

## ЛЕКТОРИЙ

УДК 615.015.8+616.98

### **ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ: ДИАГНОСТИКА, ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИЧИН И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ**

<sup>1,2,3</sup>Т.Н.Трофимова, <sup>1</sup>Г.В.Катаева, <sup>1</sup>Е.А.Громова, <sup>2,3,4</sup>В.В.Рассохин, <sup>3,4,5</sup>Е.В.Боева, <sup>2</sup>О.Е.Симакина,  
<sup>2,3,4</sup>Н.А.Беляков

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П.Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика  
И.П.Павлова» МЗ РФ, Россия

<sup>4</sup>ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Россия

<sup>5</sup>ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»,  
Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

В лекции, подготовленной для врачей различного профиля, систематизированы сведения о наиболее важных механизмах поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции, частоте развития нейрокогнитивных нарушений и их роли в инвалидизации больных, даны классификации этих нарушений. Представлены возможности и важность экспресс-диагностики и углубленного обследования пациентов для постановки развернутого клинического диагноза и назначения эффективной терапии. Значительное внимание уделено влиянию иммуносупрессии, вовлечению клеточных элементов головного мозга и формирования резервуара ВИЧ в патогенез нейрокогнитивных нарушений. Обсуждаются особенности проведения радиологических исследований, включая магнитно-резонансную томографию, магнитно-резонансную спектроскопию для оценки метаболизма и тканевой перфузии посредством применения ряда химических маркеров. Определены подходы к профилактике, диагностике и терапии с учетом стадии заболевания. Сформулирован алгоритм выявления и диагностики когнитивных нарушений, показана значимость различных диагностических методов на различных этапах ВИЧ-инфекции, в том числе при ВИЧ-ассоциированных заболеваниях.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, поражение головного мозга, нейрокогнитивные расстройства, диагностика, профилактика, лечение.

### **HIV-ASSOCIATED NEUROCOGNITIVE DISORDERS: DIAGNOSIS, DETECTION OF CAUSES AND THERAPY EFFICIENCY**

<sup>1,2,3</sup>T.N.Trofimova, <sup>1</sup>G.V.Katayeva, <sup>1</sup>E.A.Gromova, <sup>2,3,4</sup>V.V.Rassokhin, <sup>3,4,5</sup>E.V.Boeva, <sup>2</sup>O.E.Simakina,  
<sup>2,3,4</sup>N.A.Belyakov

<sup>1</sup>V.M.Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>FSBSI «IEM», Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>FSBSI HE I.P.Pavlov SPbSMU MON Russia, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Saint-Petersburg Pasteur Institute, Russia

<sup>5</sup>Leningrad regional Center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, Saint-Petersburg, Russia

The lecture intended for general practitioners represents collated information on the most important mechanisms of brain damage under HIV infection, the rate of neurocognitive disorders and their role in disability of patients, classification of these disorders. The capabilities and importance of diagnosis and an in-depth work-up of patients for establishing complete clinical diagnosis and order of effective treatment are presented in the lecture. Much attention is given to immunosuppression influence, brain cell elements involvement and forming of reservoir of HIV infection in pathogenesis of neurocognitive diseases. The lecture describes special aspects of radiology examinations including magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy for assessment of metabolism and tissue perfusion using some chemical markers. Approaches to prevention, diagnosis and treatment are provided taking into account the stage of a disease. An algorithm of detection of causes and diagnosis of cog-

nitive disorders is stated in the lecture and the role of different diagnostic approaches at different stages of HIV infection including HIV-associated diseases is shown.

**Key words:** HIV infection, brain damage, neurocognitive disorders, diagnosis, prevention, treatment.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-4-7-24>

**Введение.** Первые данные о том, что инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) пациенты, помимо всего прочего, объективно характеризуются наличием нейропсихологического дефицита, были опубликованы более четверти века тому назад [1]. В дальнейшем факторам риска возникновения ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств (ВАНР), которые, по различным оценкам, возникают у 30–50% ВИЧ-инфицированных пациентов [2, 3], его потенциальным механизмам, а также влиянию ВАНР на дальнейшее течение болезни было посвящено большое количество исследований. Факторами риска (хотя и неспецифическими) возникновения ВАНР являются иммуносупрессия [4, 5] и наличие сопутствующих заболеваний, в том числе коинфекции гепатитом С [6] и расстройств, вызванных злоупотреблением психоактивными вещества-

нейрокогнитивных расстройств [2], основанная на трех основных диагностических категориях:

а) бессимптомные нейропсихологические расстройства (БНР) (asymptomatic neurocognitive impairment, ANI);

б) легкие нейрокогнитивные расстройства (ЛНР) (mild neurocognitive disorder, MND);

в) ВИЧ-ассоциированная деменция (ВАД) (HIV-associated dementia, HAD).

Кроме того, вследствие лабильности проявлений ВАНР, критерии Фраскати дополнительно предусматривают такую диагностическую категорию, как «в состоянии ремиссии».

Согласно этим критериям, для постановки диагноза БНР у пациента должно быть выявлено легкое нейропсихологическое нарушение (то есть снижение более чем на одно стандартное отклонение



**Рис. 1.** Разнообразие причин нарушений со стороны центральной нервной системы

ми [5, 7, 8], пожилой возраст [9–11] и низкий когнитивный резерв у этих людей [12]. Разнообразие причин нарушений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) показано на рисунке 1.

В 2007 году рабочей группой Национального института здоровья США во Фраскати была разработана классификация ВИЧ-ассоциированных

(SD) от скорректированных с учетом возраста нормативных средних значений) в каком-либо одном когнитивном домене, которое вызвано именно наличием ВИЧ-инфекции, а не другими причинами. Для постановки диагноза ЛНР и ВАД основными признаками являются нарушения, затрудняющие повседневное функционирование.

При этом требуется наличие когнитивных нарушений, лежащих в диапазоне от легких до средних (то есть сниженных более чем на 1 стандартное отклонение от нормативных средних значений) или от средних до тяжелых (то есть сниженных не менее чем на 2 стандартных отклонения), не менее чем в двух доменах соответственно.

Большие междисциплинарные исследования в этом направлении были проведены исследовательской группой сотрудников ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П.Бехтеревой» РАН, ФГБОУ «Институт экспериментальной медицины» и ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ [13–25]. Была разработана классификация когнитивных нарушений с учетом работоспособности человека с ВИЧ-инфекцией (табл. 1). Эта классификация стала использоваться в отечественных клиниках, а также при определении степени снижения работоспособности и оценки категории инвалидности у пациентов, а также возможности реабилитации.

## СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ПО ПРОБЛЕМЕ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Первая совместная встреча российских и иностранных экспертов по проблеме «ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства (ВАНР)» прошла в ноябре 2013 года в Москве в рамках международной программы Mind Exchange. Основная цель Совета экспертов состояла в разработке резолюции по скринингу, диагностике и подходам к терапии нейрокогнитивных расстройств у больных с ВИЧ-инфекцией [27].

Предпосылками для встречи явилось то, что, несмотря на достижения в сфере лечения ВИЧ-инфекции, проблема поражения центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов остается весьма актуальной. Изменения познавательной деятельности, спровоцированные ВИЧ, известны как ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства. Следует отметить, что, по сравнению со здоровой популяцией, ВАНР раз-

Таблица 1

### Характеристика ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств (ВАНР) (Беляков Н.А. и соавт., 2013) [26]

Стадии ВАНР по тяжести когнитивных нарушений	Клинические проявления	Бытовые и профессиональные возможности
Бессимптомные (БНР)	В быту и на рабочем месте не обращает на себя внимания когнитивными отклонениями. Диагноз выявляется при обследовании и тестировании. Нейропсихологическое тестирование выявляет нарушение (минимум на одно стандартное отклонение) когнитивной функции в $\geq 2$ функциональных областях*	Работоспособен, проблемы возникают при выполнении сложных заданий
Легкие (ЛНР)	Результаты тестирования когнитивной функции как при БНР. Наблюдается небольшое влияние на выполнение повседневных действий (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, он стал медленнее соображать, вследствие чего стал менее эффективно справляться с профессиональными задачами и домашними делами или стал менее социально активен*	Работоспособен, но сложно справляется с обычными заданиями Вероятна смена профессии или места работы
Выраженные (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 требуется помощь в быту Возможна реабилитация (да/нет)
Тяжелые (деменция)	Терминальная стадия. Состояние, близкое к мутизму. Интеллектуальные и социальные навыки на рудиментарном уровне; речь почти или полностью отсутствует; парепарез или пареплегия с недержанием мочи и кала**	Тяжелая инвалидизация, требуется уход

Примечание: \* — В соответствии с классификацией ВАНР [2]; 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 степени тяжести, по классификации HAND Мемориального центра Слоуна-Кеттеринга (МСК).

виваются чаще и, даже в легкой форме, вызывают ряд проблем:

- снижение качества и продолжительности жизни;
- снижение приверженности к терапии и соблюдения режима лечения;
- существенные затруднения при выполнении ежедневных рутинных действий.

Актуальность проблемы ВАНР привела к необходимости создания рекомендаций для клинической практики на основании результатов многочисленных клинических исследований. Разработанная в рамках Совета экспертов резолюция включает следующие разделы: скрининг, диагностика и антиретровирусная терапия (АРВТ) ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств.

**Скрининг.** Важной задачей для врача-инфекциониста является своевременное выявление ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных нарушений у пациента, поэтому оценку познавательных функций целесообразно проводить у всех ВИЧ-инфицированных пациентов без отягощающих факторов. К числу отягощающих факторов экспертами отнесены тяжелые психические заболевания, злоупотребление психотропными препаратами и алкоголем, печеночная энцефалопатия, текущие оппортунистические инфекции ЦНС или другие неврологические заболевания. Скрининг целесообразно проводить в первые 6 месяцев с момента постановки диагноза (желательно при первом приеме пациента лечащим врачом). Данный подход позволит выявить бессимптомное и средней степени выраженности нейрокогнитивное расстройство и своевременно, и достаточно точно определить исходные показатели функции памяти, психомоторные показатели и двигательную активность пациента, и, соответственно, более точно оценить динамику показателей в процессе антиретровирусной терапии.

В качестве первого этапа скрининга когнитивных функций рекомендовано задать пациенту 4 вопроса:

1. Испытываете ли Вы сложности с выполнением работы или другой повседневной активности в течение последних 3 месяцев и более?
2. Чувствуете ли Вы симптомы подавленного настроения без каких-либо изменений в Вашей жизни или других видимых причин в последние 3 месяца и более?
3. Чувствуете ли Вы усталость в течение дня, даже если Вы хорошо выспались?
4. Испытываете ли Вы сложности с засыпанием в течение последних 3 месяцев и более?

В случае отрицательных ответов на все четыре вопроса пациенту рекомендовано повторить эти же вопросы через 12 месяцев. В случае ответа «да», хотя бы на один вопрос, пациенту рекомендовано продолжить оценку когнитивных функций с использованием *Международной шкалы оценки ВИЧ-деменции, International HIV Dementia Scale, IHDS*.

**Мониторинг** рекомендовано проводить каждые 12 месяцев, если на этапе скрининга проблема не выявлена, и каждые 3–6 месяцев, если на этапе скрининга выявлены когнитивные нарушения.

**Диагностика.** В случае выявления патологии на этапе скрининга целесообразно рассмотреть проведение ряда дополнительных обследований:

1. Обследование пациента у невролога для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями.

2. Консультация психиатра; особое внимание следует уделить дифференциальному диагнозу с депрессивными расстройствами.

3. Обследование у психолога для проведения расширенного нейропсихологического скрининга, который будет включать в себя тесты для изучения следующих когнитивных характеристик: речевая беглость, исполнительские функции, скорость восприятия информации, внимание/рабочая память, вербальное и визуальное обучение, слухоречевая и зрительная память, темп протекания психических процессов, двигательные навыки.

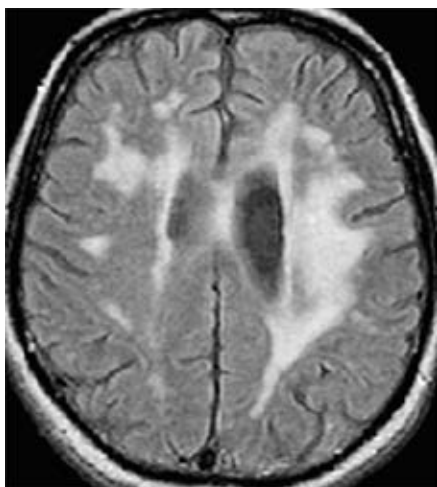
4. Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (стандартная МРТ с использованием контрастного вещества для в/в введения); для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями; при прогрессировании психоневрологической симптоматики и во всех других неясных ситуациях; при наличии очаговой неврологической симптоматики (рис. 2–4).

5. Оценку наличия и количественного содержания РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости (СМЖ) при выявлении нейрокогнитивных расстройств (средней степени и выраженности), а также, если на фоне АРВТ и хорошей приверженности к лечению сохраняется и/или усугубляется неврологическая симптоматика.

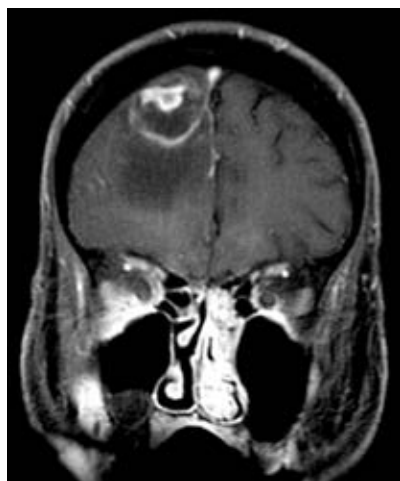
6. Исследование генотипической резистентности к препаратам в парной пробе СМЖ и плазмы крови, при наличии показаний.

**Антиретровирусная терапия.** Если у пациента выявлена патология когнитивных функций ему рекомендуется назначить АРВТ, независимо от стадии болезни и количества CD4-лимфоцитов. При





**Рис. 2.** ВИЧ-энцефалопатия. МРТ, FLAIR-ИП: сливные изменения в белом веществе перивентрикулярного уровня; интактные U-образные волокна; атрофические изменения в веществе головного мозга с расширением желудочковой системы с субрахноидального пространства конвекса



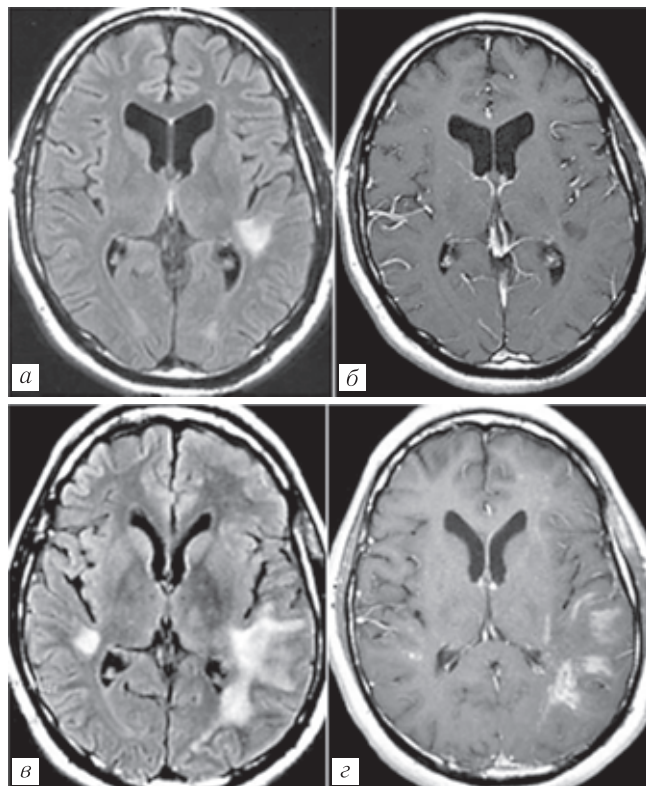
**Рис. 3.** ВИЧ-инфекция. Токсоплазмоз. МРТ, постконтрастное T1-ВИ: симптом мишени

выборе схемы АРВТ рекомендуется избегать препаратов, вызывающих побочные эффекты со стороны ЦНС (например, EFV). Приоритет отдается препаратам, проникновение которых в СМЖ было продемонстрировано в исследованиях на ВИЧ-инфицированных пациентах в латентной стадии болезни и показана концентрация в спинномозговой жидкости выше ИК 90 (концентрация, необходимая для подавления 90% штаммов вирусов дикого типа) у более чем 90% обследуемых пациентов, а также препаратам, для которых доказана краткосрочная (3–6 месяцев) эффективность воздействия на когнитивную функцию или на снижение вирусной нагрузки на СМЖ, при условии, что оценка проводится в отсутствие каких-либо других совместно принимаемых препаратов или в рамках

контролируемых исследований, результаты которых рецензируются экспертами [EACS, 2013].

Препараты, которые продемонстрировали хорошее проникновение в ЦНС (показатель проникновения препаратов в ЦНС от трех и более):

- Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ): ZDV, ABC;
- Ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ): EFV, NVP;
- Ингибиторы интегразы (ИИ): RAL;



**Рис. 4.** ВИЧ-инфекция; прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, синдром восстановления иммунитета. МРТ (а, в — T2-FLAIR; б — T1; г — T1 после внутривенного контрастирования; а, б — до начала АРВТ; в, г — через 1 месяц от начала АРВТ: синдром восстановления иммунитета; выраженное прогрессирование процесса с увеличением количества и размеров очагов, с узловым накоплением контрастного вещества

- Бустированные ингибиторы протеазы (ИП): LPV/г, IDV/г, DRV/г;
- Другие классы: MVC.

Препараты, для которых доказана «эффективность» воздействия на когнитивную функцию или на снижение вирусной нагрузки на СМЖ [EACS, 2013]:

- НИОТ: ZDV, d4T, ABC;
- Бустированные ИП: LPV/г.

Принимая во внимание тот факт, что до настоящего времени имелись ограниченные сведения

о практических инструментах, необходимых для ведения пациентов с ВАНР, экспертами предлагается к использованию вышеизложенный алгоритм скрининга, диагностики и лечения пациентов с ВАНР. Подчеркивая важность ВАНР и клиническую значимость данной проблемы, следует обратить внимание специалистов на наличие связи между развитием ВАНР и несоблюдением режима комбинированной терапии, снижением качества и продолжительности жизни пациента. В рамках первой встречи экспертами принято решение о необходимости дальнейшего обучения и тренинга специалистов по вопросам ведения пациентов с ВАНР с целью своевременного скрининга когнитивных расстройств и последующего эффективного лечения. Учитывая важность данной проблемы и непосредственное отношение обсуждаемых выше вопросов к практике, экспертами принято решение продолжить работу в данном направлении.

**Международная шкала оценки ВИЧ-деменции (International HIV Dementia Scale, IHDS):**

1. Регистрация памяти — назовите четыре слова для последующего повторения (собака, шляпа, фасоль, красный) — 1 секунда (с) на произнесение каждого из них. Затем попросите пациента повторить все четыре слова после того, как вы их назвали. Повторите слова, если пациент не может назвать их немедленно. Скажите пациенту, что вы попросите еще раз повторить слова чуть позже.

2. Скорость движений. Попросите пациента соединять первые два пальца не доминирующей руки так быстро, как это возможно, при максимальном разведении:

4=15 за 5 с;

3=11–14 за 5 с;

2=7–10 за 5 с;

1=3–6 за 5 с;

0=0–2 за 5 с.

3. Психомоторная скорость. Попросите пациента выполнять следующие движения не доминирующей рукой так быстро, как это возможно:

1) Сжать руку в кулак на плоской поверхности.

2) Положить разогнутую кисть вниз ладонью на твердую поверхность.

3) Поставить кисть ребром лучевой стороны на плоскую поверхность. Покажите эти движения и попросите пациента дважды выполнить их для практики:

4=4 последовательности за 10 с;

3=3 — «— за 10 с;

2=2 — «— за 10 с;

1=1 — «— за 10 с;

0= не может выполнить.

4. Запоминание. Попросите пациента повторить четыре слова, названные в пункте 1. Для неназванных слов предложите следующие семантические подсказки: животное (собака), часть одежды (шляпа), овощ (фасоль) и цвет (красный).

За каждое самостоятельно названное слово присваивается 1 балл.

За каждый правильный ответ после подсказки присваивается 0,5 балла.

Максимально — 4 балла. Максимальная оценка составляет 12 баллов.

Пациент с индексом  $\leq 10$  требует дополнительного обследования для диагностики деменции.

**Распространенность и тяжесть ВАНР.** Было показано, что чувствительные нейропсихологические методики оценки качества повседневного функционирования подтверждают наличие у ВИЧ-инфицированных пациентов БНР [28], которые составляют половину всех диагностированных случаев ВАНР и встречаются примерно в 15–30% всех случаев ВИЧ-инфекции. Эта категория считается наиболее противоречивой стадией, поскольку, как правило, отсутствуют явные нарушения, затрудняющие повседневное функционирование инфицированного человека. При этом сама постановка такого диагноза может создавать дополнительный стресс для пациентов. В этой связи ранняя диагностика доклинической стадии БНР полезна для выявления индивидуумов, не отдающих себе отчета о своей функциональной недостаточности или находящихся в группе риска ее развития, то есть тех, для кого особенно полезна профилактика когнитивных нарушений и нейрореабилитация.

Диагнозы ЛНР или ВАД устанавливаются примерно у 10–15% и 1–2% ВИЧ-инфицированных взрослых соответственно, и именно этой важной подгруппе пациентов для повышения качества повседневной жизни также необходимо активное лечение когнитивных нарушений [29].

ВИЧ-ассоциированные нейропсихологические расстройства связаны с большей вероятностью потери работы [30], снижением профессиональных возможностей [31], трудностями при возвращении к работе после периода нетрудоспособности, являются значимым независимым фактором, осложняющим повседневное функционирование во всех областях — от приготовления пищи до управления финансами. Кроме того, показано, что более тяжелые когнитивные нарушения при ВИЧ-инфек-

ции, независимо от других причин, ассоциированы с более низким качеством жизни с точки зрения здоровья [11] и повышенным риском смертности [32].

Наконец, было также показано, что присущие ВАНР — исполнительная дисфункция [33] и нарушения эпизодической памяти [10] тесно связаны с меньшей приверженностью к антиретровирусной терапии, независимо от других факторов и степени тяжести заболевания ВИЧ.

Несмотря на внедрение в клиническую практику антиретровирусной терапии, иммунные и вирусологические возможности которой повлекли за собой уменьшение распространенности и тяжести неврологических осложнений, оппортунистических инфекций ЦНС и явной ВИЧ-ассоциированной деменции, опасность возникновения и/или прогрессирования нейрокогнитивных расстройств остается актуальной. Этому способствует целый ряд факторов: низкая активность антиретровирусных препаратов в ЦНС вследствие неодинаковой способности лекарств проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), особые мутации вируса в ЦНС, а также сопутствующие заболевания [13, 34].

Тем не менее в настоящее время большинство случаев ВИЧ-ассоциированной деменции являются менее тяжелыми, чем раньше, и, кроме того, после повсеместного внедрения АРВТ профиль нейрокогнитивных нарушений также изменился. Если ранее превалировали дисфункции в доменах психомоторной скорости и координации, то на фоне современного лечения чаще наблюдаются нарушения эпизодической памяти и исполнительных функций [3, 10].

Наиболее широко изученным аспектом нейрокогнитивного дефицита при ВИЧ является исполнительная дисфункция. У пациентов выявляются трудности при абстрагировании и решении новых проблем, дефицит когнитивной гибкости [35], ингибирование доминирующей реакции и планирования [36], склонность к принятию рискованных решений, что считается проявлением когнитивной импульсивности [37, 38]. Кроме того, страдают исполнительные аспекты других когнитивных доменов.

Так, выявляемая при ВАНР картина нарушения эпизодической памяти соответствует профилю прототипического смешанного кодирования и поиска, подобная картина наблюдается, например, при болезни Паркинсона, то есть в популяциях с нарушениями фронтостриарной системы, причем эти нарушения наиболее явно проявляются при выполнении более требовательных к состоянию исполнительных функций задач на свободное

припоминание, тогда как выполнение более структурированных тестов на узнавание или простое внимание (например, в тесте на воспроизведение прямой цифровой последовательности) остается в пределах нормы [35].

Помимо нарушения ретроспективной памяти, у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдаются затруднения при выполнении функциональных тестов на так называемую проспективную память (то есть «память на намерения»), которые также выявляют дисфункцию стратегического кодирования, мониторинга и поиска будущих намерений.

Ограниченное использование стратегий организационного кодирования высшего порядка, включая, в частности, семантическое группирование во время заучивания списков выявляется при изучении способности к обучению. Об этом также свидетельствуют находящиеся в диапазоне от слабых до умеренных нарушения характеристик скорости распознавания букв и определения грамматических категорий при изучении у ВИЧ-пациентов речевых функций [37, 39–41].

Таким образом, выявлены многочисленные свидетельства того, что ВИЧ, поражает многие нервные пути, и, прежде всего, нарушает структуру и функцию фронто-стриато-таламо-кортикального круга.

Вследствие этого нейрокогнитивный профиль ВАНР свидетельствует о наличии первичного дисрегуляторного синдрома, характеризуется нарушениями как в области исполнительных функций, обучения и эпизодической памяти, так и в области психомоторной скорости и кратковременной памяти, тогда как дефицит простого внимания, сенсорного восприятия, рецептивной речи и зрительно-перцептивных функций (то есть так называемых «автоматических процессов») встречается реже [39].

С учетом вышесказанного становится очевидной необходимость разработки методов ранней диагностики развития ВИЧ-ассоциированных нейропсихологических расстройств и выявления объективных прогностических факторов как сохранения когнитивной стабильности, так и дальнейшего развития дефицита, так как разработка эффективной профилактики и терапии HAND может принести реальную пользу не только пациентам, но и осуществляющим за ними уход лицам [42].

Информация об индивидуальном нейрокогнитивном профиле необходима при определении целей нейрореабилитационной стратегии и разработке методов компенсации выявленной дисфунк-



ции — например, использования относительно интактных автоматических процессов (базового внимания, процедурного обучения и т. п.), которые могут компенсировать дефицит стратегических процессов, способствуя тем самым улучшению общего функционирования.

*Терапия ВАНР и АРВТ.* Сохраняющаяся распространенность ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств подчеркивает необходимость проведения адъюнктивной терапии, нацеленной на нейрпатологические процессы, происходящие на фоне ВИЧ-инфекции и АРВТ.

Понимание роли различных факторов в развитии ВАНР помогло оптимизировать рекомендации по проведению АРВТ с осознанием того, что значительная иммунная недостаточность повышает риск возникновения нейрокогнитивного дефицита, независимо от степени тяжести ВИЧ-инфекции, так как нейрокогнитивные нарушения могут проявиться в самые ранние периоды заболевания [4, 5, 16, 17], тогда как начало АРВТ у пациентов, не получавших ее ранее, сопровождается улучшением нейрокогнитивных функций, а также повышением целостности белого вещества полушарий головного мозга [20, 21]. Несмотря на то, что ряд авторов сообщают о весьма умеренном влиянии АРВТ на проявления ВАНР, особенно у лиц старшего возраста, современные стандарты требуют раннего назначения антиретровирусной терапии с целью предотвращения развития нейровоспалительного процесса, ассоциированного со сниженным функционированием иммунной системы, и профилактики ВАНР.

Противоречивость данных литературы относительно эффективности АРВТ с точки зрения восстановления нейрокогнитивных функций, по-видимому, связана с сочетанным действием нескольких факторов: различия в дизайне исследований и в методах измерения когнитивных функций (включение в исследование пациентов без ВАНР, ограниченный набор используемых тестов). Вместе с тем, вследствие разной способности антиретровирусных препаратов проникать через ГЭБ, ЦНС может быть «закрытым», недоступным для многих АРВП, резервуаром для вируса, что влечет за собой риск возникновения осложнений, в том числе и ВАНР [23, 24].

Авторы гипотезы о различных способностях антиретровирусных препаратов проникать через ГЭБ [34] разработали и адаптировали оценочную шкалу эффективности проникновения веществ в ЦНС, которая ранжирует комплексные схемы АРВТ по их способности влиять на ЦНС, основываясь

на различных фармакологических характеристиках лекарственных препаратов, таких как молекулярная масса и уровень концентрации лекарственного препарата в ликворе, в совокупности с лабораторными (концентрация ВИЧ в цереброспинальной жидкости) и клиническими данными (появление осложнений). Наиболее высокую оценку по шкале имеют препараты с более низкой молекулярной массой, обеспечивающие более низкую вирусную нагрузку в ЦСЖ, а также признаки снижения выраженности нейрокогнитивных нарушений. Оценки, выставленные для отдельных препаратов, в дальнейшем суммируются для всей схемы лечения. Было показано, что более низкие значения по оценочной шкале связаны со значительным увеличением вероятности обнаружения вируса иммунодефицита в ликворе, а при использовании препаратов — с лучшим проникновением через ГЭБ, достигается не только более выраженная супрессия ВИЧ в спинномозговой жидкости, но и улучшение нейрокогнитивных показателей [34]. Однако некоторые методологические особенности этих работ, такие как низкая статистическая мощность, субоптимальные протоколы рандомизации и кросс-секционный дизайн, препятствуют внедрению полученных результатов в клиническую практику, поэтому встает вопрос о необходимости проведения хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований.

Хотя до настоящего времени клинические исследования терапии собственно ВАНР, как дополнения к антиретровирусной терапии, не показали однозначно положительных результатов, однако исследования в этой области продолжаются, и будущее терапии ВАНР, скорее всего, будет включать адъювантные методы для контроля нейровоспаления и оксидативного стресса, а также иммунной активации [43–45].

Важной проблемой при использовании фармакотерапии для лечения ВАНР остается низкий уровень комплаентности пациентов к лечению ВИЧ-инфекции. Другими словами, один из основных симптомов ВАНР — низкая приверженность к наблюдению и терапии может прямо нарушать эффективность назначенной терапии, так как, кроме психосоциальных факторов (отсутствие социальной поддержки, наличие психиатрических заболеваний), основными факторами риска для низкой приверженности к терапии ВАНР является тот самый присущий дефицит критических когнитивных функций, в первую очередь исполнитель-



ных функций и эпизодической памяти [33, 46]. Поэтому, если при лечении ориентироваться только на фармакологическое вмешательство, возможен риск неудачи из-за неприверженности пациента к терапии. Все это усугубляется тем фактом,

на определенные функции. Эти клетки — от астроцитов до периваскулярных макрофагов — имеют различные рецепторы и корецепторы к ВИЧ, а также метаболическую активность и способность к репродукции вируса (табл. 2) [13].

Таблица 2

Клетки ЦНС как возможные мишени ВИЧ

Тип клетки	Функции	CD4-рецептор	Хемокиновые рецепторы CCR5/CXCR4	Продуктивная инфекция
Астроциты	Опорная, разграничительная, трофическая, регуляция активности нейронов, участие в метаболизме, часть ГЭБ	–/+	+	+/-
Эндотелиальные клетки капилляров мозга	Основная часть ГЭБ	–/+	+	–
Микроглия	Защитная (макрофаги)	+	+	+
Нейроны	Основные функции ЦНС	–	–	–
Олигодендроциты	Образование миелиновой оболочки нейронов, участие в метаболизме	–	+	–
Периваскулярные макрофаги (перитциты)	Защитная, часть ГЭБ	+	+	+

что, в отличие от приверженности к АРВТ, которая может быть объективно оценена путем вирусологического контроля, приверженность пациентов к лечению ВАНР оценить объективно трудно, поскольку измеримые индикаторы эффективности лечения не разработаны. Поэтому встает вопрос не только о необходимости разработки стратегий когнитивной и поведенческой реабилитации, предназначенной для улучшения нейрокогнитивных функций в этой популяции, но и о разработке методов объективного мониторинга эффективности лечения, например, с использованием методов функциональной нейровизуализации.

**Роль функциональной нейровизуализации в диагностике и мониторинге течения ВАНР.** Используемые сегодня диагностические методики неравноценны с точки зрения эффективности и точности выявления нейропсихологических нарушений, развивающихся у ВИЧ-инфицированных пациентов на разных стадиях заболевания. При этом, безусловно, наиболее важна роль методов, способных выявлять наличие нарушений на бессимптомной стадии, способствуя тем самым раннему началу лечения и выбору адекватной терапии, а также выявлению специфики механизмов возникновения и развития патологических процессов, вызывающих ВАНР [15, 17, 25].

**Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).** Клеточное представительство в головном мозге весьма разнообразно и дифференцировано

Уже первое ПЭТ-исследование с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) уровня церебрального метаболизма глюкозы при ВИЧ-инфекции показало, что при отсутствии структурных изменений на МР-томограммах у ВИЧ-позитивных пациентов, по сравнению с ВИЧ-негативной группой контроля, визуализируются участки гипометаболизма [47], а в дальнейшем были описаны два устойчивых паттерна, характерных для ВИЧ-инфекции. Наши исследования подтвердили эти данные (табл. 3).

Первый паттерн — гиперметаболизм, характерный для ранних стадий после сероконверсии, наиболее выражен в стриатуме и указывает, по всей видимости, на раннее вовлечение ЦНС при сохранении, как показывает нейропсихологическое тестирование, нормальной двигательной функции. Этот факт, в частности, послужил обоснованием гипотезы о возникновении нетипичной функциональной взаимосвязи подкорковых структур [48, 49].

Другой патологический паттерн был выявлен на более поздних стадиях и характеризовался, наоборот, глобальным снижением уровня метаболизма глюкозы, как в коре, так и в подкорковых структурах. Была установлена положительная корреляция полученных изменений с возрастом, с атрофией коры головного мозга и когнитивным статусом [50]. Переключение подкорковых структур из гиперметаболического в гипометаболическое состояние может быть связано с нарастанием функционального дефицита и прогрессированием

Таблица 3

Области мозга, реагирующие на изменение количества CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови и СМЖ,  $p < 0,05$ 

Изменение показателей прогрессирования	Поля Бродмана, в которых было отмечено:	
	увеличение метаболизма глюкозы	снижение метаболизма глюкозы
Снижение CD4 в крови	R, L 27_28_34_35_38 L 47	R 39
Снижение CD4% в крови	Скорлупа L 5	
Снижение CD4 в СМЖ		L 18, 19 R миндалевидное тело
Снижение CD4% в СМЖ	L20, L25, L44, L, R 47 L угловая извилина	L 18, 19
Повышение ВН ВИЧ в крови	L, R островок R скорлупа R 27_28_34_35_38	R 7 R 39
Повышение ВН ВИЧ в СМЖ	L, R островок R скорлупа R 27_28_34_35_38 R 38	R 7 L угловая извилина L 4

Примечание: R — правое полушарие; L — левое полушарие.

нейродегенеративных процессов, а именно деменции [13, 15, 25, 49].

На фоне проведения АРВТ у пациентов с ВИЧ при ПЭТ-сканировании с ФДГ стали регистрироваться менее выраженные изменения уровня метаболизма глюкозы [51–53], которые тем не менее выявлялись даже у оптимально пролеченных пациентов с выраженной супрессией репликации вируса. Более чем у половины ВИЧ-положительных пациентов, принимающих АРВТ, выявлялись

что могло приводить к выраженному распространенному снижению уровня метаболизма глюкозы в коре [54]. Также было установлено перекрестное взаимодействие между действием ВИЧ-инфекции и процессами старения, которое в основном приводило к более выраженным изменениям метаболизма глюкозы в лобных долях [52]. Аналогичные данные были получены в наших исследованиях при изучении особенностей метаболизма на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (рис. 5).

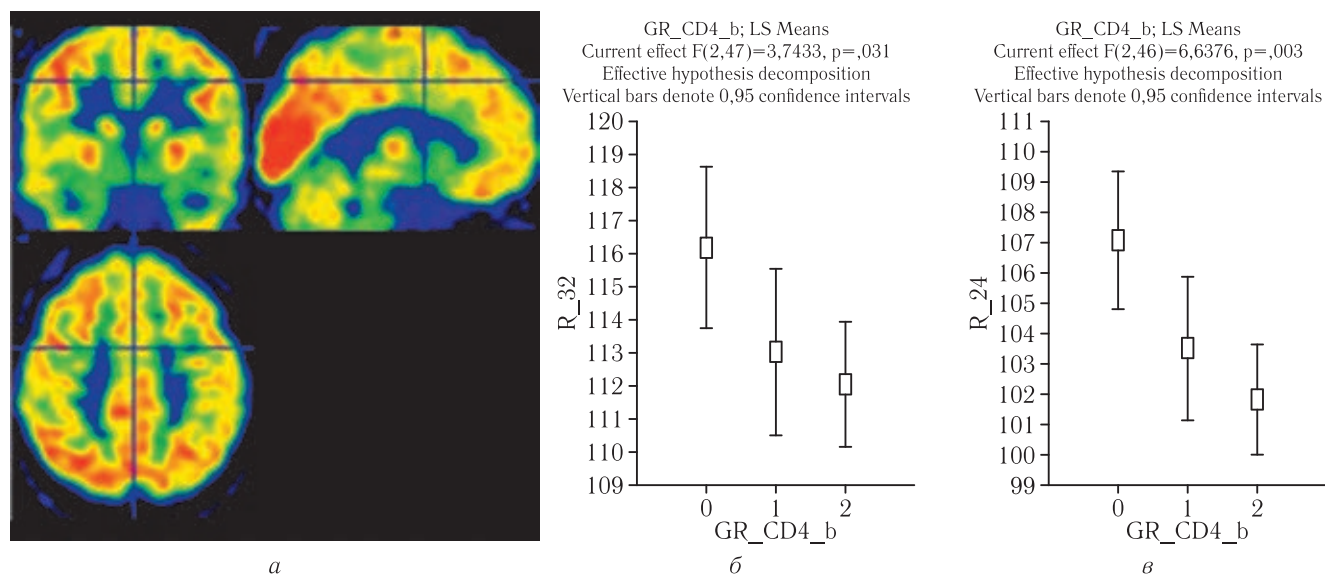


Рис. 5. ПЭТ с ФДГ: а — снижение уровня метаболизма глюкозы в передней части поясной извилины; поля Бродмана: б — 32, в — 24 у ВИЧ-инфицированных пациентов

билатеральные зоны гипометаболизма в медиальной лобной коре больших полушарий [51], при этом снижение метаболизма значимо усугублялось у лиц, употребляющих наркотические вещества,

И хотя наличие специфичного паттерна гипометаболизма в настоящее время признано только при диагностике болезни Альцгеймера и возможность использования какого-либо паттерна в диагности-

ческих целях при других заболеваниях, характеризующихся процессами нейродегенерации, остается по-прежнему дискуссионной, тем не менее факт выявления обширных гипометаболических зон при отсутствии структурных изменений дает значимую информацию о механизмах развития при этих патологиях когнитивных нарушений, также имеющих в общем случае свои специфические черты.

Прогрессирующее поражение центральной нервной системы, выявляемое, несмотря на снижение вирусной нагрузки, может указывать на наличие невыраженного хронического нейровоспаления. ПЭТ-исследования с использованием специфичных для активации микроглии РФП, дали неоднозначные результаты. Первые результаты показали существенное повышение уровня связывания лиганда  $^{11}\text{C}$ -PK11195 (способного связываться с транслокаторами протеина (TSPO) и митохондриальными рецепторами, активизирующимися при активированной микроглии) у пациентов с нейрокогнитивными нарушениями, по сравнению с ВИЧ-негативной группой, в пяти из восьми обследуемых зон мозга, а также отсутствие такого повышения в группе ВИЧ-позитивных пациентов без признаков деменции [55]; однако другие исследователи [56, 57] не подтвердили данный результат.

Данное противоречие может быть объяснено, в частности, разными критериями включения пациентов в группы: если Hammond D.A. с коллегами [55] проводили исследование ВИЧ-позитивных пациентов с признаками нейрокогнитивных нарушений, и не принимавших АРВТ, то Wiley C.A. с коллегами [56] изучали только ВИЧ-позитивных пациентов без признаков когнитивных нарушений, но получавших антиретровирусную терапию, а Garvey L.J. с коллегами [57] сравнивали группы ВИЧ-инфицированных пациентов с наличием и отсутствием сопутствующей экстракраниальной коинфекции, а именно ХГС-инфекции. При этом, хотя Garvey L.J. с коллегами не установили значимых отличий между этими группами, однако у ВИЧ-позитивных пациентов, принимающих АРВТ, связывающий потенциал лиганда  $^{11}\text{C}$ -PK11195 в теменных и фронтальных областях был ниже, чем у ВИЧ-позитивных пациентов, не получающих ВИЧ-терапию. В последующей работе тех же авторов проводилось сравнение группы ВИЧ+/АРВТ+-пациентов с ВИЧ-негативной группой контроля. При этом было показано увеличение связывающего потенциала лиганда в мозолистом теле, передних и задних отделах поясной извилины, в височных извилинах и некоторых участках лобной коры [58].

Исследования, посвященные влиянию, оказываемому на микроглию вирусными белками (Tat, gp120, Vpr, Nef), показывают стимуляцию секреции цито- и хемокинов [59]. Таким образом, в совокупности, полученные данные можно рассматривать как свидетельство повышенной активированности микроглии как минимум у тех ВИЧ-позитивных пациентов, кто не получает АРВТ.

Важным направлением ПЭТ-исследований при изучении влияния ВИЧ-инфекции на головной мозг является оценка специфических нейротрансмиттерных систем, недоступных другим неинвазивным методам исследования. В частности, у ВИЧ-позитивных пациентов с деменцией наблюдалась значительно более низкая доступность транспортеров дофамина (DAT) в скорлупе, чем у ВИЧ-инфицированных пациентов без когнитивных нарушений, что может свидетельствовать о повреждении дофаминовых рецепторов у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВАНР. При этом в данной группе высокая вирусная нагрузка коррелирует с низкой способностью к связыванию дофаминовых рецепторов в скорлупе и хвостатых ядрах, что подтверждает нейротоксичное действие ВИЧ-инфекции на данные рецепторы [60]. Дальнейшие работы говорят о наличии смешанного эффекта воздействия на транспортеры дофамина ВИЧ-инфекции и употребления наркотических веществ [7, 61]. В частности, у ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих в анамнезе наркопотребление, выявлено наименьшее количество DAT в хвостатом ядре и скорлупе, по сравнению как с ВИЧ-инфицированными пациентами, не употребляющими наркотики, так и с ВИЧ-негативными пациентами, вне зависимости от наркопотребления. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что наркопотребление способствует более выраженному поражению ЦНС у ВИЧ-инфицированных. Предшествовавшее употребление кокаина может увеличить транспорт дофамина, что приведет к активации микроглии и, как следствие, к увеличению вирусной репликации.

**Функциональные магнитно-резонансные методики.** Несмотря на то, что МРТ является самым распространенным методом в диагностике ВИЧ-ассоциированного поражения головного мозга, структурные изображения не позволяют выявлять наиболее ранние ВИЧ-обусловленные изменения в ЦНС, и у пациентов с ВИЧ, не имеющих неврологических нарушений, их применение считается нецелесообразным [62], однако функциональная магнитно-резонансная томография

(фМРТ) и магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), наоборот, показывают наличие патологических изменений даже на ранних стадиях [15, 17].

МРС используется для визуализации распределения концентраций различных метаболитов в головном мозге. Типичными метаболитами, изучаемыми методом МРС, являются: 1) N-ацетиласпартат (НАА) — маркер нейрональной целостности, 2) холин (Cho) — маркер пролиферации клеток и воспалительного ответа, 3) креатин (Cr) — мера энергетического метаболизма мозга (часто используемый как эталонный маркер), 4) миоинозитол (MI) — маркер глиоза, 5) отношение глутамин (Gln)/глутамат (Glu) — количественная мера нейротоксичности, вызванной избыточной активацией рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторов) [15, 17].

фМРТ — это методика, позволяющая на базе измерения гемодинамического ответа, связанного с активностью нейронов (регионального изменения кровотока в головном мозге в ответ на активацию близлежащих нейронов), исследовать функциональную активность и взаимодействие структур головного мозга, как в покое, так и при выполнении различных тестовых заданий.

Показано, что изменение профиля метаболитов (повышенное отношение концентраций Cho/Cr в лобной доле и белом веществе, а также в базальных ганглиях) происходит менее чем через год после сероконверсии. Наблюдающиеся спектроскопические изменения коррелируют с маркерами инфицирования и воспаления (количеством обнаруживаемых РНК ВИЧ-1 и хемокинов) и повреждения нейронов (количеством легких цепей нейрофиламентов) [63].

У хронически инфицированных пациентов наблюдаются: снижение уровня НАА, сопутствующее повышение концентраций Cho и MI и снижение концентраций Glu и Gln, пропорциональное, в том числе степени когнитивных нарушений. Хотя повышение уровня маркеров воспаления (Cho и MI) выявляли и у когнитивно нормальных ВИЧ+-пациентов, у пациентов с ВАНР изменения были выражены сильнее.

При наличии ВАНР концентрации Cho, Cr и MI в лобных долях повышаются, в то время как концентрация Cr в базальных ганглиях снижается по мере нарастания тяжести деменции. Метаболические изменения коррелируют с тяжестью деменции, при этом повышение Cho предшествует снижению НАА. Поскольку считается, что НАА является маркером зрелых нейронов, снижение уровня НАА

отражает нейрональную гибель на относительно поздних стадиях ВИЧ-ассоциированного поражения головного мозга. Интересно, что нейрональное повреждение в базальных ганглиях также коррелирует со степенью утомляемости, присущей многим ВИЧ-позитивным пациентам.

Положительный эффект АРВТ в плане уменьшения и замедления развития функциональных нарушений в головном мозге показан в многочисленных исследованиях, в то же время существуют данные, которые говорят о ее нейротоксичном действии, проявляющемся как минимум при некоторых схемах лечения.

Например, у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, было обнаружено снижение уровня НАА во фронтальном белом веществе, как по сравнению с ВИЧ-негативным контролем, так и по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами, получавшими терапию без использования НИОТ [64]. Более позднее исследование показало, что в этой группе пациентов, получавших НИОТ, была также снижена концентрация Glu в парietальных и фронтальных зонах серого вещества, и это имело прогностическое значение с точки зрения ухудшения когнитивных функций [65].

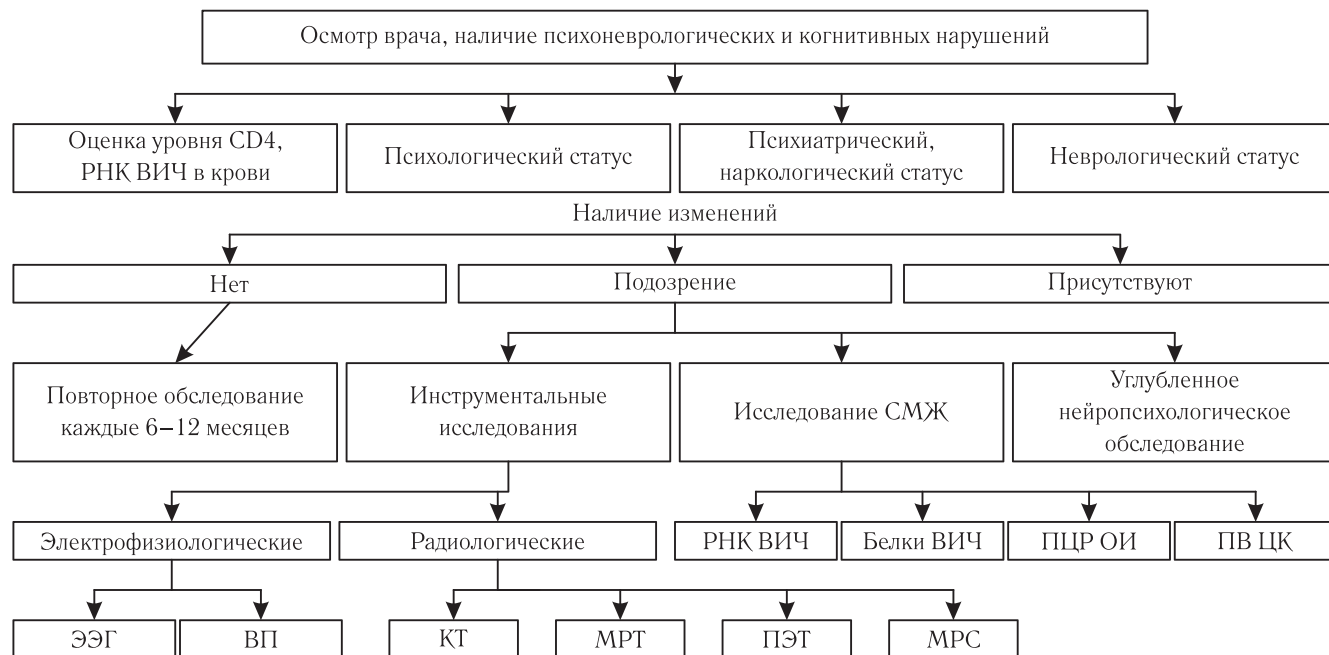
Было выдвинуто предположение, что наблюдавшиеся эффекты снижения когнитивных функций, объяснявшиеся ранее непосредственным влиянием ВИЧ, могут быть также частично обусловлены токсичным влиянием АРВТ, однако в фМРТ-исследовании ВИЧ-отрицательных индивидуумов до и после приема двух стандартных антиретровирусных препаратов: эфавиренза и ритонавира, не было выявлено значимого влияния ни одного из препаратов ни на функциональную связность мозговых структур, ни на мозговой кровоток. Обнаруживаемые ранее изменения функциональной связности и мозгового кровотока у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших АРВТ, могли быть в значительной степени обусловлены сохраняющимися резервуарами вируса, и лишь в меньшей степени — токсическим действием антиретровирусных препаратов.

Однако исследования пациентов, получавших АРВТ, выявляют наличие стойких аномалий белого вещества, включающих диффузное «побледнение» миелина, уменьшение трактов белого вещества и снижение уровней мРНК белков миелина. Изменения миелина при ВАНР отчасти обусловлены эффектами антиретровирусных препаратов на длительность жизни и/или созревание олигодендроцитов. Они показали, что в первичных куль-



турах клеток-предшественников олигодендроцитов мышц, обработанных терапевтическими концентрациями ингибиторов протеазы ВИЧ — ритонавира или лопинавира, происходило зависящее от дозы замедление созревания олигодендроцитов;

отрицательного контроля. Некоторые авторы считают, что возраст может еще в большей степени изменять соотношения метаболитов при ВИЧ-инфекции и тем самым увеличивать риск возникновения когнитивных нарушений [22] (рис. 6).



ЭЭГ — электроэнцефалография; ВП — вызванные потенциалы Р300; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; МРС — магнитно-резонансная спектроскопия; ПЦР ОИ — ПЦР оппортунистических инфекций; ПВ ЦК — провоспалительные цитокины.

**Рис. 6.** Алгоритм выявления и диагностики когнитивных нарушений на фоне ВИЧ-инфекции (Рассохин В.В. и соавт., 2013) [22]

однако этот эффект быстро исчезал после устранения лекарственного препарата. Аналогичные данные были получены для ритонавира.

Таким образом, эти результаты демонстрируют, что антиретровирусные препараты все же могут неблагоприятно влиять на целостность миелина и, как следствие, неблагоприятно влиять на сохранение миелина у взрослых, проходящих пожизненную терапию, или нарушать процессы миелинизации у ВИЧ-положительных подростков, что, в свою очередь, может способствовать развитию нейрокогнитивной дисфункции, поскольку миелиновая мембрана, образуемая олигодендроцитами, важна для быстрой передачи сигналов и сохранения аксонов. Этот факт говорит о важности поиска нейропротекторной терапии, которая могла бы стать дополнением к стандартным схемам применения АРВТ.

Исследования, проводимые с целью изучения взаимодействия между ВИЧ и процессами старения, показали, что у пациентов с ВИЧ концентрация Glu (по данным МРС) снижена до уровня, присущего более старшим по возрасту группам ВИЧ-

Аналогично и фМРТ-исследование, направленное на изучение изменений в поведении и нарушении когнитивных функций в группе ВИЧ-инфицированных пациентов старшей возрастной группы, в сочетании с поведенческими данными во время выполнения тестов на переключение парадигмы (в котором непредсказуемо менялись предметы и образы с наложенным текстом), показало, что, несмотря на сопоставимую, по сравнению с контрольной группой, производительность при выполнении стандартных нейропсихологических тестов для исследования дефицита исполнительных функций, скорость выполнения теста на переключение парадигмы у исследуемых людей с ВИЧ была значительно медленнее, чем у неинфицированных испытуемых из контрольной группы. Кроме того, когнитивные и поведенческие нарушения коррелировали с изменениями регистрируемого BOLD-сигнала в передней части поясной коры во время выполнения этого теста, что говорит о том, что, во-первых, распространенность когнитивных нарушений у ВИЧ-инфицированных пожилых пациентов

может быть еще больше, чем предполагалось ранее; во-вторых, передняя часть поясной коры может быть одним из ключевых регионов, нарушения функциональной активности в которых отвечают за развитие когнитивных нарушений; в-третьих, тест на переключение парадигмы может оказаться более чувствителен к некоторым аспектам ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных нарушений, чем стандартные нейропсихологические тесты.

**Заключение.** Таким образом, сохраняется проблема развития у пациентов ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств, которые, несмотря на системное применение АРВТ, неблагоприятно влияют на повседневную деятельность и прогноз течения ВИЧ-инфекции. Разработка и внедрение в клиническую практику эффективных способов лечения

ровизуализации может способствовать объективному мониторингу эффективности лечения ВАНР.

Исследования последних лет свидетельствуют о раннем периоде проникновения ВИЧ в головной мозг, по-видимому, в острую фазу [13]. В дальнейшем процесс развивается различно в зависимости от состояния иммунной системы, а также от состояния локальной микроглиальной системы головного мозга противостоять репликации вируса, личностной психологической устойчивости пациента и других факторов [17, 20]. В этой связи нет четких временных или клинических закономерностей в развитии когнитивных отклонений, равно как отсутствуют единые критерии ранней диагностики когнитивного дисбаланса.

Авторами этой публикации была дана оценка эффективности различных методов обследования

Таблица 4

**Значимость различных методов диагностики ВИЧ-обусловленных поражений головного мозга.  
Методы лабораторной диагностики СМЖ (Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н., 2011–2018, с доп.)**

Поражения головного мозга	Методы диагностики								
	КТ	МРТ	ПЭТ	МРС	НФИ	ПТ	КС	СМЖ	
								ВН ВИЧ	ОИ, МКБ
Первичные									
ВИЧ-обусловленные:									
— бессимптомные	—	—	+ —	+ —	+ —	+	—	+ —	—
— легкие	—	—	+	+	+	+	+ —	+	—
— умеренные	+ —	+ —	+	+	+	+	+	+	—
— СПИД-деменция	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Вторичные: туберкулез, сифилис, токсоплазмоз, опухоли и др.	+	+	+	+	+	+ —	+	—	+

Примечание: КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; МРС — магнитно-резонансная спектроскопия; НФИ — нейрофизиологические исследования; ПТ — психологическое тестирование; КС — клиническая симптоматика; СМЖ — спинномозговая жидкость; ВН ВИЧ — вирусная нагрузка ВИЧ; ОИ — оппортунистические инфекции; МКБ — микробиология; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита.

ВАНР, включая немедикаментозные методики когнитивной реабилитации, являются приоритетным направлением для фундаментальных и прикладных клинических исследований поражений ЦНС с целью оказания положительного влияния не только на жизнь людей с ВИЧ-инфекцией и людей, ухаживающих за ними, но и на всю систему здравоохранения. Более активное применение методов функциональной ней-

пациентов и разработаны алгоритмы диагностики (см. рис. 6), что также показано в таблице 4 [13–25]. В течение ряда лет диагностические подходы постоянно пересматриваются, дополняются на основании новых сведений, полученных в процессе комплексного изучения проблемы ВАНР. Они успешно апробированы и рекомендуются нами для широкого практического использования.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Grant I., Atkinson J.H., Hesselink J.R., Kennedy C.J., Richman D.D., Spector S.A., McCutchan J.A. Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. Studies with neuropsychologic testing and magnetic resonance imaging. *Ann. Intern. Med.*, 1987, Vol. 107, No. 6, pp. 828–836.

2. Antinori A., Arendt G., Becker J.T., Brew B.J., 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. *J. Neurol.*, 2007, Vol. 69, No. 18, pp. 1789–1799.
3. Heaton R.K., Franklin D.R., Ellis R.J., McCutchan J.A., Letendre S.L., Leblanc S., Corkran S.H., Duarte N.A., Clifford D.B., Woods S.P., Collier A.C., Marra C.M., Morgello S., Mindt M.R., Taylor M.J., Marcotte T.D., Atkinson J.H., Wolfson T., Gelman B.B., McArthur J.C., Simpson D.M., Abramson I., Gamst A., Fennema-Notestine C., Jernigan T.L., Wong J., Grant I.; CHARTER Group; HNRC Group. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J. Neurovirol.*, 2011, Vol. 17, No. 1, pp. 3–16.
4. 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.; CHARTER Group. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2011, Vol. 25, No. 14, pp. 1747–1751.
5. Weber E., Morgan E.E., Iudicello J.E., Blackstone K., Grant I., Ellis R.J., Letendre S.L., Little S., Morris S., Smith D.M., Moore D.J., Woods S.P.; TMAP Group. Substance use is a risk factor for neurocognitive deficits and neuropsychiatric distress in acute and early HIV infection. *J. Neurovirol.*, 2013, Vol. 19, No. 1, pp. 65–74. URL: DOI: 10.1007/s13365-012-0141-y (*Epub*. 2012, Dec. 19).
6. Cherner M., Letendre S., Heaton R.K., Durelle J., Marquie-Beck J., Gragg B., Grant I. HIV Neurobehavioral Research Center Group. Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. *J. Neurol.*, 2005, Vol. 64, No. 8, pp. 1343–1347.
7. Purohit V., Rapaka R., Shurtleff D. Drugs of abuse, dopamine, and HIV-associated neurocognitive disorders/HIV-associated dementia. *Mol. Neurobiol.*, 2011, Vol. 44, pp. 102–110.
8. Doyle K.L., Morgan E.E., Morris S., Smith D.M., Little S., Iudicello J.E., Blackstone K., Moorelgor D.J., Letendre S.L., Paul S. Cite as Real-world impact of neurocognitive deficits in acute and early HIV infection, *Journal of NeuroVirology*, 2013, Vol. 19, Issue 6, pp. 565–573.
9. Valcour V., Shikuma C., Shiramizu B., Watters M., Poff P., Selnes O., Holck P., Grove J., Sacktor N. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *J. Neurol.*, 2004, Vol. 63, No. 5, pp. 822–827.
10. Woods S.P., Dawson M.S., Weber E. The semantic relatedness of cue-intention pairings influences event-based prospective memory failures in older adults with HIV infection. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 2010, Vol. 32, No. 4, pp. 398–407.
11. Doyle K., Weber E., Atkinson J.H., Grant I., Woods S.P.; HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. Aging, prospective memory, and health-related quality of life in HIV infection. *AIDS Behav.*, 2012, Vol. 16, No. 8, pp. 2309–2318.
12. Morgan E.E., Woods S.P., Smith C., Weber E., Scott J.C., Grant I.; HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. Lower cognitive reserve among individuals with syndromic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Behav.*, 2012, Vol. 16, No. 8, pp. 2279–2285.
13. Беляков Н.А., Медведев С.В., Трофимова Т.Н. Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции // Вестник Российской академии наук. 2012. № 9. С. 4–12. [Belyakov N.A., Medvedev S.V., Trofimova T.N. Mechanisms of brain damage in HIV infection. *Herald of the Russian Academy of Sciences*, 2012, No. 9, pp. 4–12 (*In Russ.*)].
14. Незнанов Н.Г., Халезова Н.Б. Особенности совладающего поведения у ВИЧ-инфицированных больных // Экология человека. 2010. № 4. С. 10–15. [Neznanov N.G., Khalezova N.B. Features of coping behavior in HIV-infected patients. *Human Ecology*, 2010, No. 4, pp. 10–15 (*In Russ.*)].
15. Громова Е.А., Богдан А.А., Катаева Г.В., Котомин И.А., Хоменко Ю.Г., Коротков А.Д., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Беляков Н.А. Особенности функционального состояния структур головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов // Лучевая диагностика и терапия. 2016. № 1 (7). С. 41–48. [Gromova E.A., Bogdan A.A., Kataeva G.V., Kotomin I.A., Khomenko Yu.G., Korotkov A.D., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., Belyakov N.A. Features of the functional state of brain structures in HIV-infected patients. *Radiology Diagnostics and Therapy*, 2016, Vol. 1, No. 7, pp. 41–48 (*In Russ.*)].
16. Гайсина А.В., Магонов Е.П., Громова Е.А., Гурская О.Е., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Беляков Н.А. Патологические механизмы ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств // Лучевая диагностика и терапия. 2016. № 2 (7). С. 6–21. [Gaysina A.V., Magonov E.P., Gromova E.A., Gurskaya O.E., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., Belyakov N.A. Pathological mechanisms of HIV-associated neurocognitive disorders // *Radiology Diagnostics and Therapy*, 2016, Vol. 2, No. 7, pp. 6–21 (*In Russ.*)].
17. Трофимова Т.Н., Бакулина Е.Г., Рассохин В.В., Беляков Н.А. Поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов. Клинико-лабораторные и радиологические сопоставления // Медицинский академический журнал. 2015. Т. 15, № 4. С. 31–38. [Trofimova T.N., Bakulina E.G., Rassokhin V.V., Belyakov N.A. Brain lesions in HIV-infected patients. Clinical, laboratory and radiological comparisons. *Medical Academic Journal*, 2015, Vol. 15, No. 4, pp. 31–38 (*In Russ.*)].
18. Халезова Н.Б., Незнанов Н.Г., Беляков Н.А. ВИЧ-инфекция и психические расстройства: современный взгляд на проблему // Медицинский академический журнал. 2014. Т. 14, № 3. С. 14–32. [Khalezova N.B., Neznanov N.G., Belyakov N.A. HIV infection and mental disorders: a contemporary perspective on the problem. *Medical Academic Journal*, 2014, Vol. 14, No. 3, pp. 14–32 (*In Russ.*)].
19. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. Диагностика и механизмы поражения центральной нервной системы // Медицинский академический журнал. 2012. Т. 12, № 2. С. 56–67. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. Diagnosis and mechanisms of Central nervous system damage. *Medical Academic Journal*, 2012, Vol. 12, No. 2, pp. 56–67 (*In Russ.*)].

20. Гайсина А.В., Рассохин В.В., Дементьева Н.Е., Беляков Н.А. Патофизиология ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014. Т. 6, № 2. С. 25–40. [Gaysina A.V., Rassokhin V.V., Dement'eva N.Ye., Belyakov N.A. Pathophysiology of HIV-associated neurocognitive disorders. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2014, Vol. 6, No. 2, pp. 25–40 (In Russ.)].
21. Громова Е.А., Богдан А.А., Котомин И.А., Катаева Г.В., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Беляков Н.А. Метаболические характеристики нейрокогнитивных расстройств у ВИЧ-инфицированных пациентов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014. Т. 6, № 4. С. 104–106. [Gromova E.A., Bogdan A.A., Kotomin I.A., Kataeva G.V., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., Belyakov N.A. Metabolic characteristics of neurocognitive disorders in HIV-infected patients. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2014, Vol. 6, No. 4, pp. 104–106 (In Russ.)].
22. Рассохин В.В., Сизова Т.Д., Дементьева Н.Е., Громова Е.А., Трофимова Т.Н., Гурская О.Е., Беляков Н.А. Выбор методов нейропсихологической, клинической и инструментальной диагностики ВИЧ-обусловленных нейрокогнитивных расстройств // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2013. Т. 5, № 1. С. 42–53. [Rassokhin V.V., Sizova T.D., Dement'eva N.Ye., Gromova E.A., Trofimova T.N., Gurskaya O.E., Belyakov N.A. The choice of methods of neuropsychological, clinical and instrumental diagnosis of HIV-induced neurocognitive disorders. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2013, Vol. 5, No. 1, pp. 42–53 (In Russ.)].
23. Дементьева Н.Е., Сизова Н.В., Лисицина З.Н., Беляков Н.А. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге // Медицинский академический журнал. 2012. Т. 12, № 2. С. 97–104. [Dement'eva N.Ye., Sizova N.V., Lisitsyna Z.N., Belyakov N.A. Molecular epidemiological characteristics of HIV infection in Saint-Petersburg. *Medical Academic Journal*, 2012, Vol. 12, No. 2, pp. 97–104 (In Russ.)].
24. Гурская О.Е., Галичева Е.В., Гайсина А.В., Рассохин В.В., Сизова Т.Д., Беляков Н.А., Медведев С.В. Электрофизиологические методы в диагностике субклинических когнитивных нарушений у ВИЧ-инфицированных больных // Журнал инфектологии. 2012. Т. 4, № 3. С. 80–87. [Gurskaya O.E., Galicheva E.V., Gaysina A.V., Rassokhin V.V., Sizova T.D., Belyakov N.A., Medvedev S.V. Electrophysiological methods in the diagnosis of subclinical cognitive impairment in HIV-infected patients. *Journal of Infectology*, 2012, Vol. 4, No. 3, pp. 80–87 (In Russ.)].
25. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А. Многоликая нейрорадиология ВИЧ-инфекции // Лучевая диагностика и терапия. 2010. № 3 (1). С. 3–11. [Trofimova T.N., Belyakov N.A. Multifaceted Neuroradiology of HIV infection. *Radiology Diagnostics and Therapy*, 2010, Vol. 3, No. 1, pp. 3–11 (In Russ.)].
26. 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. 76–86. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Sizova T.D., Gaysina A. V., Koltsova O.V., Parkhomenko S.I., Gromova E.A. Features of manifestations of neurocognitive disorders in patients with HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2013, Vol. 5, No. 1, pp. 76–86 (In Russ.)].
27. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. Совет экспертов по проблеме ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств (29 ноября 2013 года, Москва // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2014, Т. 6, № 1. С. 106–109. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. The Board of experts for HIV-associated neurocognitive disorders (29 November 2013, Moscow. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2014, Vol. 6, No. 1, pp. 106–109 (In Russ.)].
28. Blackstone K., Moore D.J., Heaton R.K., Franklin D.R. Jr., Woods S.P., Clifford D.B., Collier A.C., Marra C.M., Gelman B.B., McArthur J.C., Morgello S., Simpson D.M., Rivera-Mindt M., Deutsch R., Ellis R.J., Hampton Atkinson J., Grant I. CNS HIV Antiretroviral Therapy Effects Research (CHARTER) Group. Diagnosing symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders: self-report versus performance-based assessment of everyday functioning. *Int. Neuropsychol. Soc.*, 2012, Vol. 18, No. 1, pp. 79–88.
29. Foca E., Magro P., Motta D., Compstellla S., Casari S., Bonito A., Brianese N., Ferraresi A., Rodari P., Pezzoli M.C., Quiros-Roldan E., Castelli F. Screening for neurocognitive impairment in HIV-infected individuals at first contact after HIV diagnosis: the experience of a large clinical center in Northern Italy. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, Vol. 17, pp. 434.
30. Woods S.P., Weber E., Weisz B.M., Twamley E.W., Grant I.; HIV Neurobehavioral Research Programs Group. Prospective memory deficits are associated with unemployment in persons living with HIV infection. *Rehabil. Psychol.*, 2011, Vol. 56, No. 1, pp. 77–84.
31. Heaton R.K., Marcotte T.D., Mindt M.R., Sadek J., Moore D.J., Bentley H., McCutchan J.A., Reicks C., Grant I.; HNRC Group. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *Int. Neuropsychol. Soc.*, 2004, Vol. 10, No. 3, pp. 317–331.
32. Wilkie F.L., Goodkin K., Eisdorfer C., Feaster D., Morgan R., Fletcher M.A., Blaney N., Baum M., Szapocznik J. Mild cognitive impairment and risk of mortality in HIV-1 infection. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 1998, Vol. 10, No. 2, pp. 125–132.
33. Hinkin C.H., Castellon S.A., Durvasula R.S. et al. Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *J. Neurol.*, 2002, Vol. 59, No. 12, pp. 1944–1950.
34. 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.; CHARTER Group. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch. Neurol.*, 2008, Vol. 65, No. 1, pp. 65–70.
35. Reger M., Welsh R., Razani J., Martin D.J., Boone K.B. A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 2002, Vol. 8, No. 3, pp. 410–424.



36. Martin E.M., Pitrak D.L., Weddington W., Rains N.A., Nunnally G., Nixon H., Grbesic S., Vassileva J., Bechara A. Cognitive impulsivity and HIV serostatus in substance dependent males. *Int. Neuropsychol. Soc.*, 2004, Vol. 10, No. 7, pp. 931–938.
37. Iudicello J.E., Woods S.P., Cattie J.E., Doyle K., Grant I. HIV Neurobehavioral Research Program Group. Risky decision-making in HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *Clin. Neuropsychol.*, 2013, Vol. 27, No. 2, pp. 256–275.
38. Незнанов Н.Г., Халезова Н.Б., Хобейш М.А., Захарова Н.Г., Киссин М.Я., Беляков Н.А. Нейрофизиологические аспекты когнитивных нарушений у больных с ВИЧ-инфекцией // Журнал инфектологии. 2018. Т. 10, № 4. С. ... [Neznanov N.G., Khalezova N.B., Khobeysh M.A., Zakharova N.G., Kissin M.Ya., Belyakov N.A. Neurophysiological aspects of cognitive impairment in patients with HIV-infection *Journal of Infectology*, 2018, Vol. 10, No. 4, pp. ... (In Russ.)].
39. Woods S.P., Conover E., Rippeth J.D., Carey C.L., Gonzalez R., Marcotte T.D., Heaton R.K., Grant I.; HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Qualitative aspects of verbal fluency in HIV-associated dementia: a deficit in rule-guided lexical-semantic search processes? *Neuropsychologia*, 2004, Vol. 42, No. 6, pp. 801–809.
40. Woods S.P., Scott J.C., Dawson M.S., Morgan E.E., Carey C.L., Heaton R.K., Grant I.; HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Construct validity of Hopkins Verbal Learning Test-Revised component process measures in an HIV-1 sample. *Arch. Clin. Neuropsychol.*, 2005, Vol. 20, No. 8, pp. 1061–1071.
41. Iudicello J.E., Woods S.P., Weber E., Dawson M.S., Scott J.C., Carey C.L., Grant I.; HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Cognitive mechanisms of switching in HIV-associated category fluency deficits. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 2008, Vol. 30, No. 7, pp. 797–804.
42. Mateen F.J., Shinohara R.T., Carone M., Miller E.N., McArthur J.C., Jacobson L.P., Sacktor N. Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) Investigators. Neurologic disorders incidence in HIV+ vs HIV- men: Multicenter AIDS Cohort Study, 1996–2011. *J. Neurol.*, 2012, Vol. 79, No. 18, pp. 1873–1880.
43. Kolson D. Neurologic complications in persons with HIV infection in the era of antiretroviral therapy. *Top Antivir. Med.*, 2017, Vol. 25, No. 3, pp. 97–101.
44. Eggers C., Arendt G., Hahn K., Husstedt I.W., Maschke M., Neuen-Jacob E., Obermann M., Rosenkranz T., Schielke E., Straube E.; For the German Association of Neuro-AIDS und Neuro-Infectiology (DGNANI). HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J. Neurol.*, 2017, Vol. 264, No. 8, pp. 1715–1727.
45. Sacktor N., Skolasky R.L., Moxley R., Wang S., Mielke M.M., Munro C., Steiner J., Nath A., Haughey A.N., McArthur J. Paroxetine and fluconazole therapy for HIV-associated neurocognitive impairment: results from a double-blind, placebo-controlled trial. *J. Neurovirol.*, 2018, Vol. 24, Issue 1, pp. 16–27.
46. Woods S.P., Moore D.J., Weber E., Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol. Rev.*, 2009, Vol. 19, No. 2, pp. 152–168.
47. Pascal S., Resnick L., Barker W.W., Loewenstein D., Yoshii F., Chang J.Y., Boothe T., Sheldon J., Duara R. Metabolic asymmetries in asymptomatic HIV-1 seropositive subjects: relationship to disease onset and MRI findings. *J. Nucl. Med.*, 1991, Vol. 32, pp. 1725–1729.
48. Hinkin C.H., van Gorp W.G., Mandelkern M.A., Gee M., Satz P., Holston S., Marcotte T.D., Evans G., Paz D.H., Ropchan J.R. Cerebral metabolic change in patients with AIDS: report of a six-month follow-up using positron-emission tomography. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 1995, Vol. 7, pp. 180–187.
49. von Giesen H.J., Antke C., Hefter H., Wenserski F., Seitz R.J., Arendt G. Potential time course of human immunodeficiency virus type 1-associated minor motor deficits: electrophysiologic and positron emission tomography findings. *Arch. Neurol.*, 2000, Vol. 57, pp. 1601–1607.
50. Rottenberg D.A., Sidtis J.J., Strother S.C., Schaper K.A., Anderson J.R., Nelson M.J., Price R.W. Abnormal cerebral glucose metabolism in HIV-1 seropositive subjects with and without dementia. *J. Nucl. Med.*, 1996, Vol. 37, pp. 1133–1141.
51. Andersen A.B., Law I., Ostrowski S.R., Lebech A.M., Hoyer-Hansen G., Hojgaard L., Gerstoft J., Ullum H., Kjaer A. Self-reported fatigue common among optimally treated HIV patients: no correlation with cerebral FDG-PET scanning abnormalities. *Neuroimmunomodulation*, 2006, Vol. 13, pp. 69–75.
52. Towgood K.J., Pitkanen M., Kulasegaram R., Fradera A., Soni S., Sibtain N., Reed L.J., Bradbeer C., Barker G.J., Dunn J.T. Regional cerebral blood flow and FDG uptake in asymptomatic HIV-1 men. *Hum. Brain Mapp.*, 2013, Vol. 34, pp. 2484–2493.
53. Bladowska J., Zimny A., Koltowska A. et al. Evaluation of metabolic changes within the normal appearing gray and white matters in neurologically asymptomatic HIV-1-positive and HCV-positive patients: magnetic resonance spectroscopy and immunologic correlation. *Eur. J. Radiol.*, 2013, Vol. 82, No. 4, pp. 686–692.
54. Georgiou M.F., Gonenc A., Waldrop-Valverde D., Kuker R.A., Ezuddin S.H., Sfakianakis G.N., Kumar M. Analysis of the effects of injecting drug use and HIV-1 infection on 18F-FDG PET brain metabolism. *Nucl. Med.*, 2008, Vol. 49, pp. 1999–2005.
55. Hammoud D.A., Endres C.J., Chander A.R., Guilarte T.R., Wong D.F., Sacktor N.C., McArthur J.C., Pomper M.G. Imaging glial cell activation with [11C]-R-PK11195 in patients with AIDS. *J. Neurovirol.*, 2005, Vol. 11, pp. 346–355.

56. Wiley C.A., Lopresti B.J., Becker J.T., Boada F., Lopez O.L., Mellors J., Meltzer C.C., Wisniewski S.R., Mathis C.A. Positron emission tomography imaging of peripheral benzodiazepine receptor binding in human immunodeficiency virus-infected subjects with and without cognitive impairment. *J. Neurovirol.*, 2006, Vol. 12, pp. 262–271.
57. Garvey L.J., Pavese N., Ramlackhansingh A., Thomson E., Allsop J.M., Politis M., Kulasegaram R., Main J., Brooks D.J., Taylor-Robinson S.D. Acute HCV/HIV coinfection is associated with cognitive dysfunction and cerebral metabolite disturbance, but not increased microglial cell activation. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, pp. e38 980.
58. Garvey L.J., Pavese N., Politis M., Ramlackhansingh A., Brooks D.J., Taylor-Robinson S.D., Winston A. Increased microglia activation in neurologically asymptomatic HIV-infected patients receiving effective ART. *AIDS*, 2014, Vol. 28, pp. 67–72.
59. Chen N.C., Partridge A.T., Sell C., Torres C., Martín-García J. Fate of Microglia during HIV-1 Infection: From Activation to Senescence? *Glia*, 2017, Vol. 65, No. 3, pp. 431–446.
60. Wang G.J., Chang L., Volkow N.D., Telang F., Logan J., Ernst T., Fowler J.S. Decreased brain dopaminergic transporters in HIV-associated dementia patients. *Brain*, 2004, Vol. 127, pp. 2452–2458.
61. Chang L., Wang G.J., Volkow N.D., Ernst T., Telang F., Logan J., Fowler J.S. Decreased brain dopamine transporters are related to cognitive deficits in HIV patients with or without cocaine abuse. *Neuroimage*, 2008, Vol. 42, pp. 869–878.
62. Nishijima T., Gatanaga H., Teruya K., Tajima T., Kikuchi Y., Hasuo K., Oka S. Brain magnetic resonance imaging screening is not useful for HIV-1-infected patients without neurological symptoms. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2014, Vol. 30, No. 10, pp. 970–974.
63. Peluso M.J., Meyerhoff D.J., Price R.W., Peterson J., Lee E., Young A.C., Walter R., Fuchs D., Brew B.J., Cinque P., Robertson K., Hagberg L., Zetterberg H., Gisslén M., Spudis S. Cerebrospinal fluid and neuroimaging biomarker abnormalities suggest early neurological injury in a subset of individuals during primary HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 2013, Vol. 207, No. 11, pp. 1703–1712.
64. Mohamed M.A., Barker P.B., Skolasky R.L., Selnes O.A., Moxley R.T., Pomper M.G., Sacktor N.C. Brain metabolism and cognitive impairment in HIV infection: a 3-T magnetic resonance spectroscopy study. *Magn. Reson. Imaging*, 2010, Vol. 28, No. 9, pp. 1251–1257.
65. Vigneswaran S., Rojas J.H., Garvey L., Taylor-Robinson S., Winston A. Differences in the variability of cerebral proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) measurements within three HIV-infected cohorts. *Neuroradiol. J.*, 2015, Vol. 28, No. 6, pp. 545–554.

Статья поступила 23.10.2018 г.

Контактная информация: Громова Елена Анатольевна, e-mail: 79118187464@mail.ru

#### Коллектив авторов:

Трофимова Татьяна Николаевна — д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; г.н.с. ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева» РАН, в.н.с. отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: Trofimova-TN@avacclinic.ru;

Катаева Галина Вадимовна — к.б.н., зам. директора по научной работе ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева» РАН, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9, e-mail: galina@ihb.spb.ru;

Громова Елена Анатольевна — к.м.н., врач-рентгенолог, зав. отделением лучевой диагностики ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева» РАН, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9, e-mail: gromova@ihb.spb.ru;

Рассохин Вадим Владимирович — д.м.н., профессор кафедры социально-значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; в.н.с. ФБНУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; в.н.с. отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: gas-doc@mail.ru;

Боева Екатерина Валериевна — клинический ординатор кафедры социально-значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; зав. отделением хронической вирусной инфекции Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБНУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; врач-инфекционист ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, e-mail: kathrine.boeva@gmail.com;

Симакина Ольга Евгеньевна — к.б.н., н.с. лаборатории хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: r154ao@gmail.com;

Беляков Николай Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН, з.д.н. РФ, зав. кафедрой социально-значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; г.н.с. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБНУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.