаны множественные нарушения клеточного иммунитета. Высказано предположение, что эти нарушения, связанные с изменением равновесия между активностью Th1 и Th2-хелперных клеток в сторону преобладания функциональной активности последних, играют роль в утяжелении иммунодефицитного состояния ВИЧ-инфицированного.

Объемных обобщающих исследований, касающихся взаимосвязи ВИЧ-инфекции и алкоголизма, в РФ немного. При ретроспективном анализе, выполненном в 2008-2013 гг., было установлено, что из 647 людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), не употребляли спиртные напитки только 18% опрошенных; 65% респондентов принимали алкоголь несколько раз в неделю, а 18% – практически ежедневно (Рассохин В.В. с соавт., 2015).

В исследовании, проведенном среди взрослого населения США, больные алкоголизмом и ВИЧ составили 8,0% (Pandrea I.et al., 2010). Результаты исследования в странах Латинской Америки показали, что из 3343 лиц, живущих с ВИЧ и получавших комбинированную антиретровирусную терапию, 29,3% больных регулярно употребляли алкоголь (DeVoni K.et al., 2016).

В публикациях имеется информация о том, что злоупотребление алкоголем способствует развитию у лиц, имеющих ВИЧ, более тяжелых метаболических нарушений, заметно ухудшает прогноз заболевания и повышает летальность при различных ВИЧ-ассоциированных сердечно-сосудистых нарушениях. Негативное воздействие алкоголя на фоне ВИЧ-инфекции обусловлено, по мнению авторов, и повышением АД, и увеличением уровня холестерина и других липидов, и нарушением углеводного обмена, а также усилением воспалительных реакций и повышением свертываемости крови.

Имеются сведения о том, что алкоголь и ВИЧ-инфекция вступают в синергидные отношения и способствуют проникновению бактерий и продуктов их метаболизма из просвета кишечника в кровяное русло, где они могут индуцировать воспалительные изменения и реакции иммунитета, приводящие к повреждению стенок кровеносных сосудов (Яковлев А.А. с соавт., 2017).

В нашем исследовании выявлена достоверно более высокая частота алкогольной зависимости у лиц, живущих с ВИЧ, независимо от типа инсульта. У данных пациентов она встречается существенно чаще, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. В 27,8% случаев алкогольная зависимость ассоциирована с ИИ, ГИ наблюдался у 21,2% ($p < 0,05$) пациентов.

Сопоставление уровней летальности при инсультах у пациентов с ВИЧ-инфекцией без алкоголизма (21,3%, у мужчин – 22%, у женщин – 19,2%) и с алкогольной зависимостью (17,2%, у мужчин – 6,0%, у женщин – 33,3%) не выявило влияния данного наркологического заболевания на общую частоту фатальных исходов.

Употребление инъекционных наркотиков у лиц, живущих с ВИЧ, рассматривается как самостоятельный ФР (Hatlberg S.I. et al., 2019). Наркотическая зависимость достоверно чаще встречалась в исследуемой группе пациентов ($p < 0,05$). Употребляемые наркотики относились к группам опиоидов или синтетических психостимуляторов, которые, согласно литературным источникам, повышают риск геморрагических событий и летального исхода (Darke S. et al., 2019).

Наркотической зависимостью среди исследуемой группы больных страдало 6,3% пациентов с ИИ, 24,2% больных с ГИ. Эта картина соответствует литературным данным о влиянии наркомании на риск инсульта, в особенности на повышение риска геморрагических событий. В представленном исследовании у больных с наркоманиями были летальные исходы от геморрагических инсультов, тогда как от ишемических инсультов смертельных случаев не зафиксировано.

Другое расстройство из сферы синдромов зависимостей – курение. Оно, несомненно, оказывает влияние на развитие ОНМК как у ВИЧ-позитивных, так и у лиц без этого инфекционного заболевания. В разных исследованиях показано, что табачная зависимость почти в два раза повышает ИИ (Markidan J., 2018; Pan B., 2019), что соответствует полученным результатам у обследованных пациентов, среди которых курение зафиксировано достоверно чаще.

В различных исследованиях показана непосредственная взаимосвязь поражений печени и сердечно-сосудистых заболеваний. По некоторым данным это объясняется нарушением сосудистой регуляции, что реализуется через расстройство циркуляции медиаторов регуляции кровообращения и замедление скорости инактивации альдостерона.

Вклад вирусного гепатита в формирование инсульта при ВИЧ-инфекции неоднократно обсуждался в мировой литературе (Hattleberg C.I., 2019; Tseng C.H., 2015). Особенностью вирусного гепатита С является широкий спектр осложнений, в том числе и цереброваскулярных. При данной вирусной патологии могут развиваться миокардит, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, коронарит вследствие криоглобулинемического васкулита мелких сосудов сердца, аритмогенная дисплазия правого желудочка, раннее развитие атеросклероза и ИБС (Tseng C.H., 1996; Kleefeld F., 2021).

Патофизиология этих осложнений связана с повышенным уровнем воспалительных маркеров и эндотелиальной дисфункцией, которая может стимулировать атеросклероз. Вероятно, в связи с этими патогенетическими связями при ВГС, ассоциированном с ВИЧ-инфекцией, наблюдаются более глубокие нарушения в сосудистой системе головного мозга, что приводит к повышенному риску геморрагических нарушений и летальных исходах при них. Об этом есть сведения в зарубежных исследованиях (Alvaro-Mesa A., 2017; Osibogun O., 2017).

Это подтверждается и полученными нами данными о достоверно более высокой частоте инсультов у пациентов с ВИЧ-инфекцией и гепатитом «С». Он имел место у 60,6% больных с кровоизлияниями и у 45,5% больных с инфарктами мозга, что достоверно выше, чем среди пациентов без данной коморбидной патологии.

Е.М. Sweeney et al. (2014) подчеркнули, что смертность от ИИ среди ВИЧ-инфицированных выше, чем среди больных без данного вирусного заболевания, однако по результатам данного исследования этот показатель при церебральных инфарктах оказался ниже, чем в популяции.

Согласно данным российских исследований уровень летальности при первичных инсультах в 2009-2014 гг. был равен 15,3%, при этом мужчины умирали чаще, чем женщины. При ИИ данный показатель в среднем равен 20,0%, а при геморрагическом – 60,0% (Мачинский П.А. с соавт., 2019).

По результатам территориально-популяционного регистра, проводимого в РФ в 2009-2010 гг., в который в первый год исследования входило 3961 человек, а во второй год – 8553 человек, показатель летальности при первичном инсульте составлял 24,9% и 22,5% соответственно (Мачинский П.А., 2019).

Полученный в данном исследовании средний показатель летальности (23,0%) оказался очень близким по значению среднему российскому. Летальность у пациентов с ВИЧ-инфекцией при кровоизлияниях составила 57,6%, при инфарктах мозга - 8,9%. Учитывая более молодой средний возраст ВИЧ-позитивных лиц, можно предположить более значимое негативное влияние ВИЧ-инфекции на летальность при ГИ.

В доступной литературе отмечена зависимость между качеством жизни больных после перенесенного инсульта и объективной оценкой неврологического статуса с помощью опросников в остром периоде ИИ. Исследователи указывают, что данные по шкале NIHSS, полученные в остром периоде церебрального инфаркта, могут быть использованы для построения прогностической модели исхода инсульта (Репина Л.А. с соавт., 2018).

В данном исследовании было установлено, что при определении тяжести ИИ с применением шкалы NIHSS на момент поступления пациентов в отделение, больные в 58,2% случаев имели признаки умеренного, а в 5,1% - тяжелого инсульта ($p < 0,05$), что указывает на изначально большую тяжесть симптоматики у пациентов с ИИ и ВИЧ-инфекцией.

При оценке уровня самостоятельности и состояния здоровья по шкале Ривермид была выявлено, что при поступлении у пациентов с ИИ средний балл равнялся 7,0, а на момент выписки степень мобильности оценивалась в 11,2 балла, что достоверно ниже показателей контрольной группы ($p < 0,05$).

Больные, госпитализированные с ГИ, на момент поступления имели оценку в 3,4 балла ($p < 0,05$), при выписке – 9,6 ($p > 0,05$). Данные значения указывают достоверно более тяжелое состояние при поступлении пациентов с ИИ и ГИ, а при выписке – на достоверно более низкую мобильность у пациентов с ИИ.

Проведенный анализ изменений гематологических параметров свидетельствует о том, что у пациентов с инсультом и наличием ВИЧ-инфекции развивается нормохромная анемия, которая более выражена при кровоизлияниях ($p < 0,05$).

Исходя из этого, можно полагать, что развитию анемии способствует ВИЧ-инфекция, поскольку сравнение показателей содержания эритроцитов, Hb и уровня Ht у лиц с разным типом инсульта, но без ВИЧ-инфекции, позволяет установить, что отсутствует существенное отличие данных параметров крови в этих группах.

Это соответствует и данным литературы, где описано, что при ВИЧ-инфекции на разных стадиях встречается анемия с различной частотой. Так, показано, что частота анемического синдрома составляет около 30% у пациентов на бессимптомной стадии заболевания и до 80%-90% у больных на стадии СПИДа.

При этом на разных стадиях заболевания могут присутствовать те или иные патогенетические варианты анемии и их сочетания (Даминов Т.А., 2019). Патологические основы анемии при ВИЧ-инфекции связаны с такими факторами, как нарушение всасывания железа, ухудшение гемопоэза, токсическое воздействие сопутствующих инфекционных заболеваний и антиретровирусной терапии.

С диагностических позиций у данной категории пациентов наиболее часто выделяют железодефицитную анемию и анемию хронических заболеваний (Степанова Е.Ю., 2010; Хасанова Г.Р., 2014). При этом она может считаться независимым фактором снижения качества жизни и существенного увеличения риска смертности (Горыня Л.А., 2014).

В целом, учитывая невысокий уровень изменений показателей анемии, можно предполагать у обследуемых больных наличие анемии хронических заболеваний, этиологической и патогенетической основой которой является ВИЧ-инфекция.

Анализируя значения RDW-CV и RDW-SD, уровень которых повышен, можно сделать заключение об увеличении степени анизоцитоза эритроцитов. Вопрос оценки степени гетерогенности популяций эритроцитов по объему, несомненно, является открытым и требует дальнейшего изучения. Имеются данные о том, что повышенный RDW может быть связан с широким спектром инфекционных, воспалительных и злокачественных заболеваний, которые наблюдались среди взрослого населения, не инфицированного ВИЧ (Dissanayake O., 2019).

Изменение степени гетерогенности эритроцитов по объему может быть обусловлено и повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий в общей популяции. Так, отмечено повышение RDW более 14,5% при повышенном риске ИБС, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий (Al-Kindi S.G., 2017; Zhang Z., 2018).

Указывается, что инфаркт мозга у лиц без ВИЧ-инфекции, как правило, не сопровождается грубыми изменениями в системе гемостаза с развитием выраженной тромбоцитопении и коагулопатии потребления (Салова Е.А., 2012).

Как показывают исследования, при ИИ у больных без ВИЧ-инфекции происходит активация тромбоцитов (Ключева Е.Г. с соавт., 2013). Известно о незначительном снижении числа тромбоцитов в острую фазу инсульта. Это связано с тем, что у больных с мозговым инфарктом в его острейший период отмечается увеличение скорости и степени спонтанной агрегации этих клеток с последующим её снижением (Крохалева Ю.А., 2019). Считается, что ведущим механизмом в данной ситуации является повышенный расход тромбоцитов в компенсаторных процессах свертывания крови.

Выявленное в настоящем исследовании существенное снижение уровня тромбоцитов у больных с ВК свидетельствует о более выраженной активации системы гемостаза при наличии ВИЧ-инфекции. При этом повышенный расход тромбоцитов характеризуется увеличением в крови их молодых форм, имеющих больший объем и, соответственно, больший гемостатический потенциал.

Многочисленными исследованиями показано, что в критических ситуациях увеличение в крови тромбоцитов, имеющих большой объем, чаще всего

обусловлено активацией тромбоцитопоэза (Шимохина Н.Ю., 2009; Петрова О.В., 2014). Следовательно, можно полагать, что у больных с ВИЧ-инфекцией при развитии геморрагического инсульта происходит интенсификация процессов созревания тромбоцитов в костном мозге.

Выявленные изменения в липидограмме крови сопоставимы с литературными данными, указывающими на более низкие уровни ОХС и ЛПНП у пациентов с ВИЧ-инфекцией в процессе её естественного течения (Чукаева И.И., 2014). Высказывается мнение, что повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с ВИЧ-инфекцией, по-видимому, не опосредован ускоренным атерогенезом (Jotwani V., 2011).

Средние значения ЛПВП в исследуемых группах ВИЧ-инфицированных больных с тем и другим типом инсульта достоверно не отличались от значений аналогичного показателя в группе контроля. Однако при ГИ различия все же были более заметными, и данный параметр имел тенденцию к снижению по сравнению с контрольной группой ($p=0,059$). Согласно клиническим рекомендациям по диагностике нарушений липидного обмена, выявленный уровень ЛПВП у пациентов с ВИЧ-инфекцией и инсультом указывает на низкий риск сосудистых событий.

Триглицериды являются основными источниками энергии для клеток организма, а их основными транспортными формами в крови являются ЛПНП и ЛПОНП. Повышение уровня данных веществ определяет увеличение риска развития кардиоваскулярной патологии и тромботических осложнений. В настоящем исследовании установлено, что при обеих формах инсульта среднее значение данного показателя значимо не отличалось от аналогичных значений в контрольной группе ($p>0,05$).

Кроме параметров липидограммы для характеристики липидного спектра плазмы крови в медицине учитывают специализированные индексные показатели, отражающие отношение атерогенных липопротеинов к антиатерогенным. Наиболее известным и информативным показателем является коэффициент атерогенности, предложенный А.Н. Климовым. Данный коэффициент широко

используется для оценки липидного обмена у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Полученный индекс у обследуемых больных с ИИ составил $2,9 \pm 0,2$, что достоверно ниже показателей контрольной группы. При ВК он несколько ниже, $2,7 \pm 0,3$, но отличается достоверно от такого же у пациентов с данным типом инсульта без ВИЧ-инфекции. Это может указывать на низкую вероятность атеросклеротического генеза сосудистых поражений при ВИЧ-инфекции.

Концентрация общего белка в плазме крови у ВИЧ-позитивных пациентов независимо от типа инсульта статистически значимо превышала значение данного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$). При этом в литературных источниках говорится о наличии гипопроteinемии у лиц с данной инфекцией, но без ОНМК, что требует дальнейшего изучения (Ухань В.В., 2019).

Повышение уровня АСТ, установленное в нашем исследовании,—это особенность биохимического профиля у ВИЧ-позитивных пациентов с любым типом инсульта ($p < 0,05$), что согласуется с данными литературы, в которой неоднократно указывалось, что течение инфекции сопровождается ростом трансаминаз вне зависимости от возраста больных (Шерстнева Н.В., 2017; Ухань В.В., 2019; Mamrouya-Arrouse P, 2012; Cai J, 2019). Причин данных явлений может быть несколько. Аланинаминотрансфераза присутствует в основном в печени, и ее повышение в данном случае является маркером гепатоцеллюлярного повреждения и указывает на сопутствующую коморбидную патологию печени, но невыраженной степени. Зафиксированное же нами повышение аспартатами-нотрансферазы может указывать не только на патологию печени, но и других органов, так как данный фермент имеется в сердечной и скелетных мышцах, а также почках и головном мозге (Cai J., 2019). С учетом того, что максимальные значения АСТ мы видим в группе больных с внутричерепными гемorragиями, можно предположить церебральный генез гиперферментемии по АСТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Другой параметр, наиболее часто отражающий функцию гепатобилиарной системы, — это уровень общего билирубина в плазме крови. Изменений данного

показателя у пациентов исследуемой и контрольной групп обнаружено не было, что говорит об отсутствии патогенетической связи между данным показателем и инсультами и подтверждается в клинической практике.

Гликемия в венозной крови у больных с ИИ в исследуемой и контрольной группах достоверно не различалась и находилась практически на одном уровне, на верхней границе нормативного диапазона. При ВК зафиксировано более высокое среднее значение, но различие оказалось недостоверным ($p > 0,05$).

Креатинин – это один из метаболитов аминокислотно-белкового обмена в организме. У пациентов с критической церебральной ишемией его уровень был достоверно ниже ($p < 0,05$). При ГИ заметных отклонений данного параметра в исследуемой и контрольной группах не выявлено.

В литературе имеются разноречивые сведения об уровне креатинина у ВИЧ-инфицированных пациентов. В одних источниках говорится о его более высоких концентрациях, в других – о более низких (Ухань В.В., 2019; Горбань Е.К., 2021; Mauss S., 2008; Jones C.Y., 2008). В данном исследовании среднее значение концентрации креатинина у изучаемых пациентов было в пределах референсных значений. Среди больных с ИИ этот уровень был достоверно ниже в группе исследования ($p < 0,05$), а при ВК, в исследуемой и контрольной группах, эти значения были практически идентичными.

Референсные значения мочевины в данном исследовании были в пределах 2,6-8,3 ммоль/л. Среди больных из изучаемой группы с ИИ превышения верхней границы данного диапазона не зафиксировано. При ВК это превышение, по сравнению с контрольной группой, имелось, но было незначимым ($p > 0,05$). В.В.Ухань (Ухань В.В., 2019) отмечает у пациентов с ВИЧ-инфекцией увеличение уровня мочевины.

Концентрация ионов калия, натрия и хлора в плазме крови у пациентов исследуемой и контрольной групп достоверно не отличалась вне зависимости от типа ОНМК и находилась в пределах референсных значений. При этом у больных с инфарктом мозга уровень натрия оказался ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), при ГИ различий не выявлено.

О гипонатриемии у лиц с синдромом приобретенного иммунодефицита было впервые сообщено в 1993 г. ВИЧ-инфицированные люди страдают энтеропатией во время острой фазы инфекции и на поздних стадиях заболевания. Она проявляется диареей, воспалительными изменениями желудочно-кишечного тракта, мальабсорбцией желчных кислот и витамина В₁₂ и повышенной проницаемостью кишечной стенки. Кроме того, ВИЧ, а также возможные оппортунистические инфекции могут привести к синдрому неадекватной секреции антидиуретического гормона или синдрому церебрального солевого истощения (CSWS) (Shu Z., Tian Z., 2018). Это согласуется со сведениями в отечественной литературе о развитии гипонатриемии при ВИЧ-инфекции (Ухань В.В., 2019).

Исследование системы гемостаза включает изучение первичного или сосудисто-тромбоцитарного его звена и вторичного – коагуляционного компонента. Коагуляционный гемостаз с использованием различных факторов свертывания обеспечивает формирование фибринового тромба. Это один из существенных моментов патогенеза инсультов. У пациентов с ишемическим инсультом и коморбидной ВИЧ-инфекцией наблюдается тенденция к более грубым нарушениям внутреннего пути гемостаза, а при внутричерепных кровоизлияниях наблюдается значимое нарушение внешнего пути гемостаза, что отражается в уровнях АЧТВ и ПВ.

По результатам проведенного исследования было разработано два подхода к ведению ВИЧ-инфицированных пациентов: алгоритм профилактики инсульта у пациентов с ВИЧ-инфекцией и алгоритм ведения этих пациентов в остром периоде в условиях первичных сосудистых отделений. В данных алгоритмах систематизированы полученные в результате исследования данные. Использование алгоритмов в клинической практике способствует более эффективной профилактике церебральной катастрофы и улучшению результатов лечения инсульта у данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование позволило оценить особенности течения, патогенеза и исходов ОНМК у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией на разных стадиях болезни. Вирус иммунодефицита человека, по причине тропности к различным клеткам нервной системы, оказывает значительное негативное влияние на возникновение церебральной катастрофы.

Выявлено, что пациенты данной категории имеют специфические патогенетические особенности, повышающие вероятность цереброваскулярного поражения.

Данной категории больных присущи особые профили ФР, в том числе специфические сопутствующие заболевания. При этом структура инсультов значимо отличается от такой же структуры в общей популяции с преобладанием доли внутримозговых кровоизлияний, но при отсутствии достоверного различия по встречаемости повторных ОНМК.

Течение инсультов у ВИЧ-позитивных пациентов сопровождается более грубыми нарушениями жизнедеятельности, меньшей мобильностью пациентов и дефектами самообслуживания, а также меньшим потенциалом для восстановления нарушенных функций организма.

Эти особенности, прежде всего, отразились на возрасте дебюта инсульта, который в исследованной группе больных более молодой, по сравнению с общей популяцией. Наиболее часто острые сосудистые поражения мозга у ВИЧ-позитивных пациентов наблюдались в самом активном возрасте, от 25 до 44 лет. В структуре инсультов отмечается преобладание доли внутримозговых кровоизлияний.

Церебральные инсульты у пациентов с ВИЧ-инфекцией существенно связаны с общеизвестным фактором риска – артериальной гипертензией. При этом данный ФР намного более часто встречается у больных с ишемическим типом церебральной катастрофы, чем с внутримозговыми кровоизлияниями.

В исследовании выявлена заметная распространённость поражений печени как токсико-метаболического, так и вирусного генеза. Данные патологии не относятся к традиционным ФР инсульта, но у данной категории больных они достоверно чаще негативно влияли на состояние организма, увеличивая тяжесть пациентов с цереброваскулярной катастрофой, и, по сути, относятся к факторам риска.

Согласно полученным данным, самостоятельными ФР инсульта у ВИЧ-положительных пациентов могут являться наркологические расстройства: у лиц с наркоманиями чаще встречается геморрагический тип инсульта, а у пациентов с алкогольной зависимостью - ишемический тип церебральной катастрофы.

Сложные патогенетические взаимосвязи пневмонии при инсульте, с характерной для нее дыхательной недостаточностью, вносят значимый вклад в формирование летального исхода у исследуемых пациентов, что подтвердилось при статистической оценке вероятности методом логистической регрессии.

Анемия у больных изучаемой категории имеет нормохромный нормоцитарный характер с наибольшей степенью выраженности у лиц с внутричерепными кровоизлияниями. Её можно отнести к анемии хронических заболеваний: у данной категории пациентов она носит полиэтиологический характер. При этом даже у пациентов без анемии наблюдается более высокий уровень гетерогенности популяций эритроцитов, нежели у пациентов без ВИЧ-инфекции. Этот факт является своеобразным прогностическим признаком повышенной частоты сердечно-сосудистых событий.

Кроме того, наличие инфекции существенно меняет гомеостаз организма, что отражается в клинико-лабораторных данных.

Другими гематологическими особенностями ВИЧ-положительных больных с инсультом являются более низкий уровень тромбоцитов, меньший ответ лейкоцитарного звена крови и меньшая нейтрофильная реакция на факт церебральной катастрофы, более выраженные при геморрагическом типе инсульта. Также наблюдается снижение уровня базофилов и лимфоцитов среди форменных элементов крови. Это позволяет нам сделать заключение о наличии

более выраженного нарушения клеточных механизмов неспецифической иммунной защиты организма при кровоизлияниях у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Кроме гематологических нарушений эти пациенты имеют характерные биохимические особенности, такие как заметные отклонения в уровне трансаминаз, белка, креатинина и натрия в плазме крови, а также отклонения в липидограмме и системе гемостаза.

У больных с ишемическим инсультом на фоне ВИЧ-инфекции выявляется специфический вид дислипидемии, указывающий на низкую вероятность атеросклеротического генеза церебральной катастрофы. При геморрагическом же типе инсульта обращает на себя внимание гипертриглицеридемия.

Система гемостаза у ВИЧ-инфицированных больных при инсульте тоже имеет специфические отклонения. При церебральном инфаркте наблюдаются значимые нарушения внутреннего пути гемостаза, а при внутричерепных кровоизлияниях отмечается значимое нарушение его внешнего пути. При этом независимо от типа инсульта у пациентов выявлялась гиперфибриногенемия.

Все эти клиничко-патогенетические моменты способствуют более тяжелому течению инсультов при ВИЧ-инфекции и усугубляют процесс восстановления утраченных функций. Однако средний уровень летальности при своевременно оказанной помощи сопоставим с показателями в общей популяции.

Обнаруженные клиничко-лабораторные параллели являются материалом для разработки алгоритма по оптимизации тактики ведения ВИЧ-позитивных лиц с инсультом для улучшения прогноза заболевания и его функциональных исходов.

Учитывая результаты данного исследования, предложено использовать алгоритм профилактики инсульта у ВИЧ-позитивных лиц с учетом клиничко-лабораторных особенностей данного заболевания и специфических факторов риска.

ВЫВОДЫ

1. Структура инсультов у больных с ВИЧ-инфекцией статистически значимо ($p < 0,05$) отличается от такой же структуры у лиц без данной инфекционной патологии с преобладанием доли внутримозговых кровоизлияний (18,0% и 29,5%, соответственно), а летальность и частота повторных инсультов у ВИЧ-позитивных пациентов не превышают аналогичных показателей у лиц без ВИЧ.

2. Наличие у ВИЧ-инфицированного с инсультом пневмонии в 16 раз, а при анемии – в 3,6 раза повышают вероятность летального исхода. У ВИЧ-позитивных пациентов с наркоманиями чаще встречается геморрагический тип инсульта, а у пациентов с алкоголизмом – ишемический. Наличие гепатита С повышает вероятность геморрагических событий ($p < 0,05$). Специфическим фактором, наблюдающимся у всех пациентов, является нормохромная нормоцитарная анемия с повышением в крови уровня гетерогенности популяций эритроцитов по их объему, которая утяжеляет течение любой формы острого цереброваскулярного поражения ($p < 0,05$).

3. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, несмотря на более молодой возраст, независимо от типа инсульта наблюдается большая частота его тяжелых форм ($p < 0,05$), а также незначительный уровень восстановления функций после проведенного лечения.

4. У больных изучаемой категории развиваются специфические изменения показателей крови: лейкопения, лимфопения, нейтропения, чаще встречающиеся при внутримозговых геморрагиях ($p < 0,05$), что говорит о более выраженном нарушении клеточных механизмов неспецифической иммунной защиты организма. При этом же типе инсульта отмечается более выраженная тромбоцитопения ($p < 0,05$) с увеличением концентрации тромбоцитов с большим объемом, ведущим механизмом которого является интенсификация процессов их выработки.

Состояние липидного спектра крови указывает на относительно низкую вероятность атеросклеротического генеза церебрального инфаркта у ВИЧ-позитивных пациентов, что обусловлено метаболическими особенностями заболевания, и способствует формированию специфического вида дислипидемии, не характерной для неинфицированных больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученная информация о структуре инсультов, распространенности факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией может быть учтена в лечебно-профилактической работе врачей-неврологов и инфекционистов.

2. Своевременное выявление анемии, оценка ее тяжести и коррекция у ВИЧ-позитивных пациентов с инсультом способствуют повышению выживаемости и улучшению функциональных исходов.

3. С учетом наличия у исследуемой группы пациентов явлений гипохолестеринемии с достоверно более низким уровнем коэффициента атерогенности целесообразно внимательно оценивать необходимость, оптимальность и обоснованность назначения различных статинов с учетом их влияния на функции гепатобилиарной системы.

4. Учитывая наибольшую распространенность инсультов в активном трудоспособном возрасте, 25-59 лет, целесообразно своевременно корректировать гепатит «С» и лечить его как один из важнейших факторов риска у ВИЧ-позитивных лиц в данной возрастной категории.

5. В профилактической работе с пациентами, живущими с ВИЧ и проходящими наблюдение в лечебно-профилактических учреждениях, необходимо обращать внимание на наиболее оптимальные периоды проведения коррекции соматического состояния и сопутствующей патологии – в первые пять-шесть лет болезни, так как средний стаж ВИЧ-инфекции до ишемического события составил 7 лет, а до кровоизлияния – 8 лет.

6. Снижению распространённости геморрагических инсультов способствуют тщательное и своевременное обследование пациентов и актуальная оценка уровня фибриногена и тромбоцитов у данной категории пациентов.

7. Сведения о структуре, распространённости и функциональных исходах церебрального инсульта должны быть положены в основу рационального плани-

рования с целью адекватного оказания медицинской помощи ВИЧ-позитивным пациентам с инсультом.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В связи с ежегодным неуклонным ростом количества лиц, страдающих ВИЧ-инфекцией, и увеличением их возраста необходимы глубокое понимание тонкостей патогенеза ВИЧ-инфекции и инсульта для разработки методов своевременной диагностики и коррекции патологических сдвигов, а также разработка стратегий фармакотерапии, позволяющих точно воздействовать на факторы риска, метаболические сдвиги и функциональное состояние пациента для предотвращения развития фатальных исходов у данной категории больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга /Н.Е. Дементьева, Н.В. Сизова, З.Н. Лисицына [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – 4. – С. 34–43.
2. Антонов, В.С. Автоматизация гематологического анализа. Интерпретация показателей гемограммы. Часть 3 /В.С.Антонов, А.С. Волков // Лабораторная служба. – 2014. – 3 (2). – С. 6-28.
3. Атеротромботический и лакунарный инсульты у пациентов пожилого возраста: особенности клинических проявлений и тромбоцитарного гемостаза / Е. Г. Клочева, В. В. Голдобин, О. В. Сироткина [и др.] // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. – 2013. – № 6 (135). – С. 30-35.
4. Баллаева, Ф.Х. Вирус иммунодефицита человека (обзор литературы) / Ф.Х. Баллаева, З.К. Цуккиев // Молодой ученый. – 2019. – № 30 (268). – С. 21-23.
5. Биомаркеры повреждения мозга и воспаления у пациентов с острой церебральной ишемией / Вознюк И.А., Пивоварова Л.П., Гоголева Е.А., и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2022. – 122(8-2). – С. 50-60.
6. Бобкова, М.Р. Иммуитет и ВИЧ-инфекция / М.Р.Бобкова. - М.: Олимпия Пресс, 2006. – 240 с.
7. Бурибаева, Б.И.Изменения в деятельности сердца при хронических вирусных гепатитах / Б.И.Бурибаева, Х.О. Ибрагимова, Т.А. Ниязова // Молодой учёный. Международный научный журнал. – 2017. – № 37 (171). – С. 42–44.
8. Бусалаева, Е.И. Кардиоваскулярная патология у ВИЧ-инфицированных пациентов. Выбор оптимальной стратегии у пациентов с сосудистыми заболеваниями / Е.И. Бусалаева, Э.И. Миронова, Е.В. Барсукова, Т.С. Матвеева // Материалы Междисциплин. науч.-практ. конф. «Региональный сосудистый центр 2019: итоги десятилетия» / под ред. Е.И. Бусалаевой. – Чебоксары: Изд-во Чуваш.ун-та, 2019. – С. 26-32.

9. Бутиков, В.Н. Острые нарушения мозгового кровообращения: структура факторов риска // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, №3 – С. 285-289.

10. Внутригоспитальный ишемический инсульт в военно-медицинских организациях Минобороны России / С. В. Коломенцев, И. В. Литвиненко, А. Ю. Емелин [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2021. – Т. 342, № 2. – С. 31-37.

11. Гайсина, А.В. Патофизиология ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств / А.В.Гайсина, В.В. Рассохин, Н.Е. Дементьева, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – 6 (2). – С. 25-40.

12. Геморрагический инсульт. Клинические рекомендации. – Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. – 101 с.

13. Голдобин, В. В. Индекс массы тела и лабораторные показатели у пациентов с ишемическим инсультом / В. В. Голдобин, Е. Г. Ключева, Р. А. Атабиева, З. Л. Гиляева // Материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Давиденковские чтения». – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2016. – С. 51.

14. Голиков, А.В. Состояние липидного обмена у мужчин молодого и среднего возраста с инфарктом миокарда и рецидивирующими эпизодами ишемии /А.В. Голиков, С.Ю. Елифанов, В.А. Рейза // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". - 2021. - Т. 23, №6. - С. 66-72.

15. Горбань, Е.К. Особенности изменений биохимических показателей сыворотки крови при разных формах пневмоний у ВИЧ-инфицированных больных /Е.К. Горбань, М.Л. Золотавина // Вопросы развития современной науки и техники. – 2021. - №2. – С.18-25.

16. Горыня, Л.А. Анемия у ВИЧ-инфицированных пациентов. Патогенез и современная терапевтическая тактика /Л.А. Горыня, В.И. Мазуров, В.Б. Мусатов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2014. – 2. – С. 54-65.

17. Густов, А.В. Клинические варианты поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции / А.В.Густов, Е.А. Руина, Д.В. Шилов, М.Н. Ерохина // *Соврем. технол. мед.* - 2010. - №3. - С. 61-65.
18. Даминов, Т.А. Этиологическая структура анемий у ВИЧ-инфицированных детей / Т.А. Даминов, Л.Н. Туйчиев, Г.К. Худайкулова, Ш.Б. Рахматуллаева // *Детские инфекции.* – 2019. – 2. – С. 20-23.
19. Дворецкий, Л.И. Тактика лечения острого коронарного синдрома при первичной иммунной тромбоцитопении /Л.И. Дворецкий, В.В. Резван // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2021. - №16 (1). - С. 91-96.
20. Дементьева, Н.Е. Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга /Н.Е. Дементьева, Н.В. Сизова, З.Н. Лисицина // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2011. – 4. – С. 34-43.
21. Дзенис, Ю.Л. Интракраниальные сосудистые осложнения при СПИДе / Ю.Л. Дзенис, З.Ю. Араюма, Э.Э. Лиепиня, Е.И. Войта // *Ukrainian Neurosurgical Journal.* – 2018. – 2. – С. 5-11.
22. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр // *Атеросклероз и дислипидемии.* - 2020. - №1. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-korreksiya-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-tselyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza-rossiyskie-rekomendatsii-vii>
23. Евзельман, М.А. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции /М.А. Евзельман, И.А. Снимщикова, Л.Я. Королева, П.Р. Камчатнов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2015. – 115(3). – 89-93.
24. Евтушенко, С.К. Актуальные вопросы диагностики и лечения первичного и вторичного нейроСПИДа /С.К.Евтушенко, И.Н. Деревянко // *Вестник КБ.* – 2009. – № 51 (7). – С.17-23.
25. Евтушенко, С.К. Диагностика и лечение поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных при первичном и вторичном нейроСПИДе: Метод. рекоменд / С.К. Евтушенко, И.Н. Деревянко. – Донецк: ДонГМИ, 2001. – 23 с.

26. Евтушенко, С.К. НейроСПИД как одна из актуальнейших проблем современной практической неврологии / С.К. Евтушенко, И.Н. Дервянко // Международный неврологический журнал. – 2006. – № 5 (9). – С. 147-157.
27. Еремин, В.Ф. Происхождение и эволюция ВИЧ. Сообщение 1 /В.Ф. Еремин // Медицинские новости. - 2014. - №11 (242). – С. 20-24.
28. Зайцев, И.А. Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции и СПИДе / И.А.Зайцев, В.А. Мирошниченко // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 330. – С. 6-14.
29. Захарова, М.Н. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (обзор литературы) / М.Н. Захарова // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2012. – 112 (9). – С. 29-33.
30. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. - М., 2021. – 171 с.
31. Интерпретация показателей крови на автоматическом гематологическом анализаторе / Д.С. Сачилович, О.А. Шумак, Ж.Н. Пугачева [и др.]. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. – 26 с.
32. Исследование биохимического состава крови здорового населения и изменение показателей при заражении вирусом иммунодефицита / Н.В. Шерстнева, Л.Р. Закирова, А.А. Шапошников [и др.] // Актуальные проблемы медицины. - 2017. - №5 (254). –С. 59-62.
33. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: Клинические рекомендации / Р. Г. Акжигитов, Б. Г. Алекян, В. В. Алферова [и др.]. – Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. – 181 с.
34. Кабдрахманова, Г.Б. Поражение нервной системы при СПИДе /Г.Б. Кабдрахманова, Л.А. Кумейко, Е.А. Кряжова, Д.К. Кужакулов // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2013. – №1-2 (38). – С. 73-76.
35. Казакова, М.С. Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения /М.С. Казакова, С.А. Луговская, В.В. Долгов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – 4. – С. 43-49.

36. Климов, А.Н. Причины и условия развития атеросклероза /А.Н. Климов // Превентивная кардиология. – М.: Медицина, 1977. – С. 260-321.
37. Клиническая и радиологическая характеристики поражения центральной нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией / А.С.Шеломов, Е.В.Степанова, О.Н.Леонова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2017. - 9(1). – С. 43-54.
38. Ключихина, О.А. Анализ среднемноголетней заболеваемости и смертности от инсульта в регионах Российской Федерации, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом /О.А. Ключихина, В.В. Шпрах, Л.В. Стаховская, Е.А. Полунина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – 120(12,2). – С. 37- 41.
39. Ключихина, О.А. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009–2012 гг. / О. А. Ключихина, Л. В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – № 6. – С. 63–69.
40. Кольцова, Е.А. Обзор факторов риска инсульта / Е.А. Кольцова, Е.А. Петрова, Ю.В. Борщ // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2022. – 122(12-2). – С. 12-19.
41. Корсунская, Л.Л. Особенности патогенеза и клинического течения цереброваскулярных заболеваний у ВИЧ-позитивных пациентов / Л.Л. Корсунская, С.В. Шиян // Международный неврологический журнал. – 2011. - № 4. – С. 66-70.
42. Крохалева, Ю.А. Агрегационная активность тромбоцитов у больных ишемическим инсультом – носителей генетического полиморфизма некоторых толл-подобных рецепторов /Ю.А. Крохалева, Н.Н. Страмбовская, Б.И.Кузник // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2019. - Т. 63, № 1. - С. 15-23.
43. Кудряшов, А.А. Эпидемиология инсульта и оценка значимости факторов риска в открытой популяции жителей г. Тюмень /А.А. Кудряшов, Л.И.

Рейхерт, Д.И. Лебедева // Медицинская наука и образование Урала. – 2007. – № 6. – С. 23–25.

44. Лебедев, И.А. Клинико-эпидемиологические особенности и патогенетические факторы риска мозгового инсульта в ХМАО: автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук: 14.01.11 / Лебедев Илья Аркадьевич. - Санкт-Петербург, 2011. – 37 с.

45. Левин, О.С. Неврология: справочник практ. врача / О.С. Левин, Д.Р. Штульман. – 9-е изд. – М. МЕДпресс – информ, 2014. – 1024 с.

46. Левин, О.С. Первичная и вторичная профилактика инсульта / О.С. Левин, Е.В. Бриль // Современная терапия в психиатрии и неврологии. - 2016. – 1. - С. 4-7.

47. Макаров, А. Ю. Неврологические синдромы при ВИЧ-инфекции / А. Ю. Макаров, Р. С. Чикова, И. М. Улюкин, В. Г. Помников // Неврологический журнал. – 2004. – № 5. – С. 45-52.

48. Маковеева, Е.А. Индекс атерогенности как интегральный показатель поражения органа мишени (сердца) при гипертонической болезни [Электронный ресурс] / Е.А. Маковеева // Universum: медицина и фармакология. - 2013. - №1. – Режим доступа:<https://cyberleninka.ru/article/n/indeks-aterogennosti-kak-integralnyy-pokazatel-porazheniya-organa-misheni-serdtsa-pri-gipertonicheskoy-bolezni>

49. Максимова, М.Ю. Факторы риска, связанные с развитием основных подтипов ишемического инсульта, у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет/ Максимова М.Ю., Сазонова В.Ю. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2022. – 122(12-2). – С. 5-11.

50. Мамедов, М.К. О клинической патофизиологии ВИЧ-инфекции / М.К. Мамедов, А.А. Кадырова, А.Э. Дадашева // Биомедицина (Баку). - 2007. - №4. - С 9-16.

51. Масляков, В.В. Изменения в показателях тромбоэластограммы при ишемическом инсульте в острый период /В.В. Масляков, О.Н. Павлова, Н.Н. Федотова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – №3 (51). – С. 150-156.

52. Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции / Н.А. Беляков, С.В. Медведев, Т.Н. Трофимова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – 67 (9). – С. 4-12.

53. Мининкова, А.И. Аналитические возможности гематологических анализаторов в оценке тромбоцитов (обзор литературы) /А.И. Мининкова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - №3. – С. 27-33.

54. Мировая статистика здравоохранения, 2020 г: мониторинг показателей здоровья в отношении ЦУР, целей в области устойчивого развития [Электронный ресурс]. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2020. – Режим доступа: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>.

55. Михайленко, А.А. НейроСПИД // Дифференциальная диагностика нервных болезней: руководство для врачей /А.А. Михайленко. - Под ред. Г.А. Акимова. – СПб.: Гиппократ, 1997. – С. 583-589.

56. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых / А. Я. Ольшанский, Е. Л. Голохвастова, С. П. Царенко [и др.]. — М., 2014. — 75 с.

57. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции (обзор литературы) / А.Н. Бойко, А.И. Мазус, Е.В. Цыганкова[и др.] // Журн. неврол. и психиат. – 2012. – 112, 9. – С. 23-28.

58. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. –688 с.

59. Никифоров, А.С. Частная неврология: учебное пособие /А.С. Никифоров, Е.И.Гусев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С 272.

60. Новикова, Л.Б. Предикторы летального исхода геморрагического инсульта у пациентов молодого возраста / Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, Р.Ф. Латыпова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2023. – 123(3-2). – С. 20-25.

61. Носович, Д.В. Нарушение липидно-холестеринового обмена у мужчин с первичным и повторным инфарктом миокарда в зависимости от наличия

артериальной гипертензии /Д.В. Носович, В.В. Яковлев, А.В. Сотников// Медико-фармацевтический журнал «Пульс». - 2021. - 16 (4). – С. 115-116.

62. Одинак, М.М. Клиническая диагностика в неврологии: Руководство для врачей / М.М. Одинак, Д.Е. Дыскин. – 2–е изд., стер. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 528 с.

63. Особенности течения туберкулезного менингоэнцефалита у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции / З.Х. Корнилова, А.А. Савин, В.Ю. Вигриянов [и др.] // Журн. неврол. и психиат. – 2013. – 113 (12). – Р. 13-19.

64. Петрова, О.В. Значение тромбоцитарных индексов у кардиохирургических больных / О.В.Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов // Астраханский медицинский журнал. – 2014. - Т. 9, № 3. – С. 38-46.

65. Пиголкин, Ю.И. Морфологическая диагностика наркотических интоксикаций в судебной медицине / Ю.И. Пиголкин. – М., 2004. – 78 с.

66. Пирадов, М.А. Пневмонии у больных с тяжелым инсультом /М.А.Пирадов, Ю.В.Рябинкина, Е.В. Гнедовская // РМЖ. – 2008. – 26. – С. 1718

67. Покровский, В.И. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции / В.И. Покровский, В.В. Покровский, О.Г. Юрин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 1. – С. 7-10.

68. Различия в частоте основных факторов риска у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом в Сибирской популяции /С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, Д.А. Никулин [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – 14 (4). – С. 509-514.

69. Ранняя диагностика ВИЧ-ассоциированных неврологических нарушений как актуальная проблема в практике невролога / М.Ф. Иванова, С.К. Евтушенко, А.В. Семенова [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2016. – №8 (86). – С. 53-62.

70. Ранняя реабилитация больных в остром периоде повреждения головного и спинного мозга / Н.Е. Иванова, В.В. Кирьянова, И.А. Русякова [и др.] // Методические рекомендации для интернов, клинических ординаторов,

врачей анестезиологов-реаниматологов, нейрохирургов, неврологов, врачей лечебной физкультуры, физиотерапевтов. - СПб., 2014. - 24 с.

71. Ранняя реабилитация больных в остром периоде повреждения головного и спинного мозга: Методические рекомендации для врачей / Н.Е. Иванова, В.В.Кирьянова, И.А. Русякова. – СПб., 2014.

72. Рахманова, А.Г. ВИЧ-инфекция у детей /А.Г. Рахманова, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин. – СПб.: «Питер», 2003. – 448 с.

73. Рациональная фармакотерапия в неврологии: руководство для практикующих врачей / Г.Н. Авакян, А.Г. Гехт, А.С. Никифоров; под общ. ред. Е.И. Гусева. – М.: Литтерра, 2018. – С. 347.

74. Реабилитационное лечение в восстановительном периоде церебральных инсультов / Е. Г. Ключева, Н. М. Тертышная, В. В. Голдобин [и др.] // OpinionLeader. – 2020. – № 8(37). – С. 76-79.

75. Репина, Л.А. Использование шкал клинической выраженности инсульта для определения реабилитационного прогноза /Л.А. Репина, Т.В. Романова, И.Е. Повереннова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – 14 (1). – С. 161-164.

76. Ройтберг, Г.Е. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов /Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. – 622с.

77. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете/С.П.Свиридова,О.В. Сомонова, Ш.Р. Кашия[и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2018. – 5 (3). – С. 40-52.

78. Салова, Е.А. Состояние системы гемостаза в остром периоде ишемического инсульта с учетом его гетерогенности /Е.А.Салова, Л.И. Краснощекова, М.Ю. Точенов // Лечебное дело. - 2012. - №3. - С. 56-59.

79. Скворцова, В.И. Геморрагический инсульт: практ. руководство / В.И. Скворцова; под ред. В.И. Скворцовой, В.В. Крылова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 160 с.

80. Скворцова, В.И. Сравнительный анализ факторов риска и патогенетических вариантов ишемического инсульта в молодом и пожилом возрасте / В.И. Скворцова, Е.А. Кольцова, Е.И. Кимельфельд // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 3. – С. 81–87.

81. Скоромец, А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: руководство для врачей /А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. – 5-е изд. – СПб.: Политехника, 2004. – С.389-391.

82. Современные представления о регуляции тромбоцитарного гемостаза / А.Н. Свешникова, А.А. Якушева, А.А. Рябых[и др.] // Креативная кардиология. - 2018. - 12 (3). – С. 260–74.

83. Современные стратегии защиты при гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга / С. Н. Янишевский, Н. В. Цыган, С. Ю. Голохвастов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 12-2. – С. 78-86.

84. Современный взгляд на проблему атеросклероза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А. М. Алиева, А. В. Созыкин, В. В. Лялина [и др.] // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 25-32.

85. Справка Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора на 31.12.2021[Электронный ресурс]. –Режим доступа: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf>.

86. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России / П.А. Мачинский, Н.А. Плотникова, В.Е. Ульяновкин [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. –№ 2 (50). – С. 112-132.

87. Сравнительная характеристика показателей смертности и летальности от ишемического и геморрагического инсультов в России / П.А. Мачинский, Н.А. Плотникова, В.Е. Ульяновкин [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. –№ 3 (51). – С. 101–118.

88. Стаховская, Л.В. Анализ прогностических показателей-предикторов летального исхода у больных инсультом / Л.В. Стаховская, О.А. Ключихина, И.А.Короткевич, О.С. Полунина // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – 13 (2). – С. 97-103.
89. Стаховская, Л.В. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра) /Л.В. Стаховская, О.А. Ключихина, М.Д. Богатырева, С.А. Чугунова // Consilium Medicum. – 2016. - 18 (9). – С 8-11.
90. Стаховская, Л.В. Инсульт: руководство для врачей / Л.В. Стаховская; под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2013. – 400 с.
91. Стаховская, Л.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010) / Л.В. Стаховская, О.А. Ключихина, М.Д. Богатырева, В.В. Коваленко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 5. – С. 4–10.
92. Степанова, Е.Ю. Клинико-лабораторная характеристика анемии при ВИЧ-инфекции: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09 / Степанова Екатерина Юрьевна. – Саратов, 2010. – 130 с.
93. Супотницкий, М.В. ВИЧ/СПИД-пандемия – проблема, требующая переосмысления к 30-летию открытия вируса иммунодефицита человека / М.В. Супотницкий // Актуальная инфектология. – 2014. - № 3 (4). – С. 68-86.
94. Течение церебрального инсульта при ВИЧ-инфекции/Д.О.Тарасов, И.А. Лебедев, В.А. Жмуров [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2019. – 01 (184). – С. 64-70.
95. Тибекина, Л.М. Церебральные инсульты у больных с ВИЧ-инфекцией / Л.М. Тибекина, В.А. Малько, В.В. Флуд, А.В. Лепилина // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2019. - № 4. -С. 51–60.
96. Тимченко, В.Н. Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции [Электронный ресурс] /В.Н. Тимченко, В.И. Гузеева, Ю. А. Архипова // Детские

инфекции. - 2009. - №1. – Режим доступа:
<https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-nervnoy-sistemy-pri-vich-infektsii>

97. Тромбоцитарные индексы как маркеры интенсивности тромбоцитогенеза и агрегационной активности тромбоцитов: патофизиологическая трактовка, клиническое значение, перспективы исследования /Л.И.Малинова, Н.В. Фурман, П.В. Долотовская [и др.] / Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. –Т. 13, № 4. – Р. 813-820.

98. Трофимова, Т.Н. Поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов. Клинико-лабораторные и радиологические сопоставления / Т.Н. Трофимова, Е.Г. Багулина, В.В. Рассохин, Н.А. Беляков // Мед. академ. журн. – 2015. – 4(15). – С. 31-37.

99. Ухань, В.В. Особенности клинико-лабораторных показателей ВИЧ-инфицированных пациентов / В.В. Ухань, В.С. Гойдык, Н.С. Гойдык, А.И. Гоженко // Вісник морської медицини. - 2019. - №1 (82). – С. 43-50.

100. Факторы риска и особенности течения ишемического инсульта у лиц молодого возраста / Голохвастов С.Ю., Янишевский С.Н., Цыган Н.В. // Известия российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40, 4. – С. 27-31.

101. Фомина, Н.В. Современные представления о клинике и диагностике первичного васкулита центральной нервной системы / Фомина Н.В., Яковлев А.Ю., Уткина Е.В. // Архивъ внутренней медицины. – 2023. – 13(2). – С. 85-96.

102. Фурсова, Л.А. Цереброваскулярные поражения при ВИЧ-инфекции / Л.А. Фурсова, П.А. Синевич // Международный неврологический журнал. – 2017. – №3 (89). – С. 136-143.

103. Хасанова, Г.Р. Анемия хронического заболевания у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-лабораторная характеристика / Г.Р. Хасанова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – 5. – С.769-775.

104. Хасанова, Г.Р. Оценка вероятности развития анемии у больных с ВИЧ-инфекцией с использованием метода Каплана-Мейера /Г.Р.Хасанова, В.А. Анохин, А.А. Абросимова, Ф.И. Нагимова // Современные технологии в медицине. - 2011. – 4. – С. 109-112.

105. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. Руководство для врачей многопрофильных стационаров /В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005. – 448 с.

106. Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор) /М. П.Топузова, Е. Г. Ключева, Т. М. Алексеева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – 24 (1). – С. 57–64.

107. Чукаева, И.И. Влияние ВИЧ-инфекции на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сохраненной функцией иммунной системы / И.И. Чукаева, И.В. Комарова, А.В. Кравченко, Т.Е. Кушакова // Вестник Российского гос. мед. университета. – 2013. – 2. – С. 9-13.

108. Чукаева, И.И. Роль ВИЧ-инфекции в развитии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с естественным течением ВИЧ-инфекции и получающих антиретровирусную терапию /И.И. Чукаева, И.В. Комарова, А.В. Кравченко, Т.Е. Кушакова // Кардиосоматика. – 2014. – Т. 5, № 1. – С. 36-37.

109. Шеломов, А.С. Клиническая, иммунологическая, вирусологическая характеристика поражения ЦНС при ВИЧ-инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09 // Шеломов Алексей Сергеевич. – Санкт-Петербург, 2018. – 22с.

110. Шеломов, А.С. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией / А.С. Шеломов // Журнал инфектологии. – 2016. – Т.8, №. 3. – С. 107-115.

111. Шеховцова, Т. А. ВИЧ-инфекция и патология сердечно-сосудистой системы / Шеховцова Т. А., Дупляков Д. В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. – 22 (3). – С. 74-84.

112. Шибeko, А.М. Современные направления в исследованиях свертывания крови / А.М. Шибeko, А.Н. Баландина, Н.А. Подоплелова, М.А. Пантелеев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. - 19(3). – С. 144-150.

113. Шимохина, Н.Ю. Современные представления о патогенезе и особенностях системы гемостаза у больных с осложненным течением гипертонической болезни (ишемический инсульт) в сочетании с ишемической болезнью сердца / Н.Ю. Шимохина // Сибирское медицинское обозрение. - 2009. - № 3. - С. 3-7.

114. Шишкина, Е.С. Нейрокогнитивные расстройства при ВИЧ-энцефалопатии [Электронный ресурс] /Е.С.Шишкина, М.В. Мухачева, И.И. Окулова // Вятский медицинский вестник. - 2018. - №2 (58). – Режим доступа:<https://cyberleninka.ru/article/n/neurokognitivnye-rasstroystva-pri-vich-entsefalo-patii>

115. Шкарин, В.В. Эпидемиологические особенности сочетанных оппортунистических инфекций (обзор) / В.В. Шкарин, Н.В. Саперкин // Медицинский альманах. – 2017. – №4 (49). – С. 22-28.

116. Шоломова, Е.И. Вторичные заболевания у пациентов с ВИЧ-обусловленной неврологической патологией [Электронный ресурс] /Е.И. Шоломова, К.А. Ребров, И.И. Шоломов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – №3. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vtorichnye-zabolevaniya-u-patsientov-s-vich-obuslovlennoy-nevrologicheskoy-patologiey>

117. Щиголева, Е.В. ВИЧ-ассоциированные поражения нервной системы в патогенезе нейроСПИДа / Е.В. Щиголева // Вестник СМУС. - 2017. - №4 (19). – С. 80-84.

118. Яковлев, Н.А. Нейроспид: неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции, СПИДе. /Н.А.Яковлев, Н.М.Жулев, Т.А. Слюсарь. – М, 2005.

119. Янишевский, С.Н. Прогрессивный взгляд на лечение и реабилитацию острого ишемического инсульта. / Янишевский С.Н., Хатькова С.Е. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2022. – 122(12-2). – С. 50-54.

120. Cerebrovascular disease in community: Results of a WHO collaborative study / K. Aho, P. Harmsen, S. Hatano [et al.] // Bull WHO. – 1980. - № 58. – P. 113-130.

121. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a patient with human immunodeficiency virus type 1 infection / S.Miyamoto, T. Hara, Y. Tabei [et al.] // Casereport. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. – 2006. – 46(7). – P. 348-352.

122. Aneurysmal vasculopathy in human-acquired immunodeficiency virus-infected adults: Imaging case series and review of the literature / J.P.Thawani, N.R.Nayak, J.M. Pisapia [et al.] // *Interv Neuroradiol*. – 2015. – 21(4). – P. 441-450.

123. Arteriopathy in children with acquired immune deficiency syndrome / V.V. Joshi, B. Pawel, E. Connor [et al.] // *Pediatr Pathol*. – 1987. – 7(3). – P. 261-275.

124. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis / P.E. Ronksley, S.E. Brien, B.J. Turner [et al.] // *BMJ*. – 2011. – 342. – d671

125. Association of Cytomegalovirus End-Organ Disease with Stroke in People Living with HIV/AIDS: A Nationwide Population-Based Cohort Study / Y.F. Yen, I. Jen, M. Chen [et al.] // *J. PLoS One*. – 2016. – 11(3). – 0151684.

126. Avindra, N. Clements. Eradication of HIV from the brain: reasons for pause / N. Avindra, E. Janice // *AIDS*. – 2011. – 5. – P. 577–580.

127. Baeesa, S.S. Human Immunodeficiency Virus-Associated Cerebral Aneurysmal Vasculopathy: A Systematic Review / S.S. Baeesa, M. Bakhaidar, M.A. Almekhlafi, T.A. Madani // *World Neurosurg*. – 2016. – 87. – P. 220-9.

128. Bartlett, J.G. Medical Management of HIV Infection / J.G. Bartlett, J.E. Gallant. Baltimore, Maryland, USA.: John Hopkins University School of Medicine, 2007. – 618 p.

129. Berger, E.A. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease / E.A. Berger, P.M. Murphy, J.M. Farber // *Annu. Rev. Immunol*. – 1999. – Vol. 17. – P. 657-700.

130. Bos, M.J. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study / M.J. Bos, P.J. Koudstaal, A. Hofman // *Stroke*. – 2007. – 38. – P. 3127–3132.

131. Brief Report: Elevated Red Cell Distribution Width Identifies Elevated Cardiovascular Disease Risk in Patients With HIV Infection / S.G. Al-Kindi, C.H. Kim, S.R. Morris [et al.] // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2017. – 74(3). – P. 298-302.

132. Cai, J. Clinical significance of elevated liver transaminases in HIV-infected patients / J.Cai, M. Osikowicz, G. Sebastiani // *AIDS.* – 2019. – 33(8). – P. 1267-1282.

133. Calabrese, L.H. Infection with the human immunodeficiency virus type 1 and vascular inflammatory disease / L.H. Calabrese // *Clin Exp Rheumatol.* – 2004. – 22(6). – S87-S93.

134. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons / A.I. Choi, E. Vittinghoff, S.G. Deeks [et al.] // *AIDS.* – 2011. – 25(10). – P. 1289-1298.

135. Case of moyamoya disease in a patient with advanced acquired immunodeficiency syndrome / S.R. Sharfstein, S. Ahmed, M.Q. Islam // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2007. – 16(6). – P. 268-272.

136. Cerebrovascular ischemic events in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: incidence and risk factors / I. Corral, C. Quereda, A. Moreno [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2009. – 27(6). – P. 559-563.

137. Chetty, R. Vasculitides associated with HIV infection / R. Chetty // *J Clin Pathol.* – 2001. – 54(4). – P. 275-278.

138. Chin, YY. Prevalence, risk factors and secondary prevention of stroke recurrence in eight countries from south, east and southeast asia: a scoping review / YY. Chin, H. Sakinah, A. Aryati, B.M. Hassan // *Med J Malaysia.* – 2018. – 73(2). – P. 90-99.

139. Chirgwin, K. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237, ANRS 039 Study. AIDS Clinical Trials Group 237, Agence Nationale de Recherchesur le SIDA / K. Chirgwin // *Clinical Infections Diseases.* – 2002. – 34, 9. – P. 1243-1250.

140. Chow, F. HIV Infection, Vascular Disease, and Stroke / F. Chow // *Semin Neurol.* – 2014. – 34(01). – P. 35-46.

141. Chow, F.C. Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a U.S. health care system / F.C. Chow, S. Regan, S. Feske // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2012. – 60. – P. 351–358.

142. Chow, F.C. Elevated rates of intracerebral hemorrhage in individuals from a US clinical care HIV cohort / F.C. Chow, W. He, P. Bacchetti // *Neurology.* -2014. – 83. – P. 1705–1711.

143. Chow, H. HIV Infection, Vascular Disease, and Stroke / H. Chow // *Semin Neurol.* – 2014. - 34(01). – P. 35-46.

144. Clinical Features, Treatment, and Outcome of HIV-Associated Immune Thrombocytopenia in the HAART Era / K.L.S. Ambler, L. M. Vickars, C.S.Leger [et al.] // *Advances in Hematology.* - 2012. - Vol. 2012. - P. 1-6.

145. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis / S. Nyamweya, A. Hegedus, A. Jaye [et al.] // *RevMed Virol.* – 2013. - 23(4). – P. 221-240.

146. Consistent viral evolutionary changes associated with the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection / R. Shankarappa, J.B. Margolick, S. Gange [et al.] // *J. Virology.* – 1999. – Vol. 73, № 12. – P. 10489-10502.

147. Correlation between HIV disease and lipid metabolism in antiretroviral – treated HIV – infected patients in Japan / F. Oko, T. Naito, M. Oike [et al.] // *J Infect Chemotherapy.* – 2012. - 18 (1). – P. 17-21.

148. Cystatin C and creatinine in an HIV cohort: the nutrition for healthy living study / C.Y. Jones [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 51. – P. 914-924.

149. Cystatin C as a marker of renal function is affected by HIV replication leading to an underestimation of kidney function in HIV patients / S. Mauss, F. Berger, D. Kuschak, [et al.] // *Antivir. Ther.* – 2008. – Vol. 13. – P. 1091-1095.

150. 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 / C.A. Sabin, S.W. Worm, R. Weber [et al.] // *Lancet.* – 2008. - 371 (9622). – P. 1417-1426.

151. Deutsche Gesellschaft für Neuro-AIDS und Neuro-Infektiologie (DGNANI). Neurologische Komplikationen der Hepatitis-C-Infektion / F.Kleefeld,G. Arendt, E.Neuen-Jacob [et al.] // Nervenarzt. – 2021. - 92(2). – P. 144-149.

152. Differential diagnosis of stroke in a setting of high HIV prevalence in Blantyre, Malawi / J.J. Kumwenda,G. Mateyu, S. Kampondeni // Stroke. – 2005. – 36(5). – P. 960-964.

153. Edwards, N.J. Frequency and Risk Factors for Cerebral Arterial Disease in a HIV/AIDS Neuroimaging Cohort / N.J. Edwards, M.F. Grill, H.A. Choi, N.U.Ko // Cerebrovasc Dis. – 2016. – 41(3-4). – P. 170-176.

154. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort /W.M. El-Sadr,C.M. Mullin, A. Carr [et al.] // HIV Med. – 2005. - 6 (2). –P. 114–121.

155. Eyre, R.C. Multiple drug resistance mutations in human immunodeficiency virus in semen but not blood of a man on antiretroviral therapy / R.C. Eyre, G. Zheng, A.A. Kiessling // Urology. – 2000.– Vol. 55, No. 4. – P. 591.

156. Fangman, J.J. Anemia in HIV-infected adults: epidemiology, pathogenesis, and clinical management / J.J. Fangman, D.T. Scadden // Curr. Hematol Rep. - 2005. - Vol. 4(2). - P. 95-102.

157. Giant serpentine aneurysm of vertebrobasilar artery mimicking dolichoectasia an unusual complication of pediatric AIDS. Report of a case with review of the literature / A. Mahadevan, R. Tagore, N.B. Siddappa [et al.] // Clin Neuropathol. – 2008. –27(1). – P. 37-52.

158. Global analysis of sequence diversity within HIV-1 subtypes across geographic regions / A. Huang, J.W. Hogan, S. Istrail [et al.] // Future Virol. – 2012. – Vol. 7, No. 5. – P. 505–517.

159. Global status report on alcohol and health [Электронный ресурс]. – WHO, 2014.– Режим доступа:
http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/

160. Goldstein, D.A. HIV-associated intracranial aneurysmal vasculopathy in adults / D.A. Goldstein, J. Timpone, T.R. Cupps // *J Rheumatol.* – 2010. – 37(2). – P. 226-33.

161. Grysiewicz, R.A. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors / R.A. Grysiewicz, K. Thomas, D.K. Pandey // *Neurol Clin.* – 2008. – 26. – P. 871–895.

162. Hamilton, D.K. Subarachnoid hemorrhage and diffuse vasculopathy in an adult infected with HIV. Case report / D.K. Hamilton, N.F. Kassell, M.E. Jensen, A.S. Dumont // *J Neurosurg.* – 2007. – 106(3). – P. 478-80.

163. He, H. Hepatitis C virus infection and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis / H. He, R. Kang, Z. Zhao // *PLoS One.* – 2013. – 8(11). - e81305

164. High levels of von Willebrand factor and low levels of its cleaving protease, ADAMTS13, are associated with stroke in young HIVinfected patients / S. Allie, A. Stanley, A. Bryer [et al.] // *J. Stroke.* – 2015. – 10(8). – P. 1294-1296.

165. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection / J. Baker, W. Ayenew, H. Quick [et al.] // *J Infect Dis.* – 2010. – 201. –P. 285–92.

166. HIV infection and stroke: current perspectives and future directions / L.A. Benjamin, A. Bryer, H.C.A. Emsley [et al.] // *The Lancet Neurology.* -2012. – 11(10). – P. 878–890.

167. HIV, antiretroviral treatment, hypertension, and stroke in Malawian adults: A case-control study /L.A. Benjamin, E.L.Corbett, M.D. Connor [et al.] // *Neurology.* – 2016. – 86(4). – P. 324-33.

168. HIV/AIDS-related hyponatremia: an old but still serious problem / Z. Shu, Z. Tian, J. Chen[et al.]// *Ren Fail.* – 2018. – 40(1). – P. 68-74.

169. HIV/HCV coinfection and the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis / O. Osibogun, O. Ogunmoroti, E.D. Michos // *J Viral Hepat.* – 2017. -24(11). – P. 998-1004.

170. Hoffmann, C. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART induced immune recovery / C. Hoffmann //AIDS. – 2001. – 15 (16). –P. 2119-2117.

171. Hoffmann, M. Cerebrovascular disease in young, HIV-infected, black Africans in the KwaZulu Natal province of South Africa / M. Hoffmann, J.R. Berger, A. Nath, M. Rayens //J Neurovirol. – 2000. – 6. – P. 229–236.

172. Human immunodeficiency virus infection and stroke in young patients / A.I. Qureshi,R.S. Janssen, J.M. Karon [et al.]// Arch Neurol. –1997. - 54 (9). –P. 1150-1153.

173. Immunohistochemical localization of an HIV epitopeincerebral aneurysmal arteriopathy in pediatric acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) / K. Kure, Y.D. Park, T.S. Kim [et al.] // Pediatr Pathol. – 1989. - 9(6). – P. 655-667.

174. Incidence and clinical features of cerebrovascular disease among HIV-infected adults in the Southeastern United States / M.J.Vinikoor,S. Napravnik, M. Floris-Moore [et al.] // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2013. - 29 (07). –P. 1068-1074.

175. Incidence and significance of an elevated red blood cell distribution width among hospitalised HIV-infected adult patients / O. Dissanayake, R.C. Merriman, S. Alnajjar [et al.] // Int J STD AIDS. – 2019. – 30(9). – P. 915-918.

176. Infectious causes of stroke / JE. Fugate, JL. Lyons, KT. Thakur [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2014. – 14(9). – P. 869–80.

177. INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection / LH. Kuller, R.Tracy W.Belloso [et al.] // PLoS Med. – 2008. – 5(10). - e203.

178. Joshi, Sh.G. Pathophysiological Mechanisms of Headache in Patients With HIV / S.G. Joshi, T.A. Cho // Headache. – 2014. – Vol. – P. 946-950.

179. Katlama, C. Pyrimethamin eclindamycin vs. pyrimethaminesulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmicencephalitis in patients with AIDS / C. Katlama // Clinical Infections Diseases. – 1996. – 22, 2. – P. 268-275.

180. Kocaman, G. Recurrent ischemic stroke characteristics and assessment of sufficiency of secondary stroke prevention / G. Kocaman, H. Duru, A. Kocer, T. Asil // *Noro Psikiyatri Arsivi*. – 2015. – 52. – P. 139–144.

181. Kozyolkin, O. Prediction of the Lethal Outcome of Acute Recurrent Cerebral Ischemic Hemispheric Stroke / O. Kozyolkin, A. Kuznietsov, L. Novikova // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – 55(6). – P. 311.

182. Lefeuvre, D. Intracranial Arterial Dissection Related to HIV Infection. A Case Report with Histology / D. Lefeuvre, L. Liebenberg, A. Taylor // *Interv Neuroradiol*. – 2005. – 11(4). – P. 387-391.

183. Letendre, S.L. Central Nervous System Complications in HIV Disease: HIV-Associated Neurocognitive Disorder / S.L. Letendre // *Topics in Antiviral Medicine*. – 2011. – 4. – P. 137–142.

184. Letendre, S.L. Neurologic complications of HIV disease and their treatment / S.L. Letendre, R.J. Ellis, B.M. Ances, J.A. Mc-Cutchan // *TopHIVMed*. – 2010. – 18. – P. 45-55.

185. Lipid Profile of HIV-Positive Patients Attending University of Calabar Teaching Hospital, Calabar – Nigeria / T.S. Iffen, H. Efobi, CAO. Usoro [et al.] // *World J Med Sci* 2010; 5 (4): 89–93.

186. Mampouya-Arrouse, P. Inflammatory status hepatic enzymes and serum creatinine in HIV-, HIV+ and HIV-TB co-infected adult Central Africans / P. Mampouya-Arrouse, H.J. Parra, M. Diatewa // *Int J Gen Med*. – 2012. – 5. – P. 961-965.

187. Mauss, S. Cystatin C as a marker of renal function is affected by HIV replication leading to an underestimation of kidney function in HIV patients / S. Mauss // *Antivir. Ther*. – 2008. – 13. – P. 1091-1095.

188. Mechanisms of ischemic stroke in HIV-infected patients / G. Ortiz, S. Koch, J.G. Romano [et al.] // *Neurology*. – 2007. – 68 (16). – P. 1257-1261.

189. Meir-Shafir, K. Accelerated Aging in HIV Patients / K. Meir-Shafir, S. Pollack // *RMMJ*. – 2012. – Vol. 3, Is. 4. – e0025.

190. Miyakis, S. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M.D. Lockshin, T. Atsumi // *J Thromb Haemost.* – 2006. – 4. – P. 295–306.

191. Mochan, A. Stroke in black South African HIV-positive patients: a prospective analysis / A. Mochan, M. Modi, G. Modi // *Stroke.* – 2003. – 34 (1). – P. 10–15.

192. Nunes, M.L. Cerebral aneurysmal dilatation in an infant with perinatally acquired HIV infection and HSV encephalitis / M.L. Nunes, A.P. Pinho, A. Sfoggia // *Arq Neuropsiquiatr.* – 2001. – 59(1). – P. 116–118.

193. Ovbiagele, B. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection / B. Ovbiagele, A. Nath // *Neurology.* – 2011. – № 76 (5). – P. 444–450.

194. Platelet size as a determinant of platelet function / CB. Thompson, JA. Jakubowski, PG. Quinn [et al.] // *J Lab Clin Med.* – 1983. – 101 (2). – P. 205–213.

195. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study / C. Grunfeld, J.A. Delaney, C. Wanke [et al.] // *AIDS.* – 2009. – 23 (14). – P. 1841–1849.

196. Predictors of Ischemic and Hemorrhagic Strokes Among People Living With HIV / C.I. Hatleberg, L. Ryom, D. Kamara [et al.] // *The D:A:D International Prospective Multicohort Study – EclinicalMedicine.* – 2019. – 13. – P. 91–100.

197. PREVALEAT Group. Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study / P. Maggi, A. Lillo, F. Perilli [et al.] // *AIDS.* – 2004. – 18 (7). – P. 1023–1028.

198. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection / P.Y. Hsue, J.C. Lo, A. Franklin [et al.] // *Circulation.* – 2004. – 109 (13). – P. 1603–1608.

199. Psychostimulant Use and Fatal Stroke in Young Adults / S. Darke, J. Duflou, S. Kaye [et al.] // *J Forensic Sci.* – 2019. – 64. – P. 1421–1426.

200. Rasmussen, L.D. Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study / L.D. Rasmussen, F.N. Engsig, H. Christensen // *AIDS.* – 2011. – 25. – P. 1637–1646.

201. Red blood cell distribution width as an easily measurable biomarker of persistent inflammation and T cell dysregulation in antiretrovirally treated HIV-infected adults / Z. Zhang, G.M. Chew, C.M. Shikuma [et al.] // *HIV Clin Trials*. – 2018. - 19(5). – P. 172-176.

202. Reduced kidney function and preclinical atherosclerosis in HIV-infected individuals: the study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM) / V. Jotwani, R. Scherzer, A. Choi [et al.] // *Am J Nephrol*. – 2011. – 33(5). – P. 453-460.

203. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy / A.C.Ross,N. Rizk,M.A. O’Riordan[et al.]// *Clin Infect Dis*. – 2009. - 49(7). – P. 1119-1127.

204. 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 / S.W. Worm, C. Sabin, R. Weber [et al.] // *J Infect Dis*. – 2010. - 201 (3). –P. 318-330.

205. Risk of spontaneous intracranial hemorrhage in HIV-infected individuals: a population-based cohort study / M. Durand,O. Sheehy, J.G.Baril [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2013. - 22 (7). –P. 34-41.

206. Rodeghiero, F. Is ITP a thrombophilic disorder? / F. Rodeghiero // *Am. J. He-matol*. – 2016. – 91(1). – P. 39-45.

207. Smoking and risk of ischemic stroke in young men / J. Markidan, J.W. Cole, C.A. Cronin [et al.]// *Stroke*. – 2018. – 49. – P. 1276–1278.

208. Soluble CD163, a novel marker of activated macrophages, is elevated and associated with noncalcified coronary plaque in HIV-infected patients / T.H. Burdo, J. Lo, S. Abbara [et al.] // *J Infect Dis*. – 2011. –204(8). – P. 1227-36.

209. Strazza, M. Breaking down the barrier: the effects of HIV-1 on the blood-brain barrier / M.Strazza,V. Pirrone,B. Wigdahl, M.R. Nonnemacher // *Brain Res*. - 2011. –Vol. 1399. – P. 96-115.

210. Stroke in HIV-infected individuals with and without HCV coinfection in Spain in the combination antiretroviral therapy era / A. Alvaro-Meca, J. Berenguer, A. Díaz [et al.] // PLoS One. – 2017. – 12(6). - e0179493.

211. Stroke in patients with human immunodeficiency virus infection / B. Tipping, L. de Villiers, H. Wainwright [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2007. - 78 (12). –P. 1320-1324.

212. Swiss HIV Cohort Study. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study / B. Hasse, B. Ledergerber, H. Furrer [et al.] // Clin Infect Dis. – 2011. - 53 (11). –P. 1130-1139.

213. T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women / R.C. Kaplan, E. Sinclair, A.L. Landay [et al.] // J Infect Dis. – 2011. - 203 (4). –P. 452-463.

214. Taylor, A. Arterial dissection and subarachnoid haemorrhage in human immunodeficiency virus-infected patients. A report of three cases / A. Taylor, D. Lefevre, A. Levy, S. Candy // Interv Neuroradiol. – 2004. –10(2). – P. 137-143.

215. The effects of HIV infection on endothelial function / D. Chi, J. Henry, J. Kelley // Endothelium. – 2000. – 7(4). – P. 223-42.

216. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis / B. Pan, X. Jin, L. Jun [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2019. - 98(12). - e14872.

217. Tipping, B. Stroke caused by human immunodeficiency virus-associated intracranial large-vessel aneurysmal vasculopathy / B. Tipping, L. de Villiers, S. Candy, H. Wainwright // Arch Neurol. – 2006. - 63(11). – P. 1640-1642.

218. Tseng, C.H. Increased risk of intracerebral hemorrhage among patients with hepatitis C virus infection / C.H. Tseng, C.H. Muo, C.Y. Hsu // Medicine. -2015. – 94.

219. Two phases of HIV RNA decay in CSF during initial days of multidrug therapy / D.W. Haas, B.W. Johnson, P. Spearman [et al.] // Neurology. – 2003. – 61 – P. 1391-1396.

220. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders / A. Antinori, G. Arendt, J.T. Becker [et al.] // Neurology. – 2007. – 69. – P. 1789-1799.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Список по правильно и неправильно предсказанным наблюдениям исследуемой группы больных

№	Наблюденные исходы	Предсказанные вероятности	Предсказанные исходы	Временная переменная		
				Ост.	Z-остаток	Стьюд.ост
1	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
2	1**	0,738	0	0,262	0,596	0,814
3	1**	0,420	0	0,580	1,175	1,759
4	1	0,816	1	0,184	0,476	0,653
5	1**	0,485	0	0,515	1,030	1,282
6	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
7	1	0,923	1	0,077	0,290	0,408
8	1	0,816	1	0,184	0,476	0,653
9	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
10	1**	0,511	0	0,489	0,979	1,194
11	0	0,511	0	-0,511	-1,022	-1,232
12	1	0,923	1	0,077	0,290	0,408
13	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
14	1**	0,511	0	0,489	0,979	1,194
15	1**	0,738	0	0,262	0,596	0,814
16	0	0,511	0	-0,511	-1,022	-1,232
17	0	0,259	0	-0,259	-0,591	-0,797
18	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
19	1	0,923	1	0,077	0,290	0,408
20	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
21	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
22	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
23	1**	0,259	0	0,741	1,691	1,692
24	0	0,738	0	-0,738	-1,678	-1,708
25	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
26	1	0,923	1	0,077	0,290	0,408
27	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
28	0	0,485	0	-0,485	-0,971	-1,229
29	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
30	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
31	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
32	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237

33	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
34	1	0,923	1	0,077	0,290	0,408
35	0	0,259	0	-0,259	-0,591	-0,797
36	0	0,060	0	-0,060	-0,252	-0,372
37	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
38	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
39	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
40	0	0,259	0	-0,259	-0,591	-0,797
41	0	0,259	0	-0,259	-0,591	-0,797
42	1	0,816	1	0,184	0,476	0,653
43	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
44	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
45	0	0,259	0	-0,259	-0,591	-0,797
46	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
47	1**	0,511	0	0,489	0,979	1,194
48	0**	0,816	1	-0,816	-2,103	-1,880
49	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
50	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
51	1	0,816	1	0,184	0,476	0,653
52	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
53	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
54	1**	0,511	0	0,489	0,979	1,194
55	0	0,021	0	-0,021	-0,146	-0,209
56	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
57	1**	0,511	0	0,489	0,979	1,194
58	1	0,816	1	0,184	0,476	0,653
59	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
60	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
61	1	0,923	1	0,077	0,290	0,408
62	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
63	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
64	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
65	1**	0,511	0	0,489	0,979	1,194
66	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
67	1**	0,259	0	0,741	1,691	1,692
68	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
69	0	0,445	0	-0,445	-0,896	-1,463
70	0	0,259	0	-0,259	-0,591	-0,797
71	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
72	1	0,816	1	0,184	0,476	0,653
73	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
74	1	0,816	1	0,184	0,476	0,653
75	0	0,485	0	-0,485	-0,971	-1,229

76	0	0,259	0	-0,259	-0,591	-0,797
77	0	0,511	0	-0,511	-1,022	-1,232
78	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
79	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
80	1	0,816	1	0,184	0,476	0,653
81	1**	0,738	0	0,262	0,596	0,814
82	0	0,738	0	-0,738	-1,678	-1,708
83	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
84	0	0,054	0	-0,054	-0,239	-0,353
85	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
86	1**	0,511	0	0,489	0,979	1,194
87	0**	0,816	1	-0,816	-2,103	-1,880
88	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
89	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
90	0**	0,930	1	-0,930	-3,634	-2,329
91	1	0,923	1	0,077	0,290	0,408
92	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
93	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
94	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
95	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
96	0**	0,923	1	-0,923	-3,453	-2,299
97	1	0,816	1	0,184	0,476	0,653
98	1	0,923	1	0,077	0,290	0,408
99	1	0,923	1	0,077	0,290	0,408
100	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
101	1	0,816	1	0,184	0,476	0,653
102	0**	0,930	1	-0,930	-3,634	-2,329
103	1	0,816	1	0,184	0,476	0,653
104	1**	0,511	0	0,489	0,979	1,194
105	1	0,973	1	0,027	0,168	0,237
106	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
107	0	0,259	0	-0,259	-0,591	-0,797
108	0**	0,930	1	-0,930	-3,634	-2,329
109	1	0,816	1	0,184	0,476	0,653
110	1	0,816	1	0,184	0,476	0,653
111	1	0,930	1	0,070	0,275	0,386
112	0	0,511	0	-0,511	-1,022	-1,232

Примечание: ** – неверно предсказанные

Список по правильно и неправильно предсказанным наблюдениям исследуемой группы больных

№	Наблюденные исходы	Предсказанные вероятности	Предсказанные исходы	Временная переменная		
				Остаток	Z-остаток	Стюд. остаток
1	1	0,977	1	0,023	0,155	0,220
2	1**	0,491	0	0,509	1,019	1,248
3	1**	0,550	0	0,450	0,905	1,542
4	1	0,962	1	0,038	0,197	0,282
5	1**	0,212	0	0,788	1,929	1,838
6	1	0,882	1	0,118	0,366	0,521
7	1	0,962	1	0,038	0,197	0,282
8	1	0,962	1	0,038	0,197	0,282
9	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
10	1**	0,558	0	0,442	0,890	1,140
11	0	0,558	0	-0,558	-1,123	-1,348
12	1	0,899	1	0,101	0,336	0,475
13	1	0,966	1	0,034	0,187	0,264
14	1	0,803	1	0,197	0,496	0,673
15	1**	0,491	0	0,509	1,019	1,248
16	0	0,491	0	-0,491	-0,982	-1,216
17	0	0,260	0	-0,260	-0,593	-0,809
18	1	0,971	1	0,029	0,172	0,244
19	1	0,921	1	0,079	0,294	0,415
20	1	0,977	1	0,023	0,155	0,220
21	1	0,969	1	0,031	0,177	0,251
22	1	0,977	1	0,023	0,155	0,220
23	1**	0,260	0	0,740	1,686	1,709
24	0	0,491	0	-0,491	-0,982	-1,216
25	1	0,971	1	0,029	0,172	0,244
26	1	0,962	1	0,038	0,197	0,282
27	1	0,977	1	0,023	0,155	0,220
28	0	0,260	0	-0,260	-0,593	-0,809
29	1	0,963	1	0,037	0,197	0,278
30	1	0,969	1	0,031	0,177	0,251
31	1	0,977	1	0,023	0,155	0,220
32	1	0,977	1	0,023	0,155	0,220
33	1	0,966	1	0,034	0,187	0,264
34	1	0,921	1	0,079	0,294	0,415
35	0	0,212	0	-0,212	-0,518	-0,720
36	0	0,053	0	-0,053	-0,238	-0,353
37	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122

38	1	0,963	1	0,037	0,197	0,278
39	1	0,969	1	0,031	0,177	0,251
40	0	0,260	0	-0,260	-0,593	-0,809
41	0	0,260	0	-0,260	-0,593	-0,809
42	1**	0,653	0	0,347	0,729	1,009
43	1	0,963	1	0,037	0,197	0,278
44	1	0,969	1	0,031	0,177	0,251
45	0	0,212	0	-0,212	-0,518	-0,720
46	1	1,000	1	0,000	0,000	0,000
47	1**	0,558	0	0,442	0,890	1,140
48	0	0,653	0	-0,653	-1,371	-1,590
49	1	0,971	1	0,029	0,172	0,244
50	1	0,963	1	0,037	0,197	0,278
51	1	0,899	1	0,101	0,336	0,475
52	1	1,000	1	0,000	0,000	0,000
53	1	0,871	1	0,129	0,385	0,547
54	1**	0,694	0	0,306	0,664	0,952
55	0	0,062	0	-0,062	-0,258	-0,385
56	1	0,871	1	0,129	0,385	0,547
57	1**	0,716	0	0,284	0,630	0,895
58	1	0,904	1	0,096	0,326	0,461
59	1	0,963	1	0,037	0,197	0,278
60	1	0,971	1	0,029	0,172	0,244
61	1	0,878	1	0,122	0,373	0,523
62	1	0,969	1	0,031	0,177	0,251
63	1	0,963	1	0,037	0,197	0,278
64	1	0,963	1	0,037	0,197	0,278
65	1**	0,201	0	0,799	1,993	1,936
66	1	0,971	1	0,029	0,172	0,244
67	1**	0,260	0	0,740	1,686	1,709
68	1	0,963	1	0,037	0,197	0,278
69	0	0,283	0	-0,283	-0,629	-1,073
70	0	0,438	0	-0,438	-0,882	-1,192
71	1	0,892	1	0,108	0,347	0,500
72	1	0,899	1	0,101	0,336	0,475
73	1	0,963	1	0,037	0,197	0,278
74	1	0,899	1	0,101	0,336	0,475
75	0	0,438	0	-0,438	-0,882	-1,192
76	0	0,222	0	-0,222	-0,535	-0,753
77	0	0,491	0	-0,491	-0,982	-1,216
78	1	0,971	1	0,029	0,172	0,244
79	1	0,963	1	0,037	0,197	0,278
80	1	0,878	1	0,122	0,373	0,523

81	1**	0,558	0	0,442	0,890	1,140
82	0	0,439	0	-0,439	-0,885	-1,149
83	1	0,963	1	0,037	0,197	0,278
84	0	0,051	0	-0,051	-0,232	-0,344
85	1	0,971	1	0,029	0,172	0,244
86	1	1,000	1	0,000	0,000	0,000
87	0	0,653	0	-0,653	-1,371	-1,590
88	1	0,963	1	0,037	0,197	0,278
89	1	0,963	1	0,037	0,197	0,278
90	0**	0,963	1	-0,963	-5,082	-2,586
91	1	0,878	1	0,122	0,373	0,523
92	1	0,871	1	0,129	0,385	0,547
93	1	0,969	1	0,031	0,177	0,251
94	1	0,963	1	0,037	0,197	0,278
95	1	0,987	1	0,013	0,116	0,164
96	0**	0,921	1	-0,921	-3,405	-2,300
97	1	0,904	1	0,096	0,326	0,461
98	1	0,878	1	0,122	0,373	0,523
99	1	0,904	1	0,096	0,326	0,461
100	1	0,963	1	0,037	0,197	0,278
101	1	0,954	1	0,046	0,219	0,312
102	0**	0,963	1	-0,963	-5,082	-2,586
103	1	0,878	1	0,122	0,373	0,523
104	1**	0,439	0	0,561	1,130	1,370
105	1	0,977	1	0,023	0,155	0,220
106	1	1,000	1	0,000	0,000	.
107	0	0,387	0	-0,387	-0,795	-1,105
108	0**	0,971	1	-0,971	-5,816	-2,692
109	1	0,904	1	0,096	0,326	0,461
110	1	0,878	1	0,122	0,373	0,523
111	1	0,987	1	0,013	0,116	0,164
112	0	0,170	0	-0,170	-0,452	-0,653
113	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
114	1	0,968	1	0,032	0,181	0,257
115	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
116	1	0,992	1	0,008	0,091	0,129
117	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
118	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
119	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
120	1	0,968	1	0,032	0,181	0,257
121	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
122	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
123	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122

124	1	0,992	1	0,008	0,091	0,129
125	1	1,000	1	0,000	0,000	0,000
126	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
127	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
128	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
129	1	0,974	1	0,026	0,164	0,232
130	1	1,000	1	0,000	0,000	0,000
131	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
132	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
133	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
134	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
135	1	1,000	1	0,000	0,000	0,000
136	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
137	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
138	1	1,000	1	0,000	0,000	0,000
139	1	0,992	1	0,008	0,091	0,129
140	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
141	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
142	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
143	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
144	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
145	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
146	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
147	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
148	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
149	1	0,974	1	0,026	0,164	0,232
150	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
151	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
152	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
153	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
154	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
155	1	1,000	1	0,000	0,000	0,000
156	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
157	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
158	1	0,968	1	0,032	0,181	0,257
159	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
160	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
161	1	0,992	1	0,008	0,091	0,129
162	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
163	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
164	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
165	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
166	1	0,974	1	0,026	0,164	0,232

167	1	0,968	1	0,032	0,181	0,257
168	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
169	1	0,974	1	0,026	0,164	0,232
170	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
171	1	0,974	1	0,026	0,164	0,232
172	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
173	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
174	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
175	1	0,992	1	0,008	0,091	0,129
176	1	0,974	1	0,026	0,164	0,232
177	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
178	1	0,968	1	0,032	0,181	0,257
179	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
180	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
181	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
182	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
183	1	1,000	1	0,000	0,000	0,000
184	1	0,993	1	0,007	0,086	0,122
185	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
186	1	1,000	1	0,000	0,000	0,000
187	1	0,971	1	0,029	0,172	0,244
188	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
189	1	1,000	1	0,000	0,000	0,000
190	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
191	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
192	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
193	1	0,992	1	0,008	0,091	0,129
194	1	0,974	1	0,026	0,164	0,232
195	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
196	1	0,991	1	0,009	0,096	0,135
197	1	0,803	1	0,197	0,496	0,673
198	0**	0,803	1	-0,803	-2,017	-1,829
199	1	0,803	1	0,197	0,496	0,673
200	1	0,803	1	0,197	0,496	0,673
201	0**	0,803	1	-0,803	-2,017	-1,829
202	1	0,803	1	0,197	0,496	0,673
203	0**	0,803	1	-0,803	-2,017	-1,829
204	1	0,803	1	0,197	0,496	0,673
205	1	0,803	1	0,197	0,496	0,673
206	1	0,803	1	0,197	0,496	0,673
207	1**	0,768	0	0,232	0,550	0,748
208	1**	0,768	0	0,232	0,550	0,748
209	1**	0,786	0	0,214	0,522	0,705

210	0	0,786	0	-0,786	-1,915	-1,781
211	0	0,786	0	-0,786	-1,915	-1,781
212	1**	0,768	0	0,232	0,550	0,748
213	1	0,803	1	0,197	0,496	0,673
214	0**	0,803	1	-0,803	-2,017	-1,829
215	1	0,803	1	0,197	0,496	0,673
216	1**	0,768	0	0,232	0,550	0,748
217	1**	0,480	0	0,520	1,042	1,295
218	1**	0,768	0	0,232	0,550	0,748
219	1	0,803	1	0,197	0,496	0,673
220	0**	0,803	1	-0,803	-2,017	-1,829
221	1	0,803	1	0,197	0,496	0,673
222	0	0,531	0	-0,531	-1,065	-1,293
223	1**	0,768	0	0,232	0,550	0,748
224	1	0,803	1	0,197	0,496	0,673
225	1	1,000	1	0,000	0,000	0,000
226	1	0,803	1	0,197	0,496	0,673
227	1**	0,768	0	0,232	0,550	0,748
228	1**	0,531	0	0,469	0,939	1,181
229	0	0,480	0	-0,480	-0,960	-1,221
230	1	0,803	1	0,197	0,496	0,673

Примечание: ** – неверно предсказанные

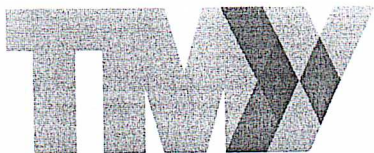
Список пациентов

№ п/п	Фамилия	№ и/б	№ п/п	Фамилия	№ и/б
1	А-на Н.А.	0201068801	44	З-ва С.А.	16062
2	А-ва Т.С.	8238	45	З-ва Т.С.	0201110007
3	А-ва Т.В.	0201145400	46	З-на С.К.	1001000610
4	А-ва Н.Л.	0201055107	47	З-ов Р.А.	12103
5	А-ов С.Р.	0201077035	48	З-ов О.Я.	4973
6	А-ва С.М.	2519	49	З-ва Т.В.	20975
7	Б-ев Р.Н.	26074	50	И-ов С.В.	0201205946
8	Б-ев В.В.	16519	51	И-ва М.М.	17114
9	Б-ов В.И.	0201041598	52	И-ев В.Е.	6995
10	Б-ев М.А.	20198	53	К-ва С.В.	1001001027
11	Б-ва Р.Р.	0201138966	54	К-ев М.Н.	0201167038
12	Б-на В.С.	17597	55	К-э Е.Г.	17914
13	Б-ов Л.П.	11694	56	К-ов А.А.	0201123961
14	Б-ва О.В.	15660	57	К-ов Н.Д.	3623
15	Б-ва И.Ю.	8150	58	К-ва Н.М.	23359
16	Б-ва Т.И.	11392	59	К-ба Н.Н.	0201121160
17	Б-ов Э.Н.	1001056575	60	К-ко Б.М.	384
18	Б-ва К.А.	1782	61	К-ин И.М.	6141
19	Б-ов Д.А.	0201186353	62	К-на С.А.	3552
20	Б-ов Н.Д.	4201	63	К-ов А.И.	2693
21	Б-як И.Е.	15613	64	К-ов В.Г.	9006
22	Б-ин А.В.	22529	65	К-ва А.А.	1001040336
23	В-ин Н.К.	4146	66	Л-ин А.Ю.	7135
24	В-ев Н.А.	3453	67	Л-ва А.В.	24053
25	В-ер В.И.	2436	68	Л-ик С.А.	12657
26	В-ов В.В.	1001012323	69	Л-ов С.Н.	3166
27	В-ко В.А.	1001059881	70	М-ин А.Н.	17677
28	В-ев В.С.	6754	71	М-ин Э.В.	19225
29	В-ов В.Л.	25809	72	М-ов Ю.Н.	9719
30	В-ин И.Н.	1001049693	73	М-ев Д.А.	0201098133
31	Г-ий А.В.	26038	74	М-ик Е.В.	0201217358
32	Г-на О.Б.	8806	75	М-ов Д.Г.	26114
33	Г-ин С.Ф.	23896	76	М-ер И.А.	0201166483
34	Г-ев В.Х.	3311	77	М-ов А.Е.	0201009669
35	Г-ов В.А.	0201059769	78	Н-ов П.М.	0201102316
36	Г-ко В.В.	9672	79	Н-ов Б.К.	0201057439
37	Г-ко М.М.	0201219472	80	О-ва С.Н.	0201053258
38	Г-ин Е.В.	2577	81	П-ев Ю.А.	0201223620

39	Д-ин А.Н.	18047	82	П-ий В.В.	0201244675
40	Д-да В.М.	4489	83	П-ва С.А.	17020
41	Д-ва О.П.	0201109309	84	П-ва Ф.А.	495
42	Д-ев В.В.	11978	85	П-ов С.А.	1001025244
43	Ж-ев О.Н.	0201008900	86	П-ов В.Ф.	0201104233
87	П-ок И.В.	449782	136	Б-ов В. Г.	0201036744
88	П-ин Д.А.	0201052423	137	Б-ов В. С.	0201137798
89	П-ок Е.В.	0201024372	138	Б-ов Д. Е.	0201175755
90	П-ов Д.А.	12686	139	Б-ов Л. Н.	0201248381
91	Р-на Н.А.	21622	140	Б-ов М.	0201035245
92	Р-ук М.Ю.	11292	141	Б-ов Р.М.	0201082031
93	Р-ев С.А.	1001047170	142	В-ва С. В.	0201225754
94	С-ов С.В.	1001053763	143	В-ев В. Е.	0201058894
95	С-ов П.С.	0201087922	144	В-ис К. В.	0201028343
96	С-га С.В.	14711	145	В-ов С. В.	0201154847
97	С-ин В.В.	1001017219	146	Г-ба С. С.	0201108136
98	С-ин Е.А.	0201087429	147	Г-ва Г. Т.	0201245253
99	С-ов В.А.	15772	148	Г-ко А. П.	00201088264
100	С-ов В.В.	5610	149	Г-ко Г. П.	0201112259
101	Т-ва З.Г.	0201187870	150	Г-ов Р. М.	0201032083
102	Т-ва О.С.	18009	151	Г-ян С. В.	0201207400
103	Т-ов В.С.	0201004649	152	Д-ин Д. В.	0201141461
104	Т-ев Р.З.	0201080319	153	Д-их Н. С.	0201192058
105	Т-ин И.В.	25832	154	Д-ов А. В.	0201150518
106	Т-ов И.В.	15976	155	Д-ов А. П.	0201225183
107	Т-ко Г.Т.	1001002305	156	З-ва Н. Н.	0201020740
108	Т-ко Л.А.	1001071177	157	З-ов Е. А.	0201111516
109	Т-ов И.С.	0201205344	158	К-ев С. П.	0201051430
110	Т-ов С.В.	0201026928	159	К-ин А. В.	0201130540
111	Т-ва Н.Н.	20611	160	К-ко А. М.	0201055900
112	Ф-ий С.Б.	0201018074	161	К-ко Т. А.	0201045448
113	Ф-ов В.С.	18205	162	К-на С. Г.	0201121501
114	Х-ва К.С.	0201084283	163	К-ов А. Л.	0201035596
115	Ш-ов А.М.	4039	164	К-ов А. Ш.	0201139395
116	Ш-ов С.А.	17476	165	К-ов В. А	0201005104
117	Э-ов Р.Р.	25108	166	К-ов В. И.	0201055533
118	Ю-ов Г.В.	0201110042	167	К-ов Л. Т.	0201247778
119	Ю-ов С.Г.	0201015744	168	К-ов О. С.	0201030186
120	Я-ов В.А.	0201151311	169	К-ов Т. В.	0201054540
121	Я-ов А.М.	2681	170	К-та Э. Ф.	0201112178
122	Я-на Н.С.	17105	171	Л-ва Т. В.	25137
123	Я-ых З.Г.	0201046665	172	Л-ев Ю. А.	0201027510
124	А-ва М.	0201000877	173	Л-ер Н. Н.	0201001442

125	А-ва О.В.	0201003544	174	Л-ин А. А.	0201033707
126	А-на В.С.	0201009398	175	Л-ов Р. М.	0201053457
127	А-на Н.О.	0201037740	176	М-ай Г. Ю.	0201062250
128	А-ов В.В.	0201001258	177	М-ва Н. И.	3148
129	Б-ва А.	0201001617	178	М-ин М. В.	0201095305
130	Б-ва Г.Р.	0201005336	179	М-ов А. А.	0201034974
131	Б-ва Р.И.	0201011178	180	М-ов А. С.	0201244974
132	Б-ев Е. Н.	0201157535	181	М-ов М. С.	0201000952
133	Б-ко В. Н.	0201143874	182	Н-на Н. А.	0201031260
134	Б-ко С. О.	0201015577	183	Н-ов Р.	0201143358
135	Б-ов А.В.	0201088361	184	О-ва С. Н.	0201053258
185	О-ин Б. О.	0201128863	234	Ш-ин В. Т.	0201189104
186	О-на Г. А.	0201049818	235	Ш-ов А. Е.	0201001747
187	О-на И. Н.	0201154023	236	Ш-ов С. В.	0201020361
188	О-на Л. Н.	0201012032	237	Ш-ра Л. Х.	0201175083
189	О-ых С. А.	0201004794	238	Я-ва А. В.	0201102459
190	П-ва Г. В.	0201111126	239	Я-ва Е.В.	0201031434
191	П-ин А. Г.	0201001576	240	Я-ов А. А.	22384
192	П-ин Ю. Ю.	0201023131	241	Я-ов В. С.	14505
193	П-льс Н. Я.	0201024987			
194	П-на Т. А.	16609			
195	П-ов В. В.	13758			
196	П-ов Е. И.	0201248373			
197	П-ов П. П.	0201192297			
198	П-юк Л. П.	9017			
199	Р-ва В. И.	0201144094			
200	Р-ерт О. И.	0201007045			
201	Р-но В. А.	0201242335			
202	Р-ов А. А.	0201128818			
203	Р-ов Н. А.	0201133079			
204	С-ан М. Ф.	0201108555			
205	С-ва Н. Р.	0201069556			
206	С-ев А. А.	0201112930			
207	С-ин П. В.	0201211313			
208	С-нов Г. Х.	0201180001			
209	С-ов А. А.	0201155612			
210	С-ов В. А.	0201131879			
211	С-ов И. И.	0201003973			
212	С-ов Н. Ю.	0201016629			
213	Т-ва Л. А.	0201009541			
214	Т-ва Т. Г.	0201019459			
215	Т-ев Д. В.	0201215289			
216	Т-ин Л. Б.	0201027854			

217	Т-их В. В.	0201185889			
218	Т-та А. К.	0201028242			
219	У-ва Е. А.	0201029319			
220	У-ва И. В.	22656			
221	У-ов А. Г.	0201248342			
222	Ф-ов Ф. З.	0201107044			
223	Х-ва М. Н.	0201206069			
224	Х-ва Р. А.	0201249530			
225	Х-ин М. М.	0201215627			
226	Х-ов А. Р.	0201114757			
227	Х-ук В. В.	0201031272			
228	Ч-ва Л. В.	0201008054			
229	Ч-ов Е. Н.	0201056603			
230	Ч-ок Е. А.	0201086950			
231	Ш-ан В. А.	0201039148			
232	Ш-ев В. А.	0201028328			
233	Ш-ер Е. В.	0201077215			



ТЮМЕНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тюменский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)
625023, г. Тюмень, Одесская ул. д. 54,
тел. (3452) 20-21-97, факс (3452) 20-62-00
E-mail: tgmu@tyumsmu.ru
ОКПО 01963551, ОГРН 1027200835859
ИНН/КПП 7203001010/720301001

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебно-методической
работе ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ
Минздрава России, доктор
медицинских наук, профессор

Татьяна Николаевна Василькова



2023 г.

№ _____
на № _____ от _____ г.

АКТ

о внедрении результатов научно-исследовательской работы

Мы, нижеподписавшиеся: *заведующий кафедрой детских болезней и поликлинической педиатрии Тюменский ГМУ, д.м.н., профессор Е.Б. Храмова, д.м.н., профессор Е.В. Левитина, д.м.н., профессор кафедры И.А. Лебедев:*

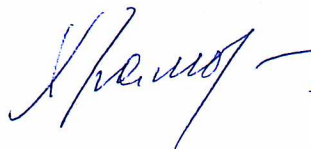
- 1. Учреждение, где проходит внедрение:** ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.
- 2. Наименование положения:** знание патогенетических особенностей острых нарушений мозгового кровообращения у больных с ВИЧ-инфекцией, а также характера течения и исходов инсульта даст возможность повысить эффективность его профилактики и лечения у данной категории пациентов.
- 3. Автор внедрения:** *Тарасов Дмитрий Олегович.*
- 4. Данное исследование было разработано в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме:** *«Особенности течения, патогенеза и исходов инсультов у лиц с ВИЧ-инфекцией».*
- 5. Форма внедрения:** алгоритмы ведения больных, основные результаты исследования. Результаты исследования и разработанные алгоритмы введены в программу дисциплины «Неврология, медицинская генетика» для специальности 31.05.02. Педиатрия (уровень специалитета), модуль 2, тема 1 «Сосудистые заболевания нервной системы. ТИА. Ишемический инсульт».
- 6. Ответственный за внедрение:** *д.м.н., профессор кафедры Лебедев И.А.*
- 7. Эффективность и целесообразность внедрения:** внедрённые в учебный процесс результаты исследования и алгоритмы ведения больных с острыми

нарушениями мозгового кровообращения у ВИЧ-позитивных больных дадут возможность обучающимся получить знания о специфических патогенетических механизмах развития и факторах риска инсульта, его типа течения и исходов. Это позволит повысить результативность предупреждения и терапии цереброваскулярной патологии у данной категории пациентов.

8. **Исполнитель:** *Тарасов Дмитрий Олегович*

9. **Срок исполнения:** *2021-2023 гг.*

*Заведующий кафедрой детских болезней
и поликлинической педиатрии,
доктор медицинских наук, профессор*

 *Е.Б. Храмова*

*доктор медицинских наук, профессор кафедры
детских болезней и поликлинической педиатрии,
профессор*

 *Е.В. Левитина*

*доктор медицинских наук, профессор
кафедры детских болезней и
поликлинической педиатрии*

 *И.А. Лебедев*



ДЕПАРТАМЕНТ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ
«ОБЛАСТНАЯ БОЛЬНИЦА № 23»
(Г. ЯЛУТОРОВСК)

ул. Чкалова, д.25, г. Ялуторовск,
Тюменская область, 627014
тел. 8(345-35)3-71-70, факс 8(345-35) 3-16-71
E-mail : yaltazrb@mail.ru
ОГРН 1027201462485 ОКПО 91511
ИНН/КПП 7228000177/720701001
« 14 » 04 2023 г. № 1298

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач ГБУЗ ТО
«Областная больница №23»
(г. Ялуторовск)
Оконечникова Н.С.

« 07 » апреля 2023 г.
М.П. (круглая гербовая)



АКТ

внедрения в практику ГБУЗ ТО «Областная больница №23» (г. Ялуторовск) результатов диссертационной работы Тарасова Дмитрия Олеговича по теме: «ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ИНСУЛЬТОВ У ЛИЦ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: заведующего неврологическим отделением Д.Н. Плотникова и заместителя главного врача по медицинской части А.Э. Ахпателова составили настоящий акт:

- 1. Учреждение, где проходит внедрение:** ГБУЗ ТО «Областная больница №23».
- 2. Наименование предложений:** рекомендации по комплексной оценке состояния больных с инсультом на фоне ВИЧ-инфекции с определением прогноза и индивидуальных аспектов тактики лечения и учетом патогенетических особенностей острых нарушений мозгового кровообращения у данной категории больных.
- 3. Автор внедрения:** Тарасов Дмитрий Олегович.
- 4. Данные методики были разработаны в ходе выполнения научно-квалификационной работы по теме диссертационного исследования «Особенности течения, патогенеза и исходов инсультов у лиц с ВИЧ-инфекцией».**
- 5. Форма внедрения:** рекомендации внедрены в практику работы неврологической службы ГБУЗ ТО Областная больница №23» с 2023 г.
- 6. Эффективность внедрения:** применение предложенных рекомендаций позволит повысить качество оказания медицинской помощи ВИЧ-позитивным пациентам с инсультом.

Члены комиссии:
Заведующий ПСО
ГБУЗ ТО «ОБ №23»

Д.Н. Плотников

Заместитель главного врача
по медицинской части
ГБУЗ ТО «ОБ №23»

А.Э. Ахпателов

Автор

Д.О. Тарасов

Департамент здравоохранения
Тюменской области
Государственное бюджетное
учреждение здравоохранения
Тюменской области
«Областная клиническая
больница № 1»
(ГБУЗ ТО «ОКБ № 1»)
ул. Котовского, д. 55, Тюмень, 625023
тел/факс (код 8-3452) 20-13-07,
тел. 28-74-00
ОКПО 01948379, ОГРН 1027200774600,
ИНН/КПП 7203000249/720301001
E-mail: okb@tokb.ru www.tokb.ru

УТВЕРЖДАЮ

И.о. главного врача ГБУЗ ТО ОКБ №1,

Е.А. Лагутова

Е.А. Лагутова

2023 г.



М.П. (круглая гербовая)

« 17 » 04 2023г. № 1124

АКТ

внедрения в практику ГБУЗ ТО Областная клиническая больница №1 результатов диссертационной работы Тарасова Дмитрия Олеговича по теме «ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ИНСУЛЬТОВ У ЛИЦ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: заведующего неврологическим отделением №1 Р.А. Раемгулова, заместителя главного врача по медицинской части хирургического стационара И.А. Бродера составили настоящий акт:

- 1. Учреждение, где проходит внедрение:** ГБУЗ ТО Областная клиническая больница №1.
- 2. Наименование предложений:** рекомендации по комплексной оценке состояния больных с инсультом на фоне ВИЧ-инфекции с определением прогноза и индивидуальных аспектов тактики лечения и учетом патогенетических особенностей острых нарушений мозгового кровообращения у данной категории больных.
- 3. Автор внедрения:** Тарасов Дмитрий Олегович.
- 4. Данные методики были разработаны в ходе выполнения научно-квалификационной работы по теме диссертационного исследования «Особенности течения, патогенеза и исходов инсультов у лиц с ВИЧ-инфекцией».**
- 5. Форма внедрения:** рекомендации внедрены в практику работы неврологической терапевтической служб ГБУЗ ТО ОКБ №1 с 2023 г.
- 6. Эффективность внедрения:** применение предложенных рекомендаций позволит повысить качество оказания медицинской помощи ВИЧ-позитивным пациентам с инсультом.

Члены комиссии:

Заведующий неврологическим отделением №1
ГБУЗ ТО ОКБ №1

Р.А. Раемгулов

Р.А. Раемгулов

Заместитель главного врача по медицинской
части хирургического стационара, к.м.н. ГБУЗ
ТО ОКБ №1

И.А. Бродер

И.А. Бродер

Автор

Д.О. Тарасов

Д.О. Тарасов



ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Государственное бюджетное
учреждение здравоохранения

Тюменской области

«Областная клиническая больница №2»

(ГБУЗ ТО «ОКБ №2»)

ул. Мельникайте, д. 75, Тюмень, 625039

Тел./факс (3452) 56-08-00 / 20-75-58,

e-mail: okb2@med-to.ru; okb2@okb2-tmn.ru

ИНН /КПП 7203116211 / 720301001 ОГРН 1027200784500

05.04.2023 № 01141 /2023

На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

И. О. Главного врача ГБУЗ ТО ОКБ №2,
Цивенков И.В.

2023 г.



АКТ

внедрения в практику ГБУЗ ТО Областная клиническая больница №2 результатов диссертационной работы Тарасова Дмитрия Олеговича по теме «ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ИНСУЛЬТОВ У ЛИЦ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: руководителя неврологической службы регионального сосудистого центра, к.м.н., доцента М.Н. Журавлёва, руководителя регионального сосудистого центра, к.м.н., Т.С. Пурсанова составили настоящий акт:

- 1. Учреждение, где проходит внедрение:** ГБУЗ ТО Областная клиническая больница №2.
- 2. Наименование предложений:** рекомендации по комплексной оценке состояния больных с инсультом на фоне ВИЧ-инфекции с определением прогноза и индивидуальных аспектов тактики лечения и учетом патогенетических особенностей острых нарушений мозгового кровообращения у данной категории больных.
- 3. Автор внедрения:** Тарасов Дмитрий Олегович.
- 4. Данные методики были разработаны в ходе выполнения научно-квалификационной работы по теме диссертационного исследования «Особенности течения, патогенеза и исходов инсультов у лиц с ВИЧ-инфекцией».**
- 5. Форма внедрения:** рекомендации внедрены в практику работы неврологической терапевтической служб ГБУЗ ТО ОКБ №2 с 2023 г.
- 6. Эффективность внедрения:** применение предложенных рекомендаций позволит повысить качество оказания медицинской помощи ВИЧ-позитивным пациентам с инсультом.

Члены комиссии:

Руководитель неврологической службы
регионального сосудистого центра ГБУЗ ТО
ОКБ №2, к.м.н.

М.Н. Журавлёв

Руководитель регионального сосудистого
центра ГБУЗ ТО ОКБ №2, к.м.н.

Т.С. Пурсанова

Автор

Д.О. Тарасов



**ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ**
Государственное автономное
учреждение здравоохранения
Тюменской области
«Областная больница №19»
(ГАУЗ ТО «Областная больница №19»)

ул. Авторемонтная д. 2, Тюмень, 625039
Тел./факс (3452) 56-11-19
e-mail adm@ob19.ru



31.08.2023 № 1194/1 /20 23
На № _____ от _____

АКТ

внедрения в практику ГАУЗ ТО «Областная больница №19» результатов диссертационной работы Тарасова Дмитрия Олеговича по теме «ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ИНСУЛЬТОВ У ЛИЦ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: заведующего филиалом Поликлиника Гладышевой С.А., начальника отдела по контролю качества и безопасности медицинской деятельности Гамершмидт Т.Н., заместителя главного врача по медицинской части Анисифоровой Е.В. составили настоящий акт:

- 1. Учреждение, где проходит внедрение:** ГАУЗ ТО «Областная больница №19».
- 2. Наименование предложений:** рекомендации, по комплексной оценке, состояния больных с инсультом на фоне ВИЧ-инфекции с определением прогноза и индивидуальных аспектов тактики лечения и учетом патогенетических особенностей острых нарушений мозгового кровообращения у данной категории больных.
- 3. Автор внедрения:** Тарасов Дмитрий Олегович.
- 4. Данные методики были разработаны в ходе выполнения научно-квалификационной работы по теме диссертационного исследования «Особенности течения, патогенеза и исходов инсультов у лиц с ВИЧ-инфекцией».**
- 5. Форма внедрения:** рекомендации внедрены в практику работы ГАУЗ ТО «Областная больница №19» с 2023 г.
- 6. Эффективность внедрения:** применение предложенных рекомендаций позволит повысить качество оказания медицинской помощи ВИЧ-позитивным пациентам с инсультом.

Члены комиссии:


Заведующий филиалом Поликлиника ГАУЗ
ТО «Областная больница №19»


Заместитель главного врача по медицинской
части ГАУЗ ТО «Областная больница №19»


Начальник отдела по контролю качества и
безопасности медицинской деятельности
ГАУЗ ТО «Областная больница №19»

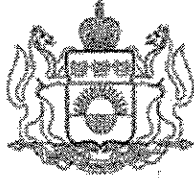
Автор

 С.А. Гладышева

 Е.В. Анисифорова

 Т.Н. Гамершмидт

 Д.О. Тарасов



ДЕПАРТАМЕНТ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ
«ОБЛАСТНОЙ ЛЕЧЕБНО-
РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ЦЕНТР»

ул. Щорса, д. 11/2, г. Тюмень, 625048,
тел. 8 (3452) 27-70-30, факс (3452) 27-70-30,
e-mail: olrc@mail.ru
ИНН 7202100177 КПП 720301001
ОГРН 1027200840810

10.04.23 № 179
На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГАУЗ ТО «Областной
лечебно-реабилитационный центр»,

к.м.н. Д.И. Лебедева

Д.И. Лебедева
«10» апреля 2023г.

М.П. (круглая гербовая)



АКТ

внедрения в практику ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр» результатов диссертационной работы Тарасова Дмитрия Олеговича по теме «ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ИНСУЛЬТОВ У ЛИЦ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: заведующего стационарным отделением, к.м.н. С.М.Быченко и заместителя главного врача А.И. Балабановой составили настоящий акт:

1. Учреждение, где проходит внедрение: ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр».

2. Наименование предложений: рекомендации по комплексной оценке состояния больных с инсультом на фоне ВИЧ-инфекции с определением прогноза и индивидуальных аспектов тактики лечения и учетом патогенетических особенностей острых нарушений мозгового кровообращения у данной категории больных.

3. Автор внедрения: Тарасов Дмитрий Олегович.

4. Данные методики были разработаны в ходе выполнения научно-квалификационной работы по теме диссертационного исследования «Особенности течения, патогенеза и исходов инсультов у лиц с ВИЧ-инфекцией».

5. Форма внедрения: рекомендации внедрены в практику работы неврологической службы ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр» с 2023 г.

6. Эффективность внедрения: применение предложенных рекомендаций позволит повысить качество оказания медицинской помощи ВИЧ-позитивным пациентам с инсультом.

Члены комиссии:

Заведующий стационарным
отделением ГАУЗ ТО «Областной лечебно-
реабилитационный центр», к.м.н.

Заместитель главного врача
ГАУЗ ТО «Областной лечебно-
реабилитационный центр»

Автор

С.М. Быченко С.М. Быченко

А.И. Балабанова А.И. Балабанова

Д.О. Тарасов Д.О. Тарасов