

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛУЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ

М.Ю. Фомина¹, М.А. Титова²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Cerebrovascular disorders in children with perinatal HIV infection: clinical and radiation aspects

M.Yu.Fomina¹, M.A. Titova²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучение клиничко-нейровизуализационных особенностей церебральных осложнений у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы: в условиях Республиканской клинической инфекционной больницы обследованы 96 перинатально ВИЧ-инфицированных пациентов, в возрасте от 3 до 17 лет в период 2014–2018 гг. Пациентам проводилось клиничко-лабораторное обследование, нейровизуализация (МРТ), электрофизиологические исследования (ЭЭГ, ЭНМГ). Цереброваскулярная патология выявлена у 48 пациентов (50%).

Ключевые слова: перинатальная ВИЧ-инфекция, цереброваскулярные нарушения, инсульт, магнитно-резонансная томография, МР-ангиография.

Введение

Система профилактики, диагностики, лечения с применением адекватной антиретровирусной терапии (АРВТ) и разработка алгоритмов динамического наблюдения в значительной степени способствовали снижению количества тяжелых форм ВИЧ-ассоциированных неврологических нарушений у детей. Однако за последние годы нами прослеживаются следующие тенденции: выявляется группа детей, находящихся под постоянным наблюдением в специализированных центрах, с прогрессированием неврологических симптомов при нормализации иммунологических и вирусологических показателей на фоне АРВТ и группа детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, с прогрессированием неврологических расстройств, вызванных недостаточной приверженностью к терапии. Кроме того, до настоящего времени выявляются пациенты, инфицированные перинатально, у которых

Abstract

The article presents data of a clinical-neuroimaging survey of patients with perinatal infection. In order to study the peculiarities of cerebral complications, an analysis of the data of 96 children aged from 3 to 17 years was carried out. Patients underwent a clinical and laboratory examination, neuroimaging (MRI), electrophysiological studies (EEG, ENMG). The data of own clinical observations of children with HIV-vasculopathy, complicated by acute disorders of cerebral circulation, are given. The results of dynamic observation of two patients with occlusive vasculopathy are presented. According to the study, cerebrovascular pathology was detected in 48 patients (50%).

Key words: perinatal HIV infection, cerebrovascular disorders, stroke, magnetic resonance imaging, MR - angiography.

ВИЧ-инфекция диагностируется на стадии выраженной иммуносупрессии.

Приводятся различные теории возникновения феномена прогрессирования неврологических расстройств на фоне контролируемой вирусной нагрузки, прежде всего генетическая дивергенция и несовпадение профилей лекарственной устойчивости субпопуляций ВИЧ, циркулирующих в спинномозговой жидкости (СМЖ) и крови. Также описан феномен забарьерной репликации ВИЧ в СМЖ, которая взаимосвязана с прогрессивным ухудшением неврологических функций у ВИЧ-инфицированных пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой в крови на фоне приема антиретровирусной терапии. Недостаточная приверженность к лечению также является фактором формирования резистентности к антиретровирусным препаратам, так как увеличивает риск автономной активной репликации ВИЧ в различных тканях, обладающих барьером для свободного пе-

ремещения лекарственных веществ из крови, таких как ЦНС (гематоэнцефалический барьер) и генитальный тракт (гематогестикальный барьер). Таким образом, возможно формирование условий для избирательной репликации и селекции устойчивых вариантов ВИЧ в тканях, где ингибирующие концентрации препаратов снижены. Такие резервуары становятся источником генетически различающихся вариантов вируса и прогрессирования заболевания, несмотря на кажущуюся эффективность схемы терапии, и способствуют микроэволюции вируса по пути увеличения сопротивляемости иммунной системе и антиретровирусным препаратам.

Васкулиты — это гетерогенная группа заболеваний центральной нервной системы, характеризующихся неатероматозным воспалением и некрозом стенки сосудов. Поражаются сосуды любых размеров, особенно ветви 2 и 3 порядка, степень их сужения варьирует от минимальной до полной окклюзии. Следствием васкулита являются ишемические инсульты, внутримозговые и субарахноидальные кровоизлияния, формирование стенозов и окклюзий сосудов, с участками дилатации сегментов, формированием аневризматических изменений. ВИЧ-ассоциированное поражение чаще обусловлено именно васкулопатией. У детей повышен риск развития цереброваскулярной патологии, что связано как с прямым цитопатогенным действием вируса, так и с иммуносупрессией. Для этих пациентов характерно бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях. Подострое течение васкулопатии обуславливает невыраженные неврологические проявления, поэтому МРТ-скрининг является необходимым для ранней диагностики и мониторинга цереброваскулярных нарушений.

Нами было проведено нейровизуализационное обследование (МРТ головного мозга) 96 ВИЧ-инфицированным пациентам в возрасте от 3 до 17 лет в период 2014–2018 гг. на базе Республиканской клинической инфекционной больницы. Средний возраст пациентов составил 9 лет. Соотношение лиц мужского и женского пола в этой группе составило 1:1,2.

Протокол МРТ головного мозга включал стандартные импульсные последовательности, в том числе DWI с построением карт ADC. Бесконтрастная МР-ангиография была проведена 44 (46%) больным.

На момент обследования 85 (89%) человек получали антиретровирусную терапию (АРТ). В зависимости от сроков назначения АРТ все пациенты были разделены на четыре группы: до 1 года — 9 человек (9%), 1–3 года — 21 (22%), 3–5 лет — 20 (21%), старше 5 лет — 35 (36,5%). В 11 (11,5%) случаях АРТ не проводилась. На момент проведения

обследования 83 (86%) пациента имели неопределяемый уровень вирусной нагрузки в плазме крови (<150 коп/мл) и отсутствие иммуносупрессии.

У 48 человек (50%) были выявлены нарушения со стороны центральной нервной системы в виде цереброваскулярной патологии. Средний возраст пациентов с цереброваскулярной патологией составил 11 лет. Соотношение лиц мужского и женского пола в этой группе составило 1:1,4. В нашем исследовании наиболее часто (в 50% случаев (24 человека)) цереброваскулярная патология встречалась в группе пациентов с поздним началом АРТ.

В 4 (8%) случаях выявлялись большие ишемические инфаркты, распространяющиеся на белое и серое вещество головного мозга, формирование которых обусловлено поражением крупных артерий, в 2 (4%) — лакунарные инфаркты в проекции базальных ядер и/или в перивентрикулярном либо субкортикальном белом веществе, образующиеся в результате патологии мелких артерий. Во всех 48 случаях (100%) в белом веществе полушарий большого мозга определялись очаги глиоза.

Такие типы цереброваскулярных осложнений при врожденной ВИЧ-инфекции, как аневризматическое расширение сосудов и кальцификация базальных ядер, в нашем исследовании ни в одном случае диагностированы не были.

У 3 (6%) пациентов были выявлены признаки ОНМК в каротидных бассейнах. В первом случае большой острый ишемический инфаркт локализовался в бассейне правой средней мозговой артерии с вовлечением белого и серого вещества правой лобной доли, а также имели место сопутствующие множественные мелкие очаги острой ишемии в обоих полушариях большого мозга. Во втором случае признаки острого ишемического инфаркта отмечались в перивентрикулярных и кортикальных отделах левой лобной доли и островка, одновременно в проекции базальных ядер слева — зона вазогенного отека, обусловленная последствием НМК. В третьем случае острый лакунарный инфаркт дифференцировался в перивентрикулярном белом веществе левой лобной доли. Во всех трех случаях поражение вещества головного мозга было обусловлено патологией крупных артерий — прогрессирующей окклюзирующей артериопатией. При проведении МР-ангиографии головного мозга была выявлена окклюзия внутренних сонных артерий и их крупных сегментов.

Клинический пример 1

Пациент 2001 года рождения, поступил в Республиканскую клиническую инфекционную больницу для уточнения диагноза. Обследован в связи с выявленным семейным контактом по ВИЧ. Перинатальный анамнез отягощен. До двух лет отмечались рецидивирующая вирусно-бак-

териальная инфекция (бронхиты), проводилась плевральная пункция. Пациенту в возрасте 13 лет установлен диагноз ВИЧ-инфекция 4 Б (ВЗ), выраженная иммуносупрессия и назначена АРТ по схеме АЗТ + ЗТС + АТВ. Вирусная нагрузка с декабря 2014 г. неопределяемая. Пациент не предъявлял жалоб, очаговых неврологических симптомов не отмечено. Пациенту в июле 2014 г. проведена МРТ головного мозга, выявлена зона постишемических глиозно-атрофических изменений в левой теменно-височной области, постишемические кисты в проекции лентикулярных ядер с обеих сторон, многоочаговое поражение белого вещества обоих полушарий мозга, очаг острой ишемии в перивентрикулярных отделах белого вещества левой лобной доли, умеренная смешанная гидроцефалия (рис. 1).

В июле 2015 г. пациенту проведена МРТ головного мозга в динамике и бесконтрастная МР-ангиография. По сравнению с данными предыдущего МР-исследования от 2014 г. отмечается отрицательная динамика изменений в виде появления постишемической кисты в белом веществе правой лобной доли (рис. 2).

Бесконтрастная МР-ангиография выявила: тромбоз терминального супраклиноидного сегмента левой ВСА; стенозы сегментов А1 передних мозговых артерий (ПМА) с обеих сторон; в левом каротидном бассейне отсутствует изображение всех отделов СМА, а в правом сохраняется узкий просвет сегмента М1, что обеспечивает избирательное заполнение кровью некоторых ветвей правой СМА. На фоне резкого обеднения сосудистого рисунка магистральных артерий выявляются множественные коллатеральные сосуды на основании мозга (расширенные глубокие перфорантные артерии); дополнительной коллатеральной сети в орбитах не обнаружено (рис. 3, 4).

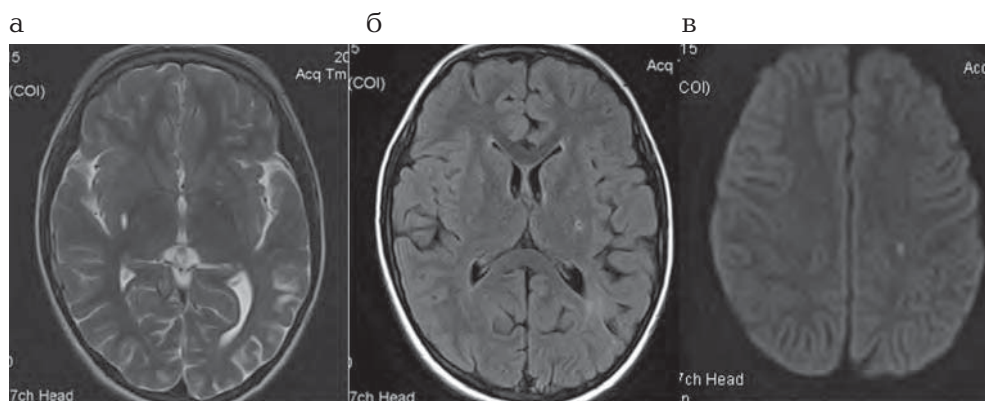


Рис. 1. Пациент 13 лет. Диагноз: ВИЧ-инфекция. Магнитно-резонансные томограммы: а — T2 ВИ, аксиальная плоскость. Постишемическая киста в проекции лентикулярного ядра справа; б — FLAIR ИП, аксиальная плоскость. Зона постишемических глиозно-атрофических изменений в левой теменно-височной области, постишемическая киста в проекции лентикулярного ядра слева; в — DWI, аксиальная плоскость. Очаг острой ишемии в перивентрикулярных отделах белого вещества левой лобной доли

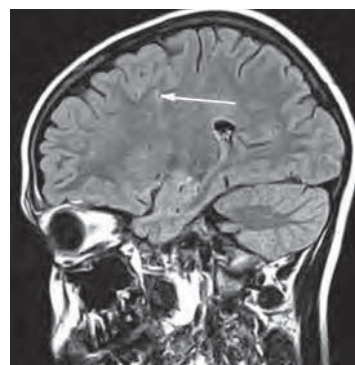


Рис. 2. Болезнь Мойя-Мойя. Тот же пациент через год. Магнитно-резонансная томограмма. FLAIR ИП, сагиттальная плоскость. Появившаяся постишемическая киста в белом веществе правой лобной доли

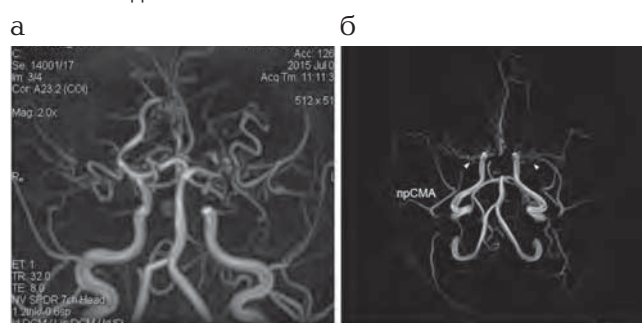


Рис. 3. Болезнь Мойя-Мойя. МР-ангиография в режиме 3D-TOF, проекция максимальной интенсивности: а — тромбоз терминального супраклиноидного сегмента левой ВСА, отсутствует изображение всех отделов СМА. Стенозы сегментов А1 передних мозговых артерий (ПМА) с обеих сторон; в левом каротидном бассейне отсутствует изображение всех отделов СМА, а в правом сохраняется узкий просвет сегмента М1, что обеспечивает избирательное заполнение кровью некоторых ветвей правой СМА; б — множественные расширенные глубокие перфорантные артерии (стрелки)

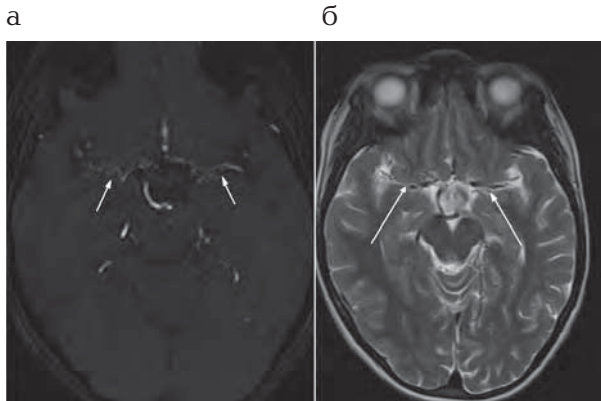


Рис. 4. Множественные коллатеральные сосуды на основании мозга при болезни Мойя-Мойя: а — МР-ангиография в режиме 3D-TOF демонстрирует гипертрофию лентикулостриарных артерий (стрелки); б — T2 ВИ, аксиальная плоскость. Дилатированные лентикулостриарные сосуды на основании мозга (стрелки)

Клинический пример 2

Пациент 2011 года рождения, поступил в июне 2016 г. для обследования, постоянно наблюдался по поводу перинатальной ВИЧ-инфекции, проводилась стабильная антиретровирусная терапия, достигнута клиничко-иммунологическая ремиссия. С марта 2016 г. отмечались пароксизмальные расстройства в виде подергивания правых конечностей, адверсии головы и глаз влево, с последующим Тоддовским парезом, которые расценивались как парциальные эпилептические приступы, по месту жительства назначена антиэпилептическая терапия, которая была неэффективна, приступы не купированы. ВидеоЭЭГ-мониторинг не выявил эпилептиформных изменений, иктальных паттернов получено не было. В стационаре у пациента в течение суток были отмечены эпизоды утраты сознания, сопровождающиеся нарушением речи (анартрия, затем — дизартрия в течение нескольких минут), слабостью правых конечностей. Ребенок переведен в нейрохирургическую клинику с диагнозом «Острое нарушение мозгового кровообращения», который впоследствии был подтвержден. На 7-е сутки от развития острого нарушения мозгового кровообращения проведен первый этап ревазуляризирующей операции. Пациенту проведена МРТ головного мозга 03.2016 г., которая выявила зону острой ишемии в правой теменной области, множественные мелкие очаги острой ишемии и глиоза в белом веществе обоих полушарий мозга (рис. 5).

В июле 2016 г. пациенту проведена МРТ головного мозга в динамике и бесконтрастная МР-ангиография. По сравнению с данными предыду-

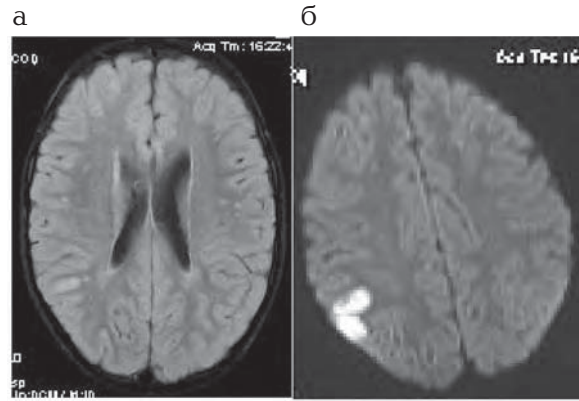


Рис. 5. Пациент 4 лет. Диагноз: ВИЧ-инфекция. Магнитно-резонансные томограммы: а — FLAIR ИП, аксиальная плоскость. Множественные мелкие очаги глиоза в белом веществе обоих полушарий мозга; б — DWI, аксиальная плоскость. Зона острой ишемии в кортико-субкортикальных отделах правой теменной доли (бассейн правой СМА), множественные мелкие очаги острой ишемии в белом веществе лобно-теменных областей с обеих сторон

щего МР-исследования от 03.2016 г. отмечается формирование зоны постишемических глиозно-атрофических изменений в кортикальных отделах правой теменной доли (рис. 6).

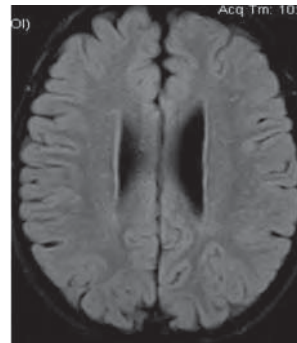


Рис. 6. Болезнь Мойя-Мойя. Тот же пациент через 4 месяца. Магнитно-резонансная томограмма. FLAIR ИП, аксиальная плоскость. Зоны постишемических глиозно-атрофических изменений в кортикальных отделах правой теменной доли

МР-ангиографии выявила: неравномерное сужение терминального супраклиноидного сегмента правой ВСА, проксимальных отрезков сегментов М1 обеих СМА; стеноз сегмента А1 левой ПМА. На фоне резкого обеднения сосудистого рисунка магистральных артерий выявляются немногочисленные коллатеральные сосуды на основании мозга (расширенные глубокие перфорантные артерии) (рис. 7).

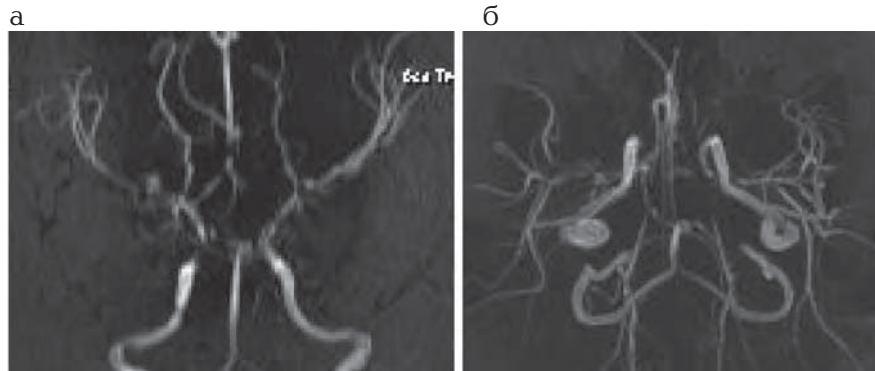


Рис. 7 Болезнь Мойя-Мойя. МР-ангиография в режиме 3D-ТОФ, проекция максимальной интенсивности: а – неравномерное сужение терминального супраклиноидного сегмента правой ВСА, проксимальных отрезков сегментов М1 обеих СМА, стеноз сегмента А1 левой ПМА; б – немногочисленные расширенные глубокие перфорантные артерии

Клинический пример 3

Пациент 2011 года рождения, диагноз ВИЧ-инфекция установлен в возрасте 2 лет, рекомендована антиретровирусная терапия, от которой родители отказывались. К февралю 2016 г. диагностирована стадия 4 В (С), тяжелая иммуносупрессия (СД4 1% – 12 клеток) и начата АРТ. В мае 2018 г. остро развился правосторонний гемипарез, диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне левой среднечерепной артерии. Пациенту проведена МРТ головного мозга и

бесконтрастная МР-ангиография. МРТ головного мозга от 05.2018 г. выявила зону острой ишемии в перивентрикулярных и кортикальных отделах левой лобной доли и островка, одновременно в проекции базальных ядер слева – следствие нарушения мозгового кровообращения в виде зоны вазогенного отека (рис. 8).

МР-ангиография выявила окклюзию интракраниального отдела левой внутренней сонной артерии (рис. 9).

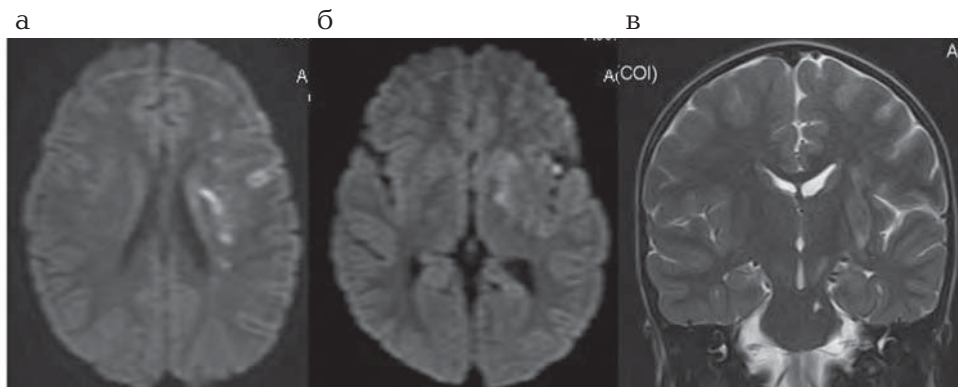


Рис. 8. Пациент 6 лет. Диагноз: ВИЧ-инфекция. Магнитно-резонансные томограммы: а – DWI, аксиальная плоскость. Зона острой ишемии в перивентрикулярных и кортикальных отделах левой лобной доли и островка (бассейн правой СМА); б – зона вазогенного отека в проекции базальных ядер слева; в – T2 WI, фронтальная плоскость. Постишемическая киста в левых отделах моста

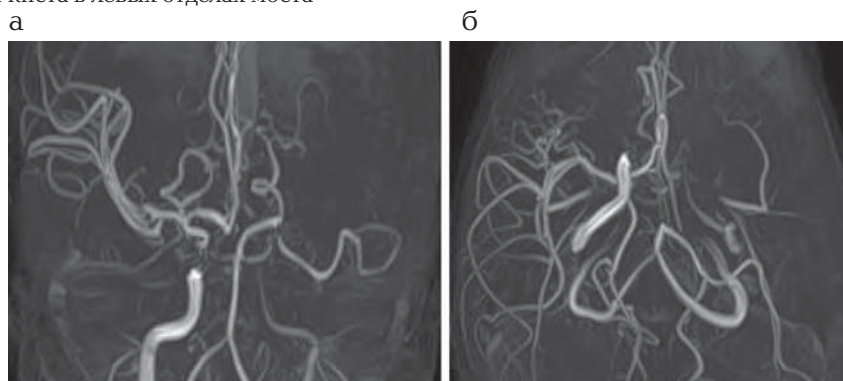


Рис. 9. Пациент 6 лет. Диагноз: ВИЧ-инфекция. МР-ангиография в режиме 3D-ТОФ, проекция максимальной интенсивности: а – окклюзия левой ВСА, б – отсутствует изображение всех отделов левой СМА

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена высокая распространенность цереброваскулярных осложнений у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Так как у большинства пациентов отмечается бессимптомное течение процесса, МРТ становится скрининговым методом для раннего выявления цереброваскулярной патологии, а также играет важное значение для определения распространенности процесса и оценки результатов проводимого лечения. Наиболее часто цереброваскулярная патология встречалась в группе пациентов с поздним началом АРТ. А следовательно, ранняя профилактика антиретровирусными препаратами может уменьшить заболеваемость и, возможно, — степень тяжести церебральной васкулопатии.

Литература

1. Фомина, М.Ю. Актуальные проблемы в диагностике и коррекции неврологических нарушений при ВИЧ-инфекции: материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ» / М.Ю. Фомина, М.А. Титова. — СПб., 2017. — С. 189–196.
2. Осборн, А.Г. Лучевая диагностика. Головной мозг / А.Г. Осборн, К.Л. Зальцман, М.Д. Завери. — М.: ООО «Издательство Панфилова», 2018. — С. 294–297, 348–351, 667.
3. Вольф, К.-Ю. Лучевая диагностика: Артерии и вены / Карл-Юрген Вольф. — М.: Медпресс-информ, 2011. — С. 48–54.
4. Зартор, К. Лучевая диагностика: Головной мозг / К. Зартор, С. Хэннэль, Б. Кресс. — М.: Медпресс-информ, 2009. — С.103
5. Пономарев, В.В. Редкие неврологические синдромы и болезни / В.В. Пономарев. — СПб: «ФОЛИАНТ», 2005. — С.73–82.
6. Patsalides D. et al. Cerebrovascular disease in HIV-infected pediatric patients: Neuroimaging findings. American Journal of roentgenology 2002; 179: 999-1003
7. Корсунская, Л.Л. Особенности патогенеза и клинического течения цереброваскулярных заболеваний у ВИЧ-позитивных пациентов / Л.Л. Корсунская // Международный неврологический журнал. — 2011. — Вып. 4 (42). — С. 35–41.
8. Фомина, М.Ю. Цереброваскулярные расстройства при перинатальной ВИЧ-инфекции у детей: материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку» / М.Ю. Фомина. — СПб., 2015. — С. 138–145.
9. Фомина, М.Ю. Хроническая окклюзирующая васкулопатия у ребенка с ВИЧ-инфекцией / М.Ю. Фомина, Е.Е. Воронин, М.А. Титова// Научно-практический журнал «Нейрохирургия и неврология детского возраста». — 2016. — Вып. 1 (47). — С. 16–21.
10. Izlem Izbudak et al. Perinatally HIV-Infected youth presenting with acute stroke: progression/evolution of ischemic disease on neuroimaging. Neuroradiol. 2013; 40(3): 172-180
11. Chow FC, Wilson MR, Wu K, Ellis RJ, Bosch RJ, Linas BP. Stroke incidence is highest in women and non-Hispanic blacks living with HIV in the AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials cohort./ AIDS, 2018 Jun 1;32(9):1125-1135

References

1. Fomina M.Yu., Titova M.A. Actual problems in the diagnosis and correction of neurological disorders in HIV infection. Materials of the International Scientific and Practical Conference "Actual issues of HIV infection. Women and HIV. " - 2017, St. Petersburg, p. 189-196. (In Russian).
2. Osborn AG, Salzman KL, Zaveri M.D Radiation diagnosis. The brain . Tr. with English: "Panfilov's Publishing House". Moscow; 2018.
3. Wolf Karl-Jurgen. Radiation diagnostics: Arteries and veins; trans. with English: Medpress-inform; Moscow; 2011.
4. Zarter K, Hannel S, Kress B. Radiodiagnosis: The brain; trans. with English. Medpress-inform; Moscow; 2009.
5. Ponomarev V.V. Rare neurological syndromes and diseases: «Foliant» St. Petersburg; 2005.(In Russian).
6. Patsalides D. et al. Cerebrovascular disease in HIV-infected pediatric patients: Neuroimaging findings. American Journal of roentgenology 2002; 179: 999-1003.
7. Korsunskaya LL, Features of pathogenesis and clinical course of cerebrovascular diseases in HIV-positive patients. International Neurological Journal. Issue 4 (42), 2011 (In Russian).
8. Fomina M.Yu. Cerebrovascular disorders in perinatal HIV infection in children. Materials of the international scientific and practical conference «Actual issues of prevention of mother-to-child transmission of HIV».- 2015.- p.138-145. (In Russian).
9. Fomina MY, Voronin EE, Titova MA .. Chronic occlusive vasculopathy in a child with HIV infection. The scientific and practical journal «Neurosurgery and Neurology of Childhood», Issue 1 (47). - 2016 -p. 16-21
10. Izlem Izbudak et al. Perinatally HIV-Infected youth presenting with acute stroke: progression/evolution of ischemic disease on neuroimaging. Neuroradiol. 2013; 40(3): 172-180.
11. Chow FC, Wilson MR, Wu K, Ellis RJ, Bosch RJ, Linas BP. Stroke incidence is highest in women and non-Hispanic blacks living with HIV in the AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials cohort./ AIDS, 2018 Jun 1;32(9):1125-1135

Авторский коллектив:

Фомина Мария Юрьевна — профессор кафедры психоневрологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: + 7-921-961-01-57, e-mail: myfomina@mail.ru

Титова Мария Алексеевна — ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: + 7-921-642-28-39, e-mail: crista_07@mail.ru