

Н.А. Беляков<sup>1,2</sup>, С.В. Медведев<sup>3</sup>, Т.Н. Трофимова<sup>1,2</sup>, В.В. Рассохин<sup>1,2</sup>, Н.Е. Дементьева<sup>2</sup>, С.А. Шеломов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями»

<sup>3</sup> Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

## Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции

*Рассмотрены механизмы транспорта вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) через гематоэнцефалический барьер, сосудистые сплетения и взаимодействие его с клетками мозга, имеющих CD4-рецепторы и корцепторы CCR-5 и CXCR-4. Отмечены острый и латентный периоды в формировании мозговых нарушений, обозначенных в медицине различными терминами («ВИЧ-энцефалопатия», «ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные нарушения» и др.). В повреждении мозга участвуют различные химические ингредиенты — от провоспалительных цитокинов до токсичных белков ВИЧ, на что уходит несколько лет до развития ВИЧ-деменции. Уже на ранних этапах обнаруживаются значительные нарушения метаболизма глюкозы, изменения на электроэнцефалограмме с вызванными потенциалами, что может служить маркером ВИЧ-инфекции. Наряду с другими лучевыми и клиническими методами контроля выявлены генетические различия ВИЧ в крови и спинномозговой жидкости с разной устойчивостью к лекарственным препаратам, что ориентирует на разработку новых подходов к терапии.*

**Ключевые слова:** ВИЧ, головной мозг, когнитивные расстройства, патогенез.

(Вестник РАМН. 2012; 9: 4–12).

4

### Введение

Прошло более 30 лет с тех пор, как был выделен вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), и более 20 лет с момента диагностики академиком РАМН В.И. Покровским первого случая ВИЧ-инфекции в России. На многие вопросы по развивающейся эпидемии были найдены ответы, и наступило понимание ситуации, которое можно сформулировать в виде миссии настоящего времени: «Если мы не в состоянии избавить больного от ВИЧ, необходимо сохранить его психическое и соматическое здоровье на длительное время».

Благодаря высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) ВИЧ-инфекция перешла из категории смертельных болезней в хроническое, медикаментозно регулируемое заболевание с ожидаемой продолжительностью жизни человека в несколько десятилетий.

Однако масштабы развития эпидемии остаются значительными, и эта проблема является особенно острой для России и постсоветского пространства, где заболеваемость ВИЧ выше, чем в других регионах мира. В мире выявлено за все годы более 60 млн человек с ВИЧ, в России — более 600 тыс., при этом оценочные показатели превосходят выявленные в 2–4 раза [1].

ВИЧ, участвуя в биологических процессах у представителей различных социумов в течение десятков лет, неоднократно мутировал (рис. 1) [2]. В настоящее время этот процесс продолжается в организме инфицированного человека и в каждом микросоциуме, где преобладает та или иная разновидность вируса. ВИЧ имеет большое генетическое разнообразие, образуя типы, группы, подгруппы и рекомбинантные формы, которые могут (помимо общих свойств) в силу генетических различий приобретать биологические особенности, в том числе

N.A. Belyakov<sup>1,2</sup>, S.V. Medvedev<sup>3</sup>, T.N. Trofimova<sup>1,2</sup>, V.V. Rassokhin<sup>1,2</sup>, N.Ye. Dement'eva<sup>2</sup>, S.A. Shelomov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine of the NorthWest Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases

<sup>3</sup> Institute of Human Brain, Saint-Petersburg

## Mechanisms of cerebral damage in patients with HIV-infection

*Mechanisms of HIV transportation through blood-brain barrier, vascular plexus and interaction with cerebral cells having CD-4-receptors, CCR-5- and CXCR-4-coreceptors were studied. Cerebral damage developed through latent and acute periods also known as HIV-encephalopathy, HIV-associated neurocognitive dysfunction etc. Cerebral lesions are caused by a variety of chemical agents from pro-inflammatory cytokines to toxic HIV-proteins resulting in development of HIV-dementia through several years. Even early stage of this process revealed significant disturbances of glucose metabolism and evoked potentials EEG alterations which can serve as a marker of HIV-infection. Genetic differences of HIV in blood and spinal liquor with different drug resistance were revealed implying a new approach to therapy development.*

**Key words:** HIV, brain, cognitive dysfunction, pathogenesis.

(Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012. 9: 4–12).

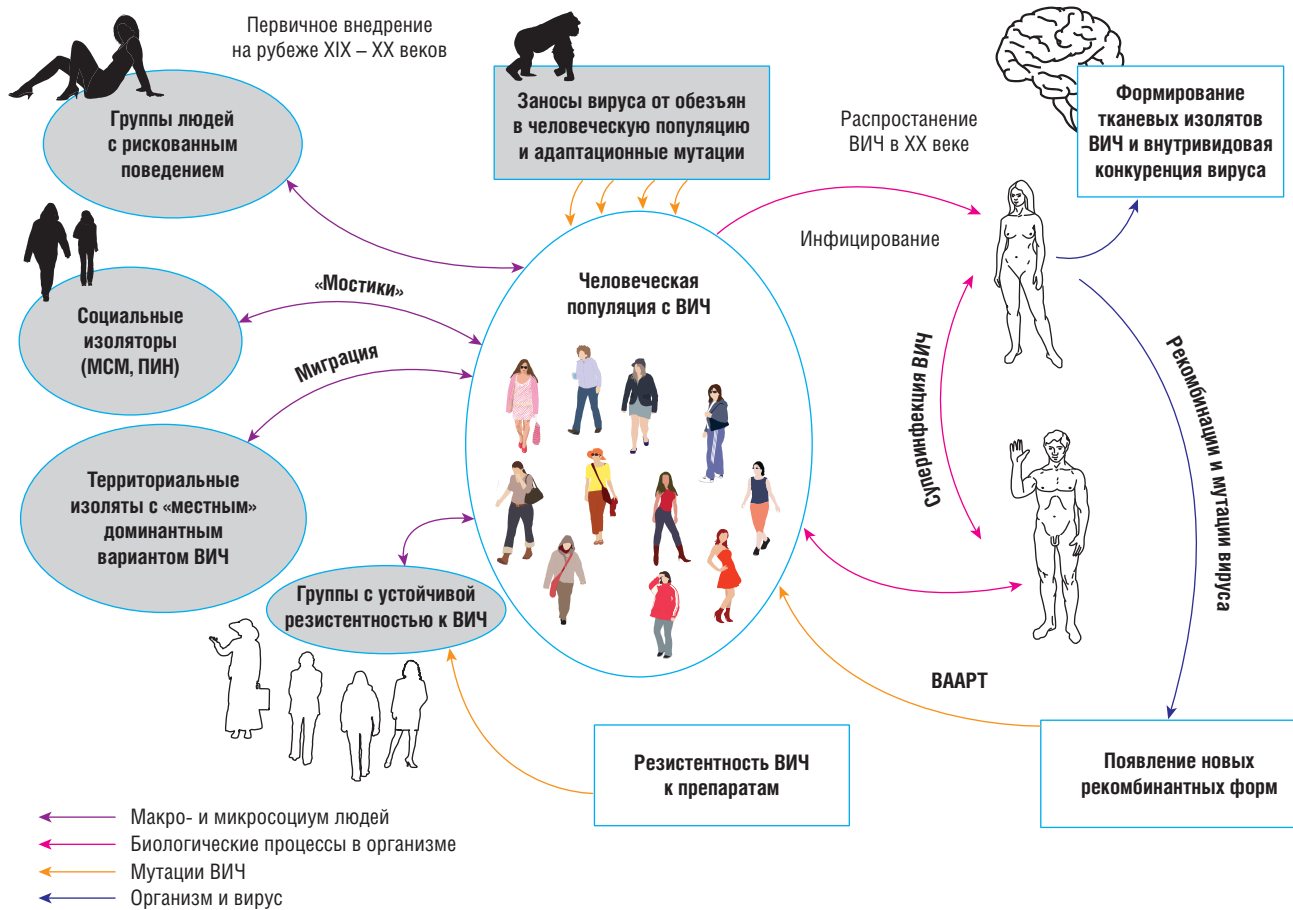


Рис. 1. Биологические и социальные процессы в развитии эпидемии.

Примечание. МСМ — мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами; ПИН — потребители инъекционных наркотиков; ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия.

тропность к поражению центральной нервной системы (ЦНС), о чем активно заговорили в последние годы [3].

ВИЧ проходит характерный жизненный цикл с репликацией в различных тканях (рис. 2), в том числе в головном мозге, и сопровождается выраженной губительной иммуносупрессией. В этой связи роль клеток мозга, содержащих CD4-рецепторы, в этом процессе обсуждается достаточно широко применительно ко многим субтипам ВИЧ, кроме подтипа A1, который доминирует в России.

В разные годы перед медициной вставали новые задачи:

- диагностика ВИЧ;
- разработка и применение ВААРТ;
- борьба с оппортунистическими инфекциями;
- диагностика и лечение вторичных заболеваний.

В настоящее время по мере увеличения жизни больных на первый план выходит диагностика и лечение вторичных заболеваний, включая поражение центральной нервной системы [4].

### Общие вопросы поражения ЦНС

По отношению к поражениям ЦНС терминологию еще не сформировали и на равных правах в литературе используют различные определения первичных и вторичных процессов:

- синдром приобретенного иммунного дефицита, сочетающий проявления инфекционного и дегенеративного процессов (нейроСПИД);

- СПИД-дементный синдром;
- ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные нарушения (HIV-associated neurocognitive disorders — HAND);
- ВИЧ-энцефалопатия;
- ВИЧ-обусловленные поражения ЦНС (первичные);
- оппортунистические поражения ЦНС.

Наиболее корректным является термин «ВИЧ-обусловленные поражения ЦНС», но наиболее употребляемыми остаются «ВИЧ-энцефалопатия» и HAND.

HAND имеет определенную стадию развития, которая может быть в ряде случаев эквивалентом тяжести поражения головного мозга. Так, выделяют следующие формы:

- бессимптомные;
- легкие;

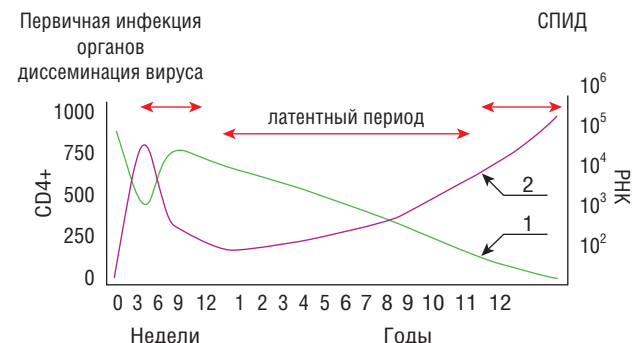


Рис. 2. Динамика числа CD4-лимфоцитов (1) и вирусной нагрузки (2). Время инфицирования головного мозга обсуждается.

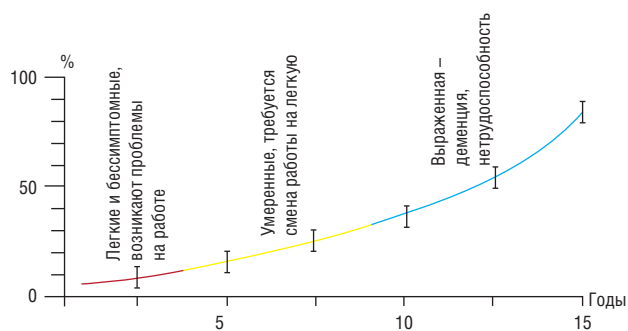


Рис. 3. Проявление ВИЧ-энцефалопатии с учетом степени тяжести.

- умеренные;
- выраженные (СПИД-дементный синдром).

Частота HAND колеблется в широком диапазоне величин. Их частота в сочетании с жалобами встречается в 84% случаев, бессимптомные расстройства отмечаются у 24–33% пациентов, предъявляют только жалобы без HAND около 27% больных, а наиболее тяжелые формы в виде ВИЧ-деменции можно ожидать у 8–2% людей [5].

6

Так или иначе, около 2/3 пациентов жалуются на различные психологические, психиатрические или неврологические отклонения. Эти расстройства нарастают и нередко вынуждают больных менять образ жизни и уходить на инвалидность (рис. 3).

Симптоматика нарушений имеет достаточно индивидуальный характер с отклонением не только когнитивных, но и иных функций (табл. 1) [6]. В течение многих лет мы наблюдаем за проявлениями HAND и фиксируем отличия, свойственные каждому человеку. Изменения также зависят от разных факторов, относящихся к организму человека, самому вирусу и другим заболеваниям/состояниям:

- длительности заболевания;
- уровня вирусной нагрузки ВИЧ и CD4-лимфоцитов в крови;
- генотипа ВИЧ;
- сосудистой патологии; состояния ЦНС, наследственной предрасположенности;
- употребления психоактивных веществ;
- вмешательства ВААРТ и др. [7].

Также существует и влияние внешних факторов, способных воздействовать на этот процесс, приводя к быстрому прогрессированию или торможению изменений в ЦНС.

### Патофизиология процесса

HAND исследуется нами на большом контингенте больных с применением различных методик, но существуют кардинально нерешенные или дискуссионные

вопросы, которые можно сформулировать следующим образом:

- как представить наиболее вероятную версию инфицирования ЦНС вирусом?
- каковы механизмы повреждений, развернутые во времени?
- как своевременно выявлять и лечить больных с нарушениями ЦНС при ВИЧ-инфекции?

В первую очередь, следует признать, что объект для исследования достаточно сложен. С одной стороны, это мозг инфицированного человека, с другой — крайне изменчивый вирус, не живущий в клетках других биологических видов, что ограничивает экспериментальные исследования. По этой причине ряд вопросов решается косвенными методами и, естественно, подвергается критике.

Исходя из общих закономерностей ВИЧ-инфекции, проникновение ВИЧ в мозг возможно либо в виде вирусных частиц из плазмы крови, либо с инфицированными клетками крови, содержащими вирус или модифицированный геном. Поскольку ткань ЦНС находится в привилегированном положении вследствие «жесткого» гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), при любом известном пути проникновения ВИЧ необходимо нарушение ГЭБ или эндотелия сосудистых сплетений. ВИЧ инфицирует такие клетки нервной системы, в которых он либо не реплицируется, либо размножается с небольшой скоростью (микроглию, макрофаги, астроциты, олигодендроциты), вследствие чего инфекция имеет латентный характер, а эти клетки могут быть резервуаром для вируса до его активации в мозге [2].

Эндотелий сосудов головного мозга содержит белки, идентифицированные как CD4-рецепторы, но не обнаружены корцепторы CCR-5 или CXCR-4, которые обязательны для транспорта ВИЧ в клетку. С другой стороны, эндотелий укреплен муфтой астроцитов, которые более уязвимы, поскольку имеют необходимый для вируса рецепторный аппарат и могут быть местом репликации вируса.

Существуют и другие механизмы трансэндотелиального транспорта ВИЧ. Хорошо известен перенос, который допускает поглощение и последующий транспорт вирусных частиц — транцитоз. Он совмещает механизмы рецептор-зависимого эндоцитоза частиц с локализацией их в эндосомах и освобождения экзоцитозом (рис. 4).

Как правило, внедрение ВИЧ в клетки мозга реализуется через инфицированные моноциты, которые используют разные механизмы и обстоятельства для выхода из крови в интерстиций. Проникновению инфицированных моноцитов и ВИЧ через ГЭБ содействуют:

- острая фаза ВИЧ-инфекции с системным поражением клеточных мембран факторами воспаления;
- токсические и иные повреждения эндотелия (прием наркотиков, травмы, воспаления);
- сопутствующие эндотоксикозы (почечная, печеночная недостаточность, туберкулез и др.);

Таблица 1. Симптомы ВИЧ-энцефалопатии, включая данные анамнеза

Психические процессы	Клинические проявления
Когнитивные	Забывчивость, затруднение концентрации внимания, замедленность мышления (восприятия, обработки 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

– высокая вирусная нагрузка и развитие тяжелой иммуносупрессии с накоплением вирусных белков и клеточных факторов.

Даже при отсутствии описанных предрасполагающих состояний, вероятно, ВИЧ способен инфицировать головной мозг [8]. Подтверждением этому является выявление нами ВИЧ в спинномозговой жидкости (СМЖ) в первые недели после заражения как у детей, так и взрослых в концентрациях РНК ВИЧ от 4 до 6 lg копий в мл.

При попадании в ткани головного мозга ВИЧ находится в интерстиции, контактируя с несколькими группами клеток, имеющих CD4- и корецепторы. Начинается процесс инфицирования CD4-рецепторных клеток и размножение ВИЧ. Вирус поэтапно захватывает все тканевые секторы, но репликация идет медленно, в течение нескольких лет, до постепенного или неожиданного обострения [8].

При обострении процесс приобретает черты ВИЧ-энцефалита или менингита с участием оболочек головного мозга, а при пролонгированном течении в основном когнитивные расстройства являются главными и постепенно усугубляются. Отдельным этапом является присоединение ко- и оппортунистических инфекций, развитие в ЦНС первичных и вторичных опухолей.

В течение последних лет высказано несколько точек зрения о механизмах повреждения мозговых структур, приводящих к HAND. К ним относятся:

- неспецифические воспалительные макрофагальные поражения астроцитов и поражения путем воздействия ВИЧ;
- угнетение олигодендроцитов;
- активная супрессия и повреждение клеток микроглии;
- снижение «опеки» клеток глии по отношению к нейронам;
- воздействие различных цитокинов и др. токсинов, действующих на нейроны;
- усиление апоптоза;
- нарушение целостности жидкостных, электролитных и белковых взаимоотношений в тканях мозга;
- нейродегенеративные процессы;
- аутоиммунные процессы [2].

Говоря об обострении процесса с интенсификацией нейрокогнитивных нарушений, в первую очередь подразумевают участие известных альтерирующих ингредиентов (от провоспалительных цитокинов до токсических белков ВИЧ) [7]:

- провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-6 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ );
- экскрипторы адгезии моноцитов (VCAM — фактор межклеточной адгезии);
- хемокины (CCL2, CCL7, CXCL5);
- NO, ФАТ, арахидоновая и хинолиновая кислоты и др.;
- токсичные белки вируса GP120, Tat, GP41, Nef и др.

Эти вещества, а также десятки других можно отнести к классу нейротоксинов, т.е. участников повреждения нейронов. Это достаточно сложный процесс разрушения, протекающий на клеточном, тканевом и органном уровне, куда на определенном этапе (чаще через несколько лет) добавляются новые возбудители, представленные разными вирусами, микробами, грибами, простейшими, способными вызывать оппортунистические инфекции. Повреждающие факторы могут дополнять или менять друг друга, однако биохимические процессы, происходящие в головном мозге, усиливаются нарушениями микроциркуляции, что приводит к гипок-

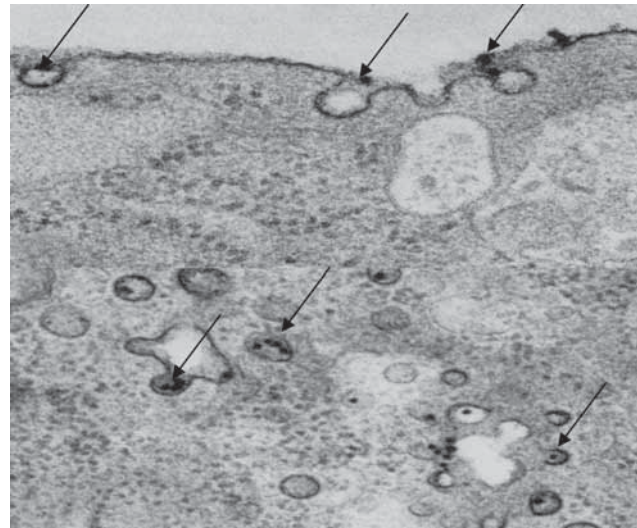


Рис. 4. Механизмы трансэндотелиального транспорта (В.В. Банин, 2011).

семии, задержке жидкости, внутричерепной гипертензии, развитию клинических проявлений КР и неврологической симптоматики. Эти процессы протекают с разной интенсивностью и продолжаются от нескольких месяцев до десятков лет [7].

Перечень возбудителей оппортунистических инфекций разнообразен. На первом месте находятся грибы, токсоплазма, вирус Эпштейна–Барр. Морфологический процесс вторичных повреждений протекает в виде менингоэнцефалита, демиелинизаций, объемных процессов, нарушений мозгового кровообращения [9]. Тем не менее, ВИЧ является пусковым моментом, и в ряде случаев вызывает первичные менингоэнцефалиты, что свидетельствует о его активной репликации в тканях головного мозга.

Одной из обсуждаемых гипотез является репликация ВИЧ с формированием мозговых изолятов вируса. В какой мере изоляты ВИЧ в течение болезни отходят генетически от штаммов в общей циркуляции? Первое и очень любопытное наблюдение было связано со значительными индивидуальными различиями, когда количество РНК ВИЧ в СМЖ может отличаться в сравнении с кровью как в положительную, так и в отрицательную сторону (табл. 2). Проведение парных исследований ВИЧ в СМЖ и крови (n=119) показало существенные генетические различия, которые коррелируют со степенью иммуносупрессии и длительностью заболевания (табл. 3) [10]. Характер изменений двух показателей (длительность инфекции и число маркеров иммунного статуса — CD4-лимфоциты) при сопоставлении с разли-

Таблица 2. Иммунологические и вирусологические показатели у больных с ВИЧ-инфекцией в стадии 4А-4В (срок инфицирования более 5 лет)

Показатель	Без неврологических проявлений	С неврологическими проявлениями
CD4-лимфоциты (кровь), кл/мкл	79,6 $\pm$ 10,6	82,0 $\pm$ 11,0
Вирусная нагрузка (кровь), тыс. коп/мл	732 $\pm$ 191	628 $\pm$ 116
Вирусная нагрузка (СМЖ), тыс. коп/мл	22,0 $\pm$ 7,6*	168,3 $\pm$ 44,5*

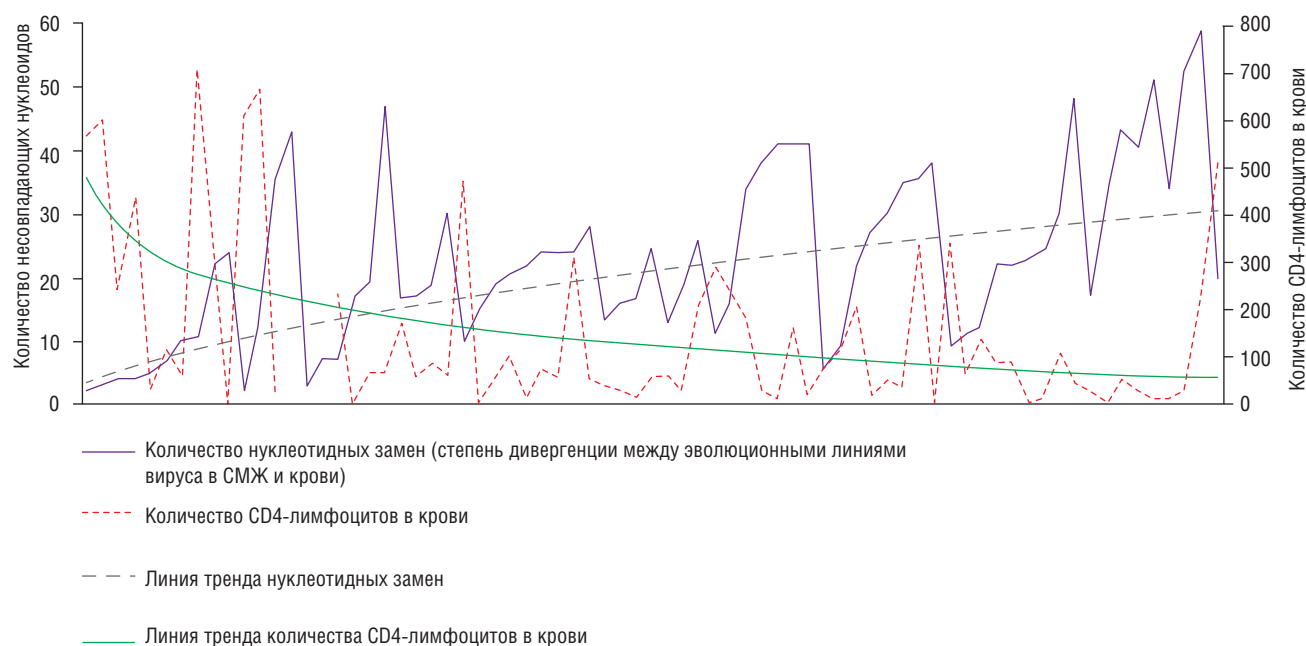
Примечание. СМЖ — спинномозговая жидкость; \* —  $p < 0,05$  между кровью и СМЖ.



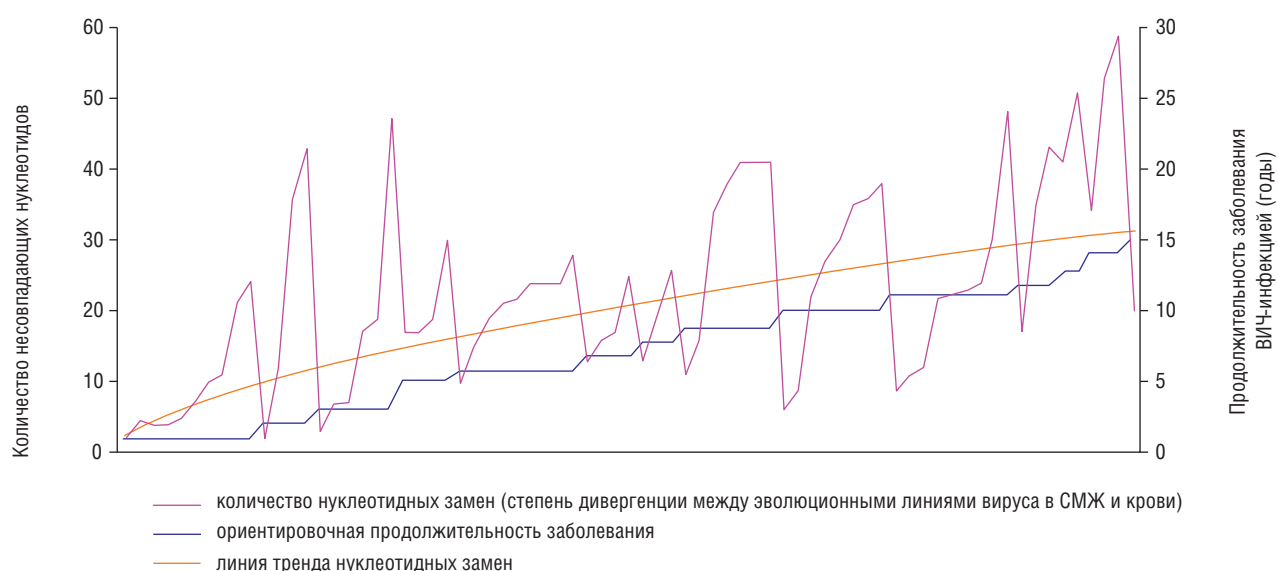
**Таблица 3.** Анализ парных образцов крови и СМЖ (n=119) показал несовпадение нуклеотидов в большинстве пар, свидетельствующее о репликации ВИЧ в мозге

Показатели (n=119)	Кровь	СМЖ
Разница между ВН ВИЧ в крови и СМЖ, lg копий/мл	От -1,72 до 5,2 (1,3)	
6% образцов с ВН в СМЖ, превышающей нагрузку в крови	1–4,7	
Коэффициент корреляции между ВН ВИЧ в СМЖ и крови	0,35 (p=0,0003)	1,8–5,4
Количество несовпадающих нуклеотидов в крови и СМЖ во фрагменте гена pol (n=75)	2–53 (22)	
Коэффициент корреляции между количеством несовпадающих нуклеотидов и длительностью инфекции	0,48 (p<0,0001)	
Коэффициент корреляции между количеством несовпадающих нуклеотидов и CD4 в крови	-0,47 (p<0,0001)	

Примечание. ВН — вирусная нагрузка, СМЖ — спинномозговая жидкость.



**Рис. 5.** Обратная корреляция между уровнем CD4-лимфоцитов и количеством несовпадающих нуклеотидов в последовательностях гена pol ВИЧ в парных образцах СМЖ и крови (n=72, r= -0,47, p<0,0001).



**Рис. 6.** Прямая корреляция между сроком ВИЧ-инфекции и количеством несовпадающих нуклеотидов в последовательностях гена pol в парных образцах СМЖ и крови (n=72, r=0,49, p<0,0001).

чиями в генетических вариантах ВИЧ свидетельствуют о формировании мозговых изолятов, отличных от других тканевых регионов (рис. 5, 6).

Подобные сведения (с ВИЧ подтип A1) отсутствуют у больных в начальных стадиях заболевания в первые месяцы инфекционного процесса, что является темой исследований нашего коллектива.

В ряде случаев генетические вариации весьма существенны, как и вирусная нагрузка в тканях мозга, в сравнении с кровью (рис. 7) [11]. По-видимому, мозговой штамм ВИЧ может далеко уходить от основного как в сторону появления фармакорезистентных форм, так и сохранения чувствительных к ВААРТ штаммов, что требует обязательного генотипирования ВИЧ в СМЖ.

Открытым остается вопрос о взаимосвязи между нейротоксичностью и подтипом ВИЧ. Немногие публикации указывают на такую возможность. У вариантов ВИЧ, полученных из аутопатов головного мозга пациентов с ВИЧ-деменцией, обнаружены высокоаффинные сайты связывания промотера репликации и вирусного белка *Vpr*, что способствует высокой скорости размножения вируса [12]. *Env* — ген штаммов ВИЧ, полученных из биопатов мозга пациентов с ВИЧ-деменцией, обладает повышенной тропностью к макрофагам [13]. Вирусный белок *Tat* подтипа В по сравнению с подтипом С в большей степени активизирует NMDA-рецептор, что ведет к нарушению ионного гомеостаза нейронов [14]. Вирусный белок *gp120* подтипа В сильнее индуцирует нейротоксичное действие производных арахидоновой кислоты по сравнению с подтипом С [15].

Но для нашей страны подобные исследования мало доступны, так как в России в основном ВИЧ представлен в основном подтипом A1, а на остальные варианты суммарно приходится не более 10%. Речь может идти лишь о нейровирулентности изолятов ВИЧ при накоплении большого массива парных данных в сопоставлении с течением HAND. Уникальная генетическая изменчивость ВИЧ может способствовать формированию вариантов вируса, отличающихся степенью нейровирулентности.

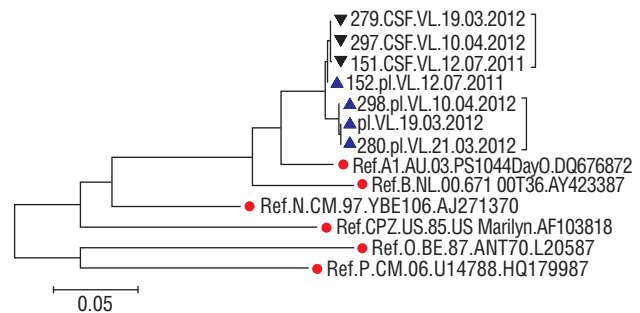
### Диагностика нарушений

В понимании течения HAND и прогнозе заболевания наиболее важна диагностика начальных изменений, поскольку она сложна на ранних этапах ВИЧ-инфекции, и должна быть максимальной перед назначением ВААРТ.

Нами активно используются большинство различных методических подходов:

- клинические (оценка неврологических, нейрофизиологических, психологических, психиатрических и других отклонений);
- лучевые — компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ);
- морфологические (гистологические, иммуноморфологические, ультрамикроскопические);
- вирусологические и иммунологические (определение клеток ВИЧ и иммуноглобулинов в крови, СМЖ, ткани мозга, цитокинов и других предикторов воспаления);
- генетические (генотипирование ВИЧ в тканях, в том числе в СМЖ и крови);
- математические модели.

Однако в каждом случае необходимо учитывать сопутствующую ВИЧ-инфекции патологию, которая может наложить существенный отпечаток на результаты. Для



- ▼ Кластер вирусов в СМЖ пациента на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и полностью чувствительных к терапии
- ▲ Эволюционная линия вирусов, устойчивая к терапии, появившаяся и доминирующая в крови на фоне ВААРТ
- Референсные последовательности субтипов ВИЧ

Рис. 7. Генетические варианты ВИЧ (ген *pol*), полученные из крови и СМЖ у пациента на фоне ВААРТ и различающиеся по профилю лекарственной устойчивости. Вирусная нагрузка в СМЖ на фоне терапии в 10 раз выше, чем в крови.

набора исследовательского материала приходится четко обозначать критерии исключения (наркотики, алкоголь, вирусные гепатиты и др.).

В ряду ранних диагностических признаков развития HAND достаточно чувствительны электрофизиологические критерии, обнаруживаемые в течение первых лет еще до клинических проявлений когнитивных и неврологических симптомов [16]. У ВИЧ-инфицированных больных были исследованы ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы (ВП) мозга P300. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в группе больных на стадии развития ВИЧ-инфекции диффузные изменения на ЭЭГ были выявлены у 85%, которые характеризовались преимущественно нарушением зонального распределения и повышением синхронизации  $\alpha$ -ритма. Регистрировались генерализованные стволовые вспышки  $\tau$ -волн и эпизоды замещения  $\alpha$ -ритма  $\tau$ -ритмом, преимущественно на фоне функциональных нагрузок. Также было отмечено, что по мере развития инфекционного процесса эти изменения биоэлектрической активности усиливались: у больных в 4-й стадии ВИЧ-инфекции во всех случаях наблюдались диффузные и локальные изменения биоэлектрической активности на ЭЭГ, локальная эпилептиформная активность; большая, по сравнению с предыдущей группой, распространенность локальных изменений на ЭЭГ.

Лучевые исследования в обычном клиническом формате (МРТ и КТ) не дают продуктивной информации на стадиях раннего развития HAND и важны для исключения сопутствующей патологии мозга [17]. Следовательно, для получения новой информации о диффузных воспалительных и дегенеративных процессах оправдано привлечение других лучевых методов. Нами было предложено комплексное обследование больных с использованием МРТ, ПЭТ, ЭЭГ, ВП, которое было ориентировано на выявление функциональных нарушений головного мозга. МР-спектроскопия позволяет оценить метаболические изменения, рано развивающиеся в головном мозге при ВИЧ-инфекции. Проводили мультивоксельную 2D спектроскопию на уровне семи-овальных центров, для каждого вокселя получали спектральные карты и индивидуальные спектры, анализировались соотношения метаболитов N-ацетиласпартата (Naa)/креатина (Cr), холина (Cho)/Cr, Naa/Cho в коре и белом веществе лобных и теменных долей обоих полу-

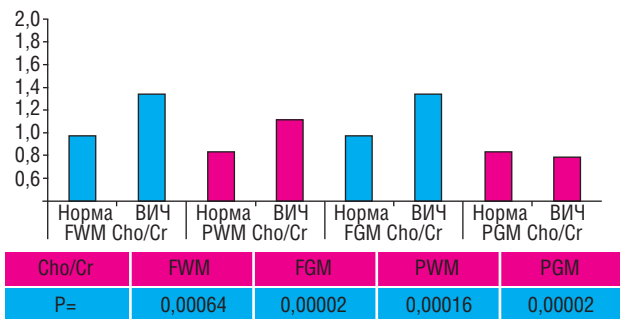


Рис. 8. 2D PRESS H1-спектроскопия на суправентрикулярном уровне. Соотношение Cho/Cr было достоверно повышено в группе больных с ВИЧ-инфекцией как в коре, так и в белом веществе на суправентрикулярном уровне.

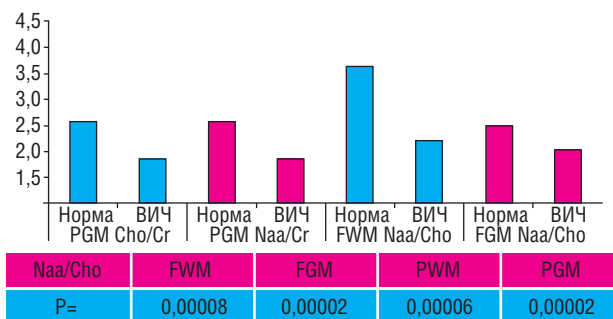


Рис. 9. 2D PRESS H1-спектроскопия на суправентрикулярном уровне. Отмечалась достоверная разница между группами при сравнении соотношения Naa/Cho со снижением данного показателя при ВИЧ-инфекции.

10

шарий. Речь идет о Naa — неспецифичном маркере нейронов, аксонов и других клеток головного мозга. Снижение его уровня считается индуктором нейрональной дисфункции и гибели нейронов. Повышение содержания Cr, который участвует в энергетическом обмене, в частности в нервных клетках, свидетельствует о процессах, развивающихся по типу глиоза (рис. 8, 9). Cho также отражает метаболизм, повышение его концентрации указывает на повреждение клеточных мембран, которое наблюдается при демиелинизации и воспалении, что, вероятно, имеет место уже на ранних этапах заболевания. В наших исследованиях преимущественные изменения были выявлены в зоне гиппокампа, что типично для развития деменции другой этиологии (рис. 10). У всех пациентов отмечалось снижение метаболизма глюкозы в передней трети поясной извилины, характерное для уменьшения ее функциональной активности. Подобные изменения связывают с повышенной конфликтностью, навязчивыми состояниями, снижением когнитивных функций, поломкой «детектора ошибок», т.е. того, что не соответствует категории «ум здорового человека». На этом фоне были выявлены зоны увеличения метаболизма глюкозы в первичной зрительной коре (медиальных отделах левой затылочной доли).

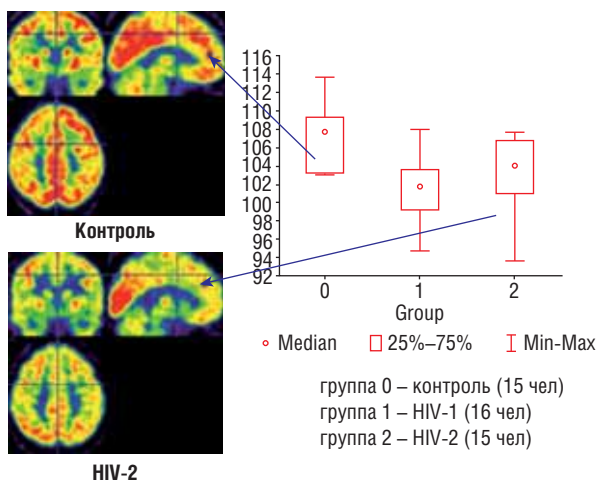


Рис. 10. Снижение относительного уровня метаболизма глюкозы в передней части поясной извилины (поля Бродмана 24 и 33) у пациентов как признак снижения функциональной активности этой зоны.

С помощью ПЭТ были выявлены нарушения энергетического метаболизма глюкозы у 40% больных на ранних этапах и в 100% случаев через 5–6 лет протекания ВИЧ-инфекции.

Таким образом, выявленные изменения соотношений Cho/Cr Naa/Cho могут отражать процессы глиальной активации, которые протекают в коре и белом веществе головного мозга и предшествуют гибели нейронов.

«Цена» диагноза состоит, по меньшей мере, из двух противоречивых составляющих — трудоемкости и дороговизны на одном полюсе и информативности — на другом. Для клинической практики предпочтителен вполне определенный алгоритм, который начинается с неврологической и психологической диагностики и завершается ПЭТ и МР-спектроскопией (табл. 4). Рассматривается несколько версий, как и когда надо начинать лечение при появлении симптоматики ВИЧ-энцефалопатии:

- с острой фазы ВИЧ;
- при первых признаках нейрокогнитивных расстройств;
- традиционно по общей схеме с выбором проникающих в ЦНС препаратов;
- при появлении явных признаков поражения ЦНС.

Накапливается опыт начала терапии с острой фазы с учетом интенсивности воспалительного ВИЧ-обусловленного процесса, но требуется время для длительного наблюдения и анализа результатов. Появляется опыт для раннего назначения ВААРТ при первых признаках HAND, который необходимо наращивать количественно с учетом отдаленных результатов. Два последних пункта в перечне версий начала терапии очевидны для традиционного подхода к ВААРТ, и клинический опыт, несомненно, позитивен.

В процессе проводимого исследовательского проекта пришло клиническое убеждение о необходимости учета индекса проникновения препаратов через ГЭБ (табл. 5) [11]. Использование препаратов для ВААРТ в принятых схемах с учетом проникновения не оспаривается большинством специалистов. Индекс проникновения антиретровирусных препаратов через ГЭБ различен и обсуждается.

### Заключение

В настоящее время многие вопросы поражения ЦНС не решены, и возникает «вакуум» в обосновании клини-

Таблица 4. Эффективность диагностических методов в выявлении поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции

Поражения головного мозга	Методы диагностики						
	КТ	МРТ	ПЭТ	МР-С	НФИ	ПТ	КС
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; МР-С — магнитно-резонансная спектроскопия; НФИ — нейрофизиологические исследования; ПТ — психологическое тестирование; КС — клиническая симптоматика.

Таблица 5. Индекс проникновения антиретровирусных препаратов через гематоэнцефалический барьер

1 (низкий)	2 (средний)	3 (высокий)
Диданозин	Эмтрицитабин	Абакавир
Тенофовир	Ламивудин	Зидовудин
Зальцитабин	Ставудин	Делавердин
Нелфинавир	Эфавиренз	Невирарпин
Ритонавир	Ампренавир	Ампренавир/ ритонавир
Саквинавир	Атазанавир	Атазанавир/ ритонавир
Саквинавир/ ритонавир	Фосампренавир	Фосампренавир/ ритонавир
Типранавир/ ритонавир	Индинавир	Индинавир/ ритонавир
Энфувиртид		Лопинавир/ ритонавир

ческих рекомендаций для практической медицины, который требует заполнения путем реализации ряда исследовательских задач, над которыми наш коллектив продолжает работу:

- разработка эффективных методов раннего выявления поражений ЦНС;
- уточнение механизмов этих повреждений с обоснованием новых способов коррекции;

– создание новых методов ранней профилактики и терапии HAND;

– оценка возможностей транспорта препаратов для ВААРТ и ингибирования воспаления в ткани мозга.

По-видимому, в ближайшие годы решение этих вопросов позволит избавить значительную часть пациентов с ВИЧ от развития нейрокогнитивных нарушений, сохранив им психическое здоровье на длительный период.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков Н.А., Розенталь В.В., Дементьева Н.Е., Виноградова Т.Н., Сизова Н.В. Моделирование и общие закономерности циркуляции субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012; 2: 7–18.
2. Беляков Н.А. Головной мозг как мишень для ВИЧ. СПб.: *Балтийский медицинский образовательный центр*. 2011; 48.
3. Дементьева Н.Е., Сизова Н.В., Лисицына З.Н. и др. Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2011; 4: 34–43.
4. Рассохин В.В., Фомина М.Ю., Щербук Ю.А. Неврологические нарушения при ВИЧ-инфекции. В кн.: Вирус иммунодефицита человека — медицина. Под ред Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. СПб.: *Балтийский медицинский образовательный центр*. 2010; 161–179.
5. 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; 18: 45–55.
6. Justin C. McArthur, Bruce J., Brew HIV-associated neurocognitive disorders: is there a hidden epidemic? *AIDS*. 2010; 9: 1367–1370.
7. Paul Shapshak, Pandjassaram Kanguance, Robert K. Fujimura, et al. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции. *AIDS*, русское издание. 2011; 1: 3–21.
8. Avindra Nath, Janice E. Clements. Eradication of HIV from the brain: reasons for pause. *AIDS*. 2011; 5: 577–580.
9. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Фоменкова Н.В. и соавт. Неврологическая патология у ВИЧ-инфицированных пациентов на опыте работы отделения паллиативной медицины. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2010; 2: 62–70.
10. Cathia Soulié, Slim Fouratia, Sidonie Lambert-Niclot et al. HIV genetic diversity between plasma and cerebrospinal fluid in patients with HIV encephalitis. *AIDS*. 2010; 15: 2412–2414.
11. Letendre S.L. Central Nervous System Complications in HIV Disease: HIV-Associated Neurocognitive Disorder. *Topics in Antiviral Medicine*. 2011; 4: 137–142.
12. Burdo T.H., Gartner S., Mauger D. et al. Wigdahl B. Region-specific distribution of human immunodeficiency virus type 1 long terminal repeats containing specific configurations of CCAAT/enhancer-binding protein site II in brains derived from demented and nondemented patients. *Neurovirol*. 2004; 10: 7–14.
13. Dunfee R.L., Thomas E.R., Gorry P.R. et al. The HIV Env variant N283 enhances macrophage tropism and is associated with brain infection and dementia. *Virology*. 2007; 367 (1): 222–234.
14. Li W., Huang R., Reid J. et al. NMDA receptor activation by HIV-Tat protein is clade dependent. *J. Neurosci*. 2008; 28: 12190–12198.
15. Samikkannu T., Agudelo M., Gandhi N. et al. Human immunodeficiency virus type 1 clade B and C gp120 differentially induce neurotoxin arachidonic acid in human astrocytes: implications for neuroAIDS. *J. Neurovirol*. 2011; 17 (3): 230–238.
16. Гурская О.Е., Трофимова А.В., Рассохин В.В. и др. Особенности изменений функционального состояния головного мозга при



- ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012; 4 (1): 82–87.
17. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Трофимова А.В., Шербук Ю.А. Общие особенности лучевой диагностики ВИЧ-ассоциированных поражений головного мозга. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2010; 2 (1): 51–60.
18. Alan Winston, Lucy Garvey, Caroline A. Sabin. Улучшение нейрокогнитивной функции зависит от проникновения препаратов в ЦНС только при использовании схем, включающих более трех антиретровирусных препаратов. *AIDS*, русское издание. 2011; 4 (2): 228–229.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Николай Алексеевич Беляков**, доктор медицинских наук, академик РАМН, руководитель Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, главный научный сотрудник НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН

**Адрес:** 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, лит. Б

**Тел.:** (812) 251-08-53

**E-mail:** aidscentr@zdrav.spb.ru

**Татьяна Николаевна Трофимова**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Института мозга человека РАН, главный научный сотрудник НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, профессор-консультант Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

**Адрес:** 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, лит. Б

**Тел.:** (812) 251-08-53

**E-mail:** Ras-doc@mail.ru

**Медведев Святослав Всеволодович**, доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, директор Института мозга человека РАН, Санкт-Петербург

**Адрес:** 193376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 9

**Тел.:** (812) 234-32-47

12

**Рассохин Вадим Владимирович**, кандидат медицинских наук, заместитель руководителя Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, ведущий научный сотрудник НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН

**Адрес:** 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, лит. Б

**Тел.:** (812) 251-08-53

**E-mail:** aidscentr@zdrav.spb.ru

**Деметьева Наталья Евгеньевна**, врач-генетик Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, научный сотрудник НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН

**Адрес:** 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, лит. Б

**Тел.:** (812) 251-08-53

**E-mail:** lab.dementeva@mail.ru

**Шеломов Сергей Александрович**, врач-инфекционист Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

**Адрес:** 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, лит. Б

**Тел.:** (812) 251-0853

**E-mail:** aidscentr@zdrav.spb.ru