

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЙ ПОДХОД К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСНОВНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ

Куранбаева С.Р., Рахимбаева Г.С., Атабеков Н.С., Каландарова С.Х.

## ВИЧ ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОЛДАРДА НЕВРОЛОГИК СИНДРОМНИ ПАТОГЕНЕТИК ТАСДИҚЛАНГАН КОМПЛЕКС ТЕРАПИЯСИ

Куранбаева С.Р., Рахимбаева Г.С., Атабеков Н.С., Каландарова С.Х.

## A PATHOGENETICALLY JUSTIFIED APPROACH TO COMPLEX THERAPY OF BASIC NEUROLOGICAL SYNDROMES IN HIV PATIENTS

Kuranbaeva S.P., Rakhimbaeva G.S., Atabekov N. S., Kalandarova S.Kh.

Ташкентская медицинская академия, Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний

**Мақсад:** ВИЧ инфекцияси билан касалланган беморларда асосий неврологик синдромларни комплекс даволашда патогенетик асосланган ёндашувни ишлаб чиқиш. **Материал ва усуллар:** текширув мақсадида махсус диспансердан ёши 20 дан 45 гача бўлган ВИЧ инфекцияси билан касалланган 103 та бемор олинди (54,4% аёл ва 45,6% эркек), Шу беморларни психоэмоционал ҳолатини аниқлаш учун махсус тестлар ўтказилди. **Натижалар:** ВИЧ нинг эрта клиник олди босқичларида 64% беморларда хотира пасайганлиги аниқланди. Жумладан кўриш хотираси ва эшитиш хотираси (51,2 %) да этибор сусайиб кетган. Даво ўтказилган беморларда даво самараси 100%. Шундан соғайиш сезиларли даражада 46,7% да ўзгарди. 53,3% да эса мўтадил даражада. Шу гуруҳдан 32,0% сезиларли ўзгарди. 48,0% ўртача ўзгарди, 12,0% минимал даражада ўзгарди, 8% ўзгариш бўлмади. **Хулосалар:** ВИЧ инфекцияси билан касалланган беморларни эрта босқичида аниқланса уларни неврологик ҳолатини антивирус препаратлар, қон-томирни кенгайтирувчи препаратлар ва нейротропик препаратлар билан барқарор ушлаб туриш мумкин.

**Калит сўзлар:** ВИЧ, неврологик белгилар, нейротропик терапия.

**Objective:** To develop a pathogenetically substantiated approach to the complex therapy of the main neurological and **methods:** The study was based on data from 103 patients with HIV infection (54.4% of women and 45.6% of men) who are in the dispensary register, aged 20 to 45 years. Neuropsychological studies of patients with HIV infection were carried out using special tests: Wechsler Memory Scale Memory Scale, (WMS), 7 subtests, Schulte table, "Incomplete Outlines of Objects" (A.R. Luria). The efficacy of citicoline (1000 mg / day) when added to basic HIV treatment was studied in 53 patients. The comparison group consisted of 50 HIV patients who did not receive neuroprotective therapy. The efficacy of treatment was assessed according to the CGI clinical scale (the scale of the overall clinical impression - Clinical Global Impression). **Results:** At early preclinical stages of HIV, memory disorders were noted in 64% of those examined and mainly affected short-term auditory and visual types of memory, attention disorders were expressed in the form of exhaustion (51.2%). At the stage of HIV progression to the development of opportunistic infections, memory disorders were noted in 78% of patients and affected logical, visual and associative memory types. Violations of attention were expressed in the decrease in work efficiency (in 22.6%), the degree of workability (in 43.3%) and exhaustion (in 66%). **Conclusions:** the identification of early symptoms of manifestation of neurological disorders in HIV and the timely appointment of complex therapy, including antiviral drugs, vascular drugs and neuroprotective therapy can stabilize the condition of patients, reduce the severity and progression of neurological symptoms. This study demonstrated the efficacy of citicoline (ceraxone) in the treatment of neurological disorders in patients with HIV.

**Key words:** HIV, neurological syndromes, neuroprotective therapy.

НейроСПИД – общее название разнообразных клинических форм поражения нервной системы, развивающихся у больных ВИЧ-инфекцией/СПИДом [5]. Сегодня совершенно очевидно, что ВИЧ-инфекция из стадии бессимптомного носительства перешла в стадию клинических проявлений и вошла в наши поликлиники и стационары [2]. Опыт показал, что эти пациенты в настоящее время концентрируются не только в центрах и кабинетах по профилактике СПИДа, но все чаще обращаются к неврологам поликлиник и при неэффективности проводимой терапии госпитализируются в стационары с диагнозами дисциркуляторной энцефалопатии, полинейропатии неуточненного генеза, синдрома рассеянного энцефаломиелита, инсульта, прогрессирующей миелопатии, очагового поражения головного мозга, лейкоэнцефалопатии и др. [3,5,9]

Данные крупных аналитических обзоров, посвященных неврологическим проблемам ВИЧ-инфекции/СПИДа, позволяют сделать вывод, что в настоящее время эффективных средств лечения неврологических заболеваний при данной патологии нет. Комбинированное применение современных антиретровирусных препаратов может приводить к нормализации СМЖ, иногда к частичному регрессу когнитивных нарушений, замедляет прогрессирование заболевания, но не позволяет добиться излечения больных с развившейся деменцией. Летальный исход наступает в среднем через 5-6 месяцев [4,8].

Предпринимаются попытки включить в комплекс лечения больных ВИЧ нейрометаболические средства, обычно применяемые для лечения деменций, в частности антиоксиданты, глиатилин и др.

[1,7], а также симптоматические средства при развитии острых психических расстройств (атипичный нейролептик клозапип). При этом необходимо учитывать повышенную чувствительность больных к психотропным препаратам – традиционные нейролептики могут вызвать развитие у них стойкого акипетикоригидного синдрома даже при введении небольших доз [4,6].

#### **Цель исследования**

Разработка патогенетически обоснованного подхода к комплексной терапии основных неврологических синдромов у больных ВИЧ.

#### **Материал и методы**

В основу исследования положены данные обследования 103 пациентов с ВИЧ-инфекцией (54,4% женщин и 45,6% мужчины), находящихся на диспансерном учете, в возрасте от 20 до 45 лет.

Все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – 25 больных с ранней доклинической стадией заболевания с отсутствием показаний к началу ВААРТ, 2-я группа – 53 больных с клиническими признаками ВИЧ-инфекции до развития оппортунистических инфекций на этапе начала ВААРТ, 3-я группа – 25 больных с оппортунистическими и другими поражениями головного мозга. При проведении исследования учитывались пол и возраст больных.

В исследование не включались активные потребители психоактивных веществ и алкоголя; пациенты с острыми соматическими, психиатрическими и неврологическими заболеваниями; больные, которые нуждались в сопутствующей терапии средствами, оказывающими существенное влияние на функциональные показатели ЦНС, а также беременные.

Нейропсихологические исследования у больных ВИЧ-инфекцией проводились с помощью специальных тестов. Шкала памяти Векслера – Wechsler Memory Scale (WMS). По 7 субтестам оцениваются: оперативная память – логическая память – кратковременная слуховая память – зрительная память – ассоциативная память. Получают эквивалентный показатель памяти (ЭПП), который сопоставим с IQ. Тест устойчивости внимания и динамики работоспособности «таблицы Шульце»: эффективность работы – степень вработываемости – психическая устойчивость. «Неполные контуры предметов» (А.Р. Лурия) оценивает зрительный предметный гнозис.

С целью коррекции выявленных нарушений интегрированных функций мозга было предпринято изучение влияния современной группы нейропротективных препаратов, которые на сегодняшний день представлены цетикалинами. Принимая во внимание существующие в настоящее время представления о патогенезе основных заболеваний нервной системы, данные многочисленных экспериментальных и широкую базу уже имеющихся и продолжающихся клинических исследований, следует отметить, что Цераксон (цитиколин) – нейропротектор с высоким уровнем доказательности для лечения состояний, сопро-

вождающихся повреждением нейронов ишемического, травматического или дегенеративного характера.

Были проанализированы данные обследования 103 пациентов, которые были разделены на 2 группы. Эффективность цитиколина (1000 мг/сут) при добавлении к базовой терапии ВИЧ изучалась у 53 пациентов. Группу сравнения составили 50 больных ВИЧ, не получавших нейропротекторную терапию. Цитиколин назначался по схеме: в первые 10 дней внутривенно капельно по 1000 мг 4 раствора, затем внутрь по 1000 мг на протяжении 20 дней.

Эффективность лечения оценивалась по клинической шкале CGI (шкала общего клинического впечатления Clinical Global Impression) которая была создана в 1976 г. в Национальном институте психического здоровья США для коллаборативных программ. Она состоит из 3 субшкал, отражающих оценку тяжести состояния, общую степень его улучшения по семибалльной системе, и субшкалу индекса эффективности, который рассчитывается по совокупности одной из четырех степеней терапевтического эффекта (заметный, умеренный, минимальный, без изменений) и степени выраженности побочного эффекта препарата (отсутствует, незначительный, значительный, нивелирующий терапевтический эффект).

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента при 95% доверительном интервале ( $p < 0,05$ ).

#### **Результаты исследования**

Исследования показали, что на ранних доклинических стадиях ВИЧ нарушения памяти имели место у 64% обследованных. Они затрагивали, главным образом, кратковременную слуховую и зрительную виды памяти, нарушения внимания выражались в форме истощаемости (у 51,2%).

На этапе прогрессирования ВИЧ до развития оппортунистических инфекций нарушения памяти отмечались у 78% пациентов, затрагивая логическую, зрительную и ассоциативную виды памяти. Нарушения внимания выражались в снижении эффективности работы (у 22,6%), степени вработываемости (у 43,3%) и истощаемости (у 66%)

Клинические наблюдения показывают, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции наиболее часты реактивные невротические состояния и проявления астеновегетативного синдрома.

У больных 1-й группы имеют место разнообразные расстройства невротического характера, а также повышенная утомляемость – у 8 (32,0%), рассеянность – у 5 (20,0%), забывчивость – у 7 (28,0%), ухудшение настроения – у 13 (52,0%), сужение круга интересов – у 6 (24,0%), расстройства сна – у 11 (44,0%), разнообразные фобии – у 4 (16,0%), вегетативная лабильность – у 15 (60,0%) (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Симптомы, наблюдавшиеся в ранней стадии заболевания у обследованных больных, абс. (%)**

Симптом	1-я группа, n=25	2-я группа, n=53	3-я группа, n=25
Повышенная утомляемость	8 (32,0)	19 (35,8)	12 (48,0)
Рассеянность	5 (20,0)	15 (28,3)	9 (36,0)
Забывчивость	7 (28,0)	20 (37,7)	11 (44,0)
Ухудшение настроения	13 (52,0)	32 (60,4)	18 (72,0)
Сужение круга интересов	6 (24,0)	24 (45,3)	17 (68,0)
Расстройства сна	11 (44,0)	31 (58,5)	19 (76,0)
Разнообразные фобии	4 (16,0)	14 (26,4)	10 (40,0)
Вегетативная лабильность	15 (60,0)	37 (69,8)	21 (84,0)

Выраженность неврологических симптомов зависит от клинического развития заболевания. Особенно часто различные нарушения наблюдались у пациентов 3-й группы, то есть в тех случаях, когда клиническим проявлениям ВИЧ-инфекции присоединялись оппортунистические инфекции и другие поражения головного мозга.

При объективном обследовании больных выявлялось нарушение ориентации в месте, времени и личности, частоты которого варьировала от 26,2% (27 б-х) до 43,7% (45 б-х), у 22 (21,4%) обследованных отмечались расстройства высших интегративных функций в виде снижения памяти и внимания.

При психологическом обследовании у пациентов уже на субклинической стадии течения ВИЧ-инфекции (1-я гр.) имели место нарушения процесса запоминания и воспроизведения информации. Среднее значение по эквивалентному показателю памяти (ЭПП), определенное на основании субтестов методики Векслера, в данной группе отмечалось ниже нормативного на одно стандартное отклонение и составляло  $105 \pm 5,4$  (100-110), что соответствует диапазону от легкого снижения памяти до нижней границы нормы. Нормальные значения по ЭПП (выше 110) отмечались только у 36% обследованных пациентов 1-й группы (табл. 2).

**Таблица 2**  
**Показатели шкалы WMS у пациентов с ВИЧ-инфекцией**

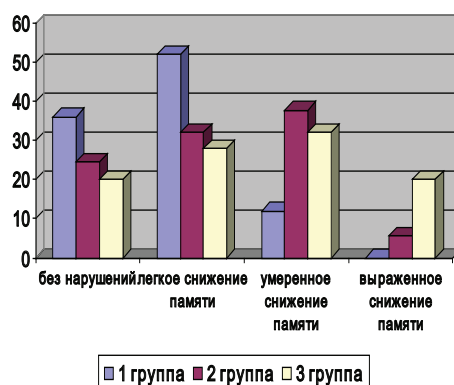
Группа	Среднее значение ЭПП	Доля пациентов с нормальными значениями по шкале памяти, абс. (%)
1-я	$105 \pm 5,4$ (100-110)	9 (36)
2-я	$95,4 \pm 3,4$ (91-101)	13 (24,5)
3-я	$90,1 \pm 2,9^*$ (84-101)	5 (20)

*Примечание.* \* -  $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой.

По мере прогрессирования заболевания отмечалось достоверно значимое снижение ЭПП во 2-й и 3-й группах ( $p < 0,05$ ), средние значения которого составили  $96 \pm 3,4$  (91-101) во 2-й группе и  $90,1 \pm 2,9$  (84-101) в 3-й группе. Доля пациентов с нормальными значениями по шкале памяти во 2-й и 3-й группах составила соответственно 24,5 и 20,0%.

Таким образом, по мере прогрессирования заболевания увеличивается частота нарушений памяти у больных с ВИЧ-инфекцией. Так, у 52,0% пациентов 1-й группы отмечалось легкое снижение памяти, у

12,0% – умеренное снижение, случаев выраженного снижения памяти не наблюдалось (рис. 1).



**Рис. 1.** Частота нарушений памяти у больных с ВИЧ-инфекцией.

В то же время у 32,1% пациентов 2-й группы выявлено легкое снижение памяти, у 37,7% – умеренное и у 5,7% – выраженное снижение памяти.

В 3-й группе изменений продолжали нарастать, выраженное снижение мнестических функций выявлено уже у 20% обследованных, умеренное – у 32,0%, легкое – у 28,0%.

Детальный анализ средних баллов по субтестам, оценивающим различные виды памяти, выявил достоверное снижение логической и ассоциативной памяти при переходе от 1-й к 3-й группе ( $p < 0,05$ ).

При использовании углубленного статистического анализа нами были получены данные о наличии достоверной связи между уровнем CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови с выраженностью снижения мнестических процессов ( $p < 0,05$ ).

У пациентов основной группы на фоне проводимой терапии с включением цераксона ухудшения состояния не наблюдалось. Ни у одного больного не было выявлено побочных эффектов, потребовавших отмены препарата.

При анализе субъективных симптомов отмечался регресс данных симптомов, наиболее выраженный у пациентов основной группы (табл. 3).

**Таблица 3**  
**Субъективные симптомы больных с ВИЧ до (числитель) и после (знаменатель) лечения, абс. (%)**

Симптом	Основная группа, n=53	Группа сравнения, n=50
Повышенная утомляемость	19 (35,8) 9 (17,0) <sup>а</sup>	20 (40) 17 (34) <sup>б</sup>
Рассеянность	15 (28,3) 6 (11,3) <sup>а</sup>	14 (28) 11 (22) <sup>б</sup>
Забывчивость	20 (37,7) 11 (20,8) <sup>а</sup>	18 (36) 12 (24) <sup>б</sup>
Ухудшение настроения	32 (60,4) 11 (20,8) <sup>а</sup>	31 (62) 29 (58) <sup>б</sup>
Сужение круга интересов	24 (45,3) 10 (18,9) <sup>а</sup>	23 (46) 20 (40) <sup>б</sup>
Расстройства сна	31 (58,5) 8 (15,1) <sup>а</sup>	40 (80) 35 (70) <sup>б</sup>
Разнообразные фобии,	14 (26,4) 6 (11,3) <sup>а</sup>	14 (28) 11 (22) <sup>б</sup>
Вегетативная лабильность	37 (69,8) 12 (22,6) <sup>а</sup>	36 (72) 32 (64) <sup>б</sup>

*Примечание.*  $p < 0,05$ : а – по сравнению с данными до лечения; б – по сравнению данными пациентов основной группы.



Как видно из полученных данных, у пациентов основной группы отмечается почти двукратная регрессия субъективных синдромов, в отличие от группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

В ходе наблюдения наблюдалось улучшение показателей памяти, характеризующееся достоверным повышением средних показателей ЭПП ( $96,8 \pm 2,5$  против  $112,6 \pm 3,8$ ;  $p < 0,05$ ). В группе сравнения также обнаружена тенденция к повышению средних показателей ЭПП, однако достоверности не отмечается, что сказывается на числе пациентов с нормальными значениями по шкале памяти. Так, если до лечения отклонения встречались в 24,0% случаев, то после лечения их доля увеличилась на 6,0% ( $p > 0,05$ ), тогда как в основной группе – на 30,2%

Как видно из рис. 2, у пациентов с ВИЧ всех групп наблюдалась положительная динамика. Однако у больных, находившихся на традиционном лечении, она была менее выражена, чем у пациентов, которые в комплексе лечения получали препарат цитиколин (рис. 2).

Так, эффективность лечения у пациентов основной группы составила 100%, из них у 46,7% отмечалось выраженное улучшение, у 53,3% – умеренное улучшение.

У больных, находившихся на традиционном лечении, купирование субъективных и объективных симптомов заболевания произошло в более поздние сроки. Так, выраженное улучшение отмечалось у 32,0% обследованных, умеренное – у 48,0%.

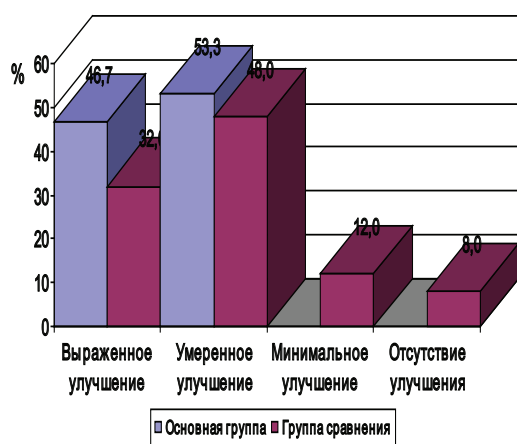


Рис. 2. Показатели эффективности лечения по клинической шкале CGI (через 30 дней после лечения).

У 12,0% больных отмечалось минимальное улучшение состояния, у 8% улучшение отсутствовало.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало эффективность назначения цитиколина (цераксона) при лечении неврологических нарушений у больных ВИЧ.

Выявление ранних симптомов манифестации неврологических нарушений при ВИЧ и своевременное назначение комплексной терапии, включающей антивирусные препараты, сосудистые средства и нейропротекторную терапию, позволяют стабилизировать состояние больных, уменьшить выраженность и прогрессирование неврологической симптоматики.

#### Выводы

1. Значительный рост клинических синдромов вторичного нейроСПИДа в структуре пораженной нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов свидетельствует о том, что ВИЧ-инфекция из стадии бессимптомной персистенции вступает в стадию развернутых клинических проявлений.

2. Выявление ранних симптомов манифестации ВИЧ-энцефалопатии и своевременное назначение комплексной терапии, включающей антивирусные препараты, сосудистые средства, нейротропные препараты, позволяют стабилизировать состояние больных, уменьшить выраженность и прогрессирование неврологической симптоматики.

3. Целесообразно включение в комплексную терапию цитиколина (цераксона) при лечении неврологических нарушений у больных ВИЧ по схеме: в первые 10 дней – внутривенно капельно по 1004 раствора, затем внутрь по 1000 мг на протяжении 20 дней.

#### Литература

1. Бартлетт Д., Галант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. – М.: Р. Валент, 2012. – 528 с.
2. Безрукова Е.Г., Гамов О.Г., Лаукарт Е.Б. и др. Диагностические подходы при нетипичном (неврологическом) дебюте ВИЧ-инфекции // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – №4. – С. 11-17.
3. Беляков Н.А. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – №3 (8). – С. 9-25.
4. Захарова Н.Г. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ. Ч. II // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – №4. – С. 52-63.
5. Иванова М.Ф., Евтушенко С.К. Ранняя диагностика ВИЧ-ассоциированных неврологических нарушений как актуальная проблема в практике невролога // Междунар. неврол. журн. – 2016. – №8 (86). – С. 53-62.
6. Allie S., Stanley A., Bryer A. et al. High levels of von Willebrand factor and low levels of its cleaving protease, ADAMTS13, are associated with stroke in young HIV-infected patients // J. Stroke. – 2015. – Vol. 10, №8. – P. 1294-1296.
7. Benjamin L.A. HIV, antiretroviral treatment, hypertension, and stroke in Malawian adults: A case-control // Neurology. – 2016. – Vol. 86, №4. – P. 324-333.
8. Stefaniak J. HIV/AIDS presenting with stroke-like features caused by cerebral Nocardia abscesses: a case report // BMC Neurol. – 2015. – Vol. 15. – P. 183.
9. Yen Y.F., Jen I., Chen M. et al. Association of Cytomegalovirus End-Organ Disease with Stroke in People Living with HIV/AIDS: A Nationwide Population-Based Cohort Study // J. PLoS One. – 2016. – Vol. 11, №3. – P. 684.

#### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЙ ПОДХОД К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСНОВНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ

Куранбаева С.Р., Рахимбаева Г.С., Атабеков Н.С., Каландарова С.Х.

**Цель:** разработка патогенетически обоснованного подхода к комплексной терапии основных неврологических синдромов у больных ВИЧ.

**Материал и методы:** обследование проведено у 103 пациентов с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 20 до 45 лет (54,4% женщин и 45,6% мужчин), находящихся на диспансерном учете. Для нейропсихологических исследований у больных с

---

ВИЧ-инфекцией использовали специальные тесты. **Результаты:** на ранних доклинических стадиях ВИЧ нарушения памяти отмечались у 64% обследованных и затрагивали, главным образом, кратковременную слуховую и зрительную виды памяти, нарушения внимания выражались в форме истощаемости (у 51,2%). Эффективность лечения у пациентов основной группы – составила 100%, из них у 46,7% отмечалось выраженное, у 53,3% – умеренное улучшение. Выраженное улучшение в группе сравнения отмечалось среди 32,0%, умеренное среди 48,0%. У 12,0% больных отмечалось минимальное улуч-

шение состояния, а у 8% улучшение отсутствовало. **Выводы:** выявление ранних симптомов манифестирования неврологических нарушений при ВИЧ и своевременное назначение комплексной терапии, включающей антивирусные препараты, сосудистые средства и нейропротекторную терапию позволяют стабилизировать состояние больных, уменьшить выраженность и прогрессирование неврологической симптоматики.

**Ключевые слова:** ВИЧ, неврологические синдромы, нейропротективная терапия.

