

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

УДК 616.8-07: 616.98

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

^{1,2}А.В.Гайсина, ^{1,3}В.В.Рассохин, ^{1,3}Н.Е.Дементьева, ^{1,2,3}Н.А.Беляков

¹Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова, Россия

³НИИ экспериментальной медицины РАН, Санкт-Петербург, Россия

PATHOPHYSIOLOGY OF HIV-ASSOCIATED NEUROCOGNITIVE DISORDERS

^{1,2}A.V.Gaisina, ^{1,3}V.V.Rassokhin, ^{1,3}N.Ye.Dement'yeva, ^{1,2,3}N.A.Belyakov

¹Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Russia

²First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Russia

³Institute of Experimental Medicine of the Russian Academy, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства различной степени выраженности встречаются у 69% пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой ВИЧ, несмотря на применение высокоэффективной антиретровирусной терапии. Наиболее частым патоморфологическим субстратом при поражении головного мозга является ВИЧ-энцефалит, вместе с тем встречаются и другие клинико-морфологические варианты поражения центральной нервной системы. В представленном обзоре данных литературы по патофизиологии ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств рассмотрены факторы риска развития неврологических и когнитивных нарушений, проанализированы этиологические факторы, существующие подходы к их классификации и ранней диагностики.

Ключевые слова: ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства, HAND, патофизиология, мозговые нарушения при ВИЧ, факторы риска, диагностика.

HIV-associated neurocognitive disorders of different degrees of severity are found, in spite of HAART administration, in 60% of HIV patients having undetectable HIV loads. The most common pathology upon brain involvement is HIV-associated encephalitis, although other types of damage to the CNS are encountered. The present review of published data on HIV-associated neurocognitive disorders addresses risk factors and etiology of neurological and cognitive disorders, as well as current approaches to their classification and early diagnostics.

Key words: HIV-associated neurocognitive disorders, HAND, pathophysiology, HIV-associated brain lesions, risk factors, diagnostics.

Общие вопросы. В современный период применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) ВИЧ-обусловленные поражения центральной нервной системы (ЦНС) более чем в половине случаев инфицирования вирусом иммунодефицита человека препятствуют длительному сохранению высокого качества жизни, профессиональной и социальной активности пациентов [1, 2].

ВИЧ является нейротропным вирусом, который проникает в ЦНС в скором времени после заражения [3] и инфицирует клетки, содержащие CD4-рецепторы и корецепторы CCR5 или CXCR4 [4].

Остается нерешенным вопрос о том, на какой стадии ВИЧ-инфекции начинают развиваться психоневрологические нарушения. У многих людей после длительного течения ВИЧ-инфекции развивается деменция, однако недавние исследования показали, что более тонкие нарушения встречаются у 50% ВИЧ-инфицированных больных даже в период применения ВААРТ, а также в первый год ВИЧ-инфекции до начала терапии [5].

Вместе с тем, значительное снижение количества случаев ВИЧ-ассоциированной деменции при системном использовании антиретровирусной терапии

может свидетельствовать о ее вкладе в лечение и профилактику поражений ЦНС, о чем свидетельствуют результаты многоцентровых исследований: чем ниже минимальный уровень CD4-лимфоцитов, наблюдавшийся у пациента, тем выше риск возникновения неврологических нарушений. Таким образом, было предложено начинать ВААРТ как можно раньше, не дожидаясь снижения количества CD4-лимфоцитов до 200 кл/мкл [6, 7].

Известны самые разнообразные проявления мозговых нарушений при ВИЧ-инфекции, начиная от минимальных, не распознаваемых и непризнаваемых самими пациентами, до тяжелых, приводящих к ранней инвалидизации.

Согласно Международной статистической классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) B22.0 и проблем, связанных со здоровьем, для регистрации представлена только одна форма поражения ЦНС — «Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями энцефалопатии» (вызванное ВИЧ слабоумие). К наиболее часто встречающимся клиническим проявлениям энцефалопатии относятся когнитивные и некогнитивные (эмоциональные, двигательные, вегетативные).

Основные клинические проявления энцефалопатии представлены в таблице 1.

— тяжелые HAND — ВИЧ-ассоциированная деменция (HAD), которая делает человека инвалидом, требующим за собой ухода [10, 11].

По данным Samanta Simioni и соавт (2010) общая распространенность всех HAND у больных с неопределяемой вирусной нагрузкой ВИЧ (ВН) составляет 69%, распространенность асимптомных расстройств — 50%, легких — 17% и деменции — 2% [5].

В исследовании CHARTER из полутора тысяч человек при включении в исследование 1/3 имели проявления HAND. И. Грант и коллеги обнаружили, что люди с ANI имели повышенный относительный риск прогрессирования до появления симптомов HAND. Авторы предположили, что легкие нейрокогнитивные расстройства, которые протекают бессимптомно, могут отражать активный процесс в головном мозге при ВИЧ-инфекции, который переходит к более существенным неврологическим нарушениям. Однако примерно 30% пациентов с ANI в исследовании не получали ВААРТ, и неясно, в какой степени у пациентов с ANI с полным подавлением репликации вируса могут возникнуть прогрессирования HAND во время продолжения лечения [12].

Однако принятая на согласительной комиссии классификация и градация HAND по степени тяжести (бессимптомная, легкая, деменция) не в полной

Таблица 1

Проявления вызванной ВИЧ-энцефалопатии, включая данные анамнеза [8]

Когнитивные	Забывчивость, затруднение концентрации внимания, замедленность мышления (восприятия, обработка информации)
Эмоциональные	Утрата мотиваций, безынициативность, отстранение от общества, неспособность распоряжаться своими финансами и организовывать свою жизнь, подавленность, эмоциональная холодность
Двигательные	Замедленность и нарушение тонких движений (например, письма, застегивания пуговиц), нарушение походки
Вегетативные	Нарушения мочеиспускания (императивные позывы), утрата полового влечения, эректильная дисфункция

ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства (HIV-associated neurocognitive disorders — HAND) являются серьезной проблемой и в дебюте заболевания, и на фоне комбинированной ВААРТ, и в период иммунологического и вирусологического благополучия [9].

Наиболее часто употребляемая классификация ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств была предложена в 2007 г. и включает 3 категории [10]:

— бессимптомные HAND (ANI), которые мало влияют на повседневную жизнь и проявляются лишь при выполнении сложной профессиональной деятельности;

— легкие HAND (MND), которые существенно мешают профессиональной деятельности и осложняют выполнение бытовой работы и поведение в социуме;

мере удовлетворяет клиницистов, в том числе врачей, определяющих факт и степень снижения дееспособности пациентов. В этой связи в Санкт-Петербургском Центре СПИД при оценке тяжести HAND на основании имеющейся симптоматики у пациентов все изменения разделяются на 4 степени тяжести: бессимптомные, легкие, выраженные, тяжелые когнитивные нарушения (табл. 2).

Бессимптомная форма, или стадия, подразумевает работоспособность человека в полном объеме при условии приверженности к диспансерному наблюдению и лечению. У многих пациентов эта стадия развивается постепенно и протекает достаточно долго, люди не меняют род своей деятельности и полностью справляются со всеми производственными и бытовыми нагрузками. По опыту наблюдения за сотрудниками Санкт-Петербургского Центра

СПИД, медицинские сестры, ранее инфицированные ВИЧ, способны в течение нескольких лет выполнять свои функциональные обязанности после постановки диагноза и стабилизации иммунитета с подавлением вирусной активности после назначения ВААРТ. Поскольку этот диагноз в коллективе

же время наличие вирусологически эффективной ВААРТ не всегда останавливает ухудшение когнитивных процессов или (и) дестабилизацию психоэмоционального состояния, в результате которых медицинские сестры начинают хуже справляться со своими должностными обязанностями.

Таблица 2

Характеристика когнитивных нарушений у больных с ВИЧ-инфекцией, используемая в СПб Центре СПИД [8, 94, 100]

Стадии HAND по тяжести когнитивных нарушений	Клинические проявления	Бытовые и профессиональные возможности
Бессимптомные нейрокогнитивные расстройства (БНР)	В быту и на рабочем месте не обращает на себя внимания какими-то когнитивными отклонениями. Диагноз выявляется при обследовании и тестировании. Нейропсихологическое тестирование выявляет нарушение (минимум на одно стандартное отклонение) когнитивной функции в ≥ 2 функциональных областях*	Работоспособен, проблемы возникают при выполнении сложных заданий
Легкие нейрокогнитивные расстройства (ЛНР)	Результаты тестирования когнитивной функции как при БНР. По меньшей мере небольшое влияние на выполнение повседневных действий (по крайней мере что-либо из перечисленного): а) пациент жалуется на утрату способности быстро соображать, снижение работоспособности (на рабочем месте и дома), уменьшение социальной активности; б) по наблюдениям хорошо знающих пациента людей, пациент стал медленнее соображать, вследствие чего стал менее эффективно справляться с профессиональными задачами и домашними делами или стал менее социально активен*	Работоспособен, но с трудом справляется с обычными заданиями. Вероятна смена профессии или места работы
Выраженные нейрокогнитивные расстройства (ВНР)	Заметное приобретенное нарушение когнитивной функции. Результаты тестирования как при БНР, но в большинстве случаев нарушения выявляются в нескольких функциональных областях и составляют не менее двух стандартных отклонений. Эти нарушения заметно влияют на повседневную жизнь (выполнение профессиональных обязанностей, домашних дел, социальную активность)*	Неработоспособен, инвалидизация, фактически требует поддержки и помощи в быту
Тяжелые нейрокогнитивные расстройства (деменция)	Терминальная стадия. Состояние, близкое к мутизму. Интеллектуальные и социальные навыки на рудиментарном уровне; речь почти или полностью отсутствует; парализация или паралич с недержанием мочи и кала**	Тяжелая инвалидизация, требуется уход.

* В соответствии с классификацией ВАНР (Antinori, 2007); функциональные области: вербальная речь/язык; внимание/рабочая память; абстрактное мышление/исполнительные функции; память (обучение, запоминание); скорость обработки информации; сенсорно-перцептуальные и двигательные навыки.

** Соответствует Стадии 4 по классификации ВАНР по степени тяжести Мемориального центра Слоуна и Кеттеринга (МСК) (Prise, 1988).

часто не открывается, их невозможно отличить по поведенческим и когнитивным проявлениям от остального персонала. Выявить бессимптомные расстройства когнитивных функций можно либо при специализированном тестировании, либо при возникновении сложных или обостренных производственных и бытовых условий.

В ряде случаев когнитивная сфера пациентов с ВИЧ не претерпевает значимых ухудшений, главным образом у больных с минимально выраженной активностью вируса и сохранным иммунитетом. В то

важным прогностическим признаком здесь является время начала специфического противовирусного лечения. Существенное снижение количества CD4-лимфоцитов, высокие показатели вирусной нагрузки ВИЧ в крови и наличие оппортунистических заболеваний у пациентов на этапе начала ВААРТ могут быть факторами риска развития у них нарушений когнитивной и психоэмоциональной сферы.

Легкие формы когнитивных нарушений проявляют себя в обычной жизнедеятельности, чаще всего пациент жалуется на утрату способности быстро со-

ображать, снижение работоспособности (на рабочем месте и дома), уменьшение социальной активности. Наш опыт показывает, что медицинские сестры с двигательными и когнитивными нарушениями, осознавая нарастающие профессиональные проблемы, постепенно уходят из профессии, находя место работы с более простыми функциями.

В качестве примера можно привести описание одной пациентки 32 лет, которая с рождения страдает ВИЧ-инфекцией. Она в свое время получила профессиональное образование, но со временем утратила навыки и в последнее время, по мере необходимости, устраивается на работу в качестве уборщицы. Мы проследили у нее в течение трех десятилетий, переход когнитивных нарушений от легких к выраженным. Попытка вовлечь ее профессионально в работу общественных организаций не удалась, поскольку пациентка, отдавая себе отчет в том, что эта работа потребует от нее значительного умственного и физического напряжения, от этой работы отказалась. В связи с данными обстоятельствами, пациентке была оформлена инвалидность, фактически в момент перехода от стадии легких проявлений HAND к более тяжелым формам. При обследовании пациентки в возрасте 29 лет, она предъявляла жалобы на трудности запоминания новой информации, трудности сосредоточения, лабильность эмоциональной сферы, быструю утомляемость. Результаты экспериментально-психологического тестирования когнитивных процессов показали значимые нарушения продуктивности внимания и вработываемости, умеренное снижение памяти, легкую истощаемость мыслительных процессов, клинически выраженный уровень тревоги, нарушение реципрокной координации и легкое снижение зрительного гнозиса. Начало значимых ухудшений когнитивных процессов пациентка связывает по времени с формированием иммунодефицитного состояния на фоне прерывания и длительного отсутствия ВААРТ. На момент обследования пациентка восстановила лечение ВИЧ-инфекции и продолжала его непрерывно в течение 3 лет.

До конца не решен вопрос о ранней диагностике первых проявлений HAND, выборе наиболее эффективных систем тестов и шкал в клинической практике [13].

Патофизиология мозговых нарушений при ВИЧ и факторы риска нейрокогнитивных расстройств. Проведено большое количество исследований, направленных на изучение патофизиологии мозговых нарушений при ВИЧ-инфекции и факторов риска появления неврологических и когнитивных нарушений.

На пути свободной циркуляции вируса между ЦНС и кровью находится гематоэнцефалический

барьер. Эта уникальная биологическая структура защищает мозг от проникновения химических и биологических субстанций, способных нарушить его гомеостаз. Механизмы преодоления ВИЧ гематоэнцефалического барьера изучены не полностью и остаются предметом дискуссий [8]. Наиболее вероятно, что вирус пересекает гематоэнцефалический барьер с инфицированными моноцитами и лимфоцитами (механизм «тroyанского коня») [14, 15, 16]. В головном мозге клетками-мишенями ВИЧ становятся в первую очередь клетки микроглии и периваскулярные макрофаги. Способность ВИЧ инфицировать другие клетки нервной ткани (астроциты, эндотелиоциты и др.) активно изучается, и в литературе встречаются противоположные мнения о возможности заражения этих клеток [17–26]. Инфицированные вирусом клетки ЦНС продуцируют медиаторы воспаления, обладающие цитотоксическими свойствами, что может приводить к разрушению тесных клеточных контактов эндотелиоцитов и появлению брешей в гематоэнцефалическом барьере [27]. Положение усугубляется при присоединении оппортунистических инфекций [28, 29].

В основе молекулярных и клеточных механизмов поражения ЦНС могут лежать циркулирующие токсичные или передаточные молекулы, которые могли бы непосредственно вызывать или модулировать токсические эффекты в головном мозге при ВИЧ-инфекции.

Было обнаружено, что основным источником факторов, обладающих нейротоксическими эффектами, являются стимулированные и инфицированные моноциты [30]. Описаны причины, способствующие проникновению инфицированных моноцитов и ВИЧ через ГЭБ: токсические и иные повреждения эндотелия ГЭБ (наркотики, травмы, воспаления); сопутствующие заболевания, обуславливающие эндотоксикозы (почечная, печеночная недостаточность, туберкулез и др.); тяжелая иммуносупрессия и высокая ВН ВИЧ в крови [31].

Нейротоксический эффект вирусных белков (gp 120, Tat) и ряда молекул иммунной активации (TNF- α , интерлейкины, глутамат, хинолевая кислота) приводит к снижению количества нейронов и разрушению миелиновых оболочек [32–39]. Наиболее частым патоморфологическим субстратом инфицирования головного мозга ВИЧ является энцефалит, который лежит в основе нейрокогнитивных расстройств у пациентов [32].

Репликация ВИЧ в ЦНС с образованием новых квазивидов происходит в некоторой степени обособленно от гемолимфатической системы, что может способствовать формированию отдельного вирусоло-

гического компартмента в организме. Данное обстоятельство определяет значительные трудности в подборе специфической терапии [40], поскольку ВААРТ может не останавливать эти процессы из-за недостаточно эффективного проникновения препаратов через гематоэнцефалический барьер [41], или, с другой стороны, сама оказывать токсическое действие на мозг и провоцировать когнитивные нарушения у длительно принимающих терапию пациентов [42, 43].

У. Cantres и соавт. [44] выявили более высокие уровни лизосомальных протеаз катепсина В его ингибитора цистатина В в моноцитах у пациентов с НАД по сравнению с пациентами с нормальными когнитивными функциями или с ANI, предполагая, что катепсин В может быть важным медиатором повреждения нейронов при ВИЧ-инфекции.

К повреждающим факторам ЦНС также можно отнести и другие патогенетические процессы. В большинстве случаев развиваются неспецифические воспалительные макрофагальные поражения астроцитов путем воздействия ВИЧ. Также происходит активная супрессия и повреждение клеток микроглии и нейронов посредством воздействия различных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ и др.), хемокинов (CCL2, CCL7, CXCL5) и других веществ (VCAM-фактор межклеточной адгезии, NO, арахидоновой и хинолиновой кислот и др.) [45], нарушается целостность жидкостных, электролитных и белковых взаимоотношений в тканях мозга [46, 12]. Нейроны крайне чувствительны к неблагоприятным воздействиям и быстро подвергаются некрозу и апоптозу. Связывание gp120 с хемокиновыми рецепторами CXCR4, представленными на мембранах нейронов, через цепь межмолекулярных взаимодействий инициирует апоптоз клетки [36].

Белок Tat и gp 120 активируют металлопротеиназы [37, 38, 39], которые разрушают белковые связи в ГЭБ, приводят к деградации миелина и индуцируют смерть нейронов [47]. В мозге пациентов, которые умерли с диагнозом «ВИЧ-энцефалит», была обнаружена фрагментация окклюдина и ZO-1, двух важных структурных белков, ответственных за «сшивание» мембран соседних эндотелиоцитов, обеспечивающих целостность ГЭБ [48].

Известно, что оппортунистические инфекции, нарушения микроциркуляции тканей, которые приводят к гипоксемии, отекам, внутричерепной гипертензии, менингоэнцефалитам и другим патоморфологическим процессам, изменяют симптоматику, способствуют развитию неврологических нарушений и, соответственно, ухудшают прогноз заболевания [49].

При отсутствии системной ВААРТ у пациентов с ВИЧ-ассоциированной деменцией описывалось

развитие корковой атрофии [50]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о снижении объема мозга в корковых и подкорковых областях даже у ВИЧ-инфицированных больных на бессимптомной стадии и у пациентов, находящихся на стабильном лечении [51].

Нейропатологические исследования выявляют вовлечение белого вещества головного мозга в патологический процесс на асимптоматической стадии ВИЧ-инфекции (ВИЧ-1) [52]. Диффузные изменения белого вещества описываются как наиболее частое «событие» при ВИЧ-1 инфекции и могут отличаться на разных стадиях заболевания [53]. Инфицированные макрофаги и многоядерные гигантские клетки предпочтительно проникают в полушария головного мозга, мозолистое тело и внутреннюю капсулу [54]. В некоторых исследованиях сообщается о преобладании продуктивной ВИЧ-инфекции внутри базальных ганглиев, стволе мозга и в белом веществе глубоких отделов мозга [55, 56].

По данным мультиконтрастной МРТ была выявлена потеря структурной целостности и микроотек в белом и сером корковом веществе, а также в зрительном бугре и базальных ядрах у ВИЧ-инфицированных пациентов с мягкими когнитивными расстройствами, получающих ВААРТ (17 человек), в сравнении со здоровыми людьми (19 человек) [57]. Множественный регрессионный анализ показал значимое влияние деформации подкорковых ядер на исполнительный индекс этих пациентов.

При помощи диффузионной тензорной МРТ была показана связь между изменениями в белом веществе и когнитивными нарушениями у пациентов с ВИЧ [58–63]. Общая мозговая фракционная анизотропия (ФА) была снижена у пациентов с ВИЧ и была ассоциирована со степенью деменции [61]. Некоторые авторы указывают на связь между изменениями в скорлупе и зрительной памятью, рабочей памятью, словарной памятью и общим когнитивным снижением, а также между изменениями в хвостатом ядре и зрительной памятью [59]. В дальнейшем была показана ассоциация между изменениями в белом веществе валика мозолистого тела и степенью деменции и скоростью движений [62]. Показано наличие гипертрофии базальных ганглиев, особенно скорлупы [64].

Было выявлено значимое снижение ФА в мозолистом теле, височной, задней области и лобной доле у ВИЧ-инфицированных пациентов с когнитивными нарушениями по сравнению со здоровыми людьми [65]. ФА в мозолистом теле была снижена у пациентов с ВИЧ и нейрокогнитивными нарушениями по сравнению с пациентами без снижения когнитивных функций. Не было найдено различий в степени фракцион-

ной анизотропии между пациентами с наличием и отсутствием нейрокогнитивных нарушений и депрессии. Не было отмечено связи между длительностью ВИЧ и ФА у пациентов, получающих ВААРТ, и без лечения, также не выявлено различий среди пациентов с опытом и без опыта ПИН, наличием или отсутствием гепатита С. Вместе с тем, была найдена корреляция между количеством CD4-лимфоцитов в спинномозговой жидкости, уровнем амилоидного бета протеина и степенью ФА в стволе мозга, а также между моторными функциями и ФА в лобной доле. Фракционная анизотропия во фронтальной области была ассоциирована со временем сокращения указательного пальца, что указывало на замедление моторики [65]. Небольшой моторный дефицит, связанный с ВИЧ, является ранним признаком клинической манифестации ВИЧ-инфекции.

Пациенты с HAND имели значительно более редуцированную ФА без привязки к анатомической области головного мозга, по сравнению с пациентами без когнитивных нарушений. У пациентов с депрессией в отличие от пациентов без депрессии и здоровых людей значительное повышение ФА было отмечено в вентральной области покрывки, прилежащем ядре, вентральной медиальной префронтальной коре обоих полушарий.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с определяемыми по данным МРТ неспецифическими изменениями было показано снижение ФА в ассоциативных путях: в заднем лобно-затылочном (inferior fronto-occipital), нижнем продольном (Inferior longitudinal, соединяет височную и затылочную доли) и крючковидном пучке (uncinate fascicule, соединяет орбитальную поверхность лобной доли и височную кору). Снижение ФА также наблюдалось в задней ножке внутренней капсулы, кортико-спинальном, кортико-бульбарном и кортико-мостовом трактах (нисходящие пути управления движениями). У пациентов без структурных изменений головного мозга и нейропсихологических нарушений было выявлено снижение ФА в этих же областях, но менее значительные, чем у пациентов с неспецифическими структурными нарушениями и когнитивным дефицитом.

Дефицит исполнительных функций был описан у пациентов с ВИЧ без лечения [62, 63], как следствие развития ВИЧ-инфекции в базальных ганглиях и глубоких слоях белого вещества. В предыдущих исследованиях было показано, что лобно-стриарный путь, соединяющий латеральную префронтальную кору со скорлупой и бледным шаром, играет главную роль в исполнительных функциях, скорлупа участвует в формировании рабочей памяти [60]. Расширение вовлечения подкорковых структур при HAND может быть связано с такими клиническими

признаками, как замедление скорости восприятия, двигательных и психомоторных функций; дисфункциями в области участия, планирования и выполнения многокомпонентных задач. С точки зрения поведения, больше страдает мотивационная активность, что часто клинически проявляется как апатия [66].

R.Melrose и соавт. (2008) исследовали целостность лобно-стриарного пути. У пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечалось снижение активности в вентральной и левой дорсолатеральной префронтальной коре [67]. Показано редуцирование связи между хвостатым ядром и вентральной префронтальной и дорсолатеральной префронтальной корой по сравнению со здоровым контролем. Кроме того, отмечено снижение активности хвостатого ядра левого полушария. На здоровом контроле была показана связь между активностью хвостатого ядра левого полушария и когнитивным уровнем. Показано нарушение функциональной связи между левым хвостатым ядром и бледным шаром (базальные ганглии). В этом же исследовании отмечено некоторое повышение активности теменной доли у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению со здоровым контролем. Возможно, ВИЧ вызывает реорганизацию нервной сети, приводящую к нейрокогнитивным нарушениям. Повышение активности теменной доли может быть следствием компенсаторного механизма, запускаемого при нарушении функционирования фронто-стриарного пути. Повреждение лобно-стриарного пути может быть связано с развитием нейрокогнитивных нарушений.

Другим следствием нарушения фронто-стриарного пути является появление трудностей в распознавании эмоции страха, которые были также отмечены у ВИЧ-инфицированных пациентов [68]. Префронтальная область и связанные с ней подкорковые структуры (головка хвостатого ядра, медиодорсальное ядро зрительного бугра) предположительно отвечают за сложные когнитивные и поведенческие функции, эмоции, исполнительные функции, оценивание обстановки и принятие решений, чувство такта, контроль импульсов и абстрактное мышление.

Позитивный эффект ВААРТ на нарушения, вызванные ВИЧ, был показан по данным МРТ [69]. Вместе с этим, в ряде случаев описывается развитие нейрокогнитивных нарушений у пациентов, получающих иммунологически и клинически эффективное лечение. Данные нарушения согласуются с повреждением подкорковых структур головного мозга [70–73].

Для изучения влияния ВААРТ на объем мозга Sammet и соавт. (2012) использовали воксельную морфометрию (ВБМ) при сравнении объема серого вещества у пациентов, получающих ВААРТ (n=25), и нелеченных (n=25) пациентов с первичной ВИЧ-

инфекцией, а также у ВИЧ-серонегативных добровольцев ($n=20$) в сопоставимом возрасте. Они наблюдали достоверное уменьшение островной коры у ВИЧ-положительных пациентов с ВААРТ по сравнению с ВИЧ-серонегативными людьми. Лечение ВИЧ-инфицированных пациентов привело к достоверному уменьшению объема передней части поясной извилины, островной коры, предклинья, височной извилины, и височного полюса по сравнению с нелечеными ВИЧ-инфицированными пациентами. Результаты могут отражать токсичность ВААРТ или результаты повреждения вследствие иммунной реконституции или обеих причин.

В исследованиях Т.Н.Трофимовой и соавт. (2012) при использовании позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и электроэнцефалографии (ЭЭГ) удалось выявить нарушения энергетического метаболизма глюкозы на уровне коры головного мозга, подкорковых и стволовых структур у 85% больных с 2–3 стадиями ВИЧ-инфекции и в 100% случаев у больных с 4-й стадией, с преимущественной локализацией зон гипометаболизма глюкозы в височных долях (72% всех обследованных больных) и в стволе (72%) головного мозга [74]. Выявленные в результате ПЭТ исследования нарушения энергетического метаболизма глюкозы тесно коррелировали с изменениями в биоэлектрической активности головного мозга. Диффузные изменения биоэлектрической активности на ЭЭГ на фоне дисфункции срединных стволовых структур наблюдались у 85% больных в начале заболевания и в 100% случаев — на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции. Распространенность локальных изменений на ЭЭГ коррелировала с длительностью заболевания и стадией.

ВИЧ и старение головного мозга. Увеличение частоты случаев легких нейрокогнитивных расстройств у ВИЧ-инфицированных пациентов связано, в том числе, и с увеличением продолжительности жизни на фоне ВААРТ и увеличением доли людей среднего и старшего возраста среди ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых возрастные изменения отягощают состояние ЦНС [75]. Эти данные поднимают вопрос раннего начала ВААРТ для предупреждения ухудшения функций ЦНС, либо определения перечня клинических или лабораторных маркеров нейрокогнитивной дисфункции, требующих назначения антиретровирусной терапии.

Наблюдаемые изменения в головном мозге могут свидетельствовать о значительном ухудшении кровообращения даже у молодых людей, инфицированных ВИЧ совсем недавно. Изменения в параметрах мозгового кровообращения при решении задачи на зрительное восприятие ярче проявлялось у людей, живущих

с ВИЧ, следовательно, поиск решения становился для них более серьезной проблемой. Ухудшение кровообращения с возрастом — вполне естественный процесс, но действие ВИЧ или лекарственных препаратов, используемых для борьбы с ним, ускоряет его, увеличивая «возраст» тела сразу на 15–20 лет, предполагают В.Аnces и соавт. (2012) [76].

В.Аnces и соавт. [76] изучали воздействия ВИЧ и старения с использованием объемных измерений. Выполнялась нейровизуализация у 84 ВИЧ-инфицированных мужчин и 76 ВИЧ-неинфицированных мужчин. Исследователи наблюдали независимое воздействие ВИЧ и старения на серое и белое вещество без достоверных различий. Дальнейшие исследования включали в себя обследования, как мужчин, так и женщин с ВИЧ-инфекцией. Обследовано 52 ВИЧ-инфицированных пациента и 26 ВИЧ-серонегативных человека. Оценивали влияние ВААРТ и старения на головной мозг. У ВИЧ-положительных пациентов без ВААРТ и на фоне лечения были обнаружены статистически значимые снижения объема мозга миндалины, хвостатого и мозолистого тела по сравнению с ВИЧ-отрицательными людьми. Таким образом, ВИЧ, как и старение, может самостоятельно вызывать атрофию хвостатого тела.

Морфологические и функциональные параллели. I.Мочchetti и соавт. (2013), изучая головной мозг умерших ВИЧ-положительных пациентов, у которых отмечалась ВИЧ-ассоциированная деменция, обнаружили сокращение размеров нейронов и низкий уровень нейротропного фактора мозга, значительную утрату нейронов [77]. Снижение уровня зрелого нейротропного фактора мозга приводит к укорочению аксонов и других отростков нервных клеток, благодаря которым нейроны контактируют друг с другом. Без этих контактов нейроны погибают. ВИЧ-ассоциированная деменция имеет место почти у трех процентов ВИЧ-инфицированных, которые получают антиретровирусную терапию и в остальном здоровы, и у 30 процентов ВИЧ-положительных пациентов, которые не принимают никаких препаратов.

В норме нейроны производят длинную форму белковой цепочки нейротрофического фактора, затем определенные ферменты укорачивают ее до зрелой формы, которая подпитывает клетки головного мозга. Незрелая длинная форма токсична, она связывается с рецептором p75NTR и вызывает таким образом укорочение аксонов. Как показали исследователи, ВИЧ препятствует процессу превращения длинной формы в нетоксичную зрелую форму.

Показана связь между депрессией и отсутствием зрелого нейротропного белка мозга, также как связь этого фактора с процессами обучения и памятью.

Полученные группой I.Mocchetti (2013) результаты показывают также, что ВИЧ-ассоциированная деменция обусловлена вирусом, но не препаратами антиретровирусной терапии.

Биомаркеры ВИЧ-ассоциированных неврологических нарушений в спинномозговой жидкости. Основные биомаркеры, которые могли бы использоваться для диагностики состояния ЦНС, представлены в таблице 3.

В нескольких исследованиях проведено изучение клинического значения измерения РНК ВИЧ в СМЖ при проведении ВААРТ. S.L.Letendre и соавт. [82] исследовали корреляции РНК ВИЧ в СМЖ и крови у пациентов, получающих ВААРТ. В исследовании CHARTER они изучали парные образцы СМЖ и крови у 413 пациентов. В мультивариантной модели, описывающей предикторы уровня РНК ВИЧ в СМЖ во время 2207 визитов пациентов, ма-

Таблица 3

Биомаркеры поражения ЦНС, определяемые в СМЖ (адаптировано из Approach to Cerebrospinal Fluid (CSF) Biomarker Discovery and Evaluation in HIV Infection)

Тип биомаркера	Субстрат биомаркера
Вирусологические	РНК ВИЧ, генетическая компартиментализация, Т-клеточный/ макрофагальный тропизм, средство к корецепторам, тестирование лекарственной устойчивости ВИЧ
Иммунные	Неоптерин, CCL2 (MCP-1), CXCL10 (IP-10), β 2M, TNF α , sCD14, sCD163, sVCAM-1, MMP-9, TIMP-1; оценка маркеров активации, созревания и миграции Т-клеток и моноцитов
Нейрональные	Легкие субъединицы нейрофиламентов (НФЛ), t-tau, p-tau, A β 1-42, sAPP α , sAPP β

Ни один из представленных в табл. 3 биомаркеров до сих пор не предложен для широкого применения в клинической практике, информативность и критерии интерпретации результатов определения этих субстратов в СМЖ до сих пор не установлены.

Проведено немного исследований HAND с одновременным определением уровня РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости (СМЖ) и плазме крови [78, 79]. E.Lee и соавт. [80] показали, что в когорте нелеченных пациентов с первичной ВИЧ-инфекцией РНК ВИЧ в СМЖ не обнаруживается примерно в 15% случаев в среднем через 3 месяца после передачи. Кроме того, незначительные признаки воспаления в СМЖ, ассоциированные с неопределяемой РНК ВИЧ в начале исследования, не сохраняются в течение 1 года, что предположительно обусловлено связанными с ВИЧ механизмами иммунной активации в ЦНС и скорее всего являются уникальными для ранних стадий ВИЧ-инфекции.

В исследовании T.Mellberg и соавт. (2012) изучение биомаркеров, ассоциированных с хронической ВИЧ-инфекцией при HAND, показало, что уровень маркера аксональных нарушений в СМЖ — легкой цепи нейрофиламентов (NFL), сократился после начала ВААРТ у бессимптомных наивных пациентов или после перерыва в терапии минимум 6 месяцев со средним уровнем CD4-лимфоцитов в 190 кл/мкл [81]. Этот факт позволяет предположить, что при низком уровне нарушений в ЦНС высока вероятность прогрессирования HAND до явных симптомов когнитивных нарушений, и что NFL можно рассматривать как маркер неврологических изменений даже у пациентов без симптоматики.

Максимальная зависимость была от уровня РНК ВИЧ в плазме крови с отношением шансов [ОШ] 18,0. Использование ИП также было статистически значимым предиктором обнаружения РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости с ОШ 3,3. Индекс проникновения препаратов в ЦНС имел низкую степень корреляции (ОШ 0,7).

В проведенных нами исследованиях были изучены некоторые вирусологические маркеры поражения ЦНС при ВИЧ-инфекции. В частности, было проведено изучение клинической информативности определения вирусной нагрузки ВИЧ в СМЖ у пациентов, не принимавших ранее антиретровирусных препаратов. У лиц с клиническими признаками поражения ЦНС уровень вирусной нагрузки ВИЧ в СМЖ был в среднем на 1,4 lg копий РНК/мл выше, чем у пациентов без нарушения функций ЦНС (4,8 и 3,4 копий РНК/мл соответственно, однофакторный дисперсионный анализ, $p < 0,0001$). Разница между вирусной нагрузкой ВИЧ в крови и СМЖ при наличии нейрокогнитивных нарушений сокращалась до 0,8 lg копий РНК/мл по сравнению с 1,9 lg копий РНК/мл в группе лиц без нейрокогнитивных расстройств (однофакторный дисперсионный анализ, $p < 0,0001$). Было установлено, что при выявлении вирусной нагрузки ВИЧ в СМЖ, равной или большей 4,00 lg копий РНК/мл, шансы обнаружить у пациента ВИЧ-ассоциированное поражение ЦНС в 17 раз выше, чем при меньшей концентрации вирусов в СМЖ (отношение шансов, $p < 0,0001$). Выявление уровня вирусной нагрузки ВИЧ в СМЖ, равного или превышающего 4,00 lg копий РНК/мл у не получавших ВААРТ больных обладало диагностичес-

кой чувствительностью 76% и диагностической специфичностью 84% в отношении наличия у пациента ВИЧ-ассоциированного поражения ЦНС.

Нами также была проведена оценка генетической компартиментализации ВИЧ в тканях ЦНС. При сравнении консенсусных нуклеотидных последовательностей гена *pol* ВИЧ, полученных при анализе парных образцов крови и СМЖ, были обнаружены признаки генетической дивергенции вирусов, циркулирующих в СМЖ и крови. Количество однонуклеотидных замен в парных нуклеотидных последовательностях гена *pol* ВИЧ росло с увеличением продолжительности заболевания ВИЧ-инфекцией (робастная регрессия, $p < 0,0001$). У ряда пациентов профили лекарственной устойчивости ВИЧ в СМЖ, отличались от результатов, полученных при исследовании крови. Выявленные закономерности свидетельствуют о том, что гематоэнцефалический барьер препятствует перемешиванию генетических вариантов ВИЧ между кровью и тканью ЦНС. Вирусологические исследования в СМЖ могли бы быть особенно актуальны для мониторинга эффективности ВААРТ у пациентов, демонстрирующих отсутствие положительной динамики нейрокогнитивных нарушений на фоне терапии, так как ее эффективность в ткани ЦНС может быть уменьшена из-за пониженной проницаемости препаратов через ГЭБ или формирования фармакорезистентного варианта ВИЧ в ЦНС. Выполнение этих исследований возможно с использованием широко применяемых тест-систем для определения количества РНК ВИЧ и профиля лекарственной устойчивости в плазме крови.

Факторы, способствующие развитию HAND.

Структурные изменения, вызванные выраженным иммунодефицитом в прошлом, могут повышать уязвимость ЦНС и способствовать появлению нейрокогнитивных нарушений, аналогичных результату преждевременного старения [51]. Риск кортикальной атрофии в исследовании был связан с длительностью заболевания и надиром. Характерно, что R.A. Cohen и соавт. (2010) не нашли значимой связи между возрастом пациентов и риском развития мозговой атрофии. Авторы также предполагают, что продолжительность инфицирования вне зависимости от других клинических факторов (уровень вирусной нагрузки, иммунный статус, когнитивный статус) может влиять на изменение объема головного мозга.

Также показано влияние количества CD4-лимфоцитов в крови на риск развития мозговой атрофии [83]. Увеличение ВН ВИЧ в крови повышало риск изменения объема базальных ганглиев [51] и снижения объема белого вещества головного мозга [69].

Когнитивные нарушения были также связаны со снижением объема теменной доли и увеличением моз-

говых желудочков [51]. Подобные мозговые нарушения отмечают у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Изменения в белом веществе являются прогностическими показателями развития клинических симптомов, таких как HAND, двигательные нарушения или депрессия; эти изменения могут быть обнаружены у пациентов до развития клинических симптомов [65].

Показано увеличение рисков развития демиелинизации при снижении Т-клеточного иммунитета у пациентов с рассеянным склерозом без ВИЧ [84].

В работе S.G. Filippi и соавт. [85] показано влияние высокой вирусной нагрузки ВИЧ в крови (более 400 000 копий/мл) на изменения в белом веществе головного мозга.

L. Cysique и соавт. (2012) провели сравнение показателей метаболизма у пациентов с хронической ВИЧ-инфекцией ($n=90$) и у ВИЧ-серонегативных людей ($n=25$). В группе ВИЧ-инфицированных пациентов было отмечено повышение уровня воспалительных маркеров в лобной доле белого вещества и снижение нейрональных взаимодействий в caudate [86]. Не наблюдалось связи между ВИЧ и возрастом, тем не менее, продолжительность ВИЧ-инфекции и наличие факторов риска ССЗ были связаны с нарушениями в головном мозге у ВИЧ-инфицированных пациентов. Проявления HAND чаще всего усиливаются в процессе болезни, особенно при недостаточной приверженности к ВААРТ или действия сопутствующих факторов (наркотики, травмы, коинфекции, возраст и др.). Интересно отметить, что различные проявления HAND не всегда коррелируют с длительностью заболевания, содержанием CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови, генотипом ВИЧ, сложностью профессии и приемом ВААРТ.

Выявление HAND. Большинство случаев HAND первоначально протекает бессимптомно, поэтому пациенту сложно отчетливо определить нарушение восприятия. Существующие диагностические методики не в состоянии с одинаковой эффективностью и точностью охарактеризовать все клинические и нейропсихологические нарушения, которые возникают у ВИЧ-инфицированных пациентов на разных стадиях заболевания [87–90]. В ряде случаев речь идет о проведении стандартного нейропсихологического тестирования, которое нацелено на выявление дефицита в оперативной памяти и внимании. Повышенный уровень депрессии может вносить дополнительные погрешности при анализе результатов, и в таких случаях необходимы повторные встречи с психологом и другими специалистами [91–93, 49].

На сегодняшний день предложено большое количество различных подходов к диагностике HAND:

клинические, лучевые, морфологические, вирусологические, иммунологические, генетические, экспериментальные, математические и др. [8, 94]. Также были предложены многочисленные и разнообразные по сложности нейропсихологические тесты для оценки у пациентов HAND [95]. Однако ни одна из существующих систем тестов и шкал для диагностики не является достаточно чувствительной для HAND, которые могут иметь различную степень тяжести [96].

С.А.Смит и коллеги сообщили об использовании IHDS (International HIV Dementia Scale) в качестве скринингового инструмента для более легких форм HAND [9]. IHDS представляет собой метод, который не требует никакого оборудования, с помощью которого было достигнуто около 72% чувствительности и 44% специфичности для диагностики всех форм HAND, в том числе ANI и MND. Люди с HAND имели более низкий индекс IHDS, чем лица без HAND. Исследователи пришли к выводу, что, несмотря на то, что IHDS была разработана для выявления деменции, этот инструмент может быть использован для быстрой диагностики легких форм HAND.

Лучевая диагностика мозга может выполняться разнообразными неинвазивными методами, которые помогают понять патофизиологические изменения, наблюдаемые при HAND. К числу методов относятся магнитно-резонансная морфометрия, магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), диффузионное тензорное изображение (ДТИ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). МРС позволяет оценить метаболические изменения, рано развивающиеся в головном мозге при ВИЧ-инфекции [97, 98].

Электрофизиологические исследования головного мозга используются с целью выявления ранних диагностических признаков развития HAND. Для этого часто применяются достаточно чувствительные электрофизиологические исследования, такие как электроэнцефалография (ЭЭГ), вызванные потенциалы (ВП), которые тестируют изменения в ЦНС, проявляющиеся в течение первых лет еще до клинически значимых когнитивных и неврологических расстройств [99].

ПЭТ также ориентирована на выявление функциональных нарушений головного мозга, и эти исследования наиболее информативны в диагностике субклинической стадии ВИЧ-энцефалопатии с преимущественным расположением в различных участках головного мозга, что оценивается по снижению метаболизма, характерному для уменьшения функциональной активности [97, 98].

Наряду с проведением нейровизуализационных исследований с целью изучения патогенеза поражения ЦНС на разных стадиях инфекции целесообразно

выполнять анализ СМЖ. Не существует четких рекомендаций по поводу оценки СМЖ, однако большинство авторов предлагают производить люмбальную пункцию в случаях появления сомнений в отношении риска развития или прогрессирования HAND, особенно при острых или подострых случаях развития HAND или их быстром прогрессировании, при появлении новых психоневрологических симптомов, а также при невозможности исключить другие инфекционные причины для поражения ЦНС (например, сифилис) при изучении данных анамнеза, при использовании только исследования сыворотки, или изображений лучевой диагностики головного мозга. При оценке СМЖ следует определять не только содержание РНК ВИЧ, но и клеточный состав, маркеры воспаления (IgG, белки воспаления, цитокины и др.) в каждом конкретном случае — целенаправленный поиск возбудителей инфекции.

В каждом конкретном случае необходимо учитывать ряд признаков, указывающих на отсутствие необходимости в проведении исследования СМЖ, например, длительность и выраженность когнитивных нарушений, особенно если их длительность составляет пять лет и более. В некоторых ситуациях оценка СМЖ возможна и даже целесообразна у пациентов с HAND, у которых планируется изменить ВААРТ или уже были произведены изменения в антиретровирусной терапии с целью контроля за ответом на терапию по уровню РНК ВИЧ, а также чувствительности ВИЧ в СМЖ к назначаемым или используемым препаратам [100].

Тем не менее, остается открытым вопрос о возможности прогнозирования вероятности развития HAND, энцефалопатии, синдрома неврологических нарушений, судорожных пароксизмов и других скрытых или явных клинических проявлений повреждения ЦНС при ВИЧ-инфекции.

Своевременная и адекватная ВААРТ способна отодвинуть во времени или снизить выраженность повреждений головного мозга [101, 102]. Однако не существует единых рекомендаций по терапии ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых развились неврологические нарушения [103]. Следовательно, подходы к пациентам с HAND должны быть индивидуальными и необходимы дальнейшие клинические исследования по изучению данной проблемы.

Отсутствие в Российской Федерации крупных когортных исследований в области изучения ВИЧ-ассоциированных неврологических расстройств; имеющиеся различия и некоторые противоречия в результатах исследований множества научных групп ставят вопрос о стандартизации алгоритмов диагностики и лечения этой патологии. Для выра-

ботки подходов к решению проблемы HAND в 2011 году была создана международная экспертная рабочая группа The Mind Exchange Working Group. По результатам работы этой группы в 2012 году был опубликован отчет, содержащий рекомендации для скрининга, диагностики, мониторинга, лечения и профилактики ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств [104] (Antinori, 2013). Отчет экспертной группы включает в себя следующие положения:

- введение обязательного скрининга для диагностики нейрокогнитивных расстройств у всех ВИЧ-инфицированных пациентов;
- определение факторов риска относительно развития нейрокогнитивных расстройств;
- перечень рекомендуемых психологических тестов для скрининга и мониторинга нейрокогнитивных расстройств;
- периодичность мониторинга нейрокогнитивных функций в соответствии с принадлежностью па-

циента к определенной группе риска по развитию нейрокогнитивной дисфункции;

- перечень дополнительных клинических, инструментальных и лабораторных методов диагностики для установления этиологических причин и степени тяжести поражения ЦНС;

- подходы к оптимизации терапии в случае отсутствия положительной динамики или ухудшения нейрокогнитивных функций на фоне ВААРТ.

Актуальным представляется также введение единой классификации нейрокогнитивных расстройств и детализированных алгоритмов их диагностики. Стандартизация алгоритмов диагностики нейрокогнитивных расстройств, введение мониторинга (периодичности тестирования) и широкое внедрение этих подходов в клиническую практику способно значительно улучшить понимание патофизиологии поражения ЦНС при ВИЧ-инфекции и выработать единые клинические рекомендации для диагностики, лечения и профилактики этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bhaskaran K., Mussini C., Antinori A., Walker A.S., Dorrucchi M., Sabin C., Phillips A., Porter K. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy // *Ann Neurol.*— 2008.— Vol. 63.— P. 213–221.
2. Power C., Boisse L., Rourke S., Gill M.J. NeuroAIDS: an evolving epidemic // *Can J Neurol Sci.*— 2009.— Vol. 36.— P. 285–295.
3. McArthur J.C., Steiner J., Sacktor N., Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap // *Ann Neurol.*— 2010.— Vol. 67. P. 699–714.
4. Бобкова М.П. Иммуитет и ВИЧ-инфекция // М.: Олимпия Пресс, 2006.— 240 с.
5. Simioni S., Cavassini M., Annoni J.-M., Rimbault A. A., Bourquin, I., Schiffer V., Calmy A., Chave J.-P. Giacobini E., Hirschel B., Du Pasquier R. A. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia // *AIDS.*— 2010.— Vol. 24.— P. 1243–1250.
6. Ellis R. J., Badiee J., Vaida F., Letendre S., Heaton R.K., Clifford D., Collier A.C., Gelman B., McArthur J., Morgello S., McCutchan J.A., Grant I. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy // *AIDS.*— 2011.— Sep.— Vol. 25 (14).— P. 1747–1751.
7. Marcotte T.D., Ghate M., Deutsch R., Letendre S., Meyer I R.A., Godbole S., Risbud A., Thakar M., Grant I., Mehendale S. Earlier initiation of antiretroviral therapy results in better neurocognitive functioning. [Electronic resource]// Paper presented at the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.— Washington, USA, 2012.— URL:<http://www.retroconference.org/2012b/PDFs/485.pdf> (дата обращения: 23.03.2013).
8. Беляков Н.А., Медведев С.В., Трофимова Т.Н. Рассохин В.В., Дементьева Н.Е., Шеломов С.А. Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции // *Вестник Российской академии медицинских наук.*— 2012.— № 9.— С. 4–12.
9. Everall I., Vaida F., Khanlou N., et al. Clinico-neuropathologic correlates of human immunodeficiency virus in the era of antiretroviral therapy // *J. Neurovirol.*— 2009.— Vol. 15.— P. 360–370
10. Antinori A., Arendt G., Becker J.T., Brew B.J., Byrd D.A., Byrd D.A., Cherner M., Clifford D.B., Cinque P., Epstein L.G., Goodkin K., Gisslen M., Grant I., Heaton R.K., Joseph J., Marder K., Marra C.M., McArthur J.C., Nunn M., Price R.W., Pulliam L., Robertson K.R., Sacktor N., Valcour V., Wojna V.E. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders // *Neurology.*— 2007.— Vol. 69.— P. 1789–1799.
11. Letendre S.L., Ellis R.J., Ances B.M., Mc-Cutchan J.A. Neurologic complications of HIV disease and their treatment // *Top HIV Med.*— 2010.— Vol. 18.— P. 45–55.
12. Soulie C., Fouratia S., Lambert-Niclot S., Malet I., Wirden M., Tubiana R., Valantin M.-A., Katlama C., Calvez V., Marcelin A.-G. HIV genetic diversity between plasma and cerebrospinal fluid in patients with HIV encephalitis // *AIDS.*— 2010.— Vol. 24 (15).— P. 2412–2414.

13. *Valcour V., Paul R., Chiao S., Wendelken L.A., Miller B.* Screening for cognitive impairment in human immunodeficiency virus // *Clin. Infect Dis.* — 2011. — Vol. 53. — P. 836–842.
14. *Liu Y., Tang X.P., McArthur J.C., Scott J., Gartner S.* Analysis of human immunodeficiency virus type 1 gp160 sequences from a patient with HIV dementia: evidence for monocyte trafficking into brain // *J. Neurovirol.* — 2000. — May. — Vol. 6 (1). — P. 70–81.
15. *Buckner C. M., Calderon T. M., Williams D. W., Belbin T.J., Berman J.W.* Characterization of monocyte maturation/differentiation that facilitates their transmigration across the blood-brain barrier and infection by HIV: implications for NeuroAIDS // *Cell. Immunol.* — 2011. — Vol. 267 (2). — P. 109–123.
16. *Williams D. W., Eugenin E. A., Calderon T. M., Berman J. W.* Monocyte maturation, HIV susceptibility, and transmigration across the blood brain barrier are critical in HIV neuropathogenesis // *J. Leukoc. Biol.* — 2012. — Mar. — Vol. 91 (3). — P. 401–415.
17. *Verma A. S., Singh U. P., Dwivedi P. D., Singh A.* Contribution of CNS cells in NeuroAIDS // *J. Pharm. Bioallied Sci.* — 2010. — Oct. — Vol. 2 (4). — P. 300–306.
18. *Cali C., Bezzi P.* CXCR4-mediated glutamate exocytosis from astrocytes // *J. Neuroimmunol.* — 2010. — Jul. — Vol. 224 (1–2). — P. 13–21.
19. *Gabuzda D., Wang J.* Chemokine receptors and mechanisms of cell death in HIV neuropathogenesis // *J. Neurovirol.* — 2000. — May. — Vol. 6 (1). — P. 24–32.
20. *Merino J. J., Montes M. L., Blanco A., Bustos M.J., Oreja-Guevara C., Bayon C., Cuadrado A., Lubrini G., Cambron I., Munoz A., Cebolla S., Gutierrez-Fernandez M., Bernardino J.I., Arribas J.R., Fiala M.* HIV-1 neuropathogenesis: therapeutic strategies against neuronal loss induced by gp120/Tat glycoprotein in the central nervous system // *Rev Neurol.* — 2011. — Jan. — Vol. 52 (2). — P. 101–111.
21. *Nakagawa S., Castro V., Toborek M.* Infection of human pericytes by HIV-1 disrupts the integrity of the blood-brain barrier // *J. Cell. Mol. Med.* — 2012. — Dec. — Vol. 16 (12). — P. 2950–2957.
22. *Churchill M. J., Wesselingh S.L., Cowley D., Pardo C.A., McArthur J.C., Brew B.J., Gorry P.R.* Extensive astrocyte infection is prominent in human immunodeficiency virus-associated dementia // *Ann. Neurol.* — 2009. — Aug. — Vol. 66 (2). — P. 253–258.
23. *Eugenin E.A., Clements J.E., Zink M.C., Berman J.W.* Human immunodeficiency virus infection of human astrocytes disrupts blood-brain barrier integrity by a gap junction-dependent mechanism // *J. Neurosci.* — 2011. — Jun. — Vol. 31 (26). — P. 9456–9465.
24. *Liu Y., Liu H., Kim B. O., Gattone V.H., Li J., Nath A., Blum J., He J.J.* CD4-independent infection of astrocytes by human immunodeficiency virus type 1: requirement for the human mannose receptor // *J. Virol.* — 2004. — Apr. — Vol. 78 (8). — P. 4120–4133.
25. *Brack-Werner R.* Astrocytes: HIV cellular reservoirs and important participants in neuropathogenesis // *AIDS.* — 1999. — Jan. — Vol. 13 (1). — P. 1–22.
26. *Bissel S.J., Wiley C.A.* Human immunodeficiency virus infection of the brain: pitfalls in evaluating infected/affected cell populations // *Brain Pathol.* — 2004. — Jan. — Vol. 14 (1). — P. 97–108.
27. *Strazza M., Pirrone V., Wigdahl B., Nonnemacher M.R.* Breaking down the barrier: the effects of HIV-1 on the blood-brain barrier // *Brain Res.* — 2011. — Jul. — Vol. 1399. — P. 96–115.
28. *Lokensgard J.R., Cheeran M.C., Hu S., Gekker G., Peterson P.K.* Glial cell responses to herpesvirus infections: role in defense and immunopathogenesis // *J. Infect. Dis.* — 2002. — Dec. — Vol. 186 (2). — P. S171–179.
29. *Roberts T. K., Eugenin E. A., Lopez L. Romero I.A., Weksler B.B., Couraud P.O., Berman J.W.* CCL2 disrupts the adherens junction: implications for neuroinflammation // *Lab. Invest.* — 2012. — Aug. — Vol. 92, (8). — P. 1213–1233.
30. *Dunfee R.L., Thomas E.R., Gorry P.R., Wang J., Taylor J., Kunstman K., Wolinsky S.M., Gabuzda D.* The HIV Env variant N283 enhances macrophage tropism and is associated with brain infection and dementia // *Virology.* — 2007. — Vol. 367 (1). — P. 222–234.
31. *Shapshak P., Kanguance P., Fujimura R.K., et al.* Неврологические проявления ВИЧ-инфекции // *AIDS, русское издание.* — 2011. — Т. 4, № 1. — С. 3–21.
32. *Kaul M., Garden G.A., Lipton S.A.* Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia // *Nature.* — 2001. — Vol. 410. — P. 988–994.
33. *Power C., Gill M.J., Johnson R.T.* Progress in clinical neurosciences: The neuropathogenesis of HIV infection: host-virus interaction and the impact of therapy // *Can. J. Neurol. Sci.* — 2002. — Vol. 29. — P. 19–32.
34. *Navia B.A., Cho E.S., Petito C.K., Price R.W.* The AIDS dementia complex: II. Neuropathology // *Ann Neurol.* 1986. — Vol. 19. — P. 525–535
35. *Bell J.E.* An update on the neuropathology of HIV in the HAART era // *Histopathology.* — 2004. — Vol. 45. — P. 549–559.
36. *Bachis A., Aden S. A., Nosheny R. L., Andrews P.M., Mocchetti I.* Axonal transport of human immunodeficiency virus type 1 envelope protein glycoprotein 120 is found in association with neuronal apoptosis // *J. Neurosci.* — 2006. — Jun. — Vol. 26, no. 25. — P. 6771–6780.
37. *Conant K., Hillaire C. St., Anderson C., Galey D., Wang J., Nath A.* Human immunodeficiency virus type 1 Tat and methamphetamine affect the release and activation of matrix-degrading proteinases // *J. Neurovirol.* — 2004. — Feb. — Vol. 10 (1). — P. 21–28.
38. *Toschi E., Barillari G., Sgadari C., Bacigalupo I., Cereseto A., Carlei D., Palladino C., Zietz C., Leone P., Stürzl M., Butto S., Cafaro A., Monini P., Ensoli B.* Activation of matrix-metalloproteinase-2 and membrane-type-1-matrix-metalloproteinase in endothelial

- cells and induction of vascular permeability in vivo by human immunodeficiency virus-1 Tat protein and basic fibroblast growth factor // *Mol. Biol. Cell.* — 2001. — Oct. — Vol. 12, no. 10. — P. 2934–2946.
39. *Lopez-Herrera A., Liu Y., Rugeles M.T., He J.J.* HIV-1 interaction with human mannose receptor (hMR) induces production of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) through hMR-mediated intracellular signaling in astrocytes // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2005. — Jun. — Vol. 1741 (1–2). — P. 55–64.
40. *Хоффман К., Рокитро Ю.К.* Лечение ВИЧ-инфекции 2011. — М.: РВалент, — 2012. — 736 с.
41. *Letendre S., Marquie-Beck J., Capparelli E., Best B., Clifford D., Collier A.C., Gelman B.B., McArthur J.C., McCutchan J.A., Morgello S., Simpson D., Grant I., Ellis R.J.* Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system // *Arch Neurol.* — 2008. — Vol. 65. — P. 65–70.
42. *Robertson K.R., Su Z., Margolis D.M., Krambrink A., Havlir D.V., Evans S., Skiest D.J.* Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort // *Neurology.* — 2010. — Vol. 74. — P. 1260–1266.
43. *Ciccarelli N., Fabbiani M., Di Giambenedetto S., Fanti I., Baldonero E., Bracciale L., Tamburrini E., Cauda R., De Luca A., Silveri M.C.* Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients // *Neurology.* — 2011. — Vol. 76. — P. 1403–1409.
44. *Cantres Y., Plaud-Valentin M., Melndez V.* Increased cystatin B and cathepsin B in monocytes and post-mortem Brain tissue in HAND: Key Link for Neuropathogenesis // 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). March 5–8, 2012; Seattle, Washington. Abstract 459.
45. *Samikkannu T., Agudelo M., Gandhi N., Reddy P.V., Saiyed Z.M., Nwankwo D., Nair M.P.* Human immunodeficiency virus type 1 clade B and C gp120 differentially induce neurotoxin arachidonic acid in human astrocytes: implications for neuroAIDS // *J. Neurovirol.* — 2011. — Vol. 17 (3). — P. 230–238.
46. *Li W., Huang R., Reid J., Steiner J., Malpica-Llanos T., Darden T.A., Shankar S.K., Mahadevan A., Satishchandra P., Nath A.* NMDA receptor activation by HIV-Tat protein is clade dependent // *J. Neurosci.* — 2008. — Vol. 28. — P. 12190–12198.
47. *Rumbaugh J.A., Nath A.* Developments in HIV neuropathogenesis // *Curr. Pharm. Des.* — 2006. — Vol. 12 (9). — P. 1023–1044.
48. *Dallasta L.M., Pizarov L.A., Esplen J.E., Achim C.L.* Blood-brain barrier tight junction disruption in human immunodeficiency virus-1 encephalitis // *Am. J. Pathol.* — 1999. — Dec. — Vol. 155(6). — P. 1915–1927.
49. *Letendre S.L.* Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder // *Top Antivir Med.* — 2011. — Vol. 19 (4). — P. 137–142
50. *Heindel W.C., Jernigan T.L., Archibald S.L., Achim C.L., Masliah E., Wiley C.A.* The relationship of quantitative brain magnetic resonance imaging measures to neuropathologic indexes of human immunodeficiency virus infection // *Arch Neurol.* — 1994. — Vol. Nov. 51(11). — P. 1129–35.
51. *Cohen R.A., Harezlak J., Schifitto G., Hana G., Clark U., Gongvatana A., Paul R., Taylor M., Thompson P., Alger J., Brown M., Zhong J., Campbell T., Singer E., Daar E., McMahon D., Tso Y., Yiannoutsos C.T., Navia B.* Effects of nadir CD4 count and duration of human immunodeficiency virus infection on brain volumes in highly active antiretroviral therapy era // *J. Neurovirol.* — 2010. — Vol. 16 (1). — P. 25–32.
52. *Gray F., Scaravilli F., Everall I., Chretien F., An S., Boche D., Adle-Biassette H., Wingertsmann L., Durigon M., Hurtrel B., Chiodi F., Bell J., Lantos P.* Neuro-pathology of early HIV-1 infection // *Brain Pathol.* — 1996. — Vol. 6. — P. 1–15.
53. *Price R.W., Brew B., Siddis J., Rosenblum M., Scheck A.C., Cleary P.* The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex // *Science.* — 1998. — Vol. 239. — P. 586–592.
54. *Gosztonyi G., Artigas J., Lamperth L., Webster H.D.* Human immunodeficiency virus (HIV) distribution in HIV encephalitis: study of 19 cases with combined use of in situ hybridization and immunocytochemistry // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1994. — Vol. 53. P. 521–534.
55. *Kumar A.M., Borodowsky I., Fernandez B., Gonzalez L., Kumar M.* Human immunodeficiency virus type 1 RNA Levels in different regions of human brain: quantification using real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction // *J. Neurovirol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 210–224.
56. *Kure K., Weidenheim K.M., Lyman W.D., Dickson D.W.* Morphology and distribution of HIV-1 gp41-positive microglia in subacute AIDSencephalitis. Pattern of involvement resembling a multisystem degeneration // *Acta Neuropathol.* — 1990. — Vol. 80. — P. 393–400.
57. *Granziera C., Daducci A., Simioni S., Cavassini M., Roche A., Meskaldji D., Kober T., Metral M., Calmy A., Helms G., Hirschel B., Lazeyras F., Meuli R., Du Pasquier R.A.* Micro-Structural Brain Alterations in Aviremic HIV+ Patients with Minor Neurocognitive Disorders: A Multi-Contrast Study at High Field // 2013. — PLoS One. — Vol. Sep 10. — P. 8(9).
58. *Pfefferbaum A., Rosenbloom M.J., Rohlfing T., Kemper C.A., Deresinski S., Sullivan E.V.* Frontostriatal fiber bundle compromise in HIV infection without dementia // *AIDS.* — 2009. — Vol. 23. — P. 1977–1985.
59. *Ragin A.B., Wu Y., Storey P., Cohen B.A., Edelman R.R., Epstein L.G.* Diffusion tensor imaging of subcortical brain injury in patients infected with human immunodeficiency virus // *J. Neurovirol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 292–298

60. *Ragin A.B., Storey P., Cohen B.A., Edelman R.R., Epstein L.G.* Disease burden in HIV-associated cognitive impairment: a study of whole-brain imaging measures // *Neurology*. — 2004. — Vol. 63. — P. 2293–2297.
61. *Ragin A.B., Storey P., Cohen B.A., Epstein L.G., Edelman R.R.* Whole brain diffusion tensor imaging in HIV-associated cognitive impairment // *AJNR Am J. Neuroradiol.* — 2004. — Vol. 25. — P. 195–200.
62. *Wu Y., Storey P., Cohen B.A., Epstein L.G., Edelman R.R., Ragin A.B.* Diffusion alterations in corpus callosum of patients with HIV // *AJNR Am J. Neuroradiol.* — 2006. — Vol. 27. — P. 656–660.
63. *Muller-Oehring E.M., Schulte T., Rosenbloom M.J., Pfefferbaum A., Sullivan E.V.* Callosal degradation in HIV-1 infection predicts hierarchical perception: a DTI study // *Neuropsychologia*. — 2010. — Vol. 48. — P. 1133–1143.
64. *Castelo J.M.B., Courtney M.G., Melrose R.J., Stern C.E.* Putamen hypertrophy in nondemented patients with human immunodeficiency virus infection and cognitive impairments // *Archives of Neurology*. — 2007. — Vol. 64 (9). — P. 1275–1280.
65. *Stubbe-Drger B., Deppe M., Mohammadi S., Keller S.S., Kugel H., Gregor N., Evers S., Young P., Ringelstein E.-B., Arendt G., Knecht S., Husstedt I.W.* Early microstructural white changes in patients with HIV: A diffusion tensor imaging study // *BMC Neurol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 23.
66. *Cole M.A., Castellon S.A., Perkins A.C., Ureno O.S., Robinet M.B., Reinhard M.J., Barclay T.R., Hinkin C.H.* Relationship between psychiatric status and frontal-subcortical systems in HIV-infected individuals // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* — 2007. — Vol. 13. — P. 549–554.
67. *Melrose R.J., Tinaz S., Castelo J.M.B., Courtney M.G., Stern C.E.* Compromised fronto-striatal functioning in HIV: An fMRI investigation of semantic event sequencing // *Behavioural Brain Research*. — 2008. — Vol. 188 (2). — P. 337–347
68. *Clark U.S., Cohen R.A., Westbrook M.L., Devlin K.N., Tashima K.T.* Facial emotion recognition impairments in individuals with HIV // *Journal of the International Neuropsychological Society*. — 2010. — Vol. 16 (6). — P. 1127–1137.
69. *Jernigan T.L., Archibald S.L., Fennema-Notestine C., Taylor M.J., Theilmann R.J., Julaton M.D., Notestine R.J., Wolfson T., Letendre S.L., Ellis R.J., Heaton R.K., Gamst A.C., Franklin D.R. Jr., Clifford D.B., Collier A.C., Gelman B.B., Marra C., McArthur J.C., McCutchan J.A., Morgello S., Simpson D.M., Grant I.* Clinical factors related to brain structure in HIV: the CHARTER study // *Journal of Neurovirology*. — 2011. — Vol. 17 (3). — P. 248–257.
70. *Patel S.H., Kolson D.L., Glosser G., Matozzo I., Ge Y., Babb J.S., Mannon L.J., Grossman R.I.* Correlation between percentage of brain parenchymal volume and neurocognitive performance in HIV-infected patients // *AJNR Am J. Neuroradiol.* — 2002. — Vol. Apr. 23 (4). — P. 543.
71. *Patel S.H., Inglese M., Glosser G., Kolson D.L., Grossman R.I., Gonen O.* Whole-brain N-acetylaspartate level and cognitive performance in HIV infection // *AJNR Am J. Neuroradiol.* — 2003. — Vol. Sep 24 (8). — P. 1587–91.
72. *Paul R.H., Ernst T., Brickman A.M., Yiannoutsos C.T., Tate D.F., Cohen R.A., Navia B.A.* Relative sensitivity of magnetic resonance spectroscopy and quantitative magnetic resonance imaging to cognitive function among nondemented individuals infected with HIV. ACTG 301 team, ACTG 700 team, HIV MRS Consortium // *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, — 2008. — Vol. Sep. 14 (5). — P. 725–33.
73. *Paul R.H., Yiannoutsos C.T., Miller E.N., Chang L., Marra C.M., Schifitto G., Ernst T., Singer E., Richards T., Jarvik G.J., Price R., Meyerhoff D.J., Kolson D., Ellis R.J., Gonzalez G., Lenkinski R.E., Cohen R.A., Navia B.A.* Proton MRS and neuropsychological correlates in AIDS dementia complex: evidence of subcortical specificity // *J. Neuropsychiatry Clin Neurosci.* — 2007. — Vol. 19. — P. 283–292.
74. *Трофимова А.В., Трофимова Т.Н., Катаева Г.В., Рассохин В.В., Медведев С.В., Коротков А.Д., Малахова Е.С.* Метаболические изменения в веществе головного мозга при ВИЧ-инфекции по данным ЗТ МР спектроскопии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2012. — Т. 4, № 4. — С. 129–130.
75. *Dulio A., Lerolle N., Dolphin P., Boufassa F., Duracinsky M., Delfraissy J.-F., Goujard C., Gagnant J.* High frequency of neurocognitive disorders in older HIV-infected patients despite a sustained virological and immunological response on cART: The sigma study. [Electronic resource] // Paper presented at the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. — Montreal, Canada, 2009. — URL: http://www.natap.org/2009/CROI/croi_116.htm (дата обращения: 23.03.2013).
76. *Ances B., Ortega M., Vaida F., Heaps J., Paul R.* Independent Effects of HIV, Aging, and HAART on Brain Volumetric Measures // 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). March 5–8, 2012; Seattle, Washington. Abstract 514. — URL: <http://www.natap.org/2012/CROI/CROI.htm> (дата обращения: 23.03.2013).
77. *Mocchetti I., Campbell L.A., Harry G.J., Avdoshina V.* When human immunodeficiency virus meets chemokines and microglia: neuroprotection or neurodegeneration? // *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*. — 2013. — Vol. 8 (1). — P. 118–31.
78. *Canestri A., Lescure F.X., Jaureguiberry S., Moulignier A., Amiel C., Marcelin A.G., Peytavin G., Tubiana R., Pialoux G., Katlama C.* Discordance between cerebrospinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy // *Clin. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 50. — P. 773–778.
79. *Wendel K.A., McArthur J.C.* Acute meningoencephalitis in chronic human immunodeficiency virus (HIV) infection: putative central nervous system escape of HIV replication // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 37. — P. 1107–1111.

80. Lee E., Gisslen M., Cinqu P., Brew B., Brew B., Peterson J., Sinclair E., Fuchs D., Hecht F., Price R., Spudich S. Early follow up of undetectable cerebrospinal fluid HIV-1 RNA during primary infection in the absence of ART // 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). March 5–8, 2012; Seattle, Washington. Abstract 457. — URL: <http://www.natap.org/2012/CROI/CROI.htm> (дата обращения: 23.03.2013).
81. Mellberg T., Price R., Hagberg L. Decreased CSF Neurofilament Light Protein Concentrations after ART Initiation in Asymptomatic HIV-1+ Patients // 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). March 5–8, 2012; Seattle, Washington. Abstract 469. — URL: <http://www.natap.org/2012/CROI/CROI.htm> (дата обращения: 23.03.2013).
82. Letendre S.L., Vaida F., Ellis R. Longitudinal Correlates of HIV RNA Levels in 2207 Cerebrospinal Fluid Specimens // 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). March 5–8, 2012; Seattle, Washington. Abstract 473. — URL: <http://www.natap.org/2012/CROI/CROI.htm> (дата обращения: 23.03.2013).
83. Cardenas V.A., Meyerhoff D.J., Studholme C., Kornak J., Rothlind J., Lampiris H., Neuhaus J., Grant R.M., Chao L.L., Truran D., Weiner M.W. Evidence for ongoing brain injury in human immunodeficiency virus-positive patients treated with antiretroviral therapy // *Journal of Neurovirology*. — 2009. — Vol. 15 (4), P. 324–333.
84. Дергилев А.П., Дворников П.Г., Грибачева И.А., Попова Т.Ф. Клинико-томографическая характеристика множественного очагового поражения белого вещества головного мозга // *Журн. Клиническая и экспериментальная медицина*. — 2003. — № 2. — С. 32–34.
85. Filippi C.G., Ulug A.M., Ryan E., Ferrando S.J., van Gorp W. Diffusion tensor imaging of patients with HIV and normal-appearing white matter on MR images of the brain // *AJNR Am J. Neuroradiol.* — 2001. — Vol. 22. — P. 277–283.
86. Cysique L., Moore D., Moffat K., Carr A., Brew B.J., Rae C. New evidence for cardiovascular-related Brain injury in middle-aged HIV+ individuals: A 1-H MRS Study // 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). March 5–8, 2012; Seattle, Washington. Abstract 492. — URL: <http://www.natap.org/2012/CROI/CROI.htm> (дата обращения: 23.03.2013).
87. Davis H.F., Skolasky R.L., Selnes O.A., Burgess D.M., McArthur J.C. Assessing HIV-associated dementia: modified HIV dementia scale versus the Grooved Pegboard // *AIDS Read.* — 2002. — Vol. 12. — P. 29–38.
88. Morgan E.E., Woods S.P., Scott J.C., Childers M., Beck J.M., Ellis R.J., Grant I., Heaton R.K. Predictive validity of demographically adjusted normative standards for the HIV Dementia Scale // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* — 2008. — Vol. 30. — P. 83–90.
89. Smith C.A., Van Gorp W.G., Ryan E.R., Ferrando S.J., Rabkin J. Screening subtle HIV-related cognitive dysfunction: the clinical utility of the HIV dementia scale // *JAIDS*. — 2003. — Vol. 33. — P. 116–118.
90. Waldrop-Valverde D., Nehra R., Sharma S., Malik A., Jones D., Kumar A.M., Ownby R.L., Wanchu A., Weiss S., Prabhakar S., Kumar M. Education effects on the International HIV Dementia Scale // *J. Neurovirol.* — 2010. — Vol. 16. — P. 264–267.
91. Heaton R.K., Clifford D.B., Franklin D.R., Woods S.P., Ake C., Vaida F., Ellis R.J., Letendre S.L., Marcotte T.D., Atkinson J.H., Rivera-Mindt M., Vigil O.R., Taylor M.J., Collier A.C., Marra C.M., Gelman B.B., McArthur J.C., Morgello S., Simpson D.M., McCutchan J.A., Abramson I., Gamst A., Fennema-Notestine C., Jernigan T.L., Wong J., Grant I. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study // *Neurology*. — 2010. — Vol. 75. — P. 2087–2096.
92. Heaton R.K., Marcotte T.D., Mindt M.R., Sadek J., Moore D.J., Bentley H., McCutchan J.A., Reicks C., Grant I. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on every day functioning // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* — 2004. — Vol. 10. — P. 317–331.
93. National Heart, Lung, and Blood Institute. Download our ATP III cholesterol management implementation tool for Palm OS. <http://hp2010.nhlbihin.net/atp3/atp3palm.htm>.
94. Беляков Н.А. Головной мозг как мишень для ВИЧ. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 48 с.
95. Carey C.L., Woods S.P., Gonzalez R., Conover E., Marcotte T.D., Grant I., Heaton R.K. Predictive validity of global deficit scores in detecting neuropsychological impairment in HIV infection // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* — 2004. — Vol. 26. — P. 307–319.
96. Everall I., Vaida F., Khanlou N., Lazzaretto D., Achim C., Letendre S., Moore D., Ellis R., Cherner M., Gelman B., Morgello S., Singer E., Grant I., Masliah E. Clinico-neuropathologic correlates of human immunodeficiency virus in the era of antiretroviral therapy // *J. Neurovirol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 360–370.
97. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А. Многоликая нейрорадиология ВИЧ-инфекции // *Лучевая диагностика и терапия*. — 2010. — Т. 1, № 3. — С. 3–11.
98. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Трофимова А.В., Щербук Ю.А. Общие особенности лучевой диагностики ВИЧ-ассоциированных поражений головного мозга // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2010. — Т. 2, № 1. — С. 51–60.
99. Гурская О.Е., Трофимова А.В., Рассохин В.В., Гайсина А.В., Катаева Г.В., Коротков А.Д., Медведев С.В., Спириин А.Л., Трофимова Т.Н. Особенности изменений функционального состояния головного мозга при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 82–87.
100. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Сизова Т.Д., Гайсина А.В., Кольцова О.В., Пархоменко С.И., Громова Е.А. Особенности проявлений нейрокогнитивных расстройств у больных при ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 76–85.
101. Nath A., Clements J.E. Eradication of HIV from the brain: reasons for pause // *AIDS*. — 2011. — Vol. 25, № 5. — P. 577–580.

102. *Winston A., Garvey L., Sabin C.A.* Улучшение нейροкогнитивной функции зависит от проникновения препаратов в ЦНС только при использовании схем, включающих более трех антиретровирусных препаратов // *AIDS*, русское издание. — 2011. — Т. 4, № 2. — С. 228–229.
103. *Valcour V., Paul R., Chiao S., Wendelken L.A., Miller B.* Screening for cognitive impairment in human immunodeficiency virus // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 53. — P. 836–842.
104. Assessment, Diagnosis, and Treatment of HIV-Associated Neurocognitive Disorder: A Consensus Report of the Mind Exchange Program / The Mind Exchange Working Group // *Clin. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 56 (7). — P. 1004–1017 doi:10.1093/cid/cis975.

Статья поступила 10.02.2014 г.

Контактная информация *Гайсина Александра Владимировна* e-mail: *allysrb@yandex.ru*

Авторский коллектив:

Гайсина Александра Владимировна — научный сотрудник Первого Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; психолог Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 407-83-15;

Рассохин Вадим Владимирович — к.м.н., в.н.с. отдела экологической физиологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАН, заместитель руководителя Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 251-08-53;

Дементьева Наталья Евгеньевна — н.с. отдела экологической физиологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАН, врач клинко-диагностической лаборатории Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 575-39-66;

Беляков Николай Алексеевич — академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; главный научный сотрудник Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАН; руководитель Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 251-08-53.

Уважаемые коллеги

Готовится к печати сборник работ

«Молекулярная, клиническая и математическая эпидемиология ВИЧ». — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. — 260 с. («Библиотека журнала „ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии” »).

Заявки на книгу можно оформить по адресу:
190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, лит. Б,
e-mail: *infeklcijaids@gmail.com*

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:

ОБЪЕДИНЕННЫЙ КАТАЛОГ «ПРЕССА РОССИИ» — **42178**
КАТАЛОГЕ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ» — **57990**