

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.8+616.97

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

¹А. В. Гайсина, ²Е. П. Магонов, ²Е. А. Громова, ²О. Е. Гурская, ^{2,3}Т. Н. Трофимова,
^{4,6}В. В. Рассохин, ^{4,5,6}Н. А. Беляков

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

²Санкт-Петербургский институт мозга им. Н. П. Бехтеревой Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

³Клиника «Скандинавия», ООО «Ава-Петер», Санкт-Петербург, Россия

⁴Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

⁵Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД, Санкт-Петербург, Россия

⁶Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

PATHOLOGICAL MECHANISMS OF HIV-ASSOCIATED NEUROCOGNITIVE FRUSTRATION

¹A. V. Gajgina, ²E. P. Magonov, ²E. A. Gromova, ²O. E. Gurskaya, ^{2,3}T. N. Trofimova,
^{4,6}V. V. Rassokhin, ^{4,5,6}N. A. Belyakov

¹Saint-Petersburg Center for control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

²N. P. Bechtereva Institute of the human brain of Russian academy of sciences, St. Petersburg, Russia

³«Scandinavia» clinic, «AVA-PETER», St. Petersburg, Russia

⁴Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

⁵Northwest Regional Center for Prevention and Control of AIDS, St. Petersburg, Russia

⁶Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Выявлены значимые связи состояния когнитивных процессов (памяти, внимания, мышления) и показателей прогрессирования ВИЧ-инфекции (уровень РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов в крови), что позволяет предположить наличие прямого (или) опосредованного действия вируса на функциональное состояние ЦНС. Показана согласованность результатов нейропсихологических и нейровизуализационных методик (ЭЭГ, МРТ, ПЭТ). Выявлено вовлечение в патологический процесс на ранних этапах формирования ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств следующих отделов головного мозга: передняя поясная извилина, скорлупа, медиобазальные отделы височной доли, премоторные отделы, мозолистое тело, ретикулярная формация.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, нейрокогнитивные расстройства, головной мозг.

Significant communications of a condition of cognitive processes (memory, attention, thinking) and indicators of progressing of HIV infection are revealed (the HIV RNA level and CD4 lymphocytes in blood) that allows to assume existence of the direct mediated action of a virus on a functional condition of TsNS. Coherence of results of neuropsychological and neurovisualization techniques (EEG, MRT, PET) is shown. Involvement in pathological process at early stages of formation VICH-assotsirovanykh of neurocognitive frustration of the following departments of a brain is revealed: forward zone crinkle, shell, mediobazavlyny departments of a temporal share, premotorny departments, calloused body, retikulyarny formation.

Key words: HIV infection, neurocognitive frustration, brain.

Введение. В последние годы в России наблюдается рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией с выходом эпидемии из уязвимых групп в общую популяцию. По частоте поражения органов и систем при

ВИЧ-инфекции нервная система стоит на втором месте после иммунной, что связано с наличием патогенетических механизмов поражения как центральной, так и периферической нервной системы.

С введением высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) существенно снизилась вероятность развития и тяжесть поражения ЦНС со стороны оппортунистических инфекций, однако серьезной проблемой остаются ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства (ВАНР).

На ранних этапах формирования ВАНР трудно диагностируются, данные о механизмах их развития недостаточно разработаны. Легкие нейрокогнитивные нарушения постепенно усугубляются, приводя к нарушению профессиональной и бытовой деятельности, ранней инвалидизации. В связи с этим актуальны изучение патофизиологических механизмов начальных этапов формирования ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств и поиск эффективных диагностических шкал их выявления.

Цель: изучение и анализ патофизиологических механизмов формирования ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств, выявление факторов, определяющих выраженность нарушений, поиск оптимальных методов их ранней диагностики.

Материалы и методы исследования. Данная работа является самостоятельным разделом многоцентрового научного исследования, посвященного изучению ранних доклинических проявлений ВАНР. Исследование выполнялось на базе Института экспериментальной медицины и Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, при участии специалистов Института мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН и клиники «АВА-Петер Скандинавия».

В период с 2010 по 2014 г. комплексное клиническое и экспериментально-психологическое обследование (ЭПО) прошли 139 пациентов (69 мужчин, 70 женщин). По степени прогрессирования ВИЧ-инфекции были сформированы три группы пациентов:

1-я группа (n=25) — пациенты с ранними доклиническими стадиями заболевания и отсутствием показаний к началу ВААРТ, количество CD4-лимфоцитов >350 кл/мкл;

2-я группа (n=86) — пациенты с клиническими признаками ВИЧ-инфекции до развития оппортунистических заболеваний на этапе начала ВААРТ, количество CD4-лимфоцитов <350 кл/мкл;

3-я группа (n=28) — пациенты с оппортунистическими и другими поражениями головного мозга, количество CD4-лимфоцитов <350 кл/мкл.

На момент начала исследования ВААРТ получали 15 пациентов.

Для анализа состояния когнитивных процессов, характерных для пациентов с ВИЧ-энцефалопатией, были выделены две группы:

— пациенты, не принимающие ВААРТ, по данным осмотра невролога и результатам МРТ без признаков ВИЧ-энцефалопатии (n=87: женщин — 44, мужчин — 43);

— пациенты, не принимающие ВААРТ, с диагностированной по данным осмотра невролога

и результатам МРТ ВИЧ-энцефалопатией (n=14: женщин — 4, мужчин — 10).

В обследование не включались пациенты с активным употреблением психоактивных веществ, алкоголя; с острыми соматическими, психиатрическими и неврологическими заболеваниями; с необходимостью в сопутствующей терапии средствами, оказывающими существенное влияние на функциональные показатели ЦНС; с беременностью.

Все пациенты были осмотрены врачами: инфекционистом, неврологом, офтальмологом, психиатром-наркологом с целью уточнения стадии заболевания, степени неврологических и психологических нарушений. Пациентам было проведено комплексное нейровизуализационное исследование ЦНС.

Применялись клинические, лабораторные, радиологические, функциональные и экспериментально-психологические методы исследования (табл. 1).

Таблица 1

Методы исследования

Методы исследования	Количество больных
Клинические	139
Экспериментально-психологические, из них оценка:	139
состояния памяти	103
состояния произвольного внимания	103
состояния мыслительной сферы	103
уровня тревоги	139
уровня депрессии	139
выраженности психопатологической симптоматики и уровня дистресса	50
состояния зрительного предметного гнозиса	50
состояния динамического праксиса	36
качества слухомоторных координаций	36
качества реципрокных координаций	36
состояния зрительного представления	36
Лабораторные, из них:	
CD4-лимфоциты	139
РНК ВИЧ	139
Радиологические, из них:	
МРТ	103
МР-спектроскопия	53
Воксельная морфометрия	21
ПЭТ	53
Функциональные:	
ЭЭГ	53

При проведении экспериментально-психологического исследования когнитивных процессов (память, внимание, мышление, гнозис, праксис) были использованы следующие методики: шкала памяти Векслера; черно-белые таблицы Шульте; «исключение лишнего»; «подбор фраз к пословицам»; симптоматический опросник выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90); «неполные контуры предметов»; «запоминание 10 слов», пробы на динамический праксис, слухомоторную и реципрокную координацию.

Всем пациентам было выполнено МРТ головного мозга (Achiva 3,0 T, Philips) до и после внутривенного

контрастирования с протонной микроскопией позволяющей оценить концентрации метаболитов и их отношения, в частности для оценки функциональной целостности нейронов и их отростков и клеточных мембран [13]. С целью выявления изменений объема регионарных структур головного мозга у пациентов на ранних стадиях ВИЧ-инфекции 21 пациенту с длительностью заболевания от 6 до 18 мес и уровнем CD4 445 ± 230 кл/мкл проведена воксельная морфометрия базальных ядер, в частности: прилежащего ядра, миндалевидного тела, хвостатого ядра, гиппокампа, бледного шара, скорлупы и таламуса. Для оценки функционального состояния мозговых систем 53 пациентам была проведена ПЭТ-ФДГ, характеризующая энергетический метаболизм.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ SAS Enterprise Guide 4,3 и R, использовались непараметрические и параметрические методы оценки.

Результаты и их обсуждение. Возраст обследуемых пациентов колебался от 20 до 50 лет, средний возраст составил 34,3 года. Средняя продолжительность инфицирования ВИЧ возрастала от группы к группе (табл. 2).

Уровень CD4-лимфоцитов в крови снижался от группы к группе и был минимальным у пациентов

с диагностированной ВИЧ-энцефалопатией. Количество РНК ВИЧ в крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) возрастало с прогрессированием заболевания (табл. 3).

В группах не было выявлено зависимости расстройств психоневрологической сферы от возраста, также не было получено достоверных различий при исследовании уровня CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в возрастных подгруппах.

МРТ проведена всем пациентам. При МРТ-обследовании выявлены следующие изменения: признаки гидроцефалии, очаговые поражения головного мозга сосудистого или инфекционного характера (у пациентов 3-й группы). Частота выявления различных (в том числе неинфекционного генеза) очаговых изменений, а также гидроцефалии увеличивалась от группы к группе (табл. 4).

Регистрация энцефалограммы выполнена у 20 пациентов (11 женщин и 9 мужчин) в покое и с функциональными пробами, проведена регистрация когнитивных вызванных потенциалов мозга Р300 при предъявлении зрительных и слуховых стимулов, измерялось время сложных сенсомоторных реакций при предъявлении зрительных и слуховых стимулов, регистрировались зрительные вызванные потенциалы при стимуляции паттерном.

Таблица 2

Клиническая характеристика больных

Показатель	Группа пациентов			ВИЧ-энцефалопатия
	1-я	2-я	3-я	
Общее число больных	25	50	28	14
мужчины	8	22	16	10
женщины	17	28	12	4
Стадия заболевания	3А	4А, 4Б	4В	4В
Средний возраст, годы	$32,1 \pm 2,5$	$33,0 \pm 1,8$	$38,4 \pm 2,7$	$34,5 \pm 3,3$
Длительность заболевания, мес	$28,3 \pm 6,4^*$	$38,7 \pm 7,3^*$	$114,7 \pm 7,0^*$	$151,7 \pm 55,6^*$

* $p=0,0004$ — значимое возрастание срока инфицирования от группы к группе.

Таблица 3

Уровень CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови и СМЖ в исследуемых группах

Показатель	Группа пациентов						ВИЧ-энцефалопатия	
	1-я		2-я		3-я			
	п	среднее (95% ДИ)	п	среднее (95% ДИ)	п	среднее (95% ДИ)	N	среднее (95% ДИ)
CD4 в крови, кл/мкл	25	531,32 (456,44–606,2)*	44	280,84 (210,31–351,4)*	28	144,3 (84,1–204,5)*	14	88,79 (42,5–135,1)*
CD4 в крови, %	25	30,2 (27,0–33,3)*	40	18,63 (15,6–21,6)*	23	11,22 (6,94–15,5)*	13	8,77 (4,25–13,3)**
CD4 в СМЖ, кл/мкл	4	27,75 (1,2–54,2)	11	9,45 (4,59–14,32)	13	9,08 (3,8–14,35)	11	12,9 (7,3–18,5)
РНК ВИЧ в крови, Ig коп/мл	23	4,14 (3,68–4,6)	39	4,18 (3,56–4,81)	26	4,71 (3,96–5,47)	14	5,03 (4,07–5,99)**
РНК ВИЧ в СМЖ, Ig коп/мл	10	2,49 (0,82–4,17)	13	3,73 (3,09–4,39)	12	3,71 (3,19–4,23)	11	4,00 (3,15–4,85)**

95% ДИ — 95% доверительный интервал. * $p<0,05$ — значимое снижение количества CD4-лимфоцитов при переходе от группы к группе; ** $p<0,05$ — по сравнению с группами без энцефалопатии.

Таблица 4

Распространенность гидроцефалии у пациентов с ВИЧ-инфекцией (95% ДИ), $p=0,02$

Гидроцефалия	Группа пациентов		
	1-я	2-я	3-я
Нет	53,9% (25,1–80,8)	75,0% (42,8–94,5)	22,5% (10,8–38,5)
Заместительная	46,2% (19,2–74,9)	25,0% (5,5–57,2)	70,0% (53,5–83,4)
Компрессионная	0% (0–24,7)	0% (0–26,5)	7,5% (1,6–20,4)

Средний возраст больных составил $35,2 \pm 8,8$ года. Количество CD4-лимфоцитов в плазме крови колебалось от 230 до 859 кл/мкл, средний показатель составил 451 ± 55 кл/мкл (см. табл. 3, 8).

На ЭЭГ выявлялись локальные изменения ирритативного и эпилептиформного характера, локальное замедление ритма с преимущественной локализацией очагов в височных областях. Из 18 больных, у которых были зарегистрированы локальные изменения на ЭЭГ, вовлечение височных областей отмечали в 94% случаев, лобно-центральных областей — в 66% случаев, теменно-затылочных — в 50% случаев. При регистрации зрительных вызванных потенциалов в 75% случаев наблюдалось увеличение латентного периода компонента P100 в среднем от 10 до 30% со снижением амплитуды компонента P100 и признаками десинхронизации проведения возбуждения в зрительной коре (табл. 5).

Таблица 5

Клинико-лабораторная характеристика
ВИЧ-инфицированных больных, прошедших ЭЭГ
(Гурская О. Е., 2012)

Показатель	Значение
Общее количество, из них:	20
Мужчин	9
Женщин	11
Стадии заболевания	3–4А
Длительность заболевания, мес	$34,8 \pm 16,6$
CD4-лимфоциты плазмы крови, кл/мкл	$451,0 \pm 55,0$
CD4-лимфоциты СМЖ, кл/мкл	$1,8 \pm 0,58$
РНК ВИЧ плазмы крови, коп/мл	$64\,039,0 \pm 44\,307,0$
РНК ВИЧ СМЖ, коп/мл	$3815,0 \pm 1850,0$

У мужчин средний латентный период P100 составил $117,9 \pm 7,7$ мс, у женщин — $111,2 \pm 7,0$ мс (нормативные данные: $102,3 \pm 3,2$ мс). У обследованных больных латентный период компонента P300 был значимо увеличен в 55% случаев — в слуховой модальности, в 30% случаев — в зрительной модальности, в 30% случаев — в обеих модальностях (15).

У пациентов обследованной группы было показано достоверное отличие времени скорости моторной реакции (СМР) по сравнению с контролем. При предъявлении слуховых стимулов снижение скорости СМР отмечалось в 57% случаев (8 больных), при предъявлении зрительных стимулов — в 75% случаев (10 больных). У 9 из 20 больных изменений латентного

периода компонента P300 выявлено не было; из них у 4 больных было увеличено общее время слуховых или зрительных СМР по сравнению с нормативными данными, полученными в контрольной группе.

По данным ПЭТ-ФДГ и МРС, отмечено изменение метаболизма глюкозы, нейрональной целостности и повреждения клеточных мембран при неизменной структуре мозга (по МРТ) в областях, соответствующих полям Бродмана (ПБ) 32 и 24 (передняя поясная извилина). Передняя поясная извилина — многофункциональная и чувствительная структура, повреждающаяся при целом ряде заболеваний, сопровождающихся нейрокогнитивным дефицитом [13].

Нарушение метаболизма глюкозы выявлено в различных областях головного мозга: в стволе, коре, мозжечке.

Полученные данные могут указывать на наличие органической дисфункции, обуславливающей когнитивные нарушения у ВИЧ-инфицированных пациентов [14].

Изменения, по данным ПЭТ-ФДГ, также наблюдались в зонах гиппокампа, что типично для развития деменции другой этиологии [27].

По результатам ПЭТ, тоже были выявлены зоны увеличения метаболизма глюкозы в первичной и вторичной зрительной коре (ПБ 17, 18, 19), ПБ 37; повышение метаболизма глюкозы у пациентов на ранних стадиях ($CD4 > 350$ кл/мкл) в средней височной извилине правого полушария (ПБ 21) и ПБ 39 (часть зоны Вернике); снижение метаболизма у пациентов на ранней стадии — в передней доле мозжечка левого полушария.

Сравнение уровня метаболизма глюкозы с показателями прогрессирования заболевания продемонстрировало следующие закономерности (табл. 7).

1) со снижением абсолютного количества CD4-лимфоцитов в плазме крови коррелировало снижение активности метаболизма глюкозы в ПБ 39 правого полушария (центр зрительного анализатора письменной речи) и увеличение активности в области гиппокампа;

2) со снижением содержания CD4-лимфоцитов в процентном соотношении было связано повышение активности метаболизма глюкозы в области скорлупы (подкорковое ядро), первичной зрительной коре левого полушария (ПБ 17) и вторичной соматосенсорной зоне левого полушария (ПБ 5);

3) со снижением абсолютного количества CD4-лимфоцитов в СМЖ коррелировало снижение

Таблица 6

Общая характеристика электрофизиологических нарушений в исследованной группе ВИЧ-инфицированных больных (Гурская О. Е., 2012)

Методика		Патологические изменения	
		выявлены	не выявлены
Электрофизиологические признаки когнитивных нарушений			
Компонент Р300 (латентный период и амплитуда)	Слуховая модальность	55% (n=11)	45% (n=9)
	Зрительная модальность	30% (n=6)	70% (n=14)
	Изменения в двух модальностях (слуховые, зрительные)	30% (n=6)	70% (n=14)
Сложные сенсомоторные реакции (латентный период) Р300 и СМР	Слуховые	57% (n=8)	43% (n=4)
	Зрительные	75% (n=15)	25% (n=5)
	Слуховые и зрительные	90% (n=18)	10% (n=2)
Электрофизиологические неспецифические признаки субклинического поражения ЦНС			
Зрительные вызванные потенциалы (стимуляция паттерном)		75% (n=15)	25% (n=5)
Локальные изменения на ЭЭГ	Ирритативного характера	45% (n=9)	10% (n=2)
	Эпилептоидного характера	45% (n=9)	
	Локальное замедление ритма	40% (n=8)	

активности метаболизма глюкозы во вторичных зрительных полях левого полушария (ПБ 18, 19) и миндалевидном теле правого полушария;

4) со снижением содержания CD4-лимфоцитов в СМЖ в процентном соотношении было связано снижение активности метаболизма глюкозы во вторичных зрительных полях левого полушария (ПБ 18, 19) и повышение активности в следующих областях левого полушария: ПБ 20 (нижняя височ-

(ПБ 7) (верхний отдел теменной доли, находится между постцентральной и задней долей; отвечает за рабочую память — моторную, зрительную, эмоциональную, словарную, слуховую) и ПБ 39 (ангулярная извилина, центр зрительного анализа письменной речи);

6) увеличение активности метаболизма глюкозы отмечено в правой и левой инсule, в правой скорлупе (подкорковое ядро), в правом гиппокампе (ПБ R 27_28_34_35_36) (височная доля);

Таблица 7

Области мозга, реагирующие на изменение количества CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови и СМЖ (по данным Г. В. Катаевой, Е. А. Громовой, А. Д. Короткова) ($p < 0,05$)

Изменение показателей прогрессирования	Поля Бродмана, в которых отмечено	
	увеличение метаболизма глюкозы	снижение метаболизма глюкозы
Снижение CD4 в крови	R 27_28_34_35_38 L 27, 28, 34, 35, 36 L47	R39
Снижение CD4 % в крови	Putamen (скорлупа) L17, L5	
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 insula R putamen (скорлупа) R 27_28_34_35_38	R7 R39
Повышение ВН ВИЧ в СМЖ	L, R insula R putamen (скорлупа) R 27_28_34_35_38 R38	R7 L угловая извилина L4

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

ная извилина, центральный вестибулярный аппарат, речь) — нарушение речи и координации отмечается при ВИЧ-энцефалите, ПБ 25, ПБ 44 (зона Брока, речь), левое и правое полушарие ПБ 47 (ядерная зона пения, речедвигательная составляющая), угловая извилина (височная доля);

5) при увеличении ВН ВИЧ в крови отмечено снижение метаболизма глюкозы в правом полушарии

7) при увеличении ВН в СМЖ отмечалось снижение активности метаболизма глюкозы в ПБ 4 левого полушария (прецентральная моторная область), в левой угловой извилине (височная область), в правом ПБ 7 (верхний отдел теменной доли, находится между постцентральной и задней долей; отвечает за рабочую память — моторную, зрительную, эмоциональную, словарную, слухо-

вую). Также наблюдалось увеличение активности метаболизма глюкозы в правой и левой инсуле, в правом гиппокампе (ПБ R 27_28_34_35_36) (височная доля) и в правом ПБ 38 (височная доля), в правом подкорковом ядре (скорлупа).

Согласно данным литературы, повышение фоновых показателей метаболизма может отмечаться при додементных (легких и умеренных) когнитивных расстройствах вследствие напряженности резервного звена, повышения функциональной активности мозга.

Повышение и понижение нейрометаболизма являются последовательными стадиями одного процесса. Повышение метаболизма соответствует первой стадии стресса, по Селье (повышению адаптации), понижение метаболизма соответствует третьей стадии стресса (истощению адаптационных механизмов). Таким образом, понижение метаболизма является показателем более глубокого нарушения функциональной активности мозга на фоне выраженных патологических изменений. Пониженный метаболизм мозга может отмечаться в местах, где произошло мозговое повреждение (Соколова Л.П., 2011).

При МРТ-морфометрии выявлено статистически значимое увеличение объема миндалевидных тел, унилатеральное правостороннее снижение объема бледного шара и унилатеральное левостороннее снижение объема скорлупы. Помимо объема базальных ядер, проведена оценка регионарных участков белого вещества в 33 сегментах для каждой гемисферы (рис. 1).

Квадратами и кругами обозначены средние значения, вертикальные отрезки — 95% доверительные интервалы.

Как показано на рис. 1, на ранней стадии ВИЧ-инфекции выявляется статистически достоверное билатеральное снижение регионарного объема белого вещества головного мозга в группе ВИЧ в трех зонах: на уровне веретенообразной извилины, верхней височной извилины, надкраевой извилины. В остальных исследуемых сегментах статистически значимого изменения объема регионарного белого вещества выявлено не было.

Согласно данным ПЭТ, у всех больных ВИЧ-инфекцией на ранних стадиях заболевания отмечалось снижение метаболизма глюкозы в передней трети поясной извилины, характерное для уменьшения функциональной активности. С целью выяснить, является ли эта находка изолированным снижением функциональной активности, или она связана с атрофическим процессом в соответствующих структурах, измерена средняя толщина кортикального серого вещества в различных отделах поясной извилины. Анатомические зоны коры были сопоставлены с полями Бродмана (ПБ), после чего изучена корреляция между толщиной коры и уровнем метаболизма в соответствующих ПБ. Согласно полученным данным, между толщиной коры в области клюва и переднего отдела поясной извилины и уровнем

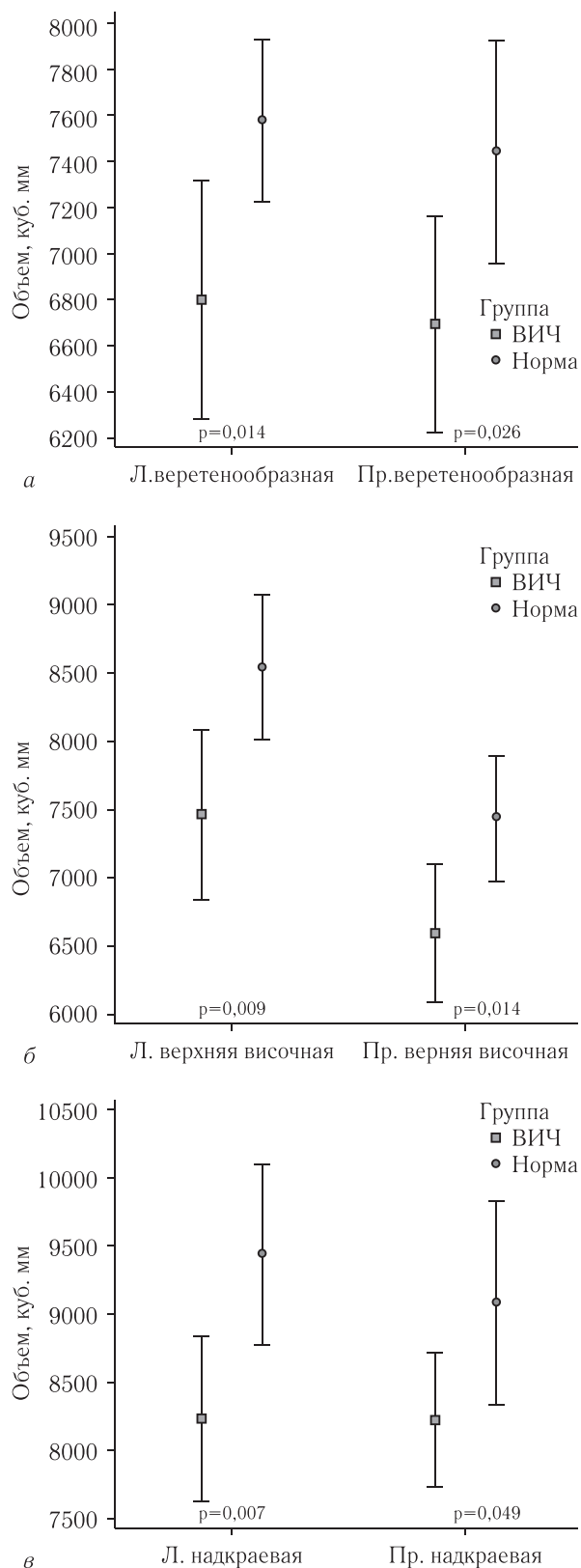


Рис. 1. Результаты дисперсионного анализа регионарного объема белого вещества в группе «ВИЧ» по сравнению с группой «Норма»: а — соответствующего веретенообразной извилины, б — соответствующего верхней височной извилины; в — соответствующего надкраевой извилины.

метаболизма глюкозы в соответствующем ПБ 24 наблюдается статистически значимый уровень корреляции. Напротив, статистически значимой корреляции между толщиной коры на уровне заднего отде-

ла (перешейка) поясной извилины и уровнем метаболизма глюкозы в соответствующих ПБ 26, 29 и 30 обнаружено не было (рис. 2).

По данным нейропсихологического обследования при исследовании влияния основных клинических параметров, характеризующих прогрессирование

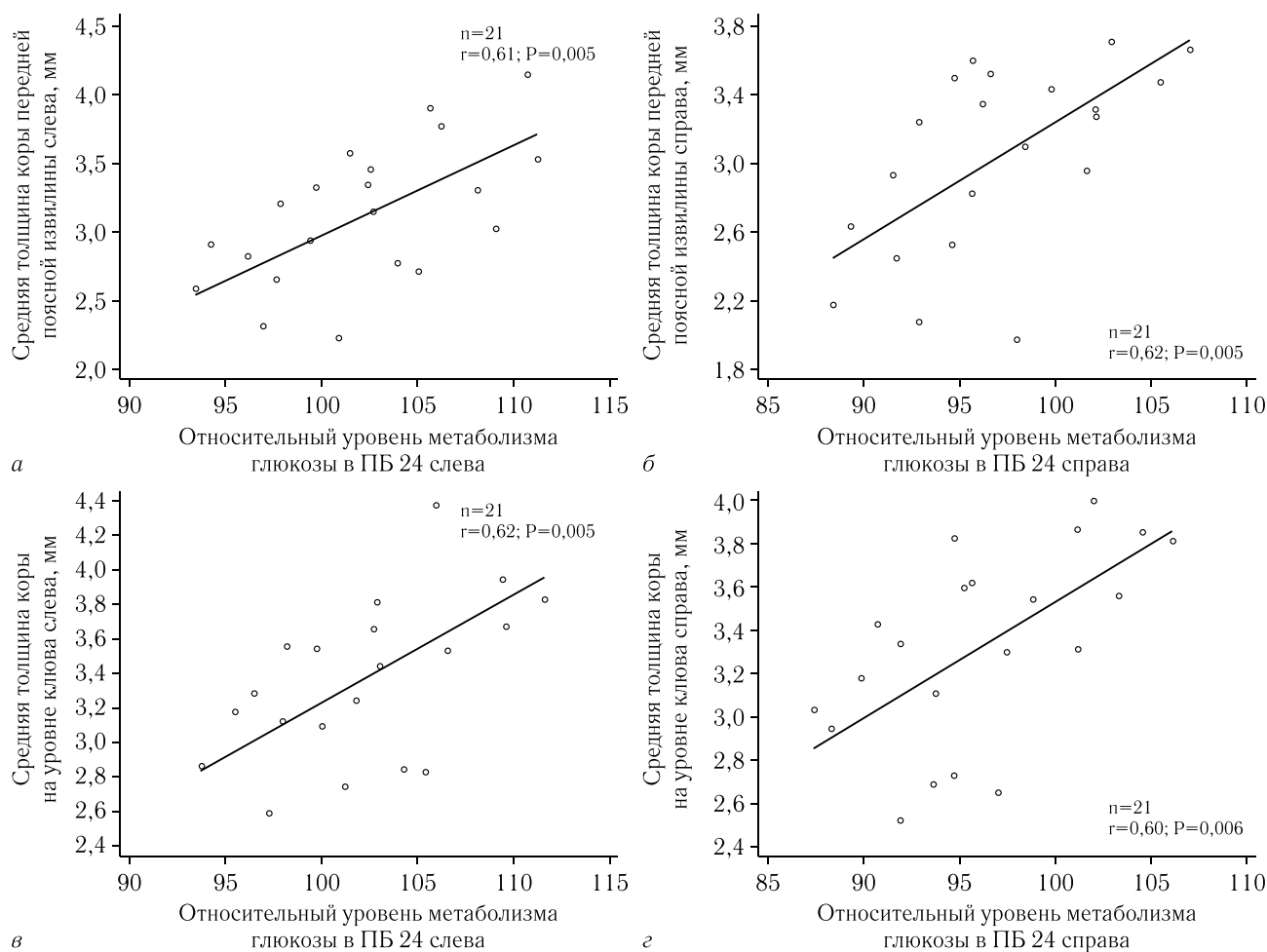


Рис. 2. Корреляция между уровнем регионарного метаболизма глюкозы и толщиной коры в различных отделах поясной извилины: а, б — передняя поясная извилина и ПБ 24 слева и справа, в, г — клив и ПБ 24 слева и справа.

Таким образом, подтверждено наличие атрофического процесса у больных ВИЧ-инфекцией на ранних стадиях заболевания именно в передней трети поясной извилины, что коррелирует с ранее полученными данными о снижении метаболизма глюкозы на этом уровне. Помимо этого, обнаружено снижение толщины коры в группе ВИЧ-инфицированных больных на уровне прецентральных извилин обеих гемисфер головного мозга (рис. 3).

В целом, в результате проведенной комплексной МРТ-морфометрии у пациентов на ранних стадиях ВИЧ-инфекции получены данные об уменьшении объема регионарного белого вещества на уровне веретенообразной, верхней височной и надкраевой извилин, увеличении относительного объема миндалевидных тел, а также о снижении толщины коры головного мозга в области клива и переднего отдела поясной извилины. При этом выявлена статистически значимая корреляционная зависимость между толщиной коры в области передней поясной извилины и уровнем метаболизма глюкозы по данным ПЭТ на соответствующем уровне.

ВИЧ-инфекции, используя непараметрический дисперсионный анализ, получены данные о наличии достоверной связи между уровнем CD4-лимфоцитов, РНК ВИЧ и выраженностью снижения мнестических процессов и состоянием произвольного внимания ($p<0,05$). При сохранном иммунитете нами чаще регистрировались нормальные значения эквивалентного показателя памяти (ЭПП) либо незначительно сниженные, в то время как при снижении количества CD4-лимфоцитов увеличивалась степень мнестических расстройств (табл. 8, 9).

Согласно проведенному регрессионному анализу (Linear Regression Model), снижение ЭПП от нормы к легкому, умеренному и выраженному снижению сопровождалось уменьшением абсолютного содержания CD4 в крови от 402,83 до 79,44 кл/мкл ($p=0,0039$).

При увеличении количества РНК ВИЧ в крови отмечалось значимое уменьшение ЭПП от нормы до выраженного снижения (табл. 9).

Выраженные нарушения зрительной памяти отмечались достоверно чаще при количестве CD4-лимфоцитов меньше 148,7 кл/мкл ($p<0,05$), сниже-

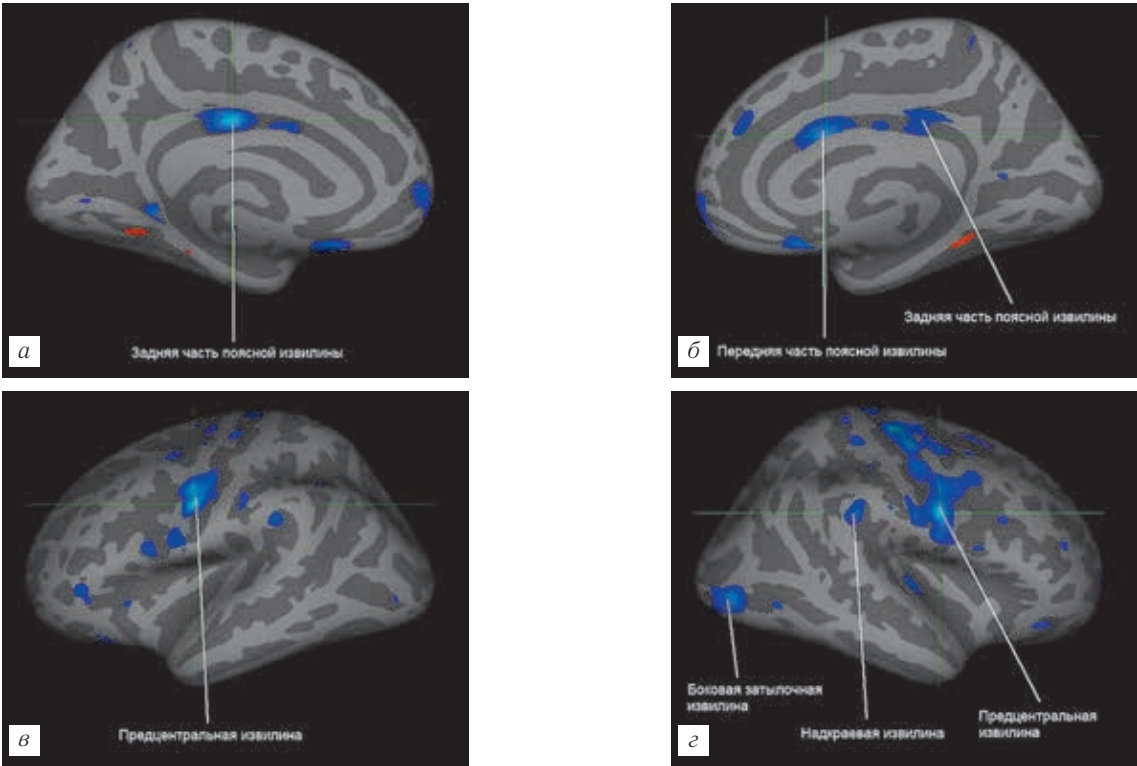


Рис. 3. Зоны с наиболее выраженным снижением толщины кортикального серого вещества головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных на ранних стадиях заболевания по сравнению с контрольной группой: *а, б* — внутренняя поверхность левой и правой гемисфер, *в, г* — наружная поверхность левой и правой гемисфер. Синие оттенки указывают на снижение толщины коры (чем сильнее выражено снижение, тем светлее оттенок).

ние оперативной, ассоциативной и логической видов памяти было выявлено значимо чаще при уровне CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл ($p<0,05$).

С ростом вирусной активности ВИЧ в крови у пациентов отмечалось значимое снижение зрительной, оперативной, логической и ассоциативной рокогнитивного дефицита на фоне иммунологического и вирусологического благополучия.

В ходе исследования выявлены значимые нарушения произвольного внимания у пациентов с ВИЧ при прогрессировании заболевания, достоверно связанные с уровнем CD4-лимфоцитов и количеством РНК ВИЧ

Таблица 8

Состояние памяти и количество CD4-лимфоцитов в крови (n=96)		
Оценка состояния памяти по ЭПП шкалы Векслера	Количество CD4-лимфоцитов в крови, кл/мкл	
	среднее значение (95% ДИ)	минимальное и максимальные значения
Норма (n=24)	341,63 (263,43–419,82)	11–707
Легкое снижение памяти (n=36)	379,67 (299,10–460,24)	30–665
Умеренное снижение памяти (n=29)	256,17 (151,61–361,74)*	3–1035
Выраженное снижение памяти (n=7)	34,29 (6,55–62,02)*	3–70

* $p<0,0003$ по сравнению с группами пациентов с легким снижением памяти.

видов памяти, и, как следствие, изменение ЭПП. При этом не наблюдалось выраженного снижения объема кратковременной слуховой памяти.

Тем не менее у 24% пациентов с низким уровнем иммунокомпетентных клеток не наблюдалось значимых нарушений мнестических процессов. В то же время у некоторых пациентов 1-й группы отмечалось умеренное снижение памяти наряду с другими когнитивными нарушениями и расстройствами эмоциональной сферы, которые частично редуцировались после начала специфического лечения ВИЧ-инфекции. В данном случае можно предполагать начало формирования ВИЧ-ассоциированного ней-

в крови. Трудности сосредоточения, выражающиеся в низкой продуктивности работы, наблюдались у 20 пациентов (21,5%) со средним уровнем CD4-лимфоцитов 133,2 кл/мкл и медианой 64,5 кл/мкл (табл. 10).

При снижении количества CD4-лимфоцитов вследствие прогрессирования ВИЧ-инфекции, отмечалось нарастание степени истощаемости произвольного внимания ($p=0,006$) (табл. 11).

При снижении количества CD4-лимфоцитов в крови до 53,5 кл/мкл чаще отмечается нарушение эффективности вработываемости ($p<0,0001$) (табл. 12).

Данный синдром проявляется в невозможности достигнуть «нормальной» продуктивности работы

Таблица 9

Сравнительная оценка мнестических функций с содержанием РНК ВИЧ в крови (n=87)

Оценка мнестических процессов по ЭПП шкалы Векслера	РНК ВИЧ в крови, lg коп/мл (95% ДИ)
Норма (n=24)	3,83 (3,07–4,6)
Легкое снижение (n=32)	4,01 (3,34–4,69)*
Умеренное снижение (n=24)	4,48 (3,55–5,40)*
Выраженное снижение (n=7)	6,0 (5,53–6,48)*

* $p < 0,05$, значимое снижение ЭПП от легкого до выраженного при нарастании количества РНК ВИЧ в крови.

Таблица 10

Связь продуктивности произвольного внимания и количества CD4-лимфоцитов, кл/мкл (n=93)

Среднее время, затраченное на 5 таблиц Шульте	Среднее количество CD4 в крови, кл/мкл (95% ДИ)	Медиана (межквартильный размах)	Минимум — максимум
20–30 с, n=17	323,6 (187,0–460,1)	303 (370)	3–885
31–45 с, n=56	351,3 (290,3–412,4)	358 (283)	11–1035
> 45 с (46–120)*, n=20	133,2 (44,6–221,8)*	64,5 (138)*	4–795

* $p = 0,0004$ по сравнению с пациентами, затратившими на выполнение таблиц Шульте в среднем 45 с и менее.

Таблица 11

Нарастание степени истощаемости произвольного внимания у пациентов с ВИЧ-инфекцией при снижении уровня CD4-лимфоцитов в крови (n=93), кл/мкл

Устойчивость произвольного внимания (таблицы Шульте)	Медиана (межквартильный размах)
Норма, n=30	358,5 (282)*
Лабильность, n=24	286,5 (392,0)*
Гиперстеническая истощаемость, n=19	230,0 (438,0)
Гипостеническая истощаемость, n=16	94,0 (276,0)*
Выраженная гипостеническая истощаемость, n=4	27,0 (56,5)*

* $p = 0,006$.

ни в одной из таблиц Шульте. Выявлено влияние степени вирусной активности ВИЧ в крови на состояние произвольного внимания. При повышении lg РНК ВИЧ до 5,65 чаще отмечалось снижение продуктивности работы ($p = 0,036$) (табл. 13).

При увеличении вирусной активности в крови от 4,38 до 5,65 lg РНК ВИЧ отмечалось значимое нарастание признаков истощаемости внимания (табл. 14).

При возрастании lg РНК ВИЧ в крови до 5,78 у пациентов чаще выявлялась сниженная вработываемость, когда на протяжении всего задания больной не достигал хорошей продуктивности работы, затрачивая на счет по каждой из таблиц Шульте более 45 с (табл. 15).

При оценке состояния когнитивных процессов у пациентов с ВИЧ-энцефалопатией выявлено, что такие пациенты отличались значимо более низким абсолютным и процентным уровнем CD4-лимфоцитов в крови и ликворе и более высокой активностью вируса по сравнению с остальными пациентами (табл. 16).

Таблица 12

Нарушение эффективности вработываемости произвольного внимания при снижении содержания CD4-лимфоцитов в крови у пациентов с ВИЧ-инфекцией (n=93), кл/мкл

Степень вработываемости	Медиана (межквартильный размах)	Мода
«Норма», n=50	331,0 (320)	423,0
«Замедлена», n=23	364,0 (311)	436,0
«Снижена», n=20	53,5 (63,5)*	57,0*

* $p < 0,0001$ по сравнению с пациентами с замедленной и нормальной вработываемостью.

ВИЧ-энцефалопатия отмечалась значимо чаще у пациентов с более длительным сроком инфицирования (табл. 17).

ВАНР при ВИЧ-энцефалопатии имели следующие особенности: снижение кратковременной и долговременной памяти; ухудшение произвольного внимания (снижение продуктивности, истощаемость, сниженная вработываемость); нарушение зрительного предметного гнозиса (снижение темпа опознания неполных контурных изображений) (табл. 18, рис. 4).

Таблица 13

Связь продуктивности произвольного внимания и количества РНК ВИЧ в крови (n=93), lg коп/мл

Среднее время, затраченное на 5 таблиц Шульте	Среднее количество CD4 в крови, кл/мкл (95% ДИ)	Медиана (межквартильный размах)
20–30 с, n=17	4,54 (3,69–5,39)	4,95 (2,55)
31–45 с, n=56	3,93 (3,39–4,47)	4,5 (1,86)
> 45 с (46–120)*, n=20	5,02 (3,63–6,4)*	5,65 (1,15)*

* $p = 0,036$ по сравнению с пациентами, затратившими на выполнение таблиц Шульте в среднем 45 с и менее.

Таблица 14

Степень истощаемости произвольного внимания у пациентов с ВИЧ-инфекцией и уровень РНК ВИЧ в крови (n=93), Ig коп/мл (p=0,02)

Устойчивость произвольного внимания (таблицы Шульте)	Медиана (межквартильный размах)
Норма, n=30	4,38 (2,42)
Лабильность, n=24	4,53 (3,46)*
Гиперстеническая истощаемость, n=19	4,98 (1,81)*
Гипостеническая истощаемость, n=16	5,81 (1,96)*
Выраженная гипостеническая истощаемость, n=4	5,65 (0,29)*

* p=0,02.

Полученные данные о значимом снижении зрительной, логической и ассоциативной памяти как у пациентов с диагностированной ВИЧ-энцефалопатией, так и в общей выборке согласуются с данными ПЭТ и ЭЭГ нашего исследования. Нарушение кратковременной памяти, ее повышенная ранимость отмечаются при

Таблица 15

Нарушение эффективности вработываемости произвольного внимания при повышении уровня РНК ВИЧ в крови у пациентов с ВИЧ-инфекцией (n=93), коп/мл

Степень вработываемости	Медиана (межквартильный размах)	Среднее значение (95% ДИ)
«Норма», n=50	4,51 (1,91)	4,2 (3,72–4,68)
«Замедлена», n=23	4,51 (5,59)	3,48 (2,43–4,52)
«Снижена», n=20	5,78 (1,11)*	5,54 (4,63–6,46)*

* p=0,0007 по сравнению с пациентами с замедленной и нормальной вработываемостью.

а согласно ПЭТ — повышение (возможно, компенсаторное) метаболизма глюкозы в первичных и вторичных зрительных полях. В пользу раннего вовлечения в патологический процесс при ВИЧ-инфекции височных долей свидетельствуют также данные ЭЭГ и МРТ-морфометрии. Согласно ЭЭГ у 45% пациентов 1-й и 2-й групп наблюдаются локальные изменения ирритативного и эпилептиформного характера,

Таблица 16

Уровень CD4-лимфоцитов и количество РНК ВИЧ в крови и ликворе у обследованных пациентов

Показатель	1 группа		2 группа		ВИЧ-энцефалопатия	
	N	M (95% ДИ)	n	M (95% ДИ)	n	M (95% ДИ)
CD4 в крови, кл/мкл	25	531,32 (456,4–606,2)	44	280,84 (210,3–351,4)	14	88,79 (42,5–135,1)*
CD4 в крови, %	25	30,2 (27–33,3)	40	18,63 (15,6–21,6)	13	8,77 (4,3–13,3)*
РНК ВИЧ в крови, Ig коп/мл	23	4,14 (3,68–4,61)	39	4,18 (3,56–4,81)	14	5,03 (4,07–6)*
РНК ВИЧ в СМЖ, Ig коп/мл	10	2,49 (0,82–4,2)	13	3,73 (3,09–4,4)	11	4,0 (3,15–4,9)*

* p<0,05 по сравнению с группами пациентов без ВИЧ-энцефалопатии.

Таблица 17

Длительность инфицирования (мес) и наличие ВИЧ-энцефалопатии у пациентов без ВААРТ

Наличие/отсутствие энцефалопатии	Среднее (95% ДИ)	Минимум	Максимум
Нет энцефалопатии, n=62	60,8 (47,4–74,2)	2,5	250,0
ВИЧ-энцефалопатия, n=11	151,7 (96,1–207,3)*	72,0	348,0

* p<0,0001 по сравнению с пациентами без ВИЧ-энцефалопатии.

Таблица 18

Состояние когнитивных процессов у пациентов с ВИЧ-энцефалопатией

Показатель	Нет ВИЧ-энцефалопатии, n=87, среднее (95% ДИ)	ВИЧ-энцефалопатия, n=14, среднее (95% ДИ)
ЭПП шкалы памяти Векслера (норма 110–120)	101,9 (97,7–106,0)	87,8 (78,5–97,0)*
Количество воспроизведенных слов через 15–20 мин (ретенция)	7,5 (6,7–8,3)	5,3 (3,1–7,6)*
Время, в среднем затраченное на выполнение 1-й таблицы Шульте, с	37,1 (34,3–40,0)	48,6 (36,5–60,8)*
Время, затраченное на опознание 12 неполных контуров, с	53,2 (42,2–64,2)	72,9 (46,7–99,1)*

* p<0,05 по сравнению с пациентами без ВИЧ-энцефалопатии.

повреждениях на уровне медиальной височной доли, в частности гиппокампа (Das S. R. et al., 2015).

По данным ЭЭГ у 75% пациентов 1-й и 2-й групп выявлены признаки десинхронизации проведения возбуждения в зрительной коре (Гурская О. Е., 2012),

локальные замедления ритма с преимущественной локализацией очагов в височных областях (Гурская О. Е., 2012). По данным МРТ-морфометрии, отмечено изменение регионального белого вещества на уровне височной и надкраевой извилин.

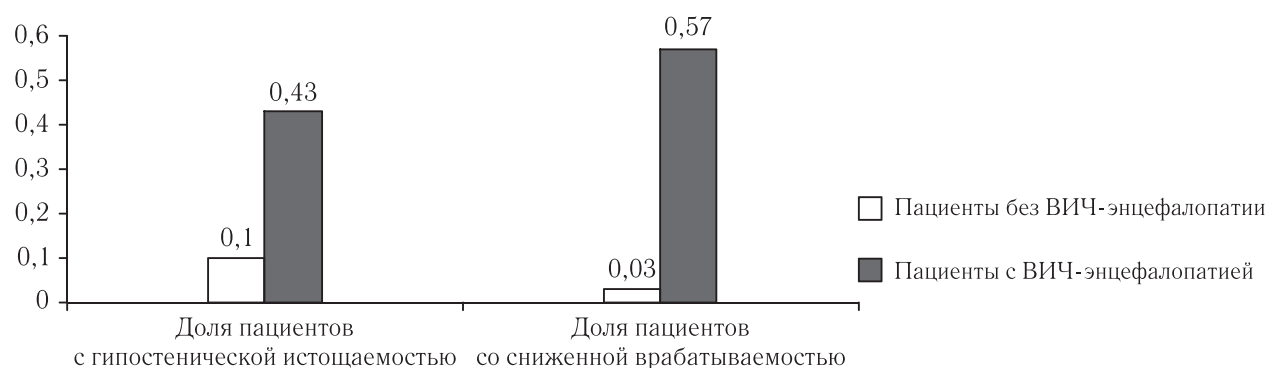


Рис. 4. Состояние произвольного внимания у пациентов с ВИЧ-энцефалопатией ($p < 0,05$).

При анализе состояния произвольного внимания у пациентов при прогрессировании ВИЧ-инфекции до энцефалопатии были выявлены последовательные нарушения произвольного внимания (рис. 5).

а также наличие когнитивных нарушений у пациентов 1-й группы, не нуждающихся в ВААРТ. Для пациентов 1-й группы были характерны легкие нарушения: памяти (52%), истожаемости внимания

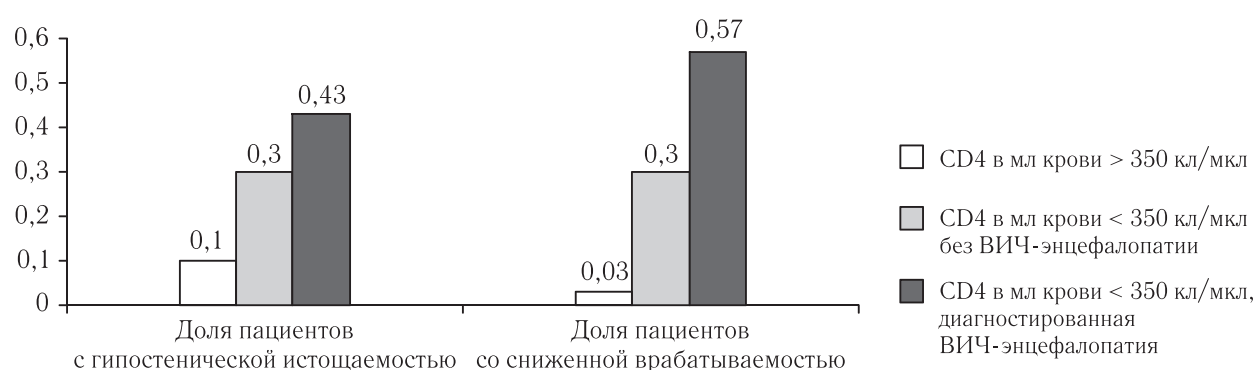


Рис. 5. Последовательные нарушения внимания у пациентов при прогрессировании ВИЧ-инфекции до энцефалопатии ($p < 0,05$ — увеличение доли пациентов с гипостенической истожаемостью; $p < 0,05$ — увеличение доли пациентов со сниженной вработываемостью).

Отмечено нарастание изменений произвольного внимания при прогрессировании заболевания: на доклинических стадиях ВИЧ вначале снижение устойчивости, а в дальнейшем присоединение нарушений вработываемости и продуктивности на более поздних стадиях.

(52%), динамические мыслительного процесса (68%) и зрительного гнозиса (рис. 6–8).

При прогрессировании заболевания степень нарушения памяти, внимания, зрительного предметного гнозиса, динамической составляющей мыслительного процесса значительно возрастала (см. рис. 3–5).

Таблица 19

Снижение логической, зрительной видов памяти и ЭПП у пациентов с ВИЧ-энцефалопатией, среднее (95% ДИ)

Виды памяти о шкале Векслера	CD4 > 350 кл/мкл, n=33	CD4 < 350 кл/мкл, нет ВИЧ-энцефалопатии, n=38	CD4 < 350 кл/мкл, есть ВИЧ-энцефалопатия, n=14
Эквивалентный показатель памяти	103,1 (98,3–107,9)*	92,5 (86,3–98,7)*	87,8 (78,5–97,0)*
Оперативная	5,7 (5,1–6,3)	5,6 (4,9–6,3)	5,2 (3,8–6,6)
Кратковременная слуховая	11,8 (11,0–12,6)	11,2 (10,6–11,8)	11,5 (10,3–12,7)
Логическая	10,8 (9,6–11,9)**	9,4 (8,0–10,8)**	7,5 (5,0–10,0)**
Зрительная	9,8 (8,7–11,0)**	8,2 (6,9–9,5)**	6,1 (3,9–8,2)**
Ассоциативная	13,8 (12,5–15,2)***	11,1 (9,8–12,4)	11,2 (9,4–13,0)

* $p = 0,002$; ** $p = 0,009$, значимое снижение при переходе от группы к группе; *** $p = 0,01$ по сравнению с пациентами с уровнем CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл.

При обобщении сведений о состоянии ВАНР у пациентов с ВИЧ-инфекцией выявлено значимое ухудшение динамической составляющей когнитивных процессов при прогрессировании заболевания,

Нарушение динамики мыслительного процесса отмечено во всех анализируемых группах. У 68% пациентов с уровнем CD4 > 350 кл/мкл и количеством РНК ВИЧ < 100 тыс. коп/мл наблюдались динамиче-

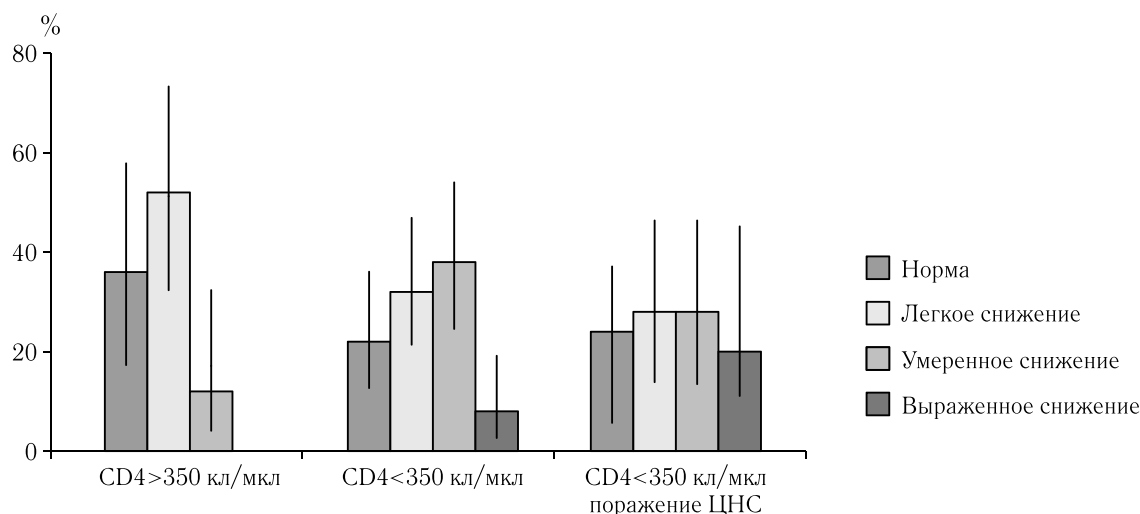


Рис. 6. Состояние памяти у пациентов при ВИЧ-инфекции (общий показатель памяти, эквивалентный IQ).

ские нарушения мышления, проявляющиеся в «непоследовательности суждений» при сохранной способности к обобщению-отвлечению (см. рис. 5).

Данные нарушения отмечались также у пациентов 2-й и 3-й групп.

У ряда обследованных пациентов истощаемость мыслительного процесса имела более выраженный характер и проявлялась в виде замедления темпа выполнения заданий, тугоподвижности мыслительных операций (20% пациентов 1-й группы, 18,8% — 2-й группы, 17,4% — 3-й группы). Подобные нарушения особо значимо затрудняли выполнение как заданий на мышление, так и всего экспериментально-психологического обследования.

ставлении данных воксельной морфометрии и ПЭТ в области клюва и переднего отдела поясной извилины и соответствующего ПБ 24 наблюдается статистически значимый уровень корреляции. Таким образом, было подтверждено наличие атрофического процесса у больных ВИЧ-инфекцией на ранних стадиях заболевания именно в передней трети поясной извилины, что коррелирует с ранее полученными данными о снижении метаболизма глюкозы на данном уровне (Магонов Е. П., 2015).

Анализ состояния памяти, оцененной по шкале Векслера, показал, что «нормальные» параметры ЭПП отмечались у 25%, легкие снижения ЭПП — у 38%, умеренные нарушения — у 30% и выражен-

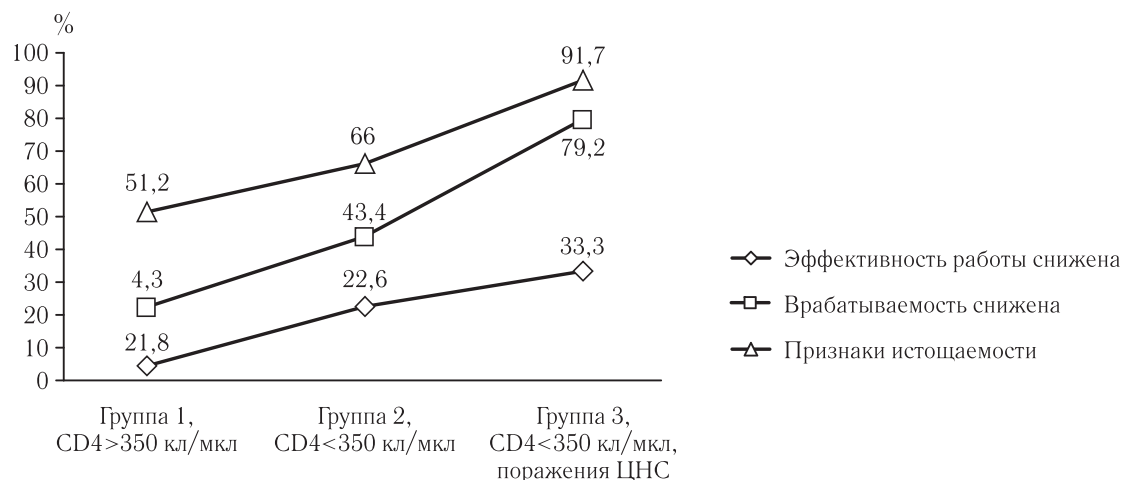


Рис. 7. Нарастание нарушений произвольного внимания по мере прогрессирования заболевания ($p < 0,05$).

Ошибки в заданиях на принятие решений могут появляться вследствие нарушения функционирования мозгового «детектора ошибок» — цингулярной извилины (24 поле Бродмана). Согласно ПЭТ, у всех больных ВИЧ-инфекцией на ранних стадиях заболевания отмечалось снижение метаболизма глюкозы в передней трети поясной извилины, характерное для уменьшения функциональной активности (Громова Е.А., Трофимова Т.Н., 2014). При сопо-

ные снижения — у 7% обследованных пациентов с ВИЧ-инфекцией. Наиболее затронутыми оказались зрительная память (у 20% (95% ДИ: 12,4–29,2) пациентов снижение казалось выраженным) и ассоциативная память (у 12,5% (95% ДИ: 6,6–20,8) пациентов наблюдались выраженные нарушения и у 48% (95% ДИ: 37,6–58,4) — умеренные снижения).

Нарушение зрительного предметного гнозиса может наблюдаться у пациентов с «мягкими» фор-

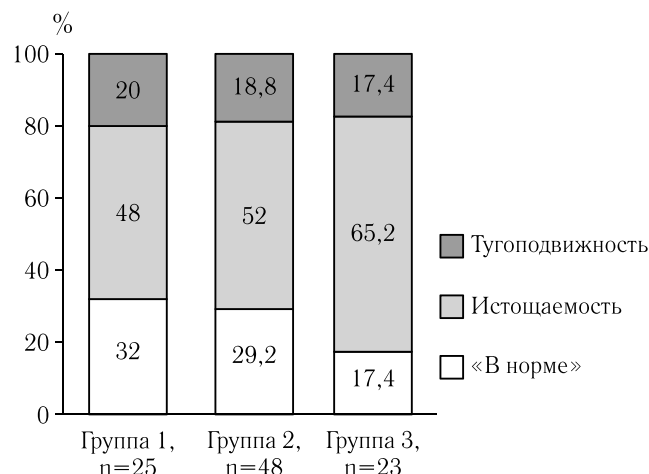


Рис. 8. Нарушение динамики мыслительного процесса у пациентов с ВИЧ-инфекцией при прогрессировании заболевания.

мами дисфункции вторичных отделов височной коры, и в нашем исследовании было выявлено у 57,1% пациентов 1-й группы, 38,5% — 2-й группы и у 76,2% пациентов 3-й группы.

В результате проведенного исследования нами получены данные о значимом нарастании степени дистресса и выраженности психопатологической симптоматики у ВИЧ-инфицированных пациентов при прогрессировании заболевания (переход от 1-й ко 2-й группе) (табл. 20).

на реципрокную координацию, слухомоторную координацию и динамический праксис, выявляющие структурно-функциональные нарушения соответственно в следующих областях ЦНС: мозолистое тело и лобные доли; височные и лобные доли; премоторные и лобные отделы.

Нарушение выполнения пробы на реципрокную координацию рук выявлено у 35%, нарушения слухомоторной координации — у 67% пациентов и трудности в удержании программы при выполнении пробы на динамический праксис (проба «кулак-ладонь-ребро») — у 53% пациентов.

Сопоставление результатов нейровизуализационных и нейропсихологических методов исследования согласуется с данными ПЭТ, МРТ, ЭЭГ обследуемых пациентов. Выявленные значимые связи состояния когнитивных процессов (памяти, внимания, мышления) и показателей прогрессирования ВИЧ-инфекции (уровень CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови) позволяют предположить наличие прямого (или) опосредованного действия вируса на функциональное состояние ЦНС.

На основании проведенного исследования можно сделать выводы о ведущей роли в формировании ВАНР поражения энергетического структурно-функционального блока мозга (1-й блок регуляции, по А. Р. Лурия), что согласуется с зарубежными данными по штамму вируса ВИЧ-1В. В состав 1-го

Таблица 20

Нарастание выраженности психопатологической симптоматики при переходе от 1-й ко 2-й группе

Шкала SCL-90	CD4 > 350 кл/мкл, среднее (95% ДИ), n=23	CD4<350 кл/мкл, среднее (95% ДИ), n=22
Соматизация	0,41 (0,21–0,61)	0,67 (0,41–0,94)*
Обсессивность-компульсивность	0,43 (0,27–0,58)	0,90 (0,66–1,15)*
Внутриличностная тревожность	0,37 (0,18–0,56)	0,79 (0,53–1,04)*
Депрессия	0,36 (0,23–0,49)	1,01 (0,67–1,34)**
Межличностная тревожность	0,30 (0,16–0,44)	0,67 (0,42–0,91)*
Враждебность	0,31 (0,16–0,46)	0,56 (0,34–0,78)
Фобии	0,13 (0,04–0,21)	0,33 (0,09–0,57)
Паранойальность	0,24 (0,06–0,42)	0,72 (0,43–1,01)*
Психотизм	0,15 (0,05–0,24)	0,39 (0,23–0,56)*
Степень выраженности дистресса	0,32 (0,22–0,42)	0,64 (0,47–0,82)*

* $p<0,05$; ** $p<0,001$ — по сравнению с пациентами с количеством CD4 более 350 кл/мкл.

У больных 1-й группы (CD4 >350 кл/мкл и РНК ВИЧ менее 100 000 коп/мл) показатели по шкалам SCL-90 соответствовали нормативным. У пациентов 2-й группы (CD4<350 кл/мкл и (или) РНК ВИЧ более 100 000 коп/мл) наблюдались баллы по всем шкалам, значимо превышающие нормативные данные, за исключением шкал «враждебность» и «фобии».

В группе из 36 пациентов (19 мужчин, 17 женщин) с CD4<350 кл/мкл без ВААРТ были проведены нейропсихологические пробы из набора А. Р. Лурия

блока регуляции работы мозга входят ретикулярная формация ствола мозга, неспецифические структуры среднего мозга, диэнцефальные отделы, лимбическая система, медиобазальные отделы коры лобных и височных долей. Блок регулирует общие изменения активации мозга (тонус коры мозга, необходимый для выполнения любой психической деятельности, уровень бодрствования) и локальные избирательные активационные изменения, необходимые для осуществления высших психических функций.

На основе анализа полученных данных можно предположить следующую патофизиологическую последовательность вовлечения в процесс развития ВАНР.

1. Передняя поясная извилина, так называемый мозговой «детектор ошибок», ответственна за принятие решений, переключение внимания, гибкость поведения (Бехтерева Н. П., 2007). Функциональные и структурные нарушения данной области выявлены, по данным ПЭТ, МРС и воксельной морфометрии пациентов, уже на ранних этапах ВИЧ-инфекции (Громова Е. А., Трофимова Т. Н., 2014; Магонов Е. П., 2015). У 48% (95% ДИ: 28,8–69) пациентов с уровнем CD4 > 350 кл/мкл и количеством РНК ВИЧ < 100 тыс. коп/мл наблюдались динамические нарушения мышления, проявляющиеся в «непоследовательности суждений» при сохранной способности к обобщению-отвлечению. Данные нарушения сохранялись у пациентов при снижении уровня CD4-лимфоцитов и повышении вирусной активности. Таким образом, вовлечение данной мозговой структуры может происходить на ранних этапах заболевания, сохраняться как на фоне иммунологического и вирусологического благополучия (I–III стадии заболевания), так и на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции. Поясная извилина, наряду со скорлупой, входит в состав лобно-стриарного пути, ведущей функцией которого является мотивация, инициатива, намерение и выбор цели.

2. Медиобазальные отделы височных долей головного мозга, в том числе гиппокампальная область (R, L 27_28_34_35_38), участвуют в формировании эмоций, консолидации памяти, удержании внимания, запоминания зрительных образов; скорлупа (*putamen*), базальное ядро — участвуют в регуляции движения, влияют на различные виды обучения. Увеличение метаболизма глюкозы в этих областях выявлено, по данным ПЭТ, при снижении уровня CD4 и CD4% в крови и повышении количества РНК ВИЧ в крови и ликворе. По данным воксельной морфометрии у пациентов на ранних этапах ВИЧ-инфекции выявлено снижение объема левой скорлупы.

Нарушения метаболизма глюкозы обследованных больных коррелировали с изменениями биоэлектрической активности головного мозга с преимущественной локализацией зон гипометаболизма глюкозы в височных долях (72%) и в стволе (72%) головного мозга. У подавляющего большинства больных наблюдались диффузные (1-я группа — 85% больных, 2-я группа — 100%) и локальные (1-я группа — 92% больных, 2-я группа — 100%) изменения на ЭЭГ, которые коррелировали с длительностью и стадией ВИЧ-инфекции. Локальная эпилептиформная активность на ЭЭГ встречалась с наибольшей частотой в височных областях коры

головного мозга, сочеталась с умеренным снижением скорости когнитивных процессов; по распространенности преобладала во 2-й группе (Гурская О. Е. и др., 2012).

Нарушение функционирования в передней поясной коре (цингуле) и гиппокампальной области может быть вызвано длительным воздействием кортизола при затяжном стрессе, так как рецепторы кортизола хорошо представлены в лимбических структурах, участвующих в аффективной реакции (гиппокамп, гипоталамус, миндалина) и в регионах центральной регуляции исполнительных функций, таких как префронтальная кора и передняя поясная кора (цингула). Длительное воздействие высоких и стойких доз кортизола может привести к атрофии гиппокампа и когнитивным нарушениям.

3. Премоторная область, мозолистое тело осуществляют двигательный контроль. Функциональные нарушения диагностируются по данным нейропсихологического обследования (пробы на реципрокную координацию рук и динамический праксис); выявлен дефицит соответственно у 35% и 53% пациентов с CD4 < 350 кл/мкл. Нарушения мышления в виде патологической инертности (тугоподвижности) мыслительных процессов отмечены у 18,6% обследованных пациентов.

4. Ретикулярная формация ствола мозга (регулирует общий уровень активации мозга, необходимый для выполнения любой психической деятельности). Функциональные нарушения в области ствола мозга у обследованных пациентов выявлены по данным ПЭТ и ЭЭГ (Беляков Н.А. и др., 2013).

Выводы. Таким образом, при сопоставлении нейропсихологических и нейровизуализационных методов исследования состояния ЦНС на ранних этапах формирования ВАНР выявлено вовлечение в патологический процесс следующих отделов головного мозга: передняя поясная извилина, скорлупа, медиобазальные отделы височной доли, премоторные отделы, мозолистое тело, ретикулярная формация.

Раннее вовлечение в патологический процесс при ВИЧ-инфекции таких структур, как передняя поясная извилина, медиальная область височных долей, в том числе гиппокампальная область, скорлупа, может быть связана с расположением их вблизи гигантских циркумвентрикулярных органов с их пористыми капиллярами в области I и II желудочков мозга, наиболее доступных для проникновения вирусных частиц ВИЧ и инфицированных ВИЧ CD4-лимфоцитов.

Дальнейший подбор нейропсихологических методик, выявляющих дефицит в данных областях ЦНС, наряду с имеющимися методами диагностики позволит усовершенствовать раннее выявление и коррекцию ВАНР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков Н. А. Головной мозг как мишень для ВИЧ. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 48 с.
2. Беляков Н. А., Рассохин В. В., Сизова Т. Д., Гайсина А. В., Кольцова О. В., Пархоменко С. И., Громова Е. А. Особенности проявлений нейрокognитивных расстройств у больных при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 76–85.
3. Громова Е. А., Богдан А. А., Котомин И. А., Катаева Г. В., Трофимова Т. Н., Рассохин В. В., Беляков Н. А. Метаболические характеристики нейрокognитивных расстройств у ВИЧ-инфицированных пациентов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 104–106.
4. Громова Е. А., Катаева Г. В., Коротков А. Д., Медведев С. В. Особенности функциональной активности структур головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов (по данным ПЭТ-ФДГ) // VI Международный конгресс «Невский радиологический форум». — СПб., 2013.
5. Гурская О. Е., Трофимова А. В., Рассохин В. В., Спиринов Л. Л., Катаева Г. В., Трофимова Т. Н., Коротков А. Д., Гайсина А. В., Медведев С. В., Беляков Н. А. Особенности изменений функционального состояния головного мозга при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — СПб., 2012. — Т. 4, № 1. — С. 82–87.
6. Корсакова Н. К., Московичюте Л. И. Клиническая нейropsychология. — М.: МГУ, 1988. — 49 с.
7. Магонов Е. П. Комплексная магнитно-резонансная морфометрия очаговых и атрофических изменений головного мозга (на примере рассеянного склероза и ранних стадий ВИЧ-инфекции): канд. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2015.
8. Парняков А. В., Власова А. С. Нейropsychологические синдромы. — Архангельск: Северный медицинский государственный университет, 2004. — 101 с.
9. Покровский В. В. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2014 г.» // [Электронный ресурс]. — М., 2015. — Режим доступа: <http://www.hivrussia.ru/about/index.shtml>
10. Соколова Л. П. Стадии функциональных и морфологических изменений головного мозга в процессе формирования когнитивного снижения // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 10–1. — С. 155–161.
11. Трофимова А. В., Трофимова Т. Н., Катаева Г. В. и др. Метаболические изменения в веществе головного мозга при ВИЧ-инфекции по данным ЗТ МР-спектроскопии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 129–130.
12. Трофимова Т. Н., Беляков Н. А. Многоликая нейрорадиология ВИЧ-инфекции // Лучевая диагностика и терапия. — 2010. — Т. 1, № 3. — С. 3–11.
13. Трофимова Т. Н., Беляков Н. А., Трофимова А. В., Щербук Ю. А. Общие особенности лучевой диагностики ВИЧ-ассоциированных поражений головного мозга // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2, № 1. — С. 51–60.
14. Antinori A., Arendt G., Becker J. T., Brew B. J., Byrd D. A. et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders // Neurology. — 2007. — Vol. 69. — P. 1789–1799
15. Castelo J. M. B., Courtney M. G., Melrose R. J., Stern C. E. Putamen hypertrophy in nondemented patients with human immunodeficiency virus infection and cognitive impairments // Archives of Neurology. — 2007. — Vol. 64, № 9. — P. 1275–1280.
16. Das S. R., Mancuso L., Olson I. R., Arnold S. E., Wolk D. A. Short-Term Memory Depends on Dissociable Medial Temporal Lobe Regions in Amnesic Mild Cognitive Impairment // Cereb Cortex. — 2015 Feb 27. pii: bhv022.[Epub ahead of print].
17. Ipser J. C., Brown G. G., Bischoff-Grethe A. et al. HIV infection is associated with attenuated frontostriatal intrinsic connectivity: A preliminary study // Journal of The International Neuropsychological Society: JINS. — 2015. — Vol. 21, № 3. — P. 203–213.
18. Kumar A. M., Borodowsky I., Fernandez B., Gonzalez L., Kumar M. Human immunodeficiency virus type 1 RNA Levels in different regions of human brain: quantification using real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction // J. Neurovirol. — 2007. — Vol. 13. — P. 210–224.
19. Letendre S. L., Letendre S. L., Ellis R. J., Ances B. M., McCutchan J. A. Neurologic complications of HIV disease and their treatment // Top HIV Med. — 2010. — Vol. 18. — P. 45–55.
20. Melrose R. J., Tinaz S., Castelo J. M. B., Courtney M. G., Stern C. E. Compromised fronto-striatal functioning in HIV: An fMRI investigation of semantic event sequencing // Behavioural Brain Research. — 2008. — Vol. 188, № 2. — P. 337–334.
21. Muller-Oehring E. M., Schulte T., Rosenbloom M. J., Pfefferbaum A., Sullivan E. V. Callosal degradation in HIV-1 infection predicts hierarchical perception: a DTI study // Neuropsychologia. — 2010. — Vol. 48. — P. 1133–1143.
22. Pfefferbaum A., Rosenbloom M. J., Rohlfing T., Kemper C. A., Deresinski S., Sullivan E. V. Frontostriatal fiber bundle compromise in HIV infection without dementia // AIDS. — 2009. — Vol. 23. — P. 1977–1985.
23. Ragin A. B., Wu Y., Storey P., Cohen B. A., Edelman R. R., Epstein L. G. Diffusion tensor imaging of subcortical brain injury in patients infected with human immunodeficiency virus // J. Neurovirol. — 2005. — Vol. 11. — P. 292–298.
24. Ragin A. B., Storey P., Cohen B. A., Edelman R. R., Epstein L. G. Disease burden in HIV-associated cognitive impairment: a study of whole-brain imaging measures // Neurology. — 2004. — Vol. 63. — P. 2293–2297.
25. Wu Y., Storey P., Cohen B. A., Epstein L. G., Edelman R. R., Ragin A. B. Diffusion alterations in corpus callosum of patients with HIV // AJNR Am. J. Neuroradiol. — 2006. — Vol. 27. — P. 656–660.

REFERENCES

1. Belyakov N. A. *Golovnoy mozg kak mishen' dlya VICH*. — SPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr, 2011. — 48 s.
2. Belyakov N. A., Rassoxin V. V., Sizova T. D., Gajšina A. V., Kol'cova O. V., Parxomenko S. I., Gromova E. A., *VICH-infekciya i immunosupressii*. — 2013. — vol. 5, No. 1. — pp. 76–85.

3. Gromova E. A., Bogdan A. A., Kotomin I. A., Kataeva G. V., Trofimova T. N., Rassoxin V. V., Belyakov N. A., *VICH-infekciya i immunosupressii*. — 2014. — vol. 6, No. 4. — pp. 104–106.
4. Gromova E. A., Kataeva G. V., Korotkov A. D., Medvedev S. V. *Osobennosti funktsional'noj aktivnosti struktur golovnogogo mozga u VICH-inficirovanny'x pacientov (po dannym PET-FDG)*, VI Mezhdunarodny'j kongress «Nevskij radiologicheskij forum». — SPb., 2013.
5. Gurskaya O. E., Trofimova A. V., Rassoxin V. V., Spirin A. L., Kataeva G. V., Trofimova T. N., Korotkov A. D., Gajgina A. V., Medvedev S. V., Belyakov N. A., *VICH-infekciya i immunosupressii*. — SPb., 2012. — vol. 4, No. 1. — pp. 82–87.
6. Korsakova N. K., Moskovichyute L. I. *Klinicheskaya nejropsixologiya*. — M.: MGU, 1988. — 49 s.
7. Magonov E. P. *Kompleksnaya magnitno-rezonansnaya morfometriya ochagovy'x i atroficheskix izmenenij golovnogogo mozga (na primere rasseyannogo skleroza i rannix stadij VICH-infekcii)*: kand. dis. ... kand. med. nauk. — SPb., 2015.
8. Parnyakov A. V., Vlasova A. S. *Nejropsixologicheskie sindromy*. — Arxangel'sk: Severny'j medicinskij gosudarstvenny'j universitet, 2004. — 101 s.
9. Pokrovskij V. V. *Spravka «VICH-infekciya v Rossijskoj Federacii na 31 dekabrya 2014 g.»*, [E'lektronny'j resurs]. — M., 2015. — Rezhim dostupa: <http://www.hivruddia.ru/about/index.shtml>
10. Sokolova L. P., *Fundamental'nye issledovaniya*. — 2011. — No. 10–1. — pp. 155–161.
11. Trofimova A. V., Trofimova T. N., Kataeva G. V. et al., *VICH-infekciya i immunosupressii*. — 2012. — vol. 4, No. 1. — pp. 129–130.
12. Trofimova T. N., Belyakov N. A., *Luchevaya diagnostika i terapiya*. — 2010. — vol. 1, No. 3. — pp. 3–11.
13. Trofimova T. N., Belyakov N. A., Trofimova A. V., Shherbuk Yu. A., *VICH-infekciya i immunosupressii*. — 2010. — vol. 2, No. 1. — pp. 51–60.
14. Antinori A., Arendt G., Becker J. T., Brew B. J., Byrd D. A. et al., *Neurology*. — 2007. — vol. 69. — pp. 1789–1799.
15. Castelo J. M. B., Courtney M. G., Melrose R. J., Stern C. E., *Archives of Neurology*. — 2007. — vol. 64, No. 9. — pp. 1275–1280.
16. Das S. R., Mancuso L., Olson I. R., Arnold S. E., Wolk D. A. Short-Term Memory Depends on Dissociable Medial Temporal Lobe Regions in Amnesic Mild Cognitive Impairment // *Cereb Cortex*. — 2015 Feb 27. pii: bhv022. [Epub ahead of print].
17. Ipser J. C., Brown G. G., Bischoff-Grethe A. et al., *Journal of The International Neuropsychological Society: JINS*. — 2015. — vol. 21, No. 3. — pp. 203–213.
18. Kumar A. M., Borodowsky I., Fernandez B., Gonzalez L., Kumar M., *J. Neurovirol.* — 2007. — vol. 13. — pp. 210–224.
19. Letendre S. L., Letendre S. L., Ellis R. J., Ances B. M., Mc-Cutchan J. A., *Top HIV Med.* — 2010. — vol. 18. — pp. 45–55.
20. Melrose R. J., Tinaz S., Castelo J. M. B., Courtney M. G., Stern C. E., *Behavioural Brain Research*. — 2008. — vol. 188, No. 2. — pp. 337–334.
21. Muller-Oehring E. M., Schulte T., Rosenbloom M. J., Pfeifferbaum A., Sullivan E. V., *Neuropsychologia*. — 2010. — vol. 48. — pp. 1133–1143.
22. Pfeifferbaum A., Rosenbloom M. J., Rohlfing T., Kemper C. A., Deresinski S., Sullivan E. V., *AIDS*. — 2009. — vol. 23. — pp. 1977–1985.
23. Ragin A. B., Wu Y., Storey P., Cohen B. A., Edelman R. R., Epstein L. G., *J. Neurovirol.* — 2005. — vol. 11. — pp. 292–298.
24. Ragin A. B., Storey P., Cohen B. A., Edelman R. R., Epstein L. G., *Neurology*. — 2004. — vol. 63. — pp. 2293–2297.
25. Wu Y., Storey P., Cohen B. A., Epstein L. G., Edelman R. R., Ragin A. B., *AJNR Am. J. Neuroradiol.* — 2006. — vol. 27. — pp. 656–660.

Поступила в редакцию: 11.05.2016 г.

Контакт: Гайсина Александра, allysrb@yandex.ru

Сведения об авторах:

Александра Владимировна Гайсина — психолог, Центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ РФ, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179А, allysrb@yandex.ru;

Евгений Петрович Магонов — кандидат медицинских наук, ФГБУН Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, emagonov@gmail.com;

Елена Анатольевна Громова — заведующая лабораторией функциональной диагностики, ФГБУН Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, 79118187464@mail.ru;

Олеся Евгеньевна Гурская — кандидат медицинских наук, ФГБУН Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, gurskaya_olesya@mail.ru;

Татьяна Николаевна Трофимова — доктор медицинских наук, профессор, и.о. главного научного сотрудника ФГБУН Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН, главный врач сети клиник «АВА-Петер и Скандинавия», Санкт-Петербург, trofimova-tn@avaclinic.ru;

Вадим Владимирович Рассохин — доктор медицинских наук, профессор кафедры, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, gas-doc@mail.ru;

Николай Алексеевич Беляков — академик РАН, зав. кафедрой социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова; главный научный сотрудник Института экспериментальной медицины; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.