

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ФЕРГАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Министерство здравоохранения
Преседатель научно-технического
совета: _____ Ш.К. Атаджанов
«__» _____ 2026 г**

Зокиров Музаффар Мухтарали угли

**ВИЧ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ.
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.
(Монография)**

Фергана – 2026

Зокиров Музаффар Мухтарали угли
Вич энцефалопатия. Оптимизация диагностики и лечения
Монография. Фергана. 119 стр.

Монография «ВИЧ-энцефалопатия» посвящена комплексному изучению одного из наиболее значимых неврологических осложнений ВИЧ-инфекции, характеризующегося многообразием клинических проявлений, прогрессирующим течением и существенным влиянием на качество жизни пациентов. В работе систематизированы современные представления о патогенетических механизмах поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции, раскрыты особенности клинической картины, когнитивных, эмоциональных и неврологических нарушений, а также представлены данные о нейровизуализационных изменениях головного мозга. Особое внимание уделено взаимосвязи степени иммунодефицита, длительности заболевания, уровня CD4-лимфоцитов и выраженности когнитивного дефицита. В монографии рассматриваются возможности применения нейропсихологических шкал, магнитно-резонансной томографии и нейротрофических факторов в ранней диагностике и оценке тяжести ВИЧ-энцефалопатии. Освещены современные подходы к лечению, включая антиретровирусную, нейропротективную и симптоматическую терапию, а также вопросы мониторинга эффективности лечения. Издание предназначено для неврологов, инфекционистов, психиатров, врачей общей практики, научных сотрудников, магистрантов, докторантов и всех специалистов, занимающихся проблемами ВИЧ-инфекции и её неврологических осложнений.

Рецензенты

- | | |
|------------------------|---|
| Мурадимова А.Р. | Заведующая кафедрой «Неврологии и психиатрии» Ферганского медицинского института общественного здоровья, PhD., доцент |
| Бустонов О.Я. | Заведующий кафедрой Неврологии Андижанского государственного медицинского института, PhD, доцент |

СОДЕРЖАНИЕ

Оглавление	
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСЛОЖНЕНИИ ВИЧ ИНФЕКЦИИ КАК ВИЧ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ, ЕГО КЛИНИКО- ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
§1.1. ВИЧ-инфекция, его осложнения.	10
§1.2. НейроСПИД.....	17
§1.3. ВИЧ энцефалопатия и его патогенетические аспекты.....	20
§1.4. Классификация ВИЧ энцефалопатии.....	24
§1.5. Клиническая картина ВИЧ энцефалопатии.....	25
§1.6. Диагностика ВИЧ энцефалопатии.....	28
§1.7. Лечение ВИЧ энцефалопатии.....	33
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИКО- НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВИЧ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ	39
§2.1. Характеристика материалов исследования	39
§2.2. Методы исследования.....	43
§2.2.1. Лабораторные методы исследования.....	43
§2.2.2. Инструментальные методы исследования.....	53
§2.3. Методы лечения	55
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ОБСЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ.....	61
§3.1. Результаты клинико-неврологического обследования больных (невростатус, особенности пациентов)	61

§3.2. Результаты лабораторных анализов.....	63
§3.3. Результаты нейровизуализационного исследования головного мозга.....	68
§ 3.4. Результаты когнитивных и психоэмоциональных тестов	72
§ 3.5 Результаты исследования качества жизни пациентов.....	76
ГЛАВА IV. КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ВИЧ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ.....	79
§4.1. Динамика неврологического статуса и лабораторных анализов на фоне терапии.....	79
§4.2. Когнитивные и нейропсихологические параметры на фоне терапии у больных с ВИЧ энцефалопатией.	82
§ 4.3. Изучение роли нейротрофических факторов на фоне терапии и их корреляция с когнитивной функцией у больных с ВИЧ энцефалопатией.	89
§4.4 Оценка качества жизни на фоне терапии у больных с ВИЧ энцефалопатией	95
ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	108

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1. ВИЧ - Вирус иммунодефицита человека
2. ВИЧ Э - ВИЧ ассоциированная энцефалопатия
3. ГП – гопантенат кальция
4. ИФА - Иммуноферментный анализ
5. ЛА - Лейкоареоз
6. ЛТ - Личностная тревожность
7. МРТ - Магнитно-резонансная томография
8. ПЦР - Полимеразная цепная реакция
9. СТ - ситуативная тревожность
10. ХА – Холин альфосцера
11. ЦНС - Центральная нервная система
12. ЦПВ – Цитомегаловирус
13. ANI - asymptomatic neurocognitive impairment (бессимптомные нейрокогнитивные нарушения)
14. BDNF - Brain-Derived Neurotrophic Factor (Нейротрофический фактор, полученный из мозга)
15. CD4 - Т Лимфоцит кластер дифференциации 4 (показатель иммунного статуса)
16. CNTF - Ciliary Neurotrophic Factor (Цилиарный нейротрофический фактор)
17. FAB - Frontal Assessment Battery (Батарея лобных тестов)
18. HAD - HIV associated dementia (ВИЧ ассоциированная деменция)
19. HAND – HIV associated neurocognitive disorders (ВИЧ ассоциированные нейрокогнитивные заболевания)
20. MoCA - Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала когнитивной нарушений)
21. MND - motor neuron disease (болезнь двигательных нейронов)
22. NGF - Nerve Growth Factor (Фактор роста нервов)

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия проблема инфекционных заболеваний, ассоциированных с поражением центральной нервной системы, приобретает особую актуальность в связи с их высокой распространённостью, тяжестью клинических проявлений и значительным вкладом в структуру инвалидизации и смертности населения. Одним из наиболее сложных и многоаспектных заболеваний данной группы является ВИЧ-энцефалопатия, представляющая собой специфическое поражение головного мозга, обусловленное воздействием вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) на центральную нервную систему (ЦНС). Несмотря на значительные достижения современной медицины, внедрение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и расширение возможностей нейровизуализации, ВИЧ-ассоциированные поражения нервной системы продолжают оставаться серьёзной медико-социальной проблемой.

ВИЧ-инфекция характеризуется системным поражением организма с преимущественным вовлечением иммунной системы, однако уже на ранних стадиях заболевания вирус способен проникать в центральную нервную систему, формируя так называемый нейроинвазивный и нейротропный характер инфекции. ВИЧ-энцефалопатия является одним из наиболее тяжёлых проявлений ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств и отражает сложные патогенетические механизмы взаимодействия вируса, иммунной системы и нейрональной ткани.

Актуальность изучения ВИЧ-энцефалопатии определяется рядом факторов. Прежде всего, это высокая распространённость ВИЧ-инфекции в мире, особенно в странах с ограниченными ресурсами здравоохранения. По данным международных эпидемиологических исследований, миллионы людей живут с ВИЧ, и значительная доля из них сталкивается с различными неврологическими осложнениями. В условиях увеличения продолжительности жизни пациентов благодаря антиретровирусной терапии возрастает частота хронических форм поражения нервной системы, включая ВИЧ-энцефалопатию.

Кроме того, ВИЧ-энцефалопатия характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений. Она может протекать как в форме лёгких когнитивных нарушений, так и в виде тяжёлой деменции с выраженными двигательными, поведенческими и эмоциональными расстройствами. Это существенно осложняет раннюю диагностику заболевания и требует разработки более точных и чувствительных диагностических критериев.

Современные представления о патогенезе ВИЧ-энцефалопатии основываются на комплексном подходе, включающем вирусологические, иммунологические и нейробиологические аспекты. Вирус иммунодефицита

человека не поражает нейроны непосредственно, однако его воздействие опосредуется через инфицированные микроглиальные клетки, макрофаги и астроциты. Важную роль играют процессы нейровоспаления, активация цитокинового каскада, оксидативный стресс и нарушение нейротрансмиттерного баланса. Все эти механизмы приводят к повреждению нейронов, нарушению синаптической передачи и развитию когнитивных нарушений.

Особое значение имеет вопрос о раннем проникновении ВИЧ в центральную нервную систему. Уже в первые недели после инфицирования вирус может обнаруживаться в цереброспинальной жидкости, что свидетельствует о его способности преодолевать гематоэнцефалический барьер. В дальнейшем формируется так называемый "резервуар" вируса в ЦНС, который может сохраняться даже при эффективной антиретровирусной терапии. Это обстоятельство усложняет полное элиминирование вируса и способствует хроническому течению заболевания.

Клиническая картина ВИЧ-энцефалопатии включает широкий спектр симптомов, среди которых ведущими являются когнитивные нарушения (снижение памяти, внимания, исполнительных функций), моторные расстройства (замедленность движений, нарушение координации), а также эмоционально-поведенческие изменения (апатия, депрессия, раздражительность). В тяжёлых случаях развивается деменция, значительно ухудшающая качество жизни пациентов и приводящая к социальной дезадаптации.

Диагностика ВИЧ-энцефалопатии представляет собой сложную задачу, требующую использования комплексного подхода. Важную роль играют нейропсихологическое тестирование, нейровизуализация (магнитно-резонансная томография, функциональная МРТ), лабораторные методы исследования (определение вирусной нагрузки в крови и цереброспинальной жидкости), а также оценка иммунного статуса пациента. Однако даже при использовании современных методов диагностики остаются трудности в дифференциальной диагностике с другими заболеваниями центральной нервной системы, включая оппортунистические инфекции и токсические поражения.

Лечение ВИЧ-энцефалопатии основано на применении антиретровирусной терапии, направленной на подавление репликации вируса и восстановление иммунной функции. В последние годы особое внимание уделяется препаратам, способным эффективно проникать через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, используются симптоматические средства, направленные на коррекцию когнитивных и эмоциональных

нарушений. Однако несмотря на достижения в терапии, полное восстановление функций центральной нервной системы удаётся не всегда, что обусловлено необратимыми структурными изменениями в мозге.

Особую значимость приобретает проблема качества жизни пациентов с ВИЧ-энцефалопатией. Неврологические и когнитивные нарушения существенно ограничивают социальную активность, трудоспособность и способность к самообслуживанию. Это требует разработки комплексных реабилитационных программ, включающих медицинские, психологические и социальные мероприятия.

В последние годы активно развиваются исследования, направленные на изучение нейровизуализационных особенностей ВИЧ-энцефалопатии. Современные методы, такие как диффузионно-тензорная томография, функциональная МРТ и позитронно-эмиссионная томография, позволяют выявлять ранние изменения в структуре и функции головного мозга, что открывает новые перспективы для ранней диагностики и мониторинга эффективности лечения.

Не менее важным является изучение когнитивных и эмоциональных нарушений при ВИЧ-энцефалопатии. Исследования показывают, что даже при отсутствии выраженной деменции у пациентов могут наблюдаться субклинические когнитивные нарушения, оказывающие значительное влияние на повседневную деятельность. Это подчёркивает необходимость внедрения скрининговых методов оценки когнитивных функций в клиническую практику.

Современная наука также уделяет большое внимание изучению роли генетических факторов и индивидуальной предрасположенности к развитию ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств. Предполагается, что вариации в генах, связанных с иммунным ответом и нейропротекцией, могут влиять на тяжесть поражения центральной нервной системы.

В контексте глобализации и увеличения миграционных процессов проблема ВИЧ-энцефалопатии приобретает международное значение. Различия в доступности медицинской помощи, уровне диагностики и лечения, а также социально-экономические факторы оказывают значительное влияние на распространённость и исходы заболевания.

Таким образом, ВИЧ-энцефалопатия представляет собой сложное мультидисциплинарное заболевание, требующее интеграции знаний в области неврологии, инфекционных болезней, иммунологии, нейропсихологии и нейровизуализации. Несмотря на значительный прогресс в изучении данной патологии, остаётся множество нерешённых вопросов, касающихся механизмов

её развития, оптимальных методов диагностики и эффективных подходов к лечению.

Целью настоящей монографии является систематизация современных представлений о клинико-неврологических и нейровизуализационных особенностях ВИЧ-энцефалопатии, а также анализ существующих подходов к её диагностике и лечению. Особое внимание уделяется вопросам раннего выявления заболевания, оценке когнитивных и эмоциональных нарушений, а также разработке комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий.

В рамках данной работы рассматриваются основные аспекты патогенеза ВИЧ-энцефалопатии, включая роль вирусной инфекции, иммунных механизмов и нейровоспалительных процессов. Анализируются современные методы нейровизуализации и их значение в диагностике заболевания. Представлены данные о клинических проявлениях ВИЧ-энцефалопатии на различных стадиях заболевания, а также рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики.

Отдельное внимание уделено вопросам терапии, включая особенности применения антиретровирусных препаратов, их проникновение в центральную нервную систему и влияние на течение заболевания. Рассматриваются перспективные направления лечения, включая нейропротективные стратегии и методы когнитивной реабилитации.

Таким образом, представленная монография направлена на углубление научных знаний о ВИЧ-энцефалопатии и может служить основой для дальнейших исследований в данной области. Она предназначена для врачей-неврологов, инфекционистов, психиатров, научных работников, а также всех специалистов, занимающихся проблемами ВИЧ-инфекции и её неврологических осложнений.

В заключение следует отметить, что борьба с ВИЧ-энцефалопатией требует не только совершенствования медицинских технологий, но и комплексного подхода, включающего профилактику ВИЧ-инфекции, раннюю диагностику, своевременное лечение и социальную поддержку пациентов. Только при условии интеграции усилий различных специалистов возможно достижение значимых результатов в снижении бремени данного заболевания и улучшении качества жизни пациентов.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСЛОЖНЕНИИ ВИЧ ИНФЕКЦИИ КАК ВИЧ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ, ЕГО КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

§1.1. ВИЧ-инфекция, его осложнения.

Вирус иммунодефицита человека характеризуется нарастающим подавлением иммунной системы и развитием синдрома приобретенного иммунодефицита человека, характеризующегося неизбежным прогрессированием со смертельным исходом для человека. ВИЧ и СПИД – два разных понятия, так как наличие ВИЧ-инфицирования не означает наличие СПИД. Долгое время вирус может персистировать по организму, не проявляя никаких клинических признаков наличия инфекции [99, с-1765-1774].

Первые смертельные проявления осложнений, связанных с ВИЧ-инфекцией, проявившиеся в виде пневмонии *Pneumocystis* и саркомы Капоши, отмечены в 1981 г. В Лос-Анджелесе и Нью-Йорке [88, с-65]. С 1983 г. ВИЧ начинает выявляться у женщин, заразившихся половым путем от партнеров. В России первые случаи ВИЧ-инфицирования выявлены в начале 1980-х гг. Вирус иммунодефицита стал серьезной проблемой здравоохранения во всем мире, будучи одним из самых сложных и тяжелых инфекционных заболеваний [22, с-416].

ВИЧ делят на несколько типов: ВИЧ-1 распространенный повсеместно, и ВИЧ-2, чаще всего регистрируемый в Западной Африке. Анализ нуклеотидных последовательностей генома ВИЧ-1 позволил выявить подтипы ВИЧ-1: А, В, С, D, E, F, G, H, J и K. Все эти подтипы можно разделить на три группы: М (main – главная), в эту группу относится большая часть подтипов, О (outlier – обособленная) и N, к которой относятся подтипы, не включенные ни в О, ни в М. Подтипам свойственна географическая зональность распределения штаммов. К примеру, подтип В характерен для жителей Северной Америки, подтип А чаще выявляется в Западной Африке, подтип С – Южной Африке [5, с-76-85].

Преобладающее количество случаев ВИЧ-2 регистрируется в Западной Африке, не встречается у жителей Европы и Америки. ВИЧ-2 встречается только в сочетании с ВИЧ-1. Оболочка ВИЧ-2 содержит гликопротеиды gp140, 105, 36; а также структурные белки p16, 25, 55. ВИЧ-2 отличается от ВИЧ-1 также составом генетического материала (ген *vif* у 1-го вида, ген *vpr* у 2-го вида). ВИЧ-2 характеризуется более медленным размножением в пораженном организме. Репликация вирусных частиц при ВИЧ-2 происходит в 6 раз медленнее, чем при ВИЧ-1. Выработка антител к ВИЧ-2 характеризуется также более медленным процессом. Вирулентность ВИЧ-2 значительно ниже ВИЧ-1,

в связи с чем инфицированных этим видом вируса значительно меньше. Многочисленные исследования не выявили случаев передачи ВИЧ-2 при гомосексуальных контактах и у наркоманов, в связи с чем основным путем передачи вируса является гетеросексуальные контакты. Не выявлено также случаев передачи вируса вертикальным путем от матери к ребенку и через грудное молоко.

ВИЧ не сохраняется во внешней среде. При температуре 56° С вирус разрушается в течение 30 минут. При повышении температуры до 100° С инаktivация вируса происходит за 3 минуты. Воздействие дезинфектантов (3% перекись водорода, 70% этиловый спирт, ацетон, эфир) приводит к гибели вируса [33, с-388-400]. Жидкая среда с температурой 23-27° С позволяет сохранять жизнеспособность вируса до 15 дней. При замораживании вирус сохраняется годами, в том числе в составе ВИЧ-инфицированной крови.

ВИЧ является представителем семейства ретровирусов, представляющих собой сложные РНК-геномные вирусы, способные создавать ДНК-копии генома, при внедрении которой в геном клеток хозяина вызывается интегральный воспалительный процесс. Обладает способностями образовывать сферические вирусные частицы размерами около 100 нм [120, с-836-842]. Вирион вируса оболочечный с гликопротеиновыми включениями на поверхности. Внутреннее ядро вириона представлено сферическим нуклеокапсидом. Семейство ретровирусов делится на подсемейства онкорна-, ленти- и спумавирусов. ВИЧ относится к подсемейству лентивирусов (медленные вирусы), характеризующихся медленным длительным течением.

Помимо основных генов, есть так называемые регуляторные гены (*tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *nef* и др.), роль которых заключается в моделировании репликации вируса [5, с-76-85]. В состав вирусной оболочки входят оболочечные белки (*gp41* и *gp120*), главным образом принимающих участие в репликации вируса и интеграции его в иммунную систему [5, с-76-85; 72, с-2087-2096].

Антигены оболочки вируса обладают способностью к выраженной изменчивости. Через некоторое время после инфицирования в организме зараженного человека выявляются несколько различных вариантов вируса, что подтверждает генетическую изменчивость вируса.

ВИЧ-1 является антропонозом. Случаи естественного заражения животных этим вирусом не зарегистрированы, а попытки их искусственного заражения приводят к быстрому излечению. Источником инфекции является только инфицированный человек на всех стадиях заболевания. Причем, потенциальная опасность заразиться выше от тех инфицированных, которые находятся в стадии начальных клинических проявлений заболевания и в более

поздние сроки, когда вирус иммунодефицита уже перешел в СПИД и концентрация вирусных частиц в организме достигает предельных значений.

Вирус обнаруживается во всех биологических жидкостях инфицированного человека, в спинномозговой жидкости и биоптатах многих тканей. Тем не менее, преобладающее количество вирусных частиц сосредоточено в крови и сперме, через которые и происходит преимущественное заражение. Присутствие вируса в остальных секретах в 10-100 раз меньше, чем в крови и сперме, а в поте, слезной жидкости и кале его присутствие вызывает сомнения и остается спорным вопросом [65 с-1].

Передача ВИЧ осуществляется через естественные и искусственные пути. Естественными путями передачи вируса являются контактный и вертикальный пути, когда передача вируса осуществляется через половые контакты, контакты с биологическими жидкостями ВИЧ-инфицированного и при беременности от матери ребенку. Искусственные механизмы передачи вируса представлены искусственным путем передачи вируса через медицинские и немедицинские вмешательства (инъекции, наркотики, татуаж, маникюр, операции и прочее).

Половой путь передачи вируса реализуется чаще всего. Передача вируса от мужчины женщине в 20 раз выше, чем от женщины к мужчине. Чаще всего передается при половых отношениях нетрадиционного характера и частой смене половых партнеров. Воспалительные заболевания половых органов повышают риск заражения ВИЧ. В первые 3 месяца после инфицирования опасность заразить партнера в 2000 раз выше, чем после появления в крови ВИЧ-инфицированного антител.

Вирус характеризуется высокой изменчивостью, что свойственно для всех ретровирусов. Высокая изменчивость вируса связана с отсутствием в генетическом аппарате механизмов коррекции возникающих ошибок. Эволюция вируса в организме человека, по мнению большинства ученых, происходит от менее вирулентной формы к более вирулентной. Мутации, связанные с выработкой обратной транскриптазы, отмечаются значительно чаще. Также часто регистрируются точечные мутации, связанные с заменой одного нуклеотида на другой, выпадением нуклеотида, а также включением новых. Это приводит к изменениям в структуре закодированных таким геномом белков. Постоянно изменяющийся генетический аппарат вируса вполне оправдывает причины, по которым вирус часто не поддается контролю антителами.

Полный жизненный цикл вируса заканчивается за двое суток. В течение 24 часов реплицируется до 1 млрд новых вирусных частиц. Именно по этой причине за продолжительное время пребывания в организме хозяина вирус формирует огромное количество мутированных вариантов ВИЧ. За 5 минут в активной

стадии ВИЧ может вырабатываться до 5 тыс. вирионов. За время своей жизни каждая ВИЧ-инфицированная клетка может синтезировать 250 новых вирусных частиц. Многочисленные исследования подтверждают, что при встрече двух вариантов ВИЧ в одной клетке они могут рекомбинировать друг с другом, что служит дополнительной причиной изменчивости генетического материала вируса.

Жизненный цикл вируса во многом определяется активацией клетки. В неделящихся клетках обратная транскрипция тоже останавливается, образовавшиеся молекулы провирусной ДНК не способны самостоятельно встраиваться в геном клеток. Активация клетки приводит к встраиванию провирусной ДНК в клетки хозяина. Длительная персистенция вируса в организме приводит к активации всех клеток иммунной системы человека: Т- и В-лимфоциты, моноцитарные клетки, макрофаги. Постепенно это приводит к истощению иммунной системы, которая становится не способной бороться не только вирусные, но и другие антигены. Помимо этого, активация иммунных клеток приводит к выработке ими цитокинов, которые также участвуют в воспалительном процессе.

Выявление обоих видов вируса ВИЧ-1 и ВИЧ-2 у одного пациента встречается крайне редко. Обнаружение в крови пациента обоих вирусных типов часто может быть следствием перекрестной реакции и свидетельствовать о недостоверности результата. Если действительно происходит инфицирование обоими видами вирусов, то болезнь быстро прогрессирует и протекает более злокачественно. Последняя стадия (СПИД) быстро прогрессирует даже на фоне проводимой адекватной антиретровирусной терапии. При таком сочетании обоих разновидностей вируса уже на первой стадии болезни пациент может оказаться больным реанимационного отделения, которому необходима поддержка жизненно-важных функций организма в рамках интенсивной терапии

Заболевание проходит четыре стадии развития, начиная от стадии инкубации, до терминальной стадии, характеризующейся необратимыми осложнениями и смертельным исходом [24, с-7-10]. До терминальной стадии заболевание проходит стадии первичных и вторичных проявлений, характеризующихся умеренным развитием инфекционного процесса [24, с-7-10; 118, с-1].

Для заражения клеток ВИЧ необходимо наличие на их поверхности CD4 рецепторов, к которым обладает тропностью оболочечный гликопротеин gp120 вируса. Заражение неинфицированных клеток и тканей происходит при контакте их друг с другом. Белки способствуют связи с корцепторами CCR5 или CXCR4 клеток-мишеней хозяина [50, с-25-32].

Таким образом, в существовании вируса выделяют несколько стадий:

- 1-адсорбция;
- 2-пенетрация в клетку хозяина;
- 3-высвобождение вирусной РНК;
- 4-транскрипция вирусной РНК в ДНК;
- 5-встраивание провирусной ДНК в геном клетки хозяина;
- 6-синтез и гликолизирование вирусных белков;
- 7-формирование новых вирионов и их высвобождение для инфицирования новых клеток.

Адсорбция есть процесс распознавания CD4 специфического рецептора. Эти рецепторы в большом количестве располагаются на Th. Эти клетки характеризуются большей чувствительностью к вирусу. Моноциты и макрофаги также имеют рецепторами CD4. Взаимодействие макрофагов и моноцитов с вирусом происходит по другому принципу. Принцип их поражения заключается в том, что пораженные макрофаги и моноциты сохраняют способность к жизнедеятельности в течение длительного времени и обладают устойчивостью к цитопатическому действию вируса [25, с-42-48]. Благодаря такому свойству они становятся резервуарами для вируса по всему организму, включая и ЦНС. В естественных условиях макрофаги в центральной нервной системе встречаются редко, так как за фагоцитоз в нервной ткани отвечают клетки микроглии, которые также обладают всеми необходимыми параметрами для адгезии вируса.

Следующий этап жизненного цикла вируса – проникновение внутрь клетки- осуществляется тремя путями: эндоцитозом, слиянием клетки с вирусом и через цитоплазматические мостики. Макрофаги оснащены специальными рецепторами, которые расположены в ямочках, построенных из белка клатрина. Вирус обладает способностью связываться с этим белком и это дает ему возможность инвагинировать внутрь клетки.

Попадание вируса в клетку посредством цитоплазматических мостиков имеет также свои особенности. Инфицированный и здоровый лимфоциты при встрече друг с другом выпускают псевдоподии – своеобразные мостики. Через эти мостики формируется канал, который служит путем транспорта сердцевины вируса в интактный лимфоцит. Именно этот путь транспорта вируса, когда вирус не выходит в межклеточное пространство, а переходит напрямую из клетки в клетку, является основной причиной неэффективности противовирусных препаратов, назначаемых при ВИЧ-инфекции.

После попадания внутрь клетки вируса, примерно через 5 часов синтезируется 2-ная линейная цепь ДНК. Обратная транскриптаза способствует

расщеплению хромосомы клетки на две части. Скрученная ДНК встраивается в хромосому клетки и в таком состоянии может находиться более 10 часов. Как считают многие авторы, в макрофагах линейная цепь ДНК не скручивается и происходит размножение вируса без интеграции в генетический аппарат клетки [7, с-83-85; 24, с-7-10; 29, с-4-7;].

Размножение в лимфоцитах происходит путем интеграции вируса в генетический материал клетки. Вирусные гены становятся частью генома клетки, и при этом РНК-содержащая форма вируса становится ДНК-содержащей. Пораженные вирусом лимфоциты годами могут находиться в состоянии покоя. При делении они передают провирус дочерним клеткам. Нахождение вируса в состоянии провируса не говорит о том, что в организме человека отсутствуют вирионы. Даже в состоянии покоя некоторая часть вируса находится в состоянии активного деления [66, с-280-288,].

Согласно наиболее популярной классификации В. И. Покровского, в клинической картине ВИЧ-инфекции выделяют несколько стадий. Первая стадия является инкубационной, для которой не характерны клинические проявления заболевания. Это стадия проходит время от первичного заражения ВИЧ до первых клинических проявлений острой фазы заболевания или выработки антител. Составляет этот промежуток времени от 3 недель до 3 месяцев. Отмечаются редкие случаи длительности этой стадии до года [1, с-84-91; 23, с-1]. Клинически ВИЧ никак не проявляется, а антитела в крови еще не выработались. Поводом заподозрить инфицирование может стать неблагополучная эпидемиологическая ситуация. Подтвердить подозрения удастся путем определения в сыворотке крови пациента нуклеиновых кислот и антигенов ВИЧ.

Вторая стадия – первичных проявлений. Может протекать в нескольких вариантах. Бессимптомное течение характеризуется отсутствием каких-либо клинических проявлений инфицирования, лабораторная диагностика выявляет в крови антитела [1, с-84-91; 100, с-65-82].

Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний – характеризуется клиническими проявлениями в виде лихорадки, лимфоаденопатией, гепатоспеномегалии и других проявлений. Вирусная РНК в крови в этой стадии резко увеличенная, а также резко повышено число CD-8-лимфоцитов с соответствующим снижением CD-4-лимфоцитов.

Острая ВИЧ-инфекция с вторичными проявлениями – характеризуется присоединением вторичных заболеваний на фоне иммунодефицита человека. Этиологический фактор их может быть любой (грибы, бактерии и другие). Чаще всего это быстро поддающиеся терапии не тяжелые формы заболевания. Также

могут развиваться тяжелые инфекции в виде кандидозного эзофагита, пневмоцистной пневмонии. Клинические проявления данной стадии могут длиться от одной до нескольких месяцев, реже лет.

Третья стадия – «стадия субклинических проявлений», характеризуется увеличением лимфатических узлов более 1 см. в течение нескольких месяцев. Данная стадия длится в среднем 5-7 лет. Характерно также прогрессирующее снижение CD4-лимфоцитов.

Четвертая стадия – «стадия вторичных проявлений» - характеризуется полной клинической картиной заболевания, больные теряют до 10% массы тела, ВИЧ энцефалопатия развиваются глубокие поражения внутренних органов, присоединяются вторичные инфекции кожи и слизистых, верхних дыхательных путей. Далее потеря массы 10%, прогрессирующее поражение внутренних органов. Присоединение дополнительных вторичных инфекций. Развитие герпес-инфекций, СПИД деменции, саркомы, поражения нервной системы. Далее – кахексия – развернутая картина СПИДа. Тяжелые жизнеугрожающие осложнения и вторичные заболевания различной этиологии, определяемые ВОЗ как СПИД-индикаторные.

Пятая стадия – терминальная – характерны необратимые изменения на фоне СПИД-индикаторных заболеваний. Антитретовирусная терапия эффективности не приносит. Оппортунистические инфекции и вторичные заболевания протекают тяжелее и с поражением одного или нескольких внутренних органов и систем: ЦНС, легкие, сердце и другие и носят прогрессирующий характер, вплоть до летального исхода. Патологический процесс становится необратимым.

Органы дыхания чаще всего поражаются *Pneumocystis carinii* (85%), также встречаются другие грибковые заболевания (аспиргеллы, кокцидии и др.), интерстициальная пневмония, ЦМВ, герпетические инфекции, саркома Капоши, легионеллы, микобактерии, стафилококки, пневмококк, гемофильная палочка, токсоплазма и другие возбудители. Наиболее частой жалобой больных при поражениях органов дыхания становится кашель, боли в грудной клетке, повышение температуры тела, кровохарканье, нехватка кислорода.

Причинами поражения органов желудочно-кишечного тракта являются ЦМВ, герпес-вирус, грибковые инфекции, патогенные бактериальные инфекции (шигеллы, микобактерии, сальмонеллы, клостридии). Также поражения органов пищеварения могут быть вызваны простейшими (лямблии, криптоспоридии, амебы). Больных беспокоят дисфагия, эзофагит, боли в животе, диарея, рвота, асцит, гепатит. Причиной развития абдоминальной клиники могут стать также лимфомы органов ЖКТ.

Поражение глаз при СПИД является частым осложнением. Наиболее частой причиной развития его является ЦМВ, пневмоцистные хориоретиниты, герпес-вирусы, токсоплазма, микобактерии. Больных беспокоят чувство жжения, отек слизистой, слезотечение, гнойные выделения с глаз, а также явления общей интоксикации организма.

Для всех стадий ВИЧ-инфекции характерны различной степени проявления гематологических осложнений, которые проявляются в виде анемии, тромбоцитопении, нейтропении. Обусловлены данные осложнения не только прямым воздействием самого вируса, но и влиянием сопутствующих оппортунистических инфекций, злокачественных новообразований, а также токсических влиянием многих лекарственных препаратов.

Неврологические осложнения также проявляются в результате прямого воздействия вируса, так и в результате влияния оппортунистических инфекций. Вследствие воздействия вируса происходит воспаление нервной ткани, демиелинизация нервных волокон с последующей дегенерацией.

§1.2. НейроСПИД

Вирус беспрепятственно проникает через гематоэнцефалический барьер, попадая тем самым в ткани центральной и периферической нервной системы [114, с-1965-1966]. Поражения ЦНС, занимающие второе место по частоте поражения при ВИЧ после иммунной системы, выявляются на любой стадии заболевания: у 20% ВИЧ-инфицированных проявляются поражения нервной системы на стадии отсутствия клинических проявлений заболевания. В стадии развернутой клинической картины заболевания поражения ЦНС встречаются у 40-50% больных. На поздних стадиях СПИДа у более 90% больных имеются различной степени поражения центральной и периферической нервной системы [74, с-1; 100, с-65-82].

Изучению особенностей воздействия ВИЧ на ЦНС посвящено множество исследований. Вирус обладает нейротропностью, для него характерно раннее поражение нервной системы. Тем не менее, остаются еще недостаточно изученными особенности проникновения вируса в центральную нервную систему.

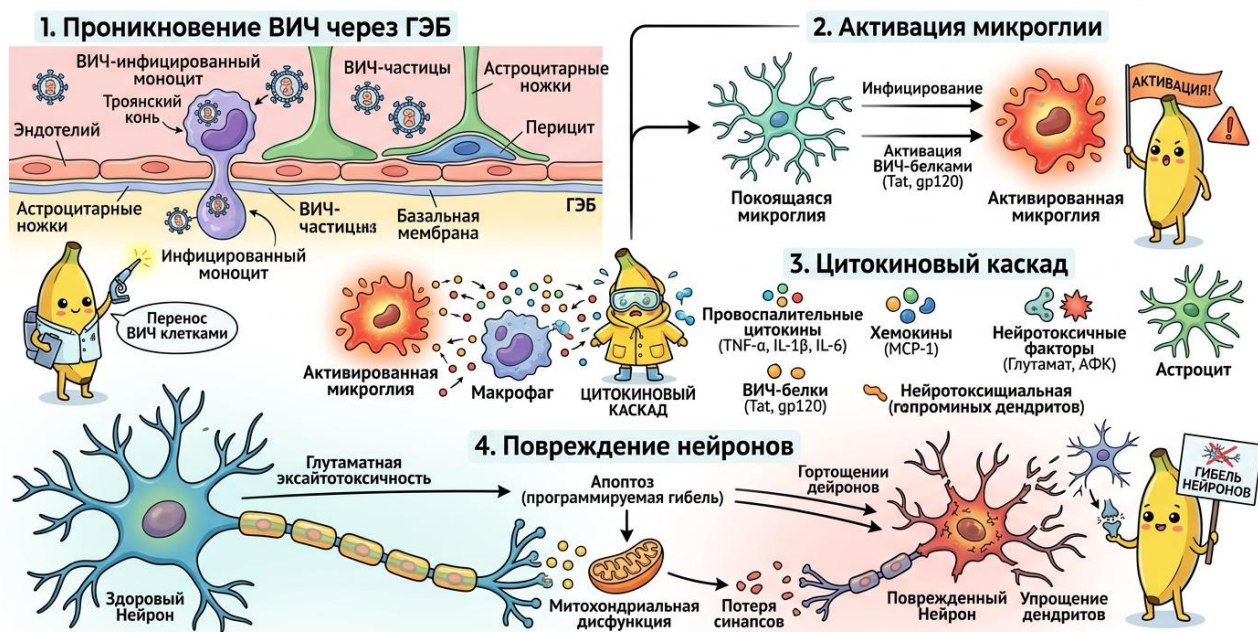
На сегодняшний день рассматривается четыре возможных пути проникновения вируса в мозг на ранних стадиях инфицирования человека:

1. проникновение ВИЧ через сосудистые сплетения, расположенные в основании головного мозга, переносчиком вируса при этом является кровь;
2. проникновение в нервную систему через зараженные макрофаги через гематоэнцефалитический барьер;
3. транспорт через черепно-мозговые пути и нервы;

4. рецепторный и арецепторный транспорт через гематоэнцефалитический барьер.

Функциями гематоэнцефалического барьера являются защита мозга от проникновения повреждающих факторов, а также токсических веществ, которые могут нанести ЦНС какой-либо вред. ГЭБ состоит из эндотелия сосудов головного мозга, базальной мембраны, имеющей в своем составе клеточный и фибриллярный компоненты, периваскулярную глию и астроциты. Роль астроцитов заключается в том, что они своими отростками создают вокруг эндотелиальной стенки мощный каркас, закрывающий их площадь на 95%.

«ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОСПИДА»



Клетки эндотелиальной стенки соединяются между собой плотными связями, в отличие от соединений в других тканях. Такое соединение клеток становится дополнительным препятствием для проникновения многих веществ и клеток через барьер. Не обладают способностью транспорта через ГЭБ и лимфоциты, так как этому препятствует не только механическая преграда в виде каркаса из астроцитов, но и функциональный авидитет лимфоцитов в отношении эндотелиальной стенки сосудов.

Более уязвимым местом гематоэнцефалического барьера является сплетение сосудов в области желудочков мозга. Здесь имеется богатая васкуляризация, в связи с тем, что эти отделы мозга отвечают за выработку спинномозговой жидкости.

Особенности проникновения вируса в ЦНС остается еще недостаточно изученным вопросом. Предполагается несколько возможных путей его транспорта в нервную ткань.

1. Как отмечалось выше, ВИЧ обладает тропностью к CD4 рецепторам, которыми богата эндотелиальная сосудистая стенка. Повреждение этих рецепторов снижает защитные функции сосудистой стенки, они становятся уязвимыми к действию патологических агентов и проникновению чужеродных веществ. Благодаря этому вирус проникает из крови в периваскулярное пространство нервной ткани.

2. Важными участниками в процессе проникновения ВИЧ в нервную ткань являются вирусные белки gp120. Этот белок способствует выработке молекул адгезии в эндотелии и хемокинов в глиальных клетках и астроцитах. За счет этого лейкоциты транспортируются в нервную ткань. Вирусные белки gp120 также вызывают выработку хемоаттрактантного протеина моноцитов MCP-1, который является важнейшим предиктором повреждения сосудистой стенки.

3. Следующая теория проникновения ВИЧ в нервную ткань основана на мнении о повреждающем действии вируса на отростки астроцитов, которые оплетая сосудистую стенку, создают для них защитный каркас. Повреждение их вызывает ослабление защиты сосудов нервной ткани и облегчение проникновения вируса через ГЭБ.

4. В результате воздействия повреждающих факторов клетками сосудистого эндотелия, а также клетками, инфицированными вирусом, вырабатываются провоспалительные цитокины и адгезионные молекулы, под действием которых облегчается проникновение ВИЧ в ЦНС.

5. Транспорт ВИЧ в нервную ткань возможен с инфицированными макрофагами и лимфоцитами. Данный механизм получил название «тройного коня». ГЭБ становится проницаем для макрофагов за счет повышения ими активности адгезивных молекул. Проникновение таким образом ВИЧ в ЦНС возможно уже на ранних стадиях инфицирования.

6. Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера за счет токсического действия различных факторов (наркотические вещества, воспаления), а также токсическое действие на нервную ткань при сопутствующих заболеваниях: злокачественные заболевания, инфекции и другие.

7. Повышенная вирусная нагрузка ВИЧ, которая приводит к выраженной иммуносупрессии.

8. Длительное стрессовое воздействие.

Проникнув в центральную нервную систему, вирус начинает транспорт по нескольким путям: вирус перемещается не только с моноцитами и макрофагами, инфицированными вирусом, но и по межклеточным промежуткам. Также вирус активно перемещается по периваскулярным путям по ходу мелких кровеносных

сосудов центральной нервной системы. Как и в других тканях, в ЦНС вирус поражает клетки, на которых имеются CD4 рецепторы, а также корецепторы CCR5 и CXCR4. Такими клетками в нервной ткани являются микроглия и макрофаги. Особенности поражения вирусом астроцитов и других клеток нервной ткани на сегодняшний день активно изучаются и остается недостаточно изученным вопросом. Не подтверждено мнение о том, что вирус может контактировать напрямую с нейронами, вызывая их инфицирование.

После заражения глиальных клеток вирус может длительно находиться в состоянии покоя, не вызывая никаких клинических признаков присутствия ВИЧ в нервной ткани. Вопрос о том, какие именно факторы провоцируют латентную фазу ВИЧ и на какой стадии ВИЧ-инфекции вирус переходит из латентной фазы в активную и начинается его репликация в нервной ткани, остается также недостаточно изученным.

Наиболее чувствительны к воздействию вируса иммунодефицита человека белое вещество, глиальные клетки и астроциты. Под действием вируса происходит воспаление нервной ткани, демиелинизация нервных волокон с последующей их дегенерацией. ВИЧ характеризуется высокой нейротропностью, инфильтрация нервной системы осуществляется посредством заряженных моноцитов и CD4+ лимфоцитов [15, с-96].

§1.3. ВИЧ энцефалопатия и его патогенетические аспекты

Возможности лечения ВИЧ-инфицированных пациентов применением антиретровирусных препаратов позволило сократить смертность от СПИДа в несколько раз. В связи с этим перед здравоохранением выдвигаются новые задачи по улучшению качества жизни ВИЧ-инфицированных людей. Важной задачей, требующей особого внимания, является коррекция нарушений центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных больных. Применение противовирусной терапии позволило увеличить продолжительность жизни больных ВИЧ-инфекцией, однако, на сегодняшний день таких препаратов, которые бы могли полностью искоренить вирус из организма. В связи с этим приходится бороться с патологическим влиянием вируса на ткани организма, в том числе нервную ткань, на протяжении всей жизни ВИЧ-инфицированного больного.

Эта задача является не только медицинской, но и социальной проблемой, так как для ВИЧ характерно поражение именно молодого и трудоспособного возраста, а поражения нервной системы часто обнаруживаются уже на ранних стадиях заболевания. Нарушение когнитивных процессов создает определенные сложности в учебе, работе, выполнении повседневных дел и личной жизни пациентов с ВИЧ. Около 1/3 ВИЧ-инфицированных находятся в возрастном

диапазоне 15-25 лет. В среднем это приблизительно 3000 новых случаев инфицирования в сутки.

ЦНС имеет два уникальных барьера, защищающих его от воздействия химических и биологических патологических факторов. Клетки гематоэнцефалического барьера «сшиты» между собой плотными связями, через которые не могут проходить многие клетки. Со стороны мозга барьер покрыт тонкой базальной мембраной. На мембране со стороны нервной ткани расположены перициты. Они располагаются вдоль капилляров и имеют длинную отростчатую структуру. Отростки оплетают капилляры и формируют плотные связи с эндотелиоцитами.

«СВЯЗЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ И КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ ПРИ НЕЙРОСПИДЕ»



Есть данные, свидетельствующие о том, что перициты могут перемещаться, принимая на себя функции макрофагов. Считается, что эти клетки могут реплицироваться и дифференцироваться в остеобласты, адипоциты, хондроциты, гладкомышечные клетки и другие. Не исключается версия, что эти клетки могут обладать способностью к дифференцировке в клетки нервной ткани, что на сегодняшний день активно изучается. В проведенных недавно исследованиях получены данные, свидетельствующие о том, что снижение количества перицитов в ЦНС приводит к нарушениям проницаемости ГЭБ, и связанным с этими нарушениями, патологии нейрокогнитивных процессов. Функциями косвенной защиты обладают и отростки астроцитов, которые плотно оплетают сосудистую стенку в нервной ткани, создавая футляр для капилляров мозга.

Гематоликворный барьер построен из кубического эпителия хоройдного синуса. Здесь также характерно тесное переплетение клеток с формированием

плотных контактов, что препятствует транспорту многих патогенных веществ в головной и спинной мозг. Однако этот барьер значительно слабее ГЭБ, так как основной функцией этого барьера является поддержание необходимого количества спинномозговой жидкости.

Наибольшей популярностью пользуется теория проникновения вируса через ГЭБ с инфицированными клетками. Лимфоциты и моноциты заражаются вирусом непосредственно до поступления в ЦНС. После заражения они проникают через ГЭБ, где моноциты трансформируются в периваскулярные макрофаги, которые обладают способностью передавать вирус другим клеткам нервной ткани.

Проникновение вируса в ЦНС может происходить и через межклеточные щели эндотелиальной стенки. Данный механизм вполне возможен при более поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда под действием токсинов и других патогенных агентов эндотелиальная стенка разрушается, межклеточные контакты ослабевают и становятся легко доступны для проникновения инфицирующих частиц. Вирус через такие ослабленные контакты может легко диффундировать. Последующее разрушение нервной ткани происходит в результате прямого влияния вируса на клетки мозга. Присоединение вторичных заболеваний еще больше ухудшает состояние ГЭБ, вызывая местные воспалительные процессы.

При отсутствии адекватной антиретровирусной терапии энцефалопатия развивается у 2/3 ВИЧ-инфицированных пациентов. Признаки энцефалопатии выявляются в 25% случаев еще на стадии отсутствия клинических проявлений СПИДа, а в 3-5% случаев являются первыми проявлениями прогрессирования заболевания [33, с-40-42; 64, с-617-622].

ВИЧ-энцефалопатия – особый клинический синдром подкорково-лобной деменции, который развивается под непосредственным воздействием вируса на ткани нервной системы и характеризуется двигательными, когнитивными и поведенческими нарушениями [56, с-1677-1679]. Вопрос о том, на какой стадии ВИЧ-инфицирования начинают развиваться неврологические нарушения, все еще остается открытым.

Повреждение нервной ткани происходит в результате прямого (при участии вирусных белков) и непрямого (воспаление) механизмов [66, с-280-288]. Каждая модель повреждения подразумевает на начальном этапе заражение вирусными частицами макрофагов и микроглии. Прямой механизм повреждения подразумевает гибель нейронов под прямым воздействием вирусных белков [31, с-629-638]. Вторая модель объясняет повреждение нейронов посредством воспалительного процесса ткани головного мозга в ответ на интеграцию ВИЧ.

Оба эти механизма могут присутствовать одновременно на любой стадии ВИЧ-инфицирования [68, с-24-32]. В самих нейронах вирус не определяется, однако, различные иммунопатологические механизмы, запускаемые присутствием ВИЧ в нервной ткани, происходят функциональные и структурные изменения нейронов [55, с-633-645; 20, с-5-9].

Инфицированные вирусом клетки головного мозга вырабатывают вирусные частицы и медиаторы воспаления. Благодаря их цитотоксическим свойствам происходит разрушение плотно расположенных эндотелиоцитов, что приводит к снижению общего количества нейронов и деструкции миелиновой оболочки клеток [121, с-1-9]. Вирусная репликация влияет также на функционирование олигодендроцитов и астроцитов. Губительно влияет на нейроны нейротоксическое действие вирусного белка gp120, влияние которого также обусловлено влиянием на нейротрансмиттерные процессы, что в конечном результате приводит к неизбежной гибели нейронов [81, с-79].

Повреждение астроцитов происходит за счет действия низкомолекулярных пептидов, вырабатываемых инфицированными микроглиальными клетками [51, с-109-130]. Это приводит к избытку глутамата, оказывающего возбуждающее действие на нервные клетки. В результате его переизбытка запускается ряд биохимических процессов, в результате которых происходит деструкция мембраны нейронов и гибель клеток [60, с-154-159, 67, с-469-476].

Помимо описанных выше, повреждающее действие на ЦНС оказывают и другие процессы, опосредованные острым и последующим хроническим воспалительным процессом. На клетки активно воздействуют воспалительные цитокины, хемокины и другие вещества, нарушающие электролитный баланс, целостность и биохимические процессы нейронов. Клетки нервной ткани обладают высокой чувствительностью к любым изменениям среды и быстро подвергаются разрушению [63, с-591; 102, с-292-298].

Вирусные частицы размножаются в ЦНС с формированием определенных квазивидов, при этом активность их весьма обособлена от лимфо- и кровообращения [75, с-505-507]. В связи с этим имеет определенные сложности подбор адекватной АРВТ, так как многие препараты через ГЭБ не проникают. Важно также отметить, что активность и обмен веществ CD4 – клеток сравнительно менее выражен в головном мозге, поэтому вирионы, накапливающиеся в ЦНС, обладают некоторой автономностью в отношении вирусной нагрузки всех остальных систем организма. Вирусная нагрузка при ВИЧ-энцефалопатии в ткани головного мозга высокая, однако, она не

коррелирует с тяжестью течения заболевания и является показателем активности вируса [82, с-971-975; 103, с-305-307].

§1.4. Классификация ВИЧ энцефалопатии

Все ВИЧ-связанные поражения центральной нервной системы на сегодняшний день имеют общее название «ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства (HIV-associated neurocognitive disorders – HAND)» (ВАНР), представляющие собой серьезную проблему не только в начале заболевания на этапе вирусологической и иммунологической ремиссии, но и в период активного течения инфекционного процесса и разгар заболевания [108, с-69-79]. Чаще всего применяется классификация, предложенная в 2007 г., и состоящая из трех категорий:

– бессимптомные HAND (ANI), мало отражающиеся на течение повседневной жизни и при выполнении обыденных функций. Проявляются они только при усиленной нагрузке или выполнении особенных профессиональных задач повышенной сложности [62, с-360-370];

– легкие HAND (MND) – отмечается ограничение при выполнении повседневных функций, а также затруднение социальн-общественных отношений;

– тяжелые HAND – деменция, в результате которой ВИЧ-инфицированный становится инвалидом, нуждающимся в постороннем уходе, отмечаются выраженные нарушения когнитивных, двигательных, эмоциональных, вегетативных функций различной степени выраженности [71, с-2087-2096].

Для определения степени тяжести функциональных нарушений при ВИЧ-энцефалопатии применяют также классификацию Мемориального центра Слоуна и Кеттеринга. Выделяют следующие стадии ВИЧ-энцефалопатии [85, с-65-70; 102, с-292-298]:

Стадия 0 – является клинической нормой, двигательные и психические функции не нарушены.

Стадия 0,5 – субклиническая, сомнительная энцефалопатия. Ограничений в работоспособности и выполнении обычных функций не отмечается. Походка не нарушена, но может отмечаться замедление. Также может выявляться замедленное движение глазных яблок.

Стадия 1 – легкая энцефалопатия. Повседневная деятельность и привычная работоспособность не нарушены. Имеются определенные сложности при выполнении более сложных задач, непривычных действий. На данной стадии диагностируются явные признаки функциональных нарушений, интеллектуальной недостаточности, а также могут отмечаться нарушения

двигательной активности [91, с-1126-1137]. Ходьба на данной стадии нарушена, но не нуждается в посторонней помощи.

Стадия 2 – умеренная энцефалопатия. На данной стадии сохраняется способность самостоятельно выполнять повседневные функции по самообслуживанию. Выполнение более сложных упражнений вызывает затруднения. Больной чаще всего ходит с опорой на трость [43, с- 27-34; 101, с- 7-13].

Стадия 3 – тяжелая энцефалопатия. Характеризуется тяжелыми нарушениями интеллекта больного, когда он не способен анализировать элементарные вещи, не запоминает недавние события, не может поддерживать разговор в обществе, отличается характерной заторможенностью. Двигательная активность также ограничена, может выявляться скованность рук. Ходить больной на данной стадии самостоятельно не может, без посторонней помощи не обойтись [49, с-976-987].

Стадия 4 – терминальная стадия. Состояние, близкое к мутизму [69, с-325-335]. Речевые функции отсутствуют либо выражены на минимальном уровне, интеллектуальные и социальные навыки утрачены, парапарез и параплегия с утратой способности удержания кала и мочи [49, с-976-987; 69, с-325-335].

Как показали исследования Samanta Simioni et al., HAND встречается у 67% ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне адекватной противовирусной терапии, бессимптомные поражения отмечаются у 50% больных, легкие формы нарушений – 17%, деменции у 2% больных [38, с-391-400; 86, с-92-96; 110, с- 1243-1250].

§1.5. Клиническая картина ВИЧ энцефалопатии

Значимость неврологических нарушений при ВИЧ-инфекции с появлением ВААРТ возросла, жизнь инфицированных продлевается, а вирусная нагрузка уменьшается. Подавляющее большинство ВИЧ-инфицированных не имеют проявлений нейрокогнитивных расстройств в повседневной жизни, выявляемых при нейропсихологическом тестировании.

Нейрокогнитивные нарушения могут быть не связаны с наличием вируса в организме. Поражение нервной системы характерно для многих других заболеваний, таких как дислипидемия, сахарный диабет, ожирение и другие. ВИЧ-инфицирование также не исключает присутствие у инфицированного других сопутствующих заболеваний, влияние на нервную систему которых может быть взаимодополняющим.

Согласно многим исследованиям, на ранних стадиях ВИЧ-инфекции изменения затрагивают подкорковые структуры [38, с-391-400; 76, с-542-546]. Только для поздних стадий ВИЧ-инфицирования характерно поражение

корковых структур. Подкорковые поражения чаще всего активных жалоб не вызывают. Только на поздних стадиях развития заболевания пациенты начинают предъявлять жалобы нейрокогнитивного характера.

ВИЧ-энцефалопатия характеризуется постепенным нарастанием симптоматики (редко отмечается резкое начало в течение нескольких дней), а также прогрессирующим течением на фоне системных проявлений СПИДа [93, с-2245-2252]. В центре клинической картины ВИЧ-энцефалопатии стоят когнитивные нарушения: различные проявления расстройства памяти, внимания, интеллектуальная недостаточность, расстройства поведения и эмоциональные перепады [105, с-1915-1921].



Для ВИЧ-энцефалопатии характерны различные проявления двигательных нарушений: паркинсонизм, тремор, миоклонический гиперкинез, пирамидные, мозжечковые симптомы [115, с-706-713]. У некоторых больных может присутствовать спастический парапарез ног с сенситивной атаксией, появляющееся в результате глубоких повреждений чувствительности [21, с-12-18; 116, с-174-182]. Постепенно по мере прогрессирования заболевания больные начинают отмечать нарушение ориентации в пространстве. Терминальная стадия характеризуется проявлением акинетического мутизма. Двигательные нарушения для ВИЧ-энцефалопатии не совсем характерны и встречаются гораздо реже. Чаще всего проявления двигательных расстройств могут быть связаны с кортикальной деменцией, например, болезнь Альцгеймера.

ВИЧ-энцефалопатия имеет постепенное начало и нарастающую с течением времени симптоматику [54, с-83-89; 119, с-822-827]. Первыми жалобами пациентов могут стать невнимательность, забывчивость, перепады настроения,

выраженная сонливость. Нарушение памяти и внимания отмечается на старте заболевания только при выполнении более сложных, не привычных для больного задач. Поэтому такие проявления чаще всего могут оставаться незамеченными. Такие симптомы являются неспецифическими и могут быть проявлением многих других заболеваний и состояний, в связи с чем на начальной стадии даже сами пациенты порой не придают им должного значения [112, с-190-196]. Однако постепенно симптоматика нарастает и проявляется выраженным дискомфортом для пациента, перерастая в деменцию.

В результате проведенного проспективного наблюдения за пациентами с ВИЧ-инфекцией с проведением регулярного психологического тестирования, было выявлено, что первыми симптомами, которые больные отмечают при развивающейся ВИЧ-энцефалопатии были забывчивость, несобранность, быстрые перепады настроения, потерю интереса к любимому занятию и близким людям, задержка психомоторных реакций [84, с-137-141; 94, с-485-492]. Когнитивные нарушения на фоне ВИЧ-энцефалопатии характеризуются нарушениями не только памяти и внимания, но и замедленностью психических процессов, происходящих на фоне нарушений эмоционально-мотивационной сферы, которые выражаются в виде апатии, депрессии. На более поздних этапах прогрессирования заболевания начинает отмечаться нарушение интеллекта в сочетании с выраженной психомоторной заторможенностью [96, с-1004].

Широкое распространение ВААРТ позволило значительно сократить количество пациентов с тяжелыми формами деменции. Тем не менее, как бы активно не развивалась наука, все же различной степени проявления вирус-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств остаются у более чем 50% ВИЧ-инфицированных пациентов [39, с-73-88]. Лечение ВИЧ-энцефалопатии и возможности коррекции проявляющихся нарушений назначением ВААРТ все еще активно изучается.

CHARTER были проведены крупные исследования с участием более полутора тысяч пациентов, среди которых у 1/3 пациентов имелись проявления HAND [40, с-1883-1884; 102, с-292-298]. Ученые пришли к выводу, что больные с ANI имеют высокий риск прогрессирования заболевания с быстро нарастающим появлением симптомов HAND [87 с-416-423]. На основе исследований был предложен механизм формирования поражений головного мозга, когда легкие когнитивные нарушения, не имеющие клинических проявлений, могут быть показателем активных процессов в центральной нервной системе, влекущих за собой формирование стойких необратимых изменений нервной ткани с яркой клинической симптоматикой [122, с-614-629].

Любой ВИЧ-инфицированный больной имеет риск развития ВИЧ-энцефалопатии. Поэтому важно проводить регулярные обследования ВИЧ-инфицированных пациентов с целью выявления расстройств на ранних стадиях. Стандартов ведения пациентов и определения степени неврологического дефицита и степени нейрокогнитивных расстройств на сегодняшний день не существует. В повседневной практике углубленное обследование пациентов начинается только при появлении определенных жалоб, характерных для ВИЧ-энцефалопатии. Это связано с большим количеством ВИЧ-инфицированных и невозможностью профилактического обследования всех пациентов на доклиническом уровне. Стоит также обратить внимание на то, что эффективных методов диагностики нейрокогнитивных расстройств в настоящее время составлено только для продвинутых стадий ВИЧ-энцефалопатии. На более ранних стадиях, а также на доклинической стадии заболевания спектр методов обследования узок.

§1.6. Диагностика ВИЧ энцефалопатии

Как уже упоминалось выше, ВИЧ способен проникать через ГЭБ в ЦНС. Около 2/3 пациентов с ВИЧ-инфекцией имеют различной степени выраженности проявления ВИЧ-энцефалопатии. Введение терапии антиретровирусными препаратами не привело к исчезновению сопутствующих инфекций, но это способствовало их значительному снижению.

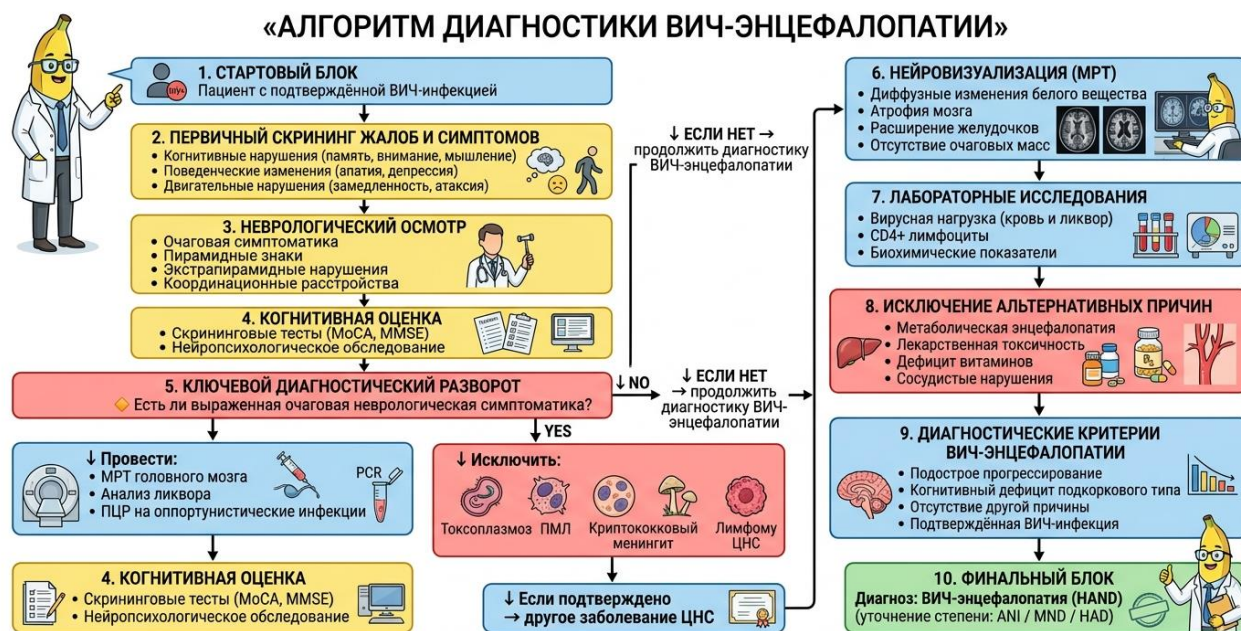
Первые признаки ВИЧ-энцефалопатии могут быть легко спутаны с тревогой, страхом больного за свое здоровье, а также с принятием такого серьезного состояния, как ВИЧ-инфицирование [2, с-50-56; 17, с-362-368]. У больного отмечается беспокойство, усталость, боязнь, тревожность. Даже врач при наличии таких жалоб может не заподозрить начальные признаки ВИЧ-энцефалопатии, так как им не придается должного значения даже самим пациентом [3, с-528; 117, с-1097]. Все имеющиеся в настоящее время методы диагностики направлены на выявление ВИЧ-энцефалопатии более поздних стадий и диагностируют уже сформировавшуюся деменцию различной степени тяжести [98, с-1893-1901].

Диагностика ВИЧ-энцефалопатии проводится на основе характерных клинических проявлений и результатов лабораторно-инструментальных исследований. Диагноз чаще всего ставится методом исключения, так как определенного исследования, достаточного для постановки данного диагноза, нет [58, с-1819-1825].

Клиническая картина ВИЧ-индуцированной энцефалопатии имеет в сочетании с когнитивными и психическими расстройствами двигательные нарушения, хоть они и могут быть выражены в меньшей степени. Для оценки

степени выраженности когнитивных нарушений при ВИЧ-энцефалопатии используется шкала ВИЧ-деменции [85, с-65-70].

Наиболее информативными методами диагностики ВИЧ-энцефалопатии остаются на сегодняшний день лучевые методы томографии, которые дают возможность исключить другие сопутствующие объёмные и воспалительные заболевания. Лабораторные и инструментальные исследования имеют значения в качестве средства исключения остальных причин развития нейропсихологических проявлений.



Алгоритм отражает поэтапный диагностический подход к выявлению ВИЧ-энцефалопатии, включающий клиническую оценку, нейропсихологическое тестирование, нейровизуализацию и обязательное исключение вторичных поражений центральной нервной системы.

Чаще всего причиной развития нейрокогнитивных нарушений при ВИЧ-инфекции является прямое повреждающее действие вируса на ЦНС. Стоит отметить, что патогенез ВИЧ-индуцированных состояний еще не изучен в полной мере, в связи с чем многие механизмы его патогенеза остаются малоизвестными.

МРТ в качестве инструментального метода диагностики более информативно, чем КТ. При МРТ исследовании чаще всего выявляются очаги диффузных изменений повышенной плотности в белом веществе головного мозга, которые являются показателем лейкоэнцефалопатии [53, с-28-35; 86, с-82-86].

Помимо этого, часто может выявляться атрофия вещества мозга с наличием расширений желудочков мозга и борозд мозга. Однако, наличие этих симптомов не является специфичным для ВИЧ-энцефалопатии [90]. Стоит также отметить, что даже при наличии яркой клинической симптоматики, порой МРТ не показывает никаких структурных изменений центральной нервной системы, что подтверждает неспецифичность этих симптомов [111, с-357-365]. Очаги,

локализованные в белом веществе головного мозга, не имеют тенденции к переходу на корковые U-волокна, то есть кора не вовлекается в данный процесс, что отличает его от мультифокальной энцефалопатии [61, с-281-290].

Так, было выявлено, что толщина коры у умерших со СПИДом была вдвое меньше, чем в группе сравнения. Также отмечалось снижение нейронов и микроглиальных клеток в два раза. При электронной микроскопии удается изучить клетки нервной ткани более детально. В результате выявлено, что астроциты при СПИД меняют форму, приобретая дистрофический характер повреждений. Преимущественное расположение измененных астроцитов выявляется возле стенок сосудов, что свидетельствует о прижизненном поражении ГЭБ.

Светооптическое исследование ткани мозга больных, умерших со СПИД, удалось выявить зоны демиелинизации, локализованные преимущественно в лобных долях обоих полушарий. Помимо этого, отмечается глиоцитопения, участки белковых скоплений, а также маркеры ВИЧ-инфекции в ткани головного мозга.

Количественные методы МРТ-диагностики (MP-морфометрия, волюметрия) могут быть использованы для оценки эффективности ВААРТ и нейропротективной терапии, имеющих способность проникать через ГЭБ в вещество головного мозга. Волюметрические МРТ-исследования дают возможность оценить толщину коры, объемы белого и серого вещества не только в общем, но и в определенных зонах головного мозга. На сегодняшний день данные методы исследования применяются в качестве дополнительных диагностических методов исследования и позволяют провести дифференциальную диагностику ВИЧ-ассоциированных поражений нервной системы.

Немаловажно отметить, что способствовать атрофии мозга могут также многие коморбидные заболевания (гепатиты, алкоголизм и др.). Вследствие наличия множества сопутствующих заболеваний в старческом возрасте повышается риск развития осложнений, связанных с действием ВИЧ на нервную систему. Помимо этого, отмечается также старческое снижение массы головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов, не связанное с каким-либо заболеванием.

В общем, при помощи волюметрических МРТ-исследований удается выявить ранние органические поражения головного мозга и отследить их динамику. Исследования подтверждают, что нарушения органической природы центральной нервной системы происходит на ранних стадиях ВИЧ-инфицирования и прогрессируют с течением времени. Учитывая тот факт, что

многие волуметрические исследования были проведены на кроссекционно, дополнительные исследования позволяют выявлять факторы риска развития поражений ЦНС на фоне ВИЧ и провести их коррекцию.

Хотя МРТ является классическим, наиболее часто применяемым методом диагностики ВИЧ-ассоциированных поражений нервной ткани, все же она не дает возможности определить ранние признаки поражения нервной системы на снимках. У ВИЧ-инфицированных пациентов без клинических проявлений поражения нервной ткани МРТ-исследование никакие структурные изменения мозга не выявляет. По этой причине проведение МРТ-исследования на доклинической стадии заболевания не информативно. Как известно, когнитивные нарушения больше связаны с метаболическими нарушениями, нежели структурными, поэтому наиболее целесообразно использование функциональных МР-методов диагностики в целях выявления ВИЧ-ассоциированных поражений нервной ткани на ранних стадиях.

Методом визуализации нервной ткани применяется МР-спектроскопия, применяемая для определения особенностей распределения в нервной ткани различных продуктов обменных процессов в центральной нервной системе. Благодаря этому появляется возможность оценить многие патогенетические пути формирования повреждений нервной ткани у ВИЧ-положительных пациентов. Известно, что изменения пропорций метаболитов в веществе нервной ткани начинаются задолго до того, как появятся структурные изменения головного мозга, обнаруживаемые при обычной МРТ или ДВИ. При МР-спектроскопии выявляются уровень активности N-ацетиласпартата, холина, миоинозитола, креатина, а также соотношения глутамил/глутамата, являющего индикатором нейротоксического действия гиперактивности рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторов). В связи с этим протонная МР-спектроскопия является многообещающим методом диагностики ВИЧ-ассоциированных поражений ЦНС.

Помимо методов визуализации структурных поражений нервной ткани, к методам ранней диагностики ВИЧ-ассоциированных поражений нервной ткани относится позитронно-эмиссионная томография. Молекулярные методы нейровизуализации (ОФЭКТ и ПЭТ) незаменимы при выявлении ранних патогенетических механизмов поражения нервной ткани при ВИЧ-положительном статусе пациента, что важно для подбора адекватной терапии данного состояния.

Исследование головного мозга методом ПЭТ с ФДГ позволило выявить еще на ранних стадиях развития ВИЧ-инфекции до появления структурных изменений нервной ткани снижение метаболизма глюкозы в центральной

нервной системе, в сравнении с нервной системой пациентов соответствующей возрастной категории без ВИЧ-инфицирования. Такие результаты были получены при первых исследованиях с использованием данной методики.

Анализ спинномозговой жидкости больных с ВИЧ-энцефалопатией не дает никаких патогномоничных симптомов ВИЧ-энцефалопатии. Выявляется нормальное или умеренно сниженное количество лейкоцитов [73, с-19-25]. Общий белок и альбумин могут быть чуть выше нормы, так как в воспалительный процесс вовлекается гематоэнцефалический барьер. Могут обнаруживаться IgG и олигоклональные иммуноглобулины, которые говорят об аутохтонном образовании иммуноглобулинов в головном мозге [57; 78]. Все вышперечисленные изменения в составе ликвора не являются строго специфичными для ВИЧ-энцефалопатии и могут быть выявлены и на неклинической стадии инфицирования [113, с-605-617].

Результаты многих исследований позволяют говорить о статистически значимой связи между уровнем вирусной нагрузки и степенью развития ВИЧ-энцефалопатии, однако, диагностического значения это не несет [80; 83]. На электроэнцефалограммах могут обнаруживаться умеренные признаки генерализованной задержки проведения электрических сигналов, а также очаги патологических дельта-волн, что для ВИЧ-энцефалопатии не патогномонично [19; 92].

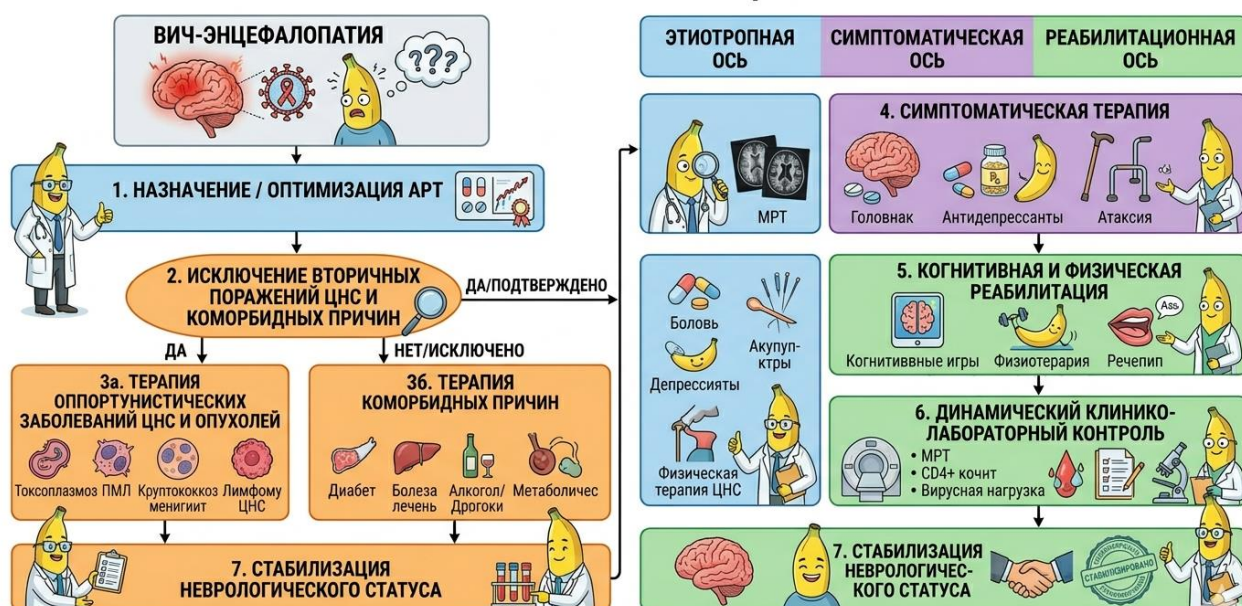
Для диагностики поражений ЦНС, помимо вышеназванных методов, применяются магнитно-резонансная спектроскопия, диффузное тензорное изображение, позитронно-эмиссионная томография и регистрация вызванных потенциалов [16, 42]. Все эти методы направлены на диагностику ранних функциональных и метаболических изменений нервной ткани. Также высокой эффективностью обладают нейропсихологические методы диагностики [36, 41]. На начальных этапах развития ВИЧ-энцефалопатии применение методов нейропсихологического анализа и нейровизуализации позволяет выявить путем сопоставления области поражения центральной нервной системы, в которых имеется органическая или функциональная патология [52].

Зачастую когнитивные расстройства могут стать единственным симптомом органического поражения головного мозга. За счет нейропсихологического обследования выявляются очаги поражения нервной ткани, страдающие при формировании ВИЧ-деменции в первую очередь. На ранних этапах на развитие некоторых процессов можно повлиять и замедлить их прогрессирующее [95, с-21-28].

§1.7. Лечение ВИЧ энцефалопатии

Как известно, главная причина развития когнитивных расстройств при ВИЧ-энцефалопатии является воздействие вируса, поэтому основные лечебные мероприятия должны быть направлены, в первую очередь, на снижение вирусной активности, а затем уже на предотвращение и коррекцию возникших осложнений. ВИЧ-ассоциированные заболевания и смертность на фоне ВИЧ-инфицирования значительно снизились с появлением антиретровирусных препаратов. Это связано с тем, что ВААРТ обладают способностью снижать РНК ВИЧ в организме и тем самым нивелируют его отрицательное влияние на организм, продлевая жизнь инфицированных и улучшая качество их жизни.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ЭНЦЕФАЛОПАТИИ



Алгоритм лечения ВИЧ-энцефалопатии.

Помимо того, что на фоне приема ВААРТ достигается уменьшение выраженности неврологических расстройств, значительно снижается количество тяжелых случаев течения ВИЧ-инфекции, а также снижается тяжесть и количество сопутствующих инфекций, претерпел изменения и профиль нейрокогнитивных нарушений. До появления препаратов с противовирусной активностью в отношении ВИЧ, основными нарушениями со стороны ЦНС были расстройства психомоторной скорости и координации. С появлением препаратов антиретровирусной активности наиболее распространенными нейрокогнитивными нарушениями стали расстройства эпизодической памяти и исполнительных функций. Тем не менее, высокий риск развития неврологических осложнений продолжает сохраняться, что связано с рядом особенностей: недостаточная активность антиретровирусных препаратов в ЦНС, связанная с разной способностью преодолевать ГЭБ, постоянные мутации вируса, развитие оппортунистических инфекций и многие другие.

Изучение факторов развития нейрокогнитивных нарушений и механизмов их развития послужило пересмотру методов лечения ВИЧ-инфекции. Так, раньше считалось, что назначение антиретровирусных препаратов целесообразно только после снижения количества CD4 лимфоцитов до уровня 200 кл/мл в связи с их токсическим действием и риском развития осложнений со стороны внутренних органов и систем. Однако, в результате многочисленных исследований последних лет доказано, что иммунная недостаточность способствует более раннему проявлению нейрокогнитивных расстройств, в связи с чем целесообразно более раннее начало терапии ВИЧ-инфекции с целью нейропротекции. Показано, что нейротропное действие вируса начинает проявлять еще в ранний острый период инфицирования. Причем, наибольшим риском обладают пациенты с более высоким уровнем вирусной нагрузки. Раннее начало терапии ВААРТ способствует улучшению нейрокогнитивных функций и восстановлению структуры поврежденной нервной ткани, особенно у тех больных, которым прежде лечение ВААРТ не проводилось и не восстанавливался уровень иммунных клеток.

Различные взгляды ученых на сроки начала терапии ВИЧ-инфекции антиретровирусными препаратами обусловлены тем, что на результаты исследований оказывают влияние многие факторы, такие, как различие в дизайне исследований, методах диагностики нейрокогнитивных расстройств и многие другие. Кроме того, известно, что многие антиретровирусные препараты не могут проникать через ГЭБ, в связи с чем ЦНС может быть место для депонирования ВИЧ, с чем связано множество осложнений, в том числе и нейрокогнитивных.

Основываясь на этом, S. Letendre и соавторы разработали оценочную шкалу эффективности проникновения препаратов через ГЭБ. Согласно этой шкале, способность проникать в ЦНС оценивается по нескольким параметрам. Так, согласно данной шкале, оцениваются параметры лекарственного препарата проникать через ГЭБ (молекулярная масса), скорость доставки лекарства в ЦНС, вирусная нагрузка в ЦСЖ и развитие осложнений. Наиболее высокую оценку по данной шкале получают препараты с низкой молекулярной массой, благодаря чему они легко проникают через ГЭБ, обеспечивают низкую вирусную нагрузку в СМЖ, за счет чего снижается степень проявления неврологических расстройств. Оценки по данной схеме впоследствии суммируются и выводится одна общая оценка эффективности препарата, который подбирается для каждого пациента индивидуально [39].

В кросс-секционном исследовании с участием 467 пациентов эти же авторы показали, что назначение антиретровирусных препаратов с более

низкими показателями по данной шкале способствовали повышению концентрации вируса в СМЖ в три раза. Так же ученые подтвердили, что назначение препаратов с высокими баллами по данной шкале значительно снижали уровень вирусной нагрузки в спинномозговой жидкости и улучшали выраженность нейрокогнитивных нарушений. С. Shikuma и соавт. Подтвердили эти данные, получив в результате исследований такие же результаты. Однако многие аспекты этих исследований, в том числе не высокая статистическая мощность, небольшое количество исследованных пациентов не позволяет использовать данные этих исследований в качестве клинических рекомендаций поведению подобных пациентов.

В соответствии с результатами исследований по эффективности ВААРТ, в лечении ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств многими не антиретровирусными препаратами были получены также не однозначные результаты. Препараты психиатрического ряда, использованные при лечении ВИЧ-энцефалопатии, показали хорошие результаты в том числе, препараты лития и ингибиторы обратного захвата серотонина, применяемые для лечения ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных состояний, устраняют токсическое влияние на нервную ткань лекарственных средств и уменьшают проявления нейрокогнитивных нарушений.

Проводились исследования по степени влияния на нейрокогнитивные расстройства нейростимулирующих препаратов, однако, результаты исследования особых результатов не принесли. До появления препаратов с антиретровирусной активностью провели несколько исследований с целью изучения психостимулирующих функций метилфенидата. Полученные результаты показали, что препараты данного класса на нейрокогнитивные функции положительного влияния не оказывают. Основные проявления препаратов этого класса были связаны с уменьшением психологической симптоматики (депрессия).

В одном исследовании Хинкин и соавторы выявили уменьшение времени реакции выбора и времени реакции при выполнении двойной задачи у ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушением когнитивных процессов при приеме препарата метилфенидат. Это исследование позволяет судить о наличии некоторого влияния на нейрокогнитивные процессы психостимуляторов, которые включают такие процессы, как скорость реакции, внимание.

Тем не менее, результаты мелких пилотных исследований по изучению эффективности не антиретровирусных препаратов по лечению ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств не подтвердились в более серьезных исследованиях с участием большего количества больных. В связи с

этим влияние этих препаратов на функции ЦНС и ВИЧ-ассоциированную деменцию нуждается в дальнейшем исследовании.

Существенной проблемой при лечении ВИЧ-энцефалопатии может стать недостаточная приверженность пациента к приему препаратов. В связи с этим, при назначении еще одного препарата для коррекции неврологического дефицита, может нарушаться пациентом вся схема проводимого лечения. Стоит отметить, кроме наличия сопутствующих психосоциальных факторов, психиатрических нарушений, наличие нейрокогнитивного дефицита (памяти, исполнительных функций) является главным фактором невосприимчивости пациента к терапии.

По этим причинам необходимо при назначении терапии оценивать общее состояние пациента и способность его к самостоятельному систематическому приему препаратов по схеме. Кроме того, нет специфических маркеров, определяющих степень эффективности конкретного препарата в конкретном случае, который бы позволял судить о действительной эффективности терапии. К примеру, эффективность ВААРТ можно оценить по степени вирусной нагрузки, уровню CD4 лимфоцитов. Такие показатели эффективности терапии ВИЧ-энцефалопатии отсутствуют.

Было проведено исследование с участием 615 больных с ВИ-энцефалопатией для оценки связи вирусной нагрузки с эффективностью терапии [44, 79]. В результате доказано, что препараты, обладающие способностями создавать более высокие концентрации в СМЖ обладают более высокой эффективностью. Однако исследованиями не установлена связь между высокой концентрацией препаратов в СМЖ и уровнем репликации вируса в ней [90]. Проявление неврологической и когнитивной симптоматики значительно уменьшается при применении терапии, подавляющей вирусную активность более активно в СМЖ, нежели в плазме крови.

Проникновение лекарственных препаратов через ГЭБ имеет определенные сложности, среди которых стоит отметить особенности связывания препаратов с белками, липофильность, размер молекул лекарственных препаратов, сродство к активным мембранным транспортным системам ГЭБ [77]. Так, соединения, характеризующиеся высокой степенью связывания с белками, значительно хуже проникают через ГЭБ. Однако, чем выше способность препарата связываться с жирами, тем легче он проникает через ГЭБ. Чем больше размер молекул лекарственного препарата, тем он хуже проникает через ГЭБ [97].

Целесообразно в сочетании с антиретровирусной терапией у больных с ВИЧ-энцефалопатией применять как можно большее количество препаратов, способных проникать через ГЭБ. В качестве препаратов выбора предлагается

применение таких препаратов, как зидовудин, невирапин, индинавир, ламивудин [46].

В исследованиях с участием большого числа пациентов с ВИЧ-энцефалопатией проверялась эффективность препаратов нимодипин, лексипафант, селегин и антиоксидантного препарата СРІ-1189 [45]. Применение этих препаратов проводится в сочетании с антиретровирусной терапией. Действие препаратов происходит на молекулярном уровне за счет подавления патогенеза ВИЧ-энцефалопатии. Тем не менее, данные препараты не показали высокой эффективности на всех пациентах, в связи с чем не могут быть рекомендованы для назначения всем больным с ВИЧ-энцефалопатией [106].

Учитывая тот факт, что поражение нервной системы при ВИЧ-энцефалопатии носит органический характер, лечебные мероприятия направлены в первую очередь на подавление психосоматических расстройств и улучшение качества жизни больных [41; 70]. С такой целью применяется препарат с антипсихотической активностью из группы нейролептиков эглонил [34; 41]. Стимулирование когнитивных функций достигается применением препаратов на основе гинко-билобу (танакан, мемоплант) [109]. При нарушении сна и бессонницах назначаются снотворные препараты (золпидем) [48].

У некоторых больных удается получить умеренный временный эффект при назначении биологических препаратов на основе нейропептидов (цереброкурин) [48, 107]. Также высокую эффективность в лечении пациентов с ВИЧ-энцефалопатией показал препарат глиатилин (холин альфосцерат). Глиатилин представляет собой вещество, имеющее в своем составе 40,5% холина [118]. Холин обладает способностью свободно проходить через и участвовать в качестве донора в процессах биосинтеза нейротрансмиттера ацетилхолина, который является главным нейромедиатором [89].

Помимо того, что является субстратом для синтеза ацетилхолина, глиатилин принимает активное участие в обменных процессах мембран клеток [37]. В первую очередь глиатилин участвует в фосфолипидном и глицеролипидном обмене, улучшая тем самым функциональное состояние мембранных структур, цитоархитектонику нейронов, способствуя росту органелл и общей клеточной массы [28].

При применении глиатилина улучшается психоэмоциональное состояние больных, повышается выносливость, уменьшается раздражительность, а также повышается эффективность умственных, мыслительных процессов. Продолжительность приема препарата может быть продлена до 6 месяцев. После стабилизации состояния хорошую эффективность показало назначение метаболической терапии (вобензим).

Таким образом, основными препаратами лечения ВИЧ-энцефалопатии остаются антиретровирусные препараты. Причем, чем выше активность препаратов по снижению вирусной нагрузки, тем лучший результат данные препараты показывают в лечении ВИЧ-индуцированных осложнений центральной нервной системы. Важно при назначении препаратов учитывать размер молекулярной массы препарата, способность связываться с жирами и белками, что влияет на способность лекарственного препарата проникать через гематоэнцефалический барьер.

Выводы по 1 главе

Таким образом ВИЧ-энцефалопатия остается одной из наиболее серьезных неврологических осложнений, связанных с ВИЧ-инфекцией, что подчеркивает важность своевременной диагностики и оптимизации лечения. В условиях растущего числа ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно в регионах с ограниченными ресурсами, проблема ВИЧ-энцефалопатии приобретает еще большую значимость. Современные исследования подчеркивают многофакторный характер патогенеза ВИЧ-энцефалопатии, включающий вирусные, иммунные и нейродегенеративные механизмы. Нейровизуализация, включая МРТ, является ключевым инструментом для раннего выявления и мониторинга прогрессирования заболевания, что значительно улучшает прогноз и позволяет индивидуализировать терапию. Текущие подходы к лечению ВИЧ-энцефалопатии включают антиретровирусную терапию (АРТ) в сочетании с нейропротекторными средствами. Однако необходимость дальнейших исследований в области персонализированной медицины и разработки новых терапевтических стратегий остается актуальной, учитывая сложности диагностики и вариабельность клинических проявлений заболевания.

Эти выводы подчеркивают важность комплексного подхода к исследованию и лечению ВИЧ-энцефалопатии, опирающегося на современные достижения в клинической неврологии и нейровизуализации.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВИЧ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

§2.1. Характеристика материалов исследования

Исследовательская работа проведена на базе Ферганского филиала Республиканского центра по борьбе со СПИДом с 2021 – 2025 года. В исследовании приняли участие 161 пациент с ВИЧ-энцефалопатией. Возраст исследуемых больных варьировал от 21 до 60 лет. Средний возраст исследуемых пациентов составил $38,4 \pm 3,2$ лет. В контрольную группу вошли 25 ВИЧ-инфицированных пациентов без неврологических осложнений, не имеющие вторичные заболевания, связанные с ВИЧ-инфекцией.

Критериями включения в исследование были:

- возраст от 20 до 60 лет;
- наличие подтвержденной ВИЧ-энцефалопатии;
- отсутствие в анамнезе в течение последних 6 месяцев эпизодов употребления алкоголя и психоактивных веществ (ПАВ);
- отсутствие приема в последние 6 месяцев ноотропных препаратов.

Критерии исключения из исследования:

- возраст моложе 20 и старше 60 лет;
- беременность;
- прием психоактивных препаратов;
- психические и неврологические заболевания, связанные со структурными поражениями головного мозга;
- неврологические заболевания инфекционного и дегенеративного генезов, не связанные с поражением ЦНС;
- онкологические заболевания;

Дизайн исследования включал в себя разделение всех пациентов с ВИЧ-энцефалопатией на две группы: по выраженности иммунодефицита, в первой основной группе умеренное снижение CD4 лимфоцитов, (более 350 клеток/мл), во второй основной группе выраженное снижение CD4 лимфоцитов (менее 350 клеток/мл)

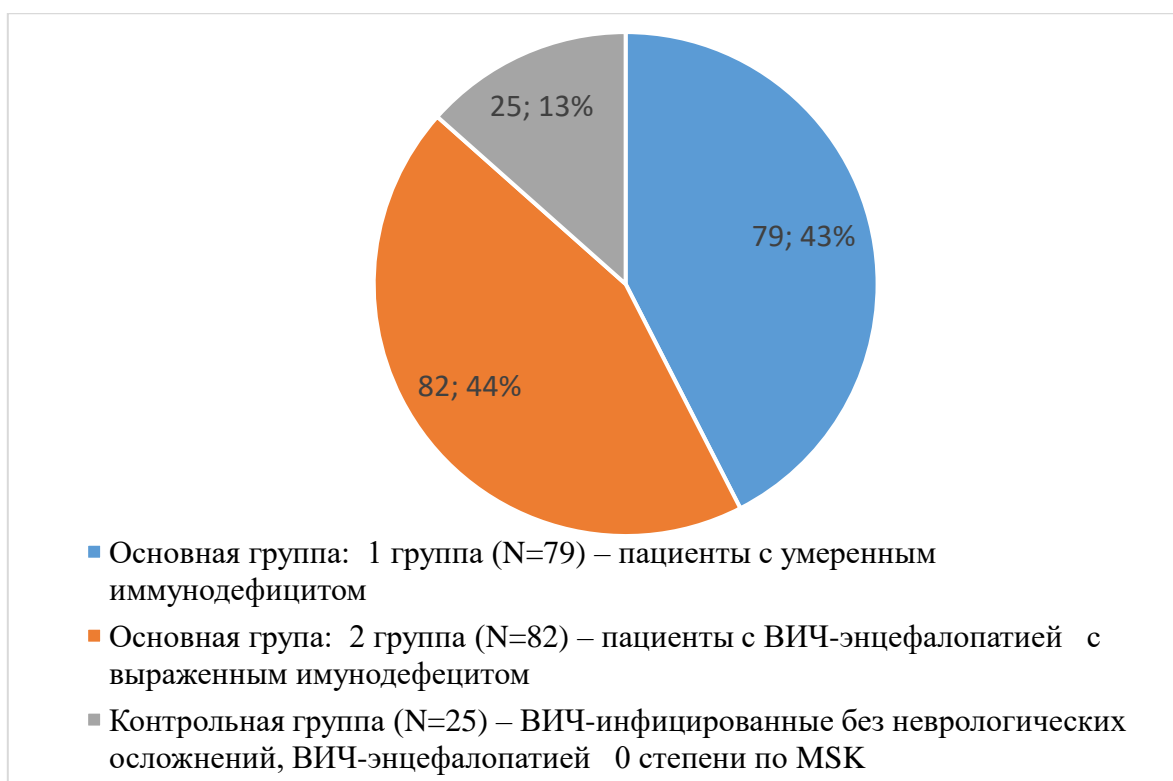


Рисунок 2.1.1. Соотношение пациентов исследуемых групп

Общая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1.

Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, n=186

Характеристика		Значение
Общее количество обследованных (N)		186
Средний возраст (годы)		38,4±3,2 (21-60)
Средняя продолжительность болезни (годы)		7,2±1,8 (3-23)
Пол	Мужской	65
	Женский	121
Путь инфицирования	Половой	117 (63%)
	Инъекционный	45 (24%)
	Неизвестен	24 (13%)
Начало приема АРТВ	В год установления диагноза	162 (87%)
	Через год и более после постановки диагноза	24 (13%)

Все пациенты имели 4 стадию основного заболевания (ВИЧ) и различные сопутствующие заболевания. Для оценки влияния начала приема антиретровирусной терапии на поражение ЦНС были определены 2 группы пациентов (табл. 2.2). 87 (51%) пациентов начали прием антиретровирусных препаратов в тот же момент, как был установлен диагноз. Остальные пациенты начали прием препаратов гораздо позже.

Таблица 2.1.2.

Распределение пациентов по времени начала приема АРВТ, n=186

Начало приема АРВТ после подтверждения диагноза	До 1 года			Через 1 год		
	До 5 лет	5-10 лет	Более 10 лет	До 5 лет	5-10 лет	Более 10 лет
Длительность ВИЧ						
Кол-во пациентов	65	62	35	12	6	4
Всего	162			24		

Как видно из таблицы, пациенты преимущественно начали прием АРВТ в течение года после подтверждения диагноза. Предположительное время инфицирования можно установить только приблизительно, так как в анамнезе болезни многие пациенты не могут дать достоверные данные о времени их заражения.

Основная группа пациентов состояла из двух групп, разделённых по степени иммунодефицита (ВОЗ 2006 год):

Группа 1 – ВИЧ-пациенты с энцефалопатией и с умеренным снижением CD4 лимфоцитов (350 – 500 клеток/мл)

Группа 2 – ВИЧ-пациенты с энцефалопатией и выраженным снижением CD4 лимфоцитов (200-350 клеток/мл).

На рисунке 2.1.2 дана гендерная характеристика ВИЧ-исследуемых.

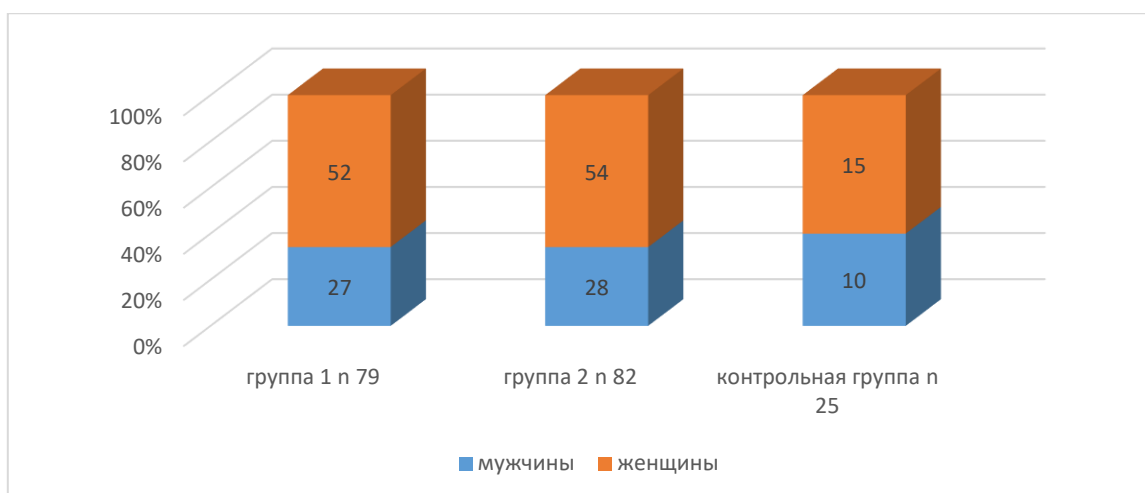
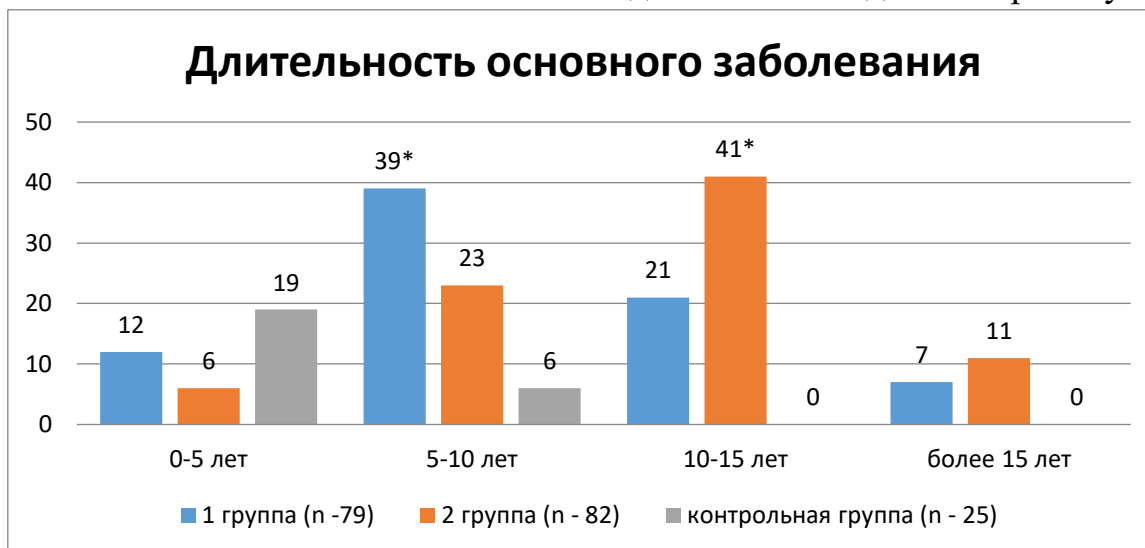


Рисунок 2.1.2. Гендерная характеристика обследуемых, n=186

Как видно из рисунка 2.1.2., в гендерной характеристике во всех 2-х основных группах и контрольной группе преобладают женщины над мужчинами, в частности в первой и второй группе 1,9 раз, в контрольной группе 1,5 раз больше.

Из анамнеза жизни пациентов основной группы установлено, что практически все пациенты с ВИЧ-энцефалопатией являются ВИЧ-инфицированными на протяжении нескольких лет. Для определения длительности заболевания использовалась дата взятия на диспансерный учёт.



Примечание: * - значимость доменов между группами (различия значимы * - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,01$)

Рисунок 2.1.3. Распределение трёх групп по длительности основного заболевания

Как видно из рисунка 2.1.3. наибольшее число пациентов с ВИЧ-энцефалопатией имеют длительный период заражения: от 10 до 15 лет ВИЧ-инфекции – во второй группе, от 5 до 10 лет – в первой группе.

Диагноз ВИЧ-инфекции был установлен только при проявлении клинических симптомов заболевания у 137 (73,6%) пациентов с ВИЧ-энцефалопатией. У остальных 49 (26,4%) пациентов ВИЧ-инфицированность диагностирована в качестве случайной находки при обследовании по поводу других заболеваний.

Анализ возможных путей передачи инфекции показал, что 145 (79%) пациентов заразились половым путем, 33 (18%) пациента отметили парентеральный путь заражения, а 6 (3%) пациентов не смогли уточнить путь заражения. Таким образом, преимущественным путем заражения среди участников исследования оказался половой путь передачи инфекции.

Во внешних антропометрических данных пациентов никаких особенностей выявлено не было. Все участники исследования основной группы имеют средний рост, особо низких и высоких пациентов среди участников исследования с ВИЧ-энцефалопатией не было. Однако ожирение первой степени было установлено у 9 (5%) пациентов с ВИЧ-энцефалопатией, а дефицит массы тела диагностирован у 45 (24%) пациентов. Остальные пациенты имели нормальный вес.

§2.2. Методы исследования

Обследование пациентов проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами. Проводилось одноцентровое рандомизированное проспективное контролируемое исследование больных ВИЧ-инфекцией 4 стадии заболевания с энцефалопатией. Исследование включало в себя сбор анамнеза, клиническое наблюдение, лабораторные, инструментальные, нейропсихологические и иммунологические методы исследования.

Анализ анамнеза включал в себя анамнез жизни и анамнез заболевания пациента. В анамнезе жизни уточнялись такие факторы жизни пациента, как особенности роста и развития, условия проживания, род деятельности, хобби, семейное положение, условия проживания пациента. В анамнезе заболевания уточнялись такие данные, как время инфицирования, особенности течения заболевания, начало приема АРВТ, осложнения заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, эффективность проводимой терапии.

Все пациенты проходили одинаковые методы исследования. 25 ВИЧ-инфицированных пациентов контрольной группы также прошли обследование для исключения поражений головного мозга.

§2.2.1. Лабораторные методы исследования

§2.2.1.1. Рутинные общие анализы в крови и мочи, биохимический анализ крови

Общий анализ крови (ОАК) является одним из наиболее распространенных и важных лабораторных тестов, используемых для оценки общего состояния здоровья и диагностики различных заболеваний. Он включает в себя измерение различных компонентов крови, таких как эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и гемоглобин. Основные методы, используемые для проведения общего анализа крови, включают:

1. Автоматический гематологический анализатор

Современные лаборатории в основном используют автоматические гематологические анализаторы для проведения ОАК. Эти устройства позволяют быстро и точно измерять различные параметры крови. Основные компоненты анализа:

Эритроциты (RBC): Определение количества красных кровяных телец.

Гемоглобин (Hb): Измерение уровня гемоглобина.

Гематокрит (Hct): Процентное соотношение объема эритроцитов к общему объему крови.

Средний объем эритроцитов (MCV): Размер эритроцитов.

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH): Количество гемоглобина в одном эритроците.

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC): Концентрация гемоглобина в эритроците.

Лейкоциты (WBC): Количество белых кровяных телец.

Тромбоциты (PLT): Количество тромбоцитов.

2. Микроскопическое исследование мазка крови

Мазок крови: Тонкий слой крови наносится на предметное стекло, затем окрашивается (чаще всего методом Романовского-Гимзы) и исследуется под микроскопом.

Морфология клеток: Оценка формы, размера и состояния эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов.

Дифференциальный подсчет лейкоцитов: Определение процентного соотношения различных типов лейкоцитов (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов).

3. Специальные тесты

Ретикулоциты: Измерение количества молодых эритроцитов, что помогает оценить функцию костного мозга.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ): Определение скорости оседания эритроцитов на дно пробирки, что может указывать на воспалительные процессы.

Общий анализ мочи (ОАМ) — это один из наиболее часто используемых лабораторных тестов, который помогает в диагностике различных заболеваний почек и мочевыводящих путей, а также для общей оценки состояния здоровья. Он включает в себя физические, химические и микроскопические исследования мочи.

Цвет и прозрачность:

Оценивается визуально. Нормальная моча обычно от светло-желтого до янтарного цвета и прозрачная.

Изменения цвета могут указывать на наличие патологических состояний или употребление определенных продуктов/лекарств.

Химическое исследование

Тест-полоски:

рН: Нормальный диапазон — от 4.5 до 8.0. Отклонения могут указывать на инфекции или метаболические нарушения.

Удельный вес (относительная плотность): Нормальный диапазон — от 1.005 до 1.030. Оценивает концентрационную способность почек.

Белок: В норме белка в моче нет или он присутствует в незначительных количествах (0-0.1 г/л). Протеинурия может указывать на заболевания почек.

Глюкоза: В норме отсутствует. Глюкозурия может указывать на сахарный диабет.

Кетоны: В норме отсутствуют. Наличие кетонов может указывать на диабетический кетоацидоз или голодание.

Билирубин и уробилиноген: В норме отсутствуют или присутствуют в минимальных количествах. Отклонения могут указывать на заболевания печени или гемолитические расстройства.

Кровь: В норме отсутствует. Гематурия может указывать на инфекции, камни в почках или травмы.

Нитриты: В норме отсутствуют. Положительный тест на нитриты может указывать на бактериальную инфекцию мочевых путей.

Лейкоцитарная эстераза: В норме отсутствует. Положительный результат указывает на присутствие лейкоцитов, что может быть признаком инфекции.

Микроскопическое исследование

Центрифугирование:

Образец мочи центрифугируется для получения осадка.

Исследование осадка:

Эритроциты: Нормально — менее 3 в поле зрения (п/з). Присутствие может указывать на гематурию.

Лейкоциты: Нормально — менее 5 в п/з у женщин и менее 3 в п/з у мужчин. Повышение может указывать на инфекции.

Эпителиальные клетки: Небольшое количество считается нормальным. Повышенное количество может указывать на инфекцию или воспаление.

Цилиндры: В норме отсутствуют или в минимальном количестве. Наличие может указывать на заболевания почек.

Кристаллы: Небольшое количество считается нормальным. Типы кристаллов могут указывать на метаболические нарушения.

Бактерии, дрожжи и паразиты: В норме отсутствуют. Их наличие указывает на инфекцию.

Эти методы и этапы исследования общего анализа мочи помогают получить всестороннюю оценку состояния мочевыводящей системы и выявить возможные патологии.

Биохимический анализ крови. Биохимический анализ крови — это важное диагностическое исследование, которое позволяет оценить состояние различных органов и систем организма, выявить метаболические нарушения и помочь в постановке диагноза. Вот методика проведения биохимического анализа крови:

Использование автоматических анализаторов:

Современные лаборатории используют автоматические биохимические анализаторы для проведения исследований. Эти устройства позволяют быстро и точно измерять концентрации различных веществ в сыворотке или плазме.

Основные параметры биохимического анализа крови:

Глюкоза: Определение уровня сахара в крови, важно для диагностики диабета.

Липиды: Общий холестерин, ЛПВП (липопротеины высокой плотности), ЛПНП (липопротеины низкой плотности), триглицериды.

Белки: Общий белок, альбумин, глобулины.

Ферменты: АЛТ (аланинаминотрансфераза), АСТ (аспартатаминотрансфераза), ГГТ (гамма-глутамилтрансфераза), ЛДГ (лактатдегидрогеназа), ЩФ (щелочная фосфатаза).

Электролиты: Натрий, калий, кальций, магний, фосфор.

Пигменты: Билирубин общий, прямой и непрямой.

Азотистые вещества: Мочевина, креатинин.

Все пациенты проходили одинаковые методы лабораторных исследований. 25 ВИЧ-инфицированных пациентов контрольной группы также прошли обследование.

§2.2.1.2. Иммунологическое и иммуноферментное исследование

Подтверждение ВИЧ-инфекции проводилось методом ИФА-исследования крови выявлением специфических антител к ВИЧ и антигена р24. Специфичность реакции определялась методом иммунного блоттинга. Иммуноферментный анализ позволяет определять суммарные антитела к белкам ВИЧ. Специфичность метода составляет 99%, чувствительность 94-99%. До 5% исследований при ВИЧ-инфицировании могут быть отрицательными, что случается на ранних сроках заражения в связи с отсутствием достаточного количества антител, и на терминальной стадии заболевания, когда отмечается полное истощение иммунной системы организма человека.

Все пациенты проходили общеклинические исследования крови и мочи, биохимическое исследование крови для выявления настоящего состояния пациента. Проводилось исследование мочи и слюны на выявление инфицирования ЦМВ; исследование мокроты на выявление микобактерий туберкулеза; исследование крови на вирусные гепатиты В и С. Исключались также такие заболевания, как токсоплазмоз, вирусы простого герпеса серологическими методами диагностики. Исследование на наличие данных заболеваний проводилось с целью исключения возможного влияния этих оппортунистических инфекций на нервную систему.

У всех участников исследования определяли уровень нейротрофических факторов в крови. Для определения CNTF использовали «сэндвич»-метод иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы «Clone Cloude Corp» (США). Определение мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurofactor, BDNF) и фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) проводили при помощи иммуноферментных наборов Quantikine(Human BDNF) и Beta-NGFELISAKit соответственно.

Определение уровня CNTF (цилитарный нейротрофический фактор) с использованием «сэндвич»-метода иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью наборов фирмы «Clone Cloude Corp» проводится следующим образом:

Подготовка к исследованию

1. Материалы и реагенты:
 - Набор ELISA фирмы «Clone Cloude Corp» для определения CNTF.
 - Образцы сыворотки или плазмы крови.
 - Калибраторы и контрольные образцы.
 - Буферные растворы, антитела, субстрат, стоп-реагент.
 - Микропланшеты, покрытые антителами к CNTF.
 - Микропипетки и наконечники.
 - Стандартные лабораторные принадлежности и оборудование.
2. Подготовка образцов:

- Забор крови и центрифугирование для получения сыворотки или плазмы.

- Хранение образцов при соответствующей температуре (обычно - 20°C или -80°C) до момента анализа.

Проведение исследования

1. Подготовка микропланшета:

- Вынуть микропланшет из упаковки и поместить его на рабочую поверхность.

2. Добавление стандартов, образцов и контролей:

- Добавить в лунки микропланшета 100 мкл стандартных образцов, контрольных образцов и исследуемых образцов сыворотки или плазмы.

- Каждое измерение рекомендуется проводить в дубликатах или трипликатах для повышения точности.

3. Инкубация с первичными антителами:

- Инкубировать микропланшет в течение 1-2 часов при комнатной температуре или при 37°C (в зависимости от инструкции к набору) для связывания CNTF с антителами на поверхности лунок.

- После инкубации промыть лунки 3-5 раз с помощью буфера для промывки, чтобы удалить несвязанные образцы и реагенты.

4. Добавление конъюгата (вторичных антител):

- Добавить 100 мкл конъюгата (вторичные антитела, меченные ферментом) в каждую лунку.

- Инкубировать микропланшет в течение 1-2 часов при комнатной температуре или при 37°C.

- После инкубации промыть лунки 3-5 раз с помощью буфера для промывки.

5. Добавление субстрата:

- Добавить 100 мкл субстрата (например, ТМВ) в каждую лунку.

- Инкубировать микропланшет в темноте при комнатной температуре в течение 10-30 минут (в зависимости от инструкции к набору) для развития окрашенной реакции.

6. Остановка реакции:

- Добавить 50-100 мкл стоп-реагента (обычно это серная кислота или другой кислотный раствор) в каждую лунку для прекращения ферментативной реакции.

- Интенсивность окрашивания должна измениться, что свидетельствует о завершении реакции.

Чтение результатов

1. Чтение микропланшета:

- Использовать микропланшетный фотометр (ELISA-ридер) для измерения оптической плотности (OD) в каждой лунке при длине волны 450 нм (с референсной длиной волны 630 нм).

2. Анализ данных:

- Построить калибровочную кривую на основе стандартных образцов, нанося значения OD на ось y и концентрации CNTF на ось x.

- Используя калибровочную кривую, определить концентрацию CNTF в исследуемых образцах, интерполируя значения OD.

Оформление результатов

1. Документация:

- Записать результаты концентрации CNTF для каждого образца, включая калибровочные и контрольные данные.

- Сравнить результаты с референсными значениями для интерпретации клинического значения.

Этот порядок действий позволяет получить точные и надежные результаты по уровню CNTF в биологических образцах, что важно для диагностики и мониторинга различных неврологических и психиатрических состояний.

Определение уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) с использованием иммуноферментных наборов Quantikine (Human BDNF) проводится в несколько этапов. Ниже приведен общий порядок проведения этого анализа.

Подготовка к исследованию

1. Материалы и реагенты:

- Набор Quantikine Human BDNF ELISA (включает все необходимые реагенты).

- Образцы сыворотки или плазмы крови.

- Буферные растворы, антитела, субстрат, стоп-реагент.

- Микропланшеты, покрытые антителами к BDNF.

- Микропипетки и наконечники.

- Стандартные лабораторные принадлежности и оборудование, включая микропланшетный фотометр (ELISA-ридер).

2. Подготовка образцов:

- Забор крови и центрифугирование для получения сыворотки или плазмы.

- Хранение образцов при соответствующей температуре (обычно - 20°C или -80°C) до момента анализа.

Проведение исследования

1. Подготовка микропланшета:
 - Вынуть микропланшет из упаковки и поместить его на рабочую поверхность.
2. Приготовление стандартных образцов:
 - Развести стандартные образцы в соответствии с инструкцией к набору для получения калибровочной кривой.
3. Добавление стандартов, образцов и контролей:
 - Добавить в лунки микропланшета 100 мкл стандартных образцов, контрольных образцов и исследуемых образцов сыворотки или плазмы.
 - Каждое измерение рекомендуется проводить в дубликатах или трипликатах для повышения точности.
4. Инкубация с первичными антителами:
 - Инкубировать микропланшет в течение 2 часов при комнатной температуре или в соответствии с инструкцией к набору для связывания BDNF с антителами на поверхности лунок.
 - После инкубации промыть лунки 4 раза с помощью буфера для промывки, чтобы удалить несвязанные образцы и реагенты.
5. Добавление конъюгата (вторичных антител):
 - Добавить 200 мкл конъюгата (вторичные антитела, меченные ферментом) в каждую лунку.
 - Инкубировать микропланшет в течение 1 часа при комнатной температуре.
 - После инкубации промыть лунки 4 раза с помощью буфера для промывки.
6. Добавление субстрата:
 - Добавить 200 мкл субстрата (например, ТМВ) в каждую лунку.
 - Инкубировать микропланшет в темноте при комнатной температуре в течение 30 минут для развития окрашенной реакции.
7. Остановка реакции:
 - Добавить 50 мкл стоп-реагента (обычно это серная кислота или другой кислотный раствор) в каждую лунку для прекращения ферментативной реакции.
 - Интенсивность окрашивания должна измениться, что свидетельствует о завершении реакции.

Чтение результатов

1. Чтение микропланшета:

- Использовать микропланшетный фотометр (ELISA-ридер) для измерения оптической плотности (OD) в каждой лунке при длине волны 450 нм (с референсной длиной волны 570 нм или 630 нм).

2. Анализ данных:

- Построить калибровочную кривую на основе стандартных образцов, нанося значения OD на ось y и концентрации BDNF на ось x.

- Используя калибровочную кривую, определить концентрацию BDNF в исследуемых образцах, интерполируя значения OD.

Оформление результатов

1. Документация:

- Записать результаты концентрации BDNF для каждого образца, включая калибровочные и контрольные данные.

- Сравнить результаты с референсными значениями для интерпретации клинического значения.

Определение уровня фактора роста нервов (NGF) с использованием иммуноферментных наборов Beta-NGF ELISA Kit проводится следующим образом:

Подготовка к исследованию

1. Материалы и реагенты:

- Набор Beta-NGF ELISA Kit (включает все необходимые реагенты).
- Образцы сыворотки или плазмы крови.
- Буферные растворы, антитела, субстрат, стоп-реагент.
- Микропланшеты, покрытые антителами к NGF.
- Микропипетки и наконечники.
- Стандартные лабораторные принадлежности и оборудование, включая микропланшетный фотометр (ELISA-ридер).

2. Подготовка образцов:

- Забор крови и центрифугирование для получения сыворотки или плазмы.

- Хранение образцов при соответствующей температуре (обычно -20°C или -80°C) до момента анализа.

Проведение исследования

1. Подготовка микропланшета:

- Вынуть микропланшет из упаковки и поместить его на рабочую поверхность.

2. Приготовление стандартных образцов:

- Развести стандартные образцы в соответствии с инструкцией к набору для получения калибровочной кривой.

3. Добавление стандартов, образцов и контролей:
 - Добавить в лунки микропланшета 100 мкл стандартных образцов, контрольных образцов и исследуемых образцов сыворотки или плазмы.
 - Каждое измерение рекомендуется проводить в дубликатах или трипликатах для повышения точности.
 4. Инкубация с первичными антителами:
 - Инкубировать микропланшет в течение 2 часов при комнатной температуре или в соответствии с инструкцией к набору для связывания NGF с антителами на поверхности лунок.
 - После инкубации промыть лунки 4 раза с помощью буфера для промывки, чтобы удалить несвязанные образцы и реагенты.
 5. Добавление конъюгата (вторичных антител):
 - Добавить 100 мкл конъюгата (вторичные антитела, меченные ферментом) в каждую лунку.
 - Инкубировать микропланшет в течение 1 часа при комнатной температуре.
 - После инкубации промыть лунки 4 раза с помощью буфера для промывки.
 6. Добавление субстрата:
 - Добавить 100 мкл субстрата (например, ТМВ) в каждую лунку.
 - Инкубировать микропланшет в темноте при комнатной температуре в течение 15-30 минут для развития окрашенной реакции (точное время инкубации указано в инструкции к набору).
 7. Остановка реакции:
 - Добавить 100 мкл стоп-реагента (обычно это серная кислота или другой кислотный раствор) в каждую лунку для прекращения ферментативной реакции.
 - Интенсивность окрашивания должна измениться, что свидетельствует о завершении реакции.
- Чтение результатов
 1. Чтение микропланшета:
 - Использовать микропланшетный фотометр (ELISA-ридер) для измерения оптической плотности (OD) в каждой лунке при длине волны 450 нм (с референсной длиной волны 630 нм).
 2. Анализ данных:
 - Построить калибровочную кривую на основе стандартных образцов, нанося значения OD на ось y и концентрации NGF на ось x.

- Используя калибровочную кривую, определить концентрацию NGF в исследуемых образцах, интерполируя значения OD.

Оформление результатов

1. Документация:

- Записать результаты концентрации NGF для каждого образца, включая калибровочные и контрольные данные.

- Сравнить результаты с референсными значениями для интерпретации клинического значения.

Все пациенты проходили одинаковые методы лабораторных исследований. 25 ВИЧ-инфицированных пациентов контрольной группы также прошли обследование.

§2.2.2. Инструментальные методы исследования

Магнитно-резонансная томография выполнялась на томографах «Siemens Magnetom Amira – A, Bio Matrix System» с величиной индукции магнитного поля 1.5 Тл General Electric (GE). Протокол МРТ-исследования при ВИЧ-инфекции приведен в таблице 2.2.2.1.

Таблица 2.2.2.1.

Протокол МРТ-сканирования при исследовании ВИЧ-инфицированных пациентов

Импульсная последовательность	Плоскость сканирования
Быстрый поисковый скан (3Plane Loc)	аксиальная, сагиттальная, корональная
T1-взвешенное изображение	Аксиальная
T1-FLAIR или аналог	Корональная
T2-взвешенное изображение	Аксиальная
T2-взвешенное изображение	Сагиттальная
Диффузионно-взвешенное изображение	Аксиальная
FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) или аналог	Аксиальная

Диагностические критерии ВИЧ-энцефалопатии для каждого режима сканирования имеют свои особенности. В режиме T1-ВИ изменений белого вещества может не быть. В режиме T2-ВИ выявляются фокальные участки гиперинтенсивного сигнала, а также диффузно усиленные сигналы от белого вещества различной степени выраженности. В режиме FLAIR визуализационный паттерн совпадает с T2-ВИ. Данный режим позволяет дифференцировать

точечные изменения в глубоких слоях белого вещества, а также точечные очаги, локализованные в кортикальных и субкортикальных зонах головного мозга [3].

МРТ при ВИЧ-энцефалопатии позволяет выявлять расширение субарахноидальных пространств, желудочков мозга, наличие субкортикальных очагов, которые чаще всего локализованы в лобной, теменной доле и паравентрикулярных зонах. Эти очаги характеризуется неспособностью накапливать контрастные препараты, вводимые с целью контрастирования.

Визуализация выявленных изменений проводилась преимущественно в режиме FLAIR, так как данный режим обладает большей информативностью. Схема описания МРТ изображений для каждой степени Фазекаса:

1. Fazekas 0: Нет изменений. Белое вещество имеет однородную структуру.
2. Fazekas 1: Один или два мелких очага гиперинтенсивности в глубоком белом веществе.
3. Fazekas 2: Несколько очагов гиперинтенсивности, некоторые из которых начинают сливаться.
4. Fazekas 3: Широкие области гиперинтенсивности, занимающие значительные объемы белого вещества, часто включая перивентрикулярные области.

Для оценки состояния наружных ликворных систем проводились расчеты краниокортикального размера, межполушарной щели, синокортикальной ширины. А также проводилось измерение Сильвиевых борозд в аксиальных плоскостях.

§2.2.3. Методы исследования когнитивного, эмоционального статуса и качества жизни пациентов

Исследование нейрокогнитивных расстройств проводилось применением нейропсихологических тестов МоСА –тест, FAB–тест, тест Спилберг–Ханина.

1. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА) изначально была придумана как средство быстрой оценки умеренных когнитивных нарушений [18]. Тестирование позволяет изучить разные сферы когнитивных функций: зрительно-конструктивные навыки, исполнительные функции, внимание, концентрация, ориентация, счет, абстрактное мышление. Исследование проводится в течение 10 минут. По всем разделам тестирования всего пациент может набрать 30 баллов. Ниже 26 баллов считается отклонением от нормы. 26-30 баллов – допустимые значения для лиц с сохраненными когнитивными функциями.

2. Тест «Батарея лобной дисфункции» (англ. Frontal Assessment Battery – FAB) был разработан для диагностики когнитивных расстройств, связанных с поражением лобных долей и подкорковых структур [18]. Исследование

построено на выявлении речевой активности, способности обобщения, динамического праксиса, простой и усложненной реакции выбора пациента, сохранность хватательных рефлексов. Здоровые пациенты должны набрать 12 и более баллов. Менее 12 баллов с большой вероятностью позволяет предполагать наличие деменции у пациента.

3. Тест Спилберга-Ханина представляет собой методику, которая позволяет оценить уровень тревожности человека [18]. Опросник содержит 20 вопросов, характеризующих тревожность как состояние и 20 вопросов, характеризующих тревожность как диспозицию, личностную тревожность. По каждому высказыванию максимально можно набрать 4 балла, минимально – 1 балл. Общее количество баллов по обеим частям опросника суммируется. Отсутствием тревожности считается результат 30 и выше баллов, от 31 до 44 баллов – умеренная тревожность, 45 и более – выраженная тревожность.

Исследование качества жизни пациентов с ВИЧ энцефалопатией проводилось с помощью высокоспецифичных тестов, таких как: MOS-HIV (Medical Outcomes Study HIV Health Survey) – это специализированный опросник, разработанный для оценки здоровья и качества жизни у людей с ВИЧ.

MOS-HIV (Medical Outcomes Study HIV Health Survey) был разработан для оценки качества жизни людей, живущих с ВИЧ/СПИДом. Этот инструмент был создан в рамках Медицинского Исследовательского Проекта (Medical Outcomes Study), проведенного RAND Corporation в США. MOS-HIV был разработан группой исследователей под руководством Дорис Х.Уэр (Doris H. Ware), основного автора и ведущего исследователя в RAND Corporation. Также важную роль в разработке играли другие специалисты в области здравоохранения и психометрии, включая Стефана С. Шера (Sherbourne), Рональда М. Андерсона (Anderson) и других [87].

MOS-HIV включает следующие подшкалы, физическое функционирование, роль физических проблем, боль, здоровье в общем, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное благополучие, когнитивное функционирование, здоровье в связи с ВИЧ, здоровье в общем. Интерпретация результатов, берётся в среднем от всех ответов на 35 вопросов и высчитываются средние значения. 0-20 баллов – Очень низкое качество жизни, 21-40 баллов – Низкое качество жизни, 41-60 – Среднее качество жизни, 61-80 баллов – Высокое качество жизни, 81-100 – Очень высокое качество жизни [87,122].

§2.3. Методы лечения

Лечение неврологической симптоматики при ВИЧ-энцефалопатии представляет собой сложный, многоуровневый и патогенетически обоснованный

процесс, направленный на подавление вирусной репликации, уменьшение нейровоспалительных реакций, защиту нейрональной ткани и коррекцию клинических проявлений заболевания. Современный подход к терапии базируется на принципах комплексности, индивидуализации и междисциплинарного взаимодействия специалистов в области неврологии, инфекционных болезней, психиатрии и реабилитационной медицины.

Ключевым компонентом лечения ВИЧ-энцефалопатии является антиретровирусная терапия, обеспечивающая подавление репликации вируса иммунодефицита человека и стабилизацию иммунного статуса пациента. Введение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) существенно изменило течение ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств, снизив частоту тяжёлых форм деменции и улучшив прогноз заболевания. Однако эффективность антиретровирусных препаратов в отношении поражения центральной нервной системы во многом определяется их способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. В этой связи особое значение приобретает концепция CNS penetration-effectiveness (CPE), отражающая степень проникновения препаратов в центральную нервную систему.

Препараты с высоким CPE-показателем, такие как зидовудин, абакавир, ламивудин, невирапин и долутегравир, демонстрируют большую эффективность в снижении вирусной нагрузки в цереброспинальной жидкости и уменьшении выраженности неврологической симптоматики. Выбор схемы антиретровирусной терапии должен учитывать не только вирусологические и иммунологические параметры, но и наличие когнитивных нарушений, а также возможные нейротоксические эффекты препаратов. В ряде случаев наблюдается феномен нейротоксичности антиретровирусных средств, проявляющийся в виде бессонницы, тревожных расстройств, депрессии или когнитивного ухудшения, что требует коррекции терапии.

Наряду с антиретровирусной терапией важную роль играет патогенетическое лечение, направленное на снижение нейровоспаления и защиту нейронов от повреждения. ВИЧ-энцефалопатия сопровождается активацией микроглии и астроцитов, высвобождением провоспалительных цитокинов и развитием оксидативного стресса. В связи с этим перспективным направлением является использование противовоспалительных и антиоксидантных средств. В клинической практике применяются препараты, обладающие нейропротективными свойствами, такие как мемантин, ингибиторы NMDA-рецепторов, а также антиоксиданты (витамин E, альфа-липоевая кислота), способствующие снижению повреждения нейронов.

Особое внимание уделяется коррекции когнитивных нарушений, являющихся ведущим клиническим проявлением ВИЧ-энцефалопатии. В зависимости от степени выраженности когнитивного дефицита применяются различные фармакологические и немедикаментозные методы лечения. К числу фармакологических средств относятся ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин), которые используются при деменции различного генеза и могут оказывать положительное влияние на когнитивные функции у пациентов с ВИЧ-энцефалопатией. Однако их эффективность остаётся предметом дискуссий и требует дальнейших исследований.

Мемантин, являющийся антагонистом NMDA-рецепторов, также рассматривается как потенциальное средство для лечения когнитивных нарушений при ВИЧ-энцефалопатии. Его механизм действия связан с уменьшением глутамат-опосредованной нейротоксичности, играющей важную роль в патогенезе заболевания. Клинические исследования демонстрируют умеренный положительный эффект мемантина в отношении когнитивных функций, особенно на ранних стадиях заболевания.

Коррекция эмоционально-поведенческих расстройств занимает важное место в лечении ВИЧ-энцефалопатии. У пациентов часто наблюдаются депрессия, тревожные расстройства, апатия и раздражительность, которые значительно ухудшают качество жизни и снижают приверженность к лечению. В таких случаях применяются антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — сертралин, флуоксетин, эсциталопрам), обладающие благоприятным профилем безопасности и минимальным взаимодействием с антиретровирусными препаратами. При выраженной тревоге могут использоваться анксиолитики, однако их применение должно быть ограничено во времени во избежание формирования зависимости.

При наличии психотических симптомов, таких как галлюцинации или бред, возможно назначение антипсихотических препаратов (кветиапин, оланзапин, рисперидон), предпочтительно в минимально эффективных дозах с учётом риска экстрапирамидных побочных эффектов. Следует учитывать, что пациенты с ВИЧ-инфекцией могут быть более чувствительны к нейролептикам, что требует тщательного мониторинга.

Двигательные нарушения, включая брадикинезию, тремор, атаксию и нарушение координации, также требуют коррекции. В ряде случаев применяются препараты, используемые при паркинсонизме (леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов), однако их эффективность при ВИЧ-энцефалопатии ограничена. Более значимую роль играют методы физической реабилитации,

направленные на восстановление двигательных функций, улучшение координации и повышение общей физической активности пациентов.

Немедикаментозные методы лечения являются неотъемлемой частью комплексной терапии ВИЧ-энцефалопатии. К ним относятся когнитивная реабилитация, психотерапия, физическая активность и социальная поддержка. Когнитивная реабилитация включает специальные тренировки, направленные на улучшение памяти, внимания, исполнительных функций и скорости обработки информации. Эти методы особенно эффективны на ранних стадиях заболевания и способствуют замедлению прогрессирования когнитивного дефицита.

Психотерапевтические вмешательства, включая когнитивно-поведенческую терапию, помогают пациентам справляться с эмоциональными нарушениями, адаптироваться к заболеванию и повышать приверженность к лечению. Социальная поддержка, включая участие в группах взаимопомощи и взаимодействие с социальными службами, играет важную роль в улучшении качества жизни пациентов.

Особое внимание следует уделять лечению сопутствующих заболеваний и состояний, которые могут усугублять неврологическую симптоматику. К ним относятся оппортунистические инфекции центральной нервной системы (токсоплазмоз, криптококковый менингит, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия), метаболические нарушения, а также токсическое воздействие лекарственных препаратов. Своевременная диагностика и лечение этих состояний являются важным условием успешной терапии ВИЧ-энцефалопатии.

В последние годы активно изучаются новые направления лечения, включая использование противовоспалительных препаратов, ингибиторов микроглиальной активации, а также методов генной терапии. Перспективным является применение моноклональных антител, направленных на нейровоспалительные процессы, а также препаратов, влияющих на нейропластичность и регенерацию нейронов.

Особое значение имеет проблема нейрорезервуаров ВИЧ в центральной нервной системе. Даже при эффективной антиретровирусной терапии вирус может сохраняться в микроглии и макрофагах, что препятствует полной элиминации инфекции. В связи с этим разрабатываются стратегии, направленные на активацию латентного вируса и его последующее уничтожение (подход "shock and kill"), а также методы, направленные на подавление вирусной активности ("block and lock").

Таким образом, лечение неврологической симптоматики при ВИЧ-энцефалопатии представляет собой сложный и многокомпонентный процесс,

требующий индивидуального подхода и учёта множества факторов. Несмотря на значительный прогресс в данной области, остаётся необходимость в дальнейших исследованиях, направленных на разработку более эффективных методов диагностики и лечения, а также на улучшение качества жизни пациентов.

Комплексный подход, включающий антиретровирусную терапию, патогенетическое и симптоматическое лечение, а также немедикаментозные методы реабилитации, является наиболее эффективной стратегией в борьбе с ВИЧ-энцефалопатией. Только при условии интеграции различных методов и междисциплинарного взаимодействия возможно достижение оптимальных результатов в лечении данного заболевания.

Разделенные методом случайных чисел каждая группа разделена на две подгруппы пациенты, которые проходили лечение гопантеновой кислотой и холин альфосцератом.

Гопантеновая кислота относится к ноотропным, метаболическим средствам. Механизм действия препарата связан с его непосредственным влиянием на ГАМК_B-рецептор-канальный комплекс. Лекарственное средство повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ [28]. Препарат применялся по схеме 500 мг 3 раза в сутки.

Холин альфосцерат относится к ноотропным препаратам нейропротективного действия. Препарат обладает способностью возбуждать холинорецепторы (холиномиметический эффект). При поступлении в организм происходит его распад на холин и глицерофосфат. Холин альфосцерат улучшает пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов. Препарат улучшает умственное мышление, память, активность головного мозга, а также улучшает настроение. Также нивелирует эмоциональную лабильность, апатии [28]. Препарат назначался по 400 мг 3 раза в сутки.

§2.4. Методы статистической обработки данных

При статистической обработке данных использовались клинико-anamnestические и лабораторно-инструментальные данные пациентов. Статистическая обработка проводилась программой Statistica for Windows V11.0. Качественные показатели оценивались в абсолютных значениях и процентном соотношении в зависимости от поставленных в исследовании задач. При обработке данных применялись параметрические и непараметрические методы статистической обработки результатов. Т-критерий Стьюдента является более информативным при нормальном распределении признака. Данные считаются статистически достоверными, если справедливо для них неравенство $p < 0,05$.

Выводы к 2 главе

Таким образом, в исследовании применены комплексные методы, включающие рутинные лабораторные исследования, определение уровней CD4, вирусной нагрузки (ВН), а также нейротрофических факторов BDNF, NGF и CNTF. Использование этих биомаркеров позволяет объективно оценить степень неврологических нарушений и их корреляцию с прогрессированием ВИЧ-энцефалопатии.

Применение нейропсихологических тестов, таких как MoCA-тест, FAB-тест, тест Спилберга-Ханина и MOS-HIV, дает возможность глубоко оценить когнитивные функции и эмоциональное состояние пациентов. Эти тесты являются важным инструментом для определения уровня когнитивных нарушений и адаптации терапевтических подходов.

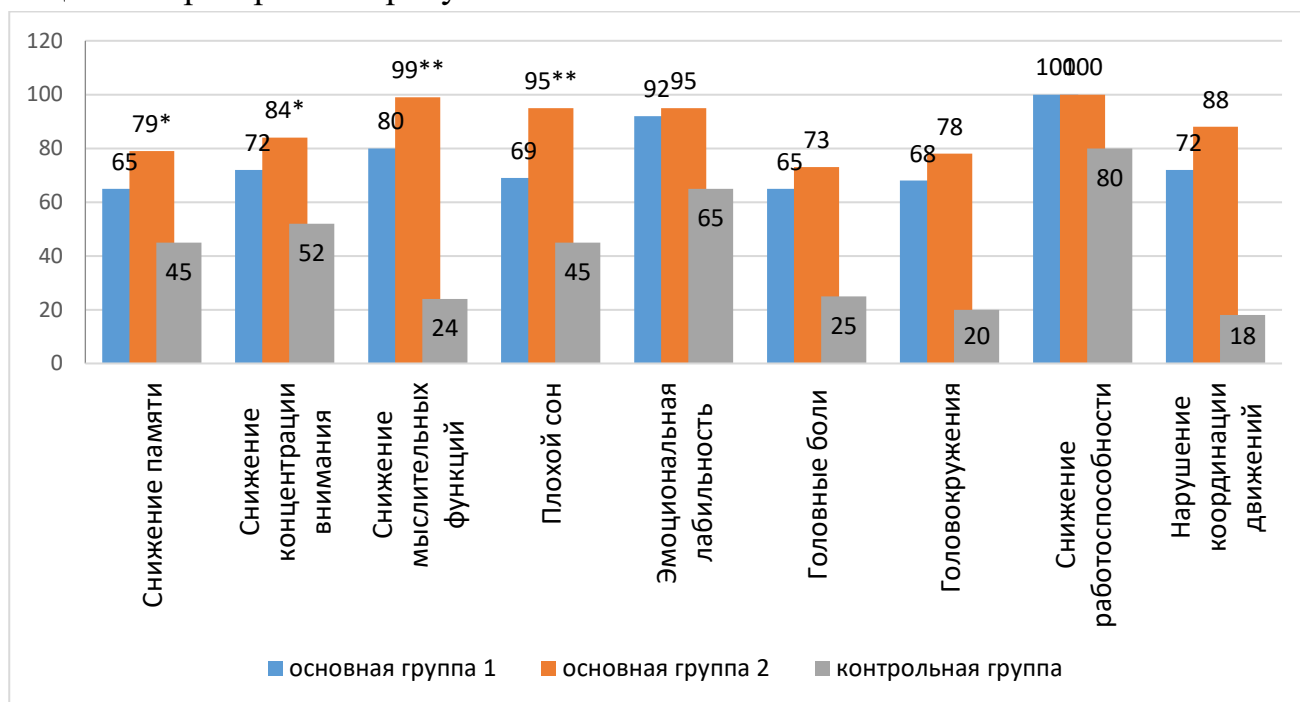
Внедрение ноотропных средств, таких как холина альфосцерат и гопантенат кальция способствуют нейропротекции и поддержанию когнитивных способностей, что делает их перспективными компонентами комбинированной терапии.

Эти выводы подчеркивают значимость комплексного подхода в диагностике и лечении ВИЧ-энцефалопатии, акцентируя внимание на сочетании лабораторных и нейропсихологических методов с оптимизированной медикаментозной терапией.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ОБСЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

§3.1. Результаты клинико-неврологического обследования больных (невростатус, особенности пациентов)

Жалобами пациентов основной группы были ухудшение памяти, снижение концентрации внимания, ухудшение интеллектуальных функций. Часть пациентов не замечали за собой вышеописанных жалоб, данные жалобы предъявляли родственники пациентов. Более развёрнутая картина жалоб пациентов раскрыта на рисунке 3.1.1

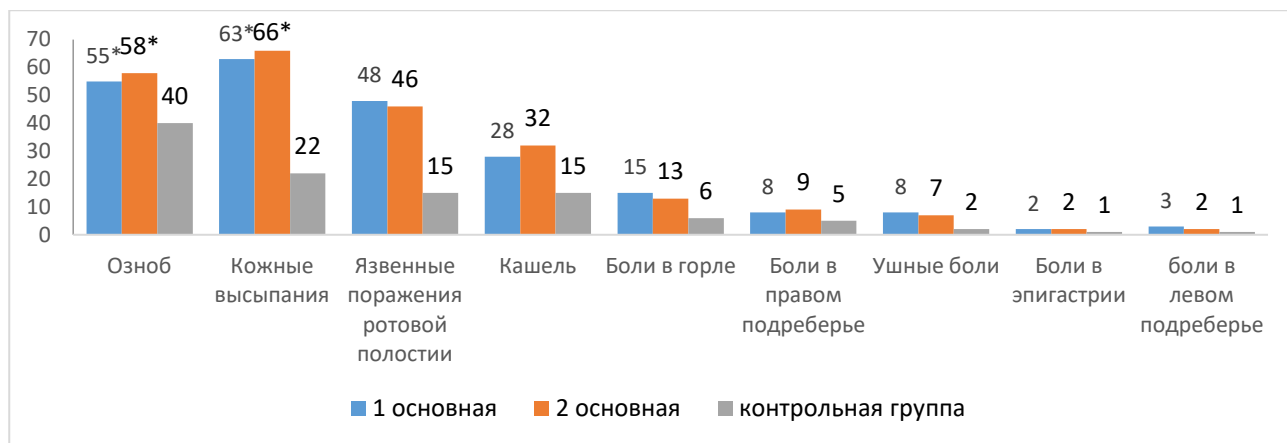


Примечание: * - значимость доменов между группами (различия значимы * - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,01$)

Рисунок 3.1.1 Жалобы пациентов исследуемых, n 186

Как видно из рисунка 3.1.1, следующие жалобы второй группы пациентов более преобладают над первой группой в таких сферах как снижение мыслительных функций (в 1,23 раза), плохой сон (1,37 раза), снижение памяти (1,2 раза), снижение концентрации внимания (1,16). При этом остальные жалобы встречались в одинаковых соотношениях.

Кроме того, пациенты основной группы имели жалобы, связанные с сопутствующими заболеваниями. Данные жалобы более подробно описаны на рисунке 3.1.2.



Примечание: * - значимость доменов между группами (различия значимы * - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,01$)

Рисунок 3.1.2. Жалобы, связанные с сопутствующими заболеваниями, у пациентов основной группы, n=186

Из рисунка 3.1.2 видно, что такие жалобы на сопутствующие заболевания как озноб и кожные высыпания в 1,5 раза чаще встречаются, чем язвенные поражения слизистых оболочек и в 2 раза чаще, чем кашель и боли в горле в обеих основных группах.

Одновременно у пациентов основной группы были установлены множественные сопутствующие заболевания, обусловленные основным заболеванием и снижением иммунитета. Данные сопутствующие заболевания более подробно раскрыты на рисунке 3.1.3.

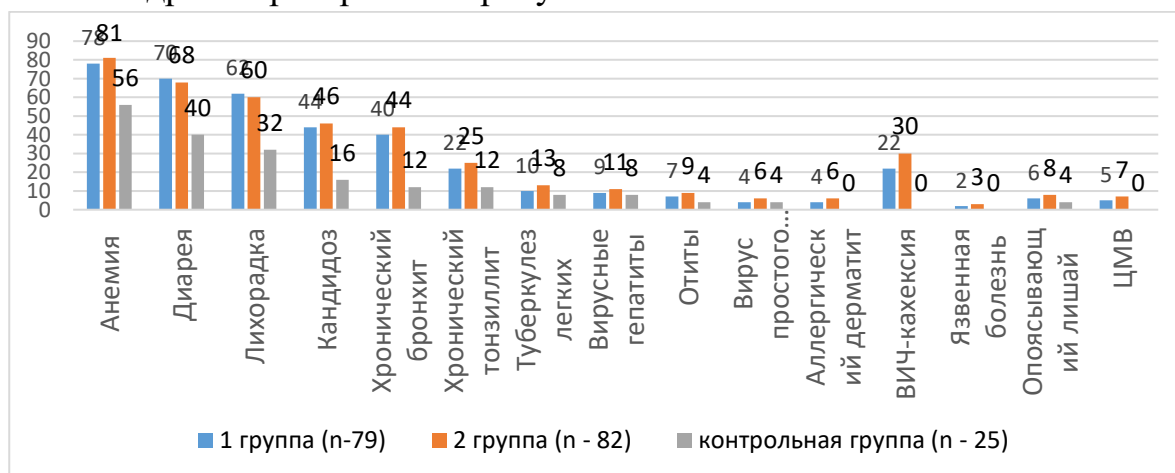
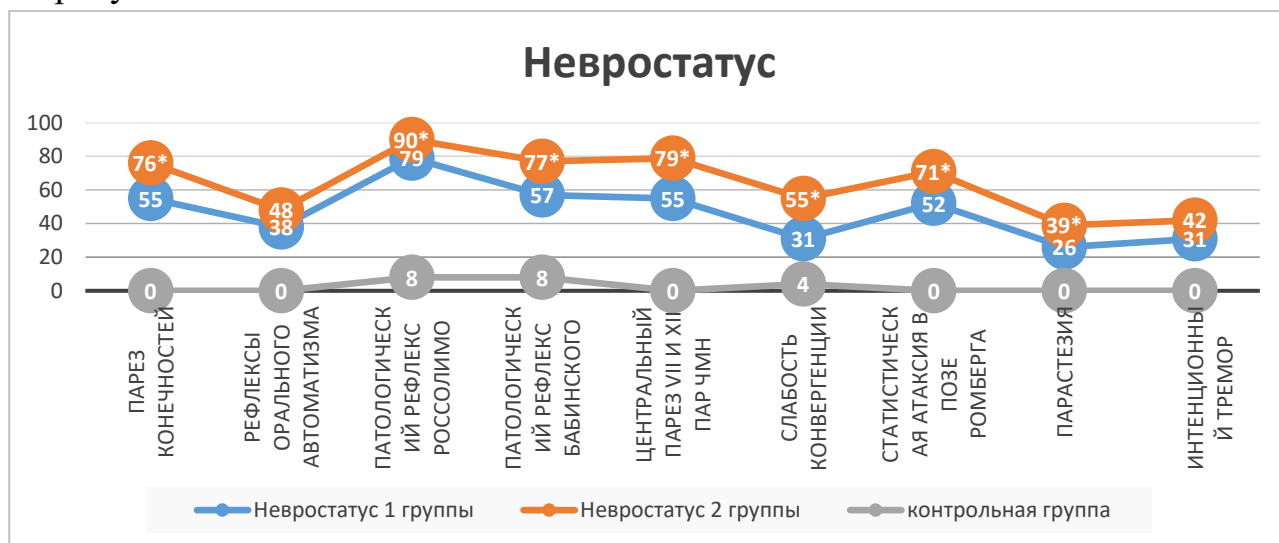


Рисунок 3.1.3. Сопутствующие заболевания у пациентов основной группы, n=186

Таким образом, у пациентов обеих основных групп чаще всего встречались такие вторичные заболевания, как анемия, диарея неясного генеза, лихорадка неясного генеза, кандидоз и хронический бронхит. Другие заболевания встречались реже.

При исследовании невротатуса большая часть пациентов страдала от повреждений таких сфер как двигательная и сенсорная сферы, черепных нервов и нарушения координации. Более подробно нарушения координации показаны на рисунке 3.1.4.



Примечание: * - значимость доменов между группами (различия значимы * - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,01$)

Рисунок 3.1.4. Невротатус всех исследуемых пациентов, n=186

Как видно из рисунка 3.1.4, у пациентов обеих основных групп ярко выражены очаговые симптомы, среди которых преобладают патологический рефлекс Россолимо (в 2,2 раз), патологический рефлекс Бабинского (в 1,8 раз), парез конечностей (в 1,7 раз) над такими очаговыми симптомами как парестезия и интенционный тремор. Все признаки очаговых поражений нервной системы преобладают во второй группой над первой (от 1,3 до 1,5 раз).

Таким образом, пациенты с ВИЧ-энцефалопатией предъявляли жалобы различного характера, основными из которых были жалобы на ухудшение памяти и внимания, ухудшение мыслительных функций, перепады настроения и плохой сон. Практически все пациенты страдали от лихорадки и диареи, другие сопутствующие заболевания выявлены меньше. В невротатусе преобладают поражение двигательной, сенсорной и координационной сферы нервной системы.

§3.2. Результаты лабораторных анализов

При клиническом исследовании крови выявлена анемия различной степени тяжести у всех пациентов обеих основных групп. Анемия тяжелой степени была диагностирована у 3 (2%) пациентов основной группы. Анемия средней степени тяжести диагностирована у 43 (27%) пациентов. У остальных 52 (32%) пациентов установлена анемия легкого течения. Лейкопения было

выявлена у 156 (97%) пациентов с ВИЧ-энцефалопатией. У оставшихся трех пациентов уровень лейкоцитов имел нижние границы нормальных значений. В анализе лейкоцитарной формулы выявлялась лимфопения у всех участников исследования с ВИЧ-энцефалопатией (табл. 3.2.1.).

Таблица 3.2.1.

Средние значения показателей общего анализа крови и лейкоцитарной формулы лиц основной группы пациентов с ВИЧ-энцефалопатией, n=161

Показатель крови	Среднее значение	Min	Max
Гемоглобин (г/л)	102,14	74	127
Эритроциты	124,13	59	132
Лейкоциты	5,19	2,2	16,4
Гематокрит	36,78	29,1	42,7
Тромбоциты	307,14	279	398
СОЭ	14,17	2	29
Лейкоцитарная формула			
Нейтрофилы	3,69	2,7	9,8
Лимфоциты	1,01	1,1	3,4
Моноциты	0,46	0,3	0,9
Эозинофилы	1,34	0,6	5,4
Базофилы	0,19	0	0,2

Общий анализ мочи пациентов с ВИЧ-энцефалопатией показал наличие белка в составе у 122 (76%) пациентов основной группы, в то время как в контрольной группе содержание белка в моче было обнаружено только у одного пациента. Лейкоциты в моче были обнаружены у 143 (89%) пациентов основной группы. В группе контроля лейкоциты в моче ни у одного из участников исследования выявлено не было. Эритроциты в моче были выявлены у 26 (16%) пациентов основной группы, в группе контроля эритроциты в моче не выявлены. Оксалаты в моче выявлены у 155 (96%) пациентов основной группы, в контрольной группе – у 21 (13%) пациентов. Другие изменения в моче не имели существенного значения.

Биохимический анализ крови пациентов с ВИЧ-энцефалопатией отличался от пациентов контрольной группы значительными изменениями (табл. 3.2.2.).

Таблица 3.2.2

Показатели биохимического анализа крови лиц основной группы пациентов с ВИЧ-энцефалопатией, n=161

Параметр биохимического анализа крови	Среднее значение	Min	Max
Общий белок	72,3	54	82
Глюкоза	4,81	3,8	12,9
Общий билирубин	18,43	16,4	22,9
Креатинин	84,21	82	116
АСТ	38,42	12,0	49,2
АЛТ	41,9	17,4	51,7
Мочевина	5,32	3,1	8,4
Холестерин	5,74	3,4	6,8
Мочевая кислота	384,16	274	522

У пациентов с ВИЧ-энцефалопатией отмечались отклонения от нормы в таких показателях биохимического анализа крови, как глюкоза, общий билирубин, АСТ, АЛТ, холестерин. У 10 (6%) пациентов был выявлен высокий уровень глюкозы крови. У 122 (76%) в биохимическом анализе крови выявлен высокий уровень печеночных ферментов АЛТ и АСТ. Также повышенный уровень общего холестерина выявлен у 84 (52%) пациентов с ВИЧ-энцефалопатией. Остальные показатели биохимического анализа крови были в пределах референсных значений у всех пациентов с ВИЧ-энцефалопатией.

Всем участникам исследования определялась вирусная нагрузка и уровень CD4 клеток. Статистически обработанные данные представлены в таблице 3.2.3.

Таблица 3.2.3

Уровень ВН лиц основной группы пациентов с ВИЧ-энцефалопатией, n=161

Уровень ВН (копий/ml)	Кол-во пациентов	Среднее значение ВН	Min	Max
1 основная группа n=79				
До 10 000	65**	386,17	36	7 340
10 000-100 000	5	28 457,3	10 372	67 108
100 000 и более	9	137 577,9	118 168	1 398 112
Всего	79	21 686,9	36	1 398 112
2 основная группа n=82				
До 10 000	63**	492,8	50	8 465
10 000-100 000	10*+	34 697,1	14 284	78 603
100 000 и более	9	222 598,5	112 982	1 967 577

Всего	82	50 982,2	50	1 967 577
Контрольная группа n=25				
До 10 000	25	1050,8	36	2425
10 000-100 000	-	-	-	-
100 000 и более	-	-	-	-

Примечание: * - значимость доменов внутри группы (различия значимы * - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,01$) + - значимость доменов между группами (различия значимы + - $p \leq 0,05$, ++ - $p \leq 0,01$)

Как видно из таблицы 3.2.3, большинство пациентов обеих основных групп имеют низкую вирусную нагрузку и показатель до 10 тысяч копий/ml показывает практически равное количество пациентов. Среди пациентов с показателем от 10 тысяч до 100 тысяч копий/ml пациентов во второй группе встречалось больше, чем в первой (в 2 раза), в то время как количество пациентов с вирусной нагрузкой более 100 тысяч копий/ml показывает равное количество в обеих группах. Среднее значение вирусной нагрузки во второй группе значительно превышает первую группу (в 2,35 раза).

Также был определен уровень CD4 клеток у участников исследования. Статистически обработанные результаты представлены в таблице 3.2.4.

Таблица 3.2.4

Уровень CD4 клеток в крови пациентов с ВИЧ-энцефалопатией, n=186

Группа	Уровень CD4 (копий/ml)	Кол-во пациентов	Среднее значение CD4 клеток	Min	Max
1 основная группа	350 и более	79*+	442,2	351	604
	Всего	79	442,2	351	604
2 основная группа	Менее 350	82*+	279,54	202	348
	Всего	82	279,54	202	348
Контрольная группа	Менее 350	-	-	-	-
	350 и более	25	525,33	459	658
	Всего	25	525,33	459	658

Примечание: * - значимость доменов внутри группы (различия значимы * - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,01$) + - значимость доменов между группами (различия значимы + - $p \leq 0,05$, ++ - $p \leq 0,01$)

Для оценки степени структурных повреждений клеток головного мозга было исследовано содержание мозгового нейротрофического фактора мозга, цилиарного нейротрофического фактора и нейротрофический фактор роста в сыворотке крови у пациентов с ВИЧ-энцефалопатией и здоровых пациентов контрольной группы.

У пациентов основной группы с ВИЧ-энцефалопатией выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) отклонения показателей уровня нейротрофических факторов в крови (табл. 3.2.5).

Таблица 3.2.5

Показатели НТФ основной группы и группы контроля, n=88

Группа	Вид НТФ/ значение	NGF (пг/мл)	CNTF (пг/мл)	BDNF (нг/мл)
1 основная группа n=36	MIN	680	625	3,2
	MAX	918	814	5,4
	Среднее значение	795±12	723±12	4,3±0,8
	P	0,01	0,04	0,02
2 основная группа n=37	MIN	545	768	2,1
	MAX	798	973	4,5
	Среднее значение	636±18	823±21	3,2±0,7
	P	0,01	0,03	0,02
Контрольная группа n=15	MIN	840	315	6,3
	MAX	1520	420	12,2
	Среднее значение	1284±19	325±17	9,35±1,3

Примечание: различия достоверны - $p \leq 0,05$, - $p \leq 0,01$ различия недостоверны $p \geq 0,01$

Как видно из данных таблицы 3.2.5, средние значения всех нейротрофических факторов статистически достоверно различаются от средних значений контрольной группы. В первой группе среднее значение уровня NGF основной группы в 1,6 раз меньше среднего значения контрольной группы, среднее значение уровня цилиарного нейротрофического фактора CNTF в 2,2 раза больше контрольной группы и среднее значение мозгового нейротрофического фактора BDNF в 2,2 раза меньше основной группы, что означает активный процесс деструкции ткани головного мозга на клеточном уровне. Во второй основной группе среднее значение уровня NGF в 2,0 раза меньше среднего значения контрольной группы, среднее значение уровня цилиарного нейротрофического фактора CNTF в 2,5 раза больше контрольной группы и среднее значение мозгового нейротрофического фактора BDNF в 2,9 раз меньше основной группы, что означает более активный процесс деструкции ткани головного мозга на клеточном уровне.

§3.3. Результаты нейровизуализационного исследования головного мозга

В результате проведенного МРТ-исследования у всех пациентов основной группы выявлены очаги поражения ЦНС в виде «немых» лакунарных инфарктов, перивентрикулярного и субкортикального лейкоареозов.

Таблица 3.3.1

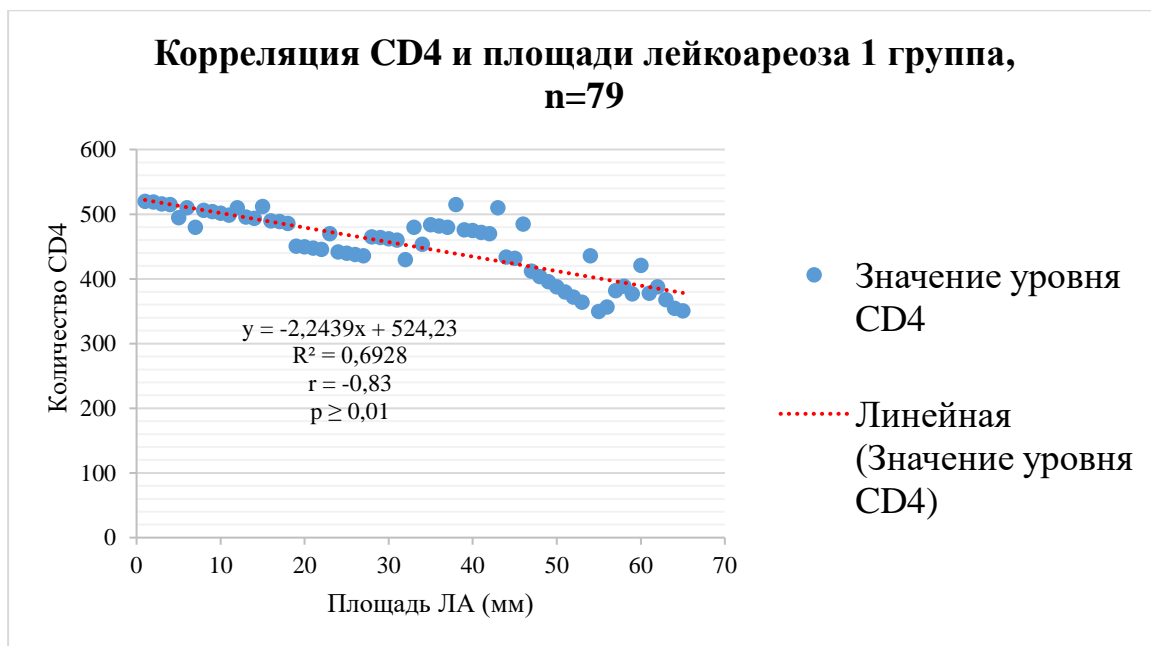
Анализ МРТ картины ГМ по шкале Fazekas, n=186

Шкала Fazekas (стадии)	1 основная группа		2 основная группа		Контрольная группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0 стадия (нет ЛА)	14	17,8	3	3,7	21	84
I стадия (мягкий ЛА – точечные очаги)	45*	56,9	18	21,9	4	16
II стадия (умеренный ЛА – очаги, имеющие тенденцию к слиянию)	20	25,3	34*	41,5	-	-
III стадия (тяжёлый ЛА – полно сливающиеся очаги)	-	-	27**	32,9	-	-

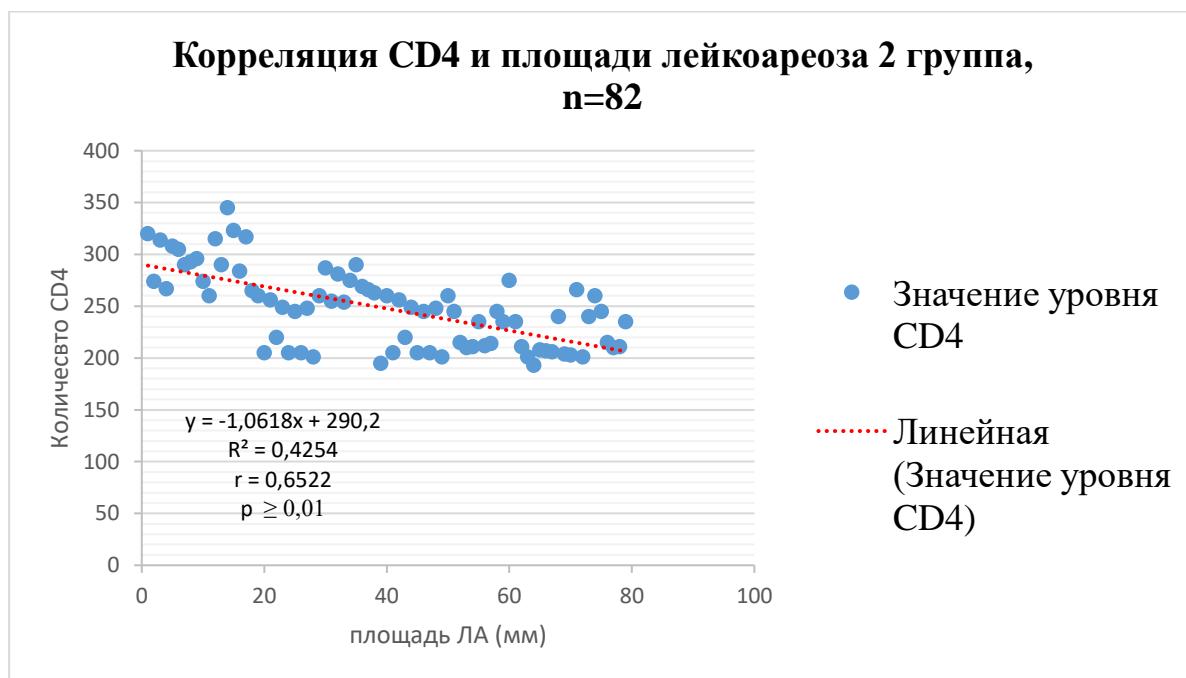
Примечание: * - значимость доменов между группами (различия значимы * - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,01$)

На основании данных таблицы 3.3.1 можно сделать следующие наблюдения: в первой группе в значительной степени преобладают пациенты с лейкоареозом 1 стадии, их количество в 2,5 раза превышает соответствующий показатель во второй группе. Во второй группе, в свою очередь, наблюдается доминирование пациентов с лейкоареозом 2 стадии, которые представлены в 1,7 раза чаще, чем в первой группе. Интересно отметить, что лейкоареоз 3 стадии встречался исключительно во второй группе, в то время как в первой группе такие случаи не фиксировались. Следует подчеркнуть, что в обеих основных группах частота встречаемости лейкоареоза статистически значимо превышает аналогичный показатель в контрольной группе.

В обеих группах обнаружилась корреляционная связь между уровнем количества CD4 лимфоцитов в крови и общим площадью лейкоареоза белого вещества головного мозга. Корреляционная связь обеих групп показана на рисунке 3.3.1.



А



Б

Рисунок 3.3.1. Корреляционная связь между уровнем количества CD4 лимфоцитов в крови и общим площадью лейкоареоза белого вещества головного мозга у лиц основной группы (А – 1 группа, Б – 2 группа), n=161

Как видно из рисунка 3.7, в обеих группах выявлена статистически достоверная отрицательная корреляционная связь (1 группа $r=-0,95$; 2 группа $r=-0,98$).

Также в результате проведенного МРТ-исследования у всех пациентов основной группы выявлены очаги поражения коры ГМ в виде «атрофии» или в

виде «субатрофии» коры головного мозга, которые более ярко выражены в лобной, теменной и височной долях. Разновидности изменений коры головного мозга показаны на таблице 3.3.2.

Таблица 3.3.2.

МРТ-картина всех исследуемых пациентов (%), n=186

Область ГМ	Вид поражения коры	1 основная группа	2 основная группа	Контрольная группа
Лобная доля	субатрофия	54	66*	4
	Атрофия	4	16	-
Височная доля	субатрофия	35	40	-
	Атрофия	3	6	-
Теменная доля	субатрофия	26	36*	-
	Атрофия	0	2	-
Затылочная доля	Субатрофия	-	-	-
	Атрофия	-	-	-

Примечание: * - значимость доменов между группами (различия значимы * - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,01$)

Как видно из таблицы 3.3.2, в обеих основных групп статистически достоверное превалирование поражении коры головного мозга наблюдалось в лобной, височной и теменной долях. Во второй группе наблюдается статистически достоверное превалирование атрофии коры головного мозга (в 4 раза – в лобной доле, в 2 раза – в височной и теменной долях).

Также в результате проведенного МРТ-исследования у всех пациентов основной группы были обнаружены изменения в ликворной системе головного мозга в виде расширения ликворных пространств и заместительной гидроцефалии. Изменения ликворной системы показаны на таблице 3.3.3.

Таблица 3.3.3

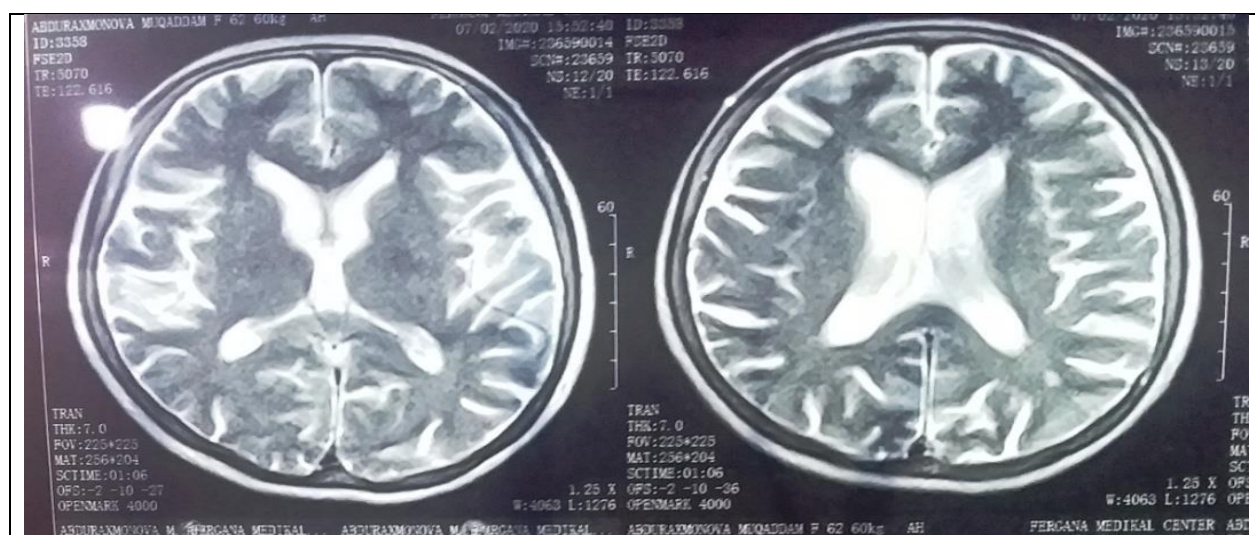
Изменение ликворной системы ЦНС у пациентов с ВИЧ-энцефалопатией (%), n=161

Поражение	Вид поражения	1 основная группа	2 основная группа	Контрольная группа
	Наружные	71	80*	8

Расширение ликворных пространств	Внутренние	52*	42	-
Признаки гидроцефалии	Заместительная гидроцефалия	32	42*	-

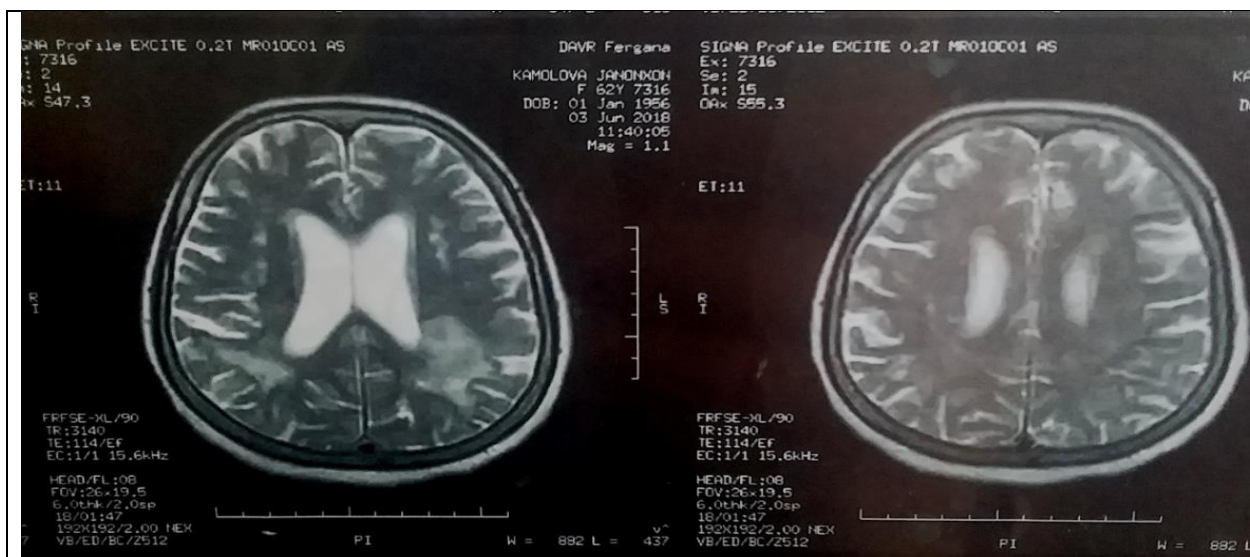
Примечание: * - значимость доменов между группами (различия значимы * - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,01$)

Как видно из таблицы 3.3.3, в обеих группах изменения ликворных пространств ярко выражены относительно контрольной группы. Признаки заместительной гидроцефалии преобладают во второй основной группе относительно первой (в 1,3 раза). Клинические примеры МРТ картины даны на рисунке 3.3.2.



2 – основная группа

Больная УУУ. 1958 г.р., МРТ-картина диффузной атрофии коры больших полушарий мозга и мозжечка с тривентрикулярной заместительной вентрикуломегалией. Fazekas 3



А - 1 – основная группа

Больная ХХХ, 1965 г.р., МРТ-признаки ЛА задних рогов боковых желудочков в обеих лобно-височно-теменных областях. Fazekas 2, лобно височная субатрофия, признаки заместительной гидроцефалии

Рисунок 3.3.2 клинический пример МРТ картины А- 1 основаная группа, Б-2 основная группа

Отмечено, что более низкое количество CD4 лимфоцитов связана с риском развития осложнений со стороны ЦНС, таких, как уменьшение объема белого вещества головного мозга и базальных ганглиев. Отмечено, что у пациентов основной группы более высокие показатели ВН и более низкие показатели CD4 клеток, что коррелирует со степенью структурных изменений у этой категории пациентов.

У пациентов группы -контроля патологических изменений со стороны центральной нервной системы выявлено не было. При анализе МРТ снимков пациентов не было зарегистрировано очаговых поражений головного мозга, ликворные пространства соответствовали возрастным параметрам. Не было диагностировано ни у одного пациента группы контроля гидроцефалии и других изменений структур головного мозга.

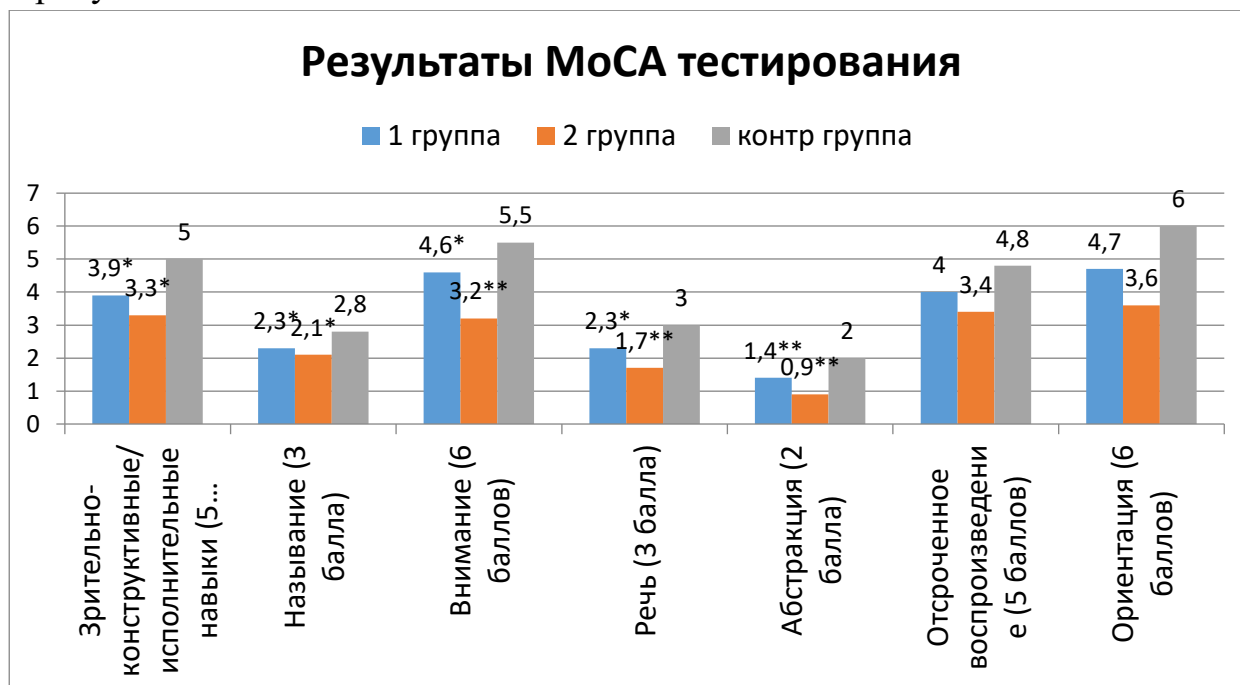
§ 3.4. Результаты когнитивных и психоэмоциональных тестов

Для выявления степени нарушения когнитивных функций исследовали когнитивный и эмоциональный статус посредством нейропсихологических тестов (MoCA – тест, FAB – тест, тест Спилберг–Ханина).

При первичном обследовании больные с ВИЧ-энцефалопатией предъявляли жалобы на снижение мыслительных функций (99%), плохой сон (95%), снижение настроения (95%), головные боли (73%), нарушение координации движений (88%), а также снижение работоспособности (100%).

Объективное исследование выявило нарушение конвергенции (28%), признаки орального автоматизма (74%), пирамидная недостаточность (67%), нарушения координации (89%), амиостатический синдром (43%).

Результаты когнитивного статуса с помощью МоСА тестирования указаны в рисунке 3.4.1.



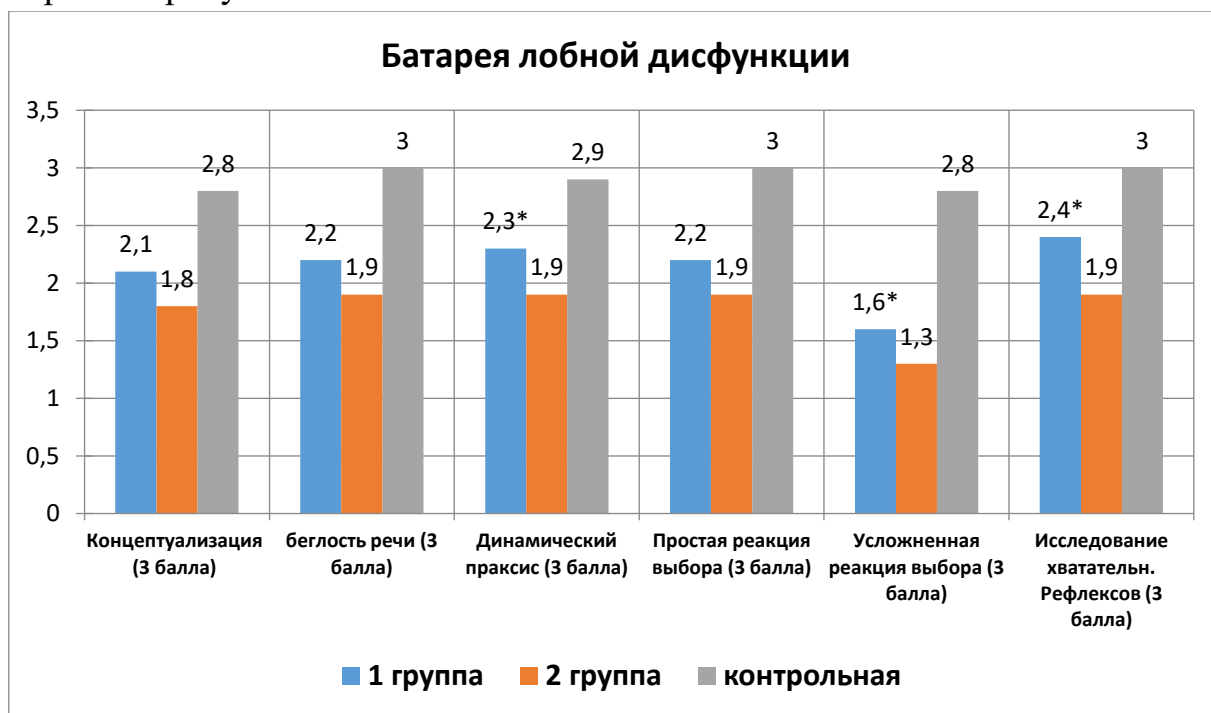
Примечание: * - значимость доменов между группами (различия значимы * - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,01$)

Рисунок 3.4.1 Результаты МоСА-теста всех исследуемых пациентов, n=186

Установлено более глубокое повреждение в когнитивной сфере таких разделов, как Абстракция (в первой группе – 1,4 раз, во второй группе – 2,2 раз меньше контрольной группы) и Внимание (в первой группе – 1,2 раз, во второй группе – 1,7 раз меньше контрольной группы). В то время как остальные разделы когнитивной сферы, такие как Называние (в первой группе – 1,2 раз, во второй группе – 1,3 раз меньше контрольной группы), Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки (в первой группе – 1,3 раз, во второй группе – 1,5 раз меньше контрольной группы), Речь (в первой группе – 1,3 раз, во второй группе – 1,7 раз меньше контрольной группы), Отсроченное воспроизведение (в первой группе – 1,2 раза, во второй группе – 1,4 раза меньше контрольной группы), Ориентация (в первой группе – 1,3 раза, во второй группе – 1,7 раза меньше контрольной группы) также показывают статистически значимые отличия в когнитивной сфере.

При исследовании когнитивной функции лобной коры с помощью тестов батареи лобной дисфункции в обеих основных группах выявляются

статистически достоверные различия от контрольной группы, более подробно раскрыты в рисунке 3.4.2.



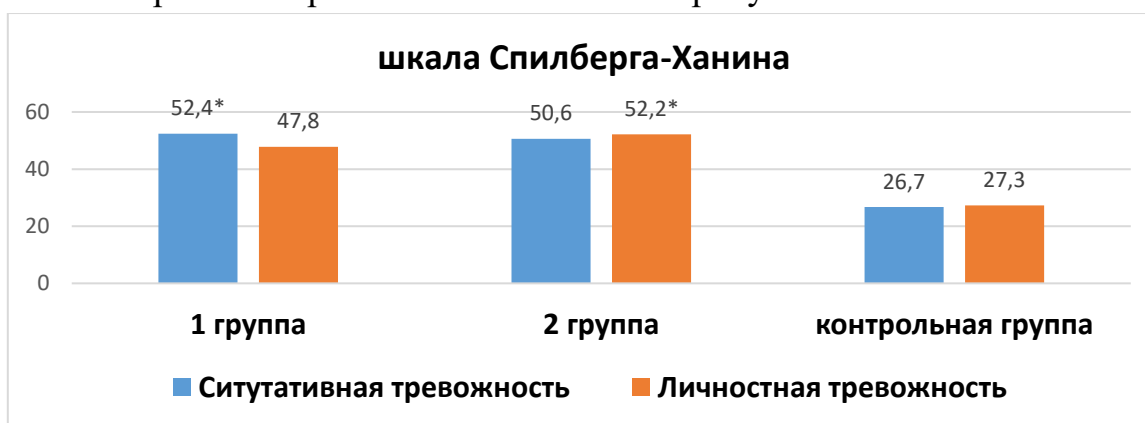
Примечание: * - значимость доменов между группами (различия значимы * - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,01$)

Рисунок 3.4.2. Результаты FAB-теста всех исследуемых пациентов, n=186

По результатам теста батареи лобной дисфункции установлено более глубокое повреждение в когнитивной сфере таких разделов как Усложнённая реакция выбора (в первой группе – 1,7 раз, во второй группе – 2,2 раз меньше контрольной группы). В то время как остальные разделы когнитивной сферы такие как Концептуализация, (в первой группе – 1,3 раз, во второй группе – 1,5 раза меньше контрольной группы), Беглость речи (в первой группе – 1,4 раза, во второй группе – 1,6 раза меньше контрольной группы), Динамический праксис (в первой группе – 1,2 раза, во второй группе – 1,5 раза меньше контрольной группы), Простая реакция выбора (в первой группе – 1,3 раза, во второй группе – 1,6 раза меньше контрольной группы), исследование хватательных рефлексов (в первой группе – 1,25 раза, во второй группе – 1,6 раза меньше контрольной группы) также показывают статистически значимые отличия от контрольной группы во всех областях когнитивной сферы.

При исследовании тревожности пациентов в 1 и 2 группе определяется высокий уровень тревожности, в контрольной – низкий уровень тревожности. В 1-й основной группе ситуативная тревожность преобладает над личностной тревожностью (в первой группе – в 1,1 раз), во второй группе личностная тревожность статистически недостоверно превышает ситуативную тревожность,

что может быть связано с усталостью от болезни и его лечения. Более подробно данные тестирования тревожности показаны в рисунке 3.10.



Примечание: * - значимость доменов между группами (различия значимы * - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,01$)

Рисунок 3.4.3. Результаты тестирования тревожности по Спилберга-Ханина всех исследуемых пациентов, n=186

Также установлено, что при тестировании по системе Спилберг-Ханина ситуативная тревожность у пациентов контрольной группы без признаков ВИЧ-энцефалопатии имеет низкий уровень тревожности ($p=0,01$). Личностная тревожность пациентов контрольной группы также имеет низкий уровень ($p=0,03$). Тест батареи лобной дисфункции показал, что у пациентов контрольной группы без признаков ВИЧ-энцефалопатии показатели исследования находятся в пределах референтных значений. Тестирование по шкале МоСА также не выявило отклонений у пациентов контрольной группы без признаков ВИЧ-энцефалопатии (табл. 3.4.1).

Таблица 3.4.1.

Показатели когнитивного статуса пациентов основной группы и группы контроля, n=186

Фактор/шкала	1 основная группа			Контрольная группа			P
	Min	Max	Среднее значение	Min	Max	Среднее значение	
МоСА	22	25	23,2±1,1	26	29	29,2±0,9	0,02
ФАВ	12	14	12,8±0,7	16	18	17,5±1,2	0,04
СТ	44	57	52,4±1,6	24	28	26,7±0,8	0,01
ЛТ	43	59	47,8±1,8	22	29	27,3±0,7	0,03
Фактор/шкала	2 основная группа			Контрольная группа			P
	Min	Max	Среднее значение	Min	Max	Среднее значение	
МоСА	17	21	18,2±1,2	26	29	29,2±0,9	0,01

FAV	9	12	10,7±0,9	16	18	17,5±1,2	0,03
СТ	46	60	50,6±1,2	24	28	26,7±0,8	0,01
ЛТ	49	61	52,2±1,3	22	29	27,3±0,7	0,03

Примечание: различия достоверны - $p \leq 0,05$, - $p \leq 0,01$; различия недостоверны $p \geq 0,1$

§ 3.5 Результаты исследования качества жизни пациентов

Исследование качества жизни пациентов с ВИЧ энцефалопатией проводилось с помощью высокоспецифичных тестов, таких как: MOS-HIV (Medical Outcomes Study HIV Health Survey): Это специализированный опросник, разработанный для оценки здоровья и качества жизни у людей с ВИЧ.

MOS-HIV (Medical Outcomes Study HIV Health Survey) был разработан для оценки качества жизни людей, живущих с ВИЧ/СПИДом. Этот инструмент был создан в рамках Медицинского Исследовательского Проекта (Medical Outcomes Study), проведенного RAND Corporation в США. MOS-HIV был разработан группой исследователей под руководством Дорис Х. Уэр (Doris H. Ware), основного автора и ведущего исследователя в RAND Corporation. Также важную роль в разработке играли другие специалисты в области здравоохранения и психометрии, включая Стефана С. Шера (Sherbourne), Рональда М. Андерсона (Anderson) и других. MOS-HIV включает следующие подшкалы, физическое функционирование, роль физических проблем, боль, здоровье в общем, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное благополучие, когнитивное функционирование, здоровье в связи с ВИЧ, здоровье в общем. Интерпретация результатов, берётся в среднем от всех ответов на 35 вопросов и высчитываются средние значения. 0-20 баллов – Очень низкое качество жизни, 21-40 баллов – Низкое качество жизни, 41-60 – Среднее качество жизни 61-80 баллов - Высокое качество жизни 81-100 – Очень высокое качество жизни.

Данные качества жизни обеих основных групп и контрольной группы указаны в таблице 3.5.1.

Таблица 3.5.1

Показатели качества жизни всех исследуемых пациентов, n=186

Категория	1 основная группа			2 основная группа			Контрольная группа		
	Ср.зн.	Min	Max	Ср.зн.	Min	Max	Ср.зн.	Min	Max
Физическая функция	51,5±2,5	40	60	32,4±1,5	30	40	92,8±1,2	80	100
Энергия/ утомляемость	41,8±3,2	30	50	25,5±2,1	20	30	88,1±2,0	70	90

Психическое здоровье	53,7±2,3	40	60	36,4±2,2	30	40	87,5±2,5	75	95
Боль	62,6±2,6	50	70	44,6±1,9	40	50	94,5±1,5	85	100
Общее состояние	49,5±2,5	40	60	46,7±2,2	40	50	84,7±3,3	70	90
Социальные функции	51,7±3,3	40	60	36,2±2,1	30	40	91,7±2,3	80	100
Когнитивные функции	39,5±3,5	30	50	27,3±2,7	20	30	96,2±1,8	85	100
Ограничение из-за физ. здоровья	43,1±1,9	30	50	26,4±2,6	20	30	89,5±2,5	80	100
Ограничение из-за эмоц. здоровья	53,5±3,5	40	60	34,6±2,3	30	40	89,2±1,8	75	95
Общее кач. Жизни	49,4±2,2	40	60	27,8±2,4	20	30	87,3±1,7	75	95
Состояние здоровья на момент обл.	47,4±2,6	40	60	26,4±1,9	20	30	80,3±2,0	70	90
Всего, средний балл	49,4±2,7 *	38,2	58,2	33,1±2,2 **	27,3	37,3	89,3±2,1	76,8	95,9

Примечание: * - значимость доменов между группами (различия значимы * - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,01$)

Как видно из таблицы 3.5.1, во всех 11 категориях наблюдается статистически достоверное отличие в основной группе в зависимости от контрольной. Для пациентов второй группы результаты по шкале MOS-HIV отражают более выраженные физические, когнитивные и психические нарушения по сравнению с пациентами первой группы ($p=0,01$).

Таким образом, по шкале качества жизни пациенты основной группы с ВИЧ-энцефалопатией и умеренным иммунодефицитом имели среднее качество жизни (**49,4±2,7**), а пациенты с выраженным иммунодефицитом - низкое качество жизни (**33,1±2,2**), в то время как пациенты контрольной группы – очень высокое качество жизни (**89,3±2,1**).

Выводы к 3 главе.

Пациенты с ВИЧ-энцефалопатией продемонстрировали широкий спектр неврологических симптомов, включая когнитивные нарушения, тревожность и изменения невротатуса. Анализ жалоб выявил значительное преобладание симптомов, связанных с когнитивной дисфункцией и эмоциональной нестабильностью.

Исследование лабораторных показателей, таких как вирусная нагрузка (ВН), уровень CD4 лимфоцитов и концентрации нейротрофинов (BDNF, CNTF,

NGF) в крови, показало, что снижение уровня CD4 лимфоцитов коррелируют с более выраженными неврологическими нарушениями. В то же время, уровень нейротрофинов был значительно ниже у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями, что свидетельствует о важности нейропротекции в патогенетическом лечении ВИЧ-энцефалопатии.

Результаты тестов MoCA и FAB продемонстрировали снижение когнитивных функций у пациентов с ВИЧ-энцефалопатией, что проявлялось в трудностях при выполнении задач, требующих памяти, внимания и исполнительных функций. Шкала тревожности Спилберга-Ханина также выявила высокий уровень тревожности, что дополнительно усложняло клиническую картину.

Магнитно-резонансная томография выявила типичные для ВИЧ-энцефалопатии изменения в головном мозге, включая диффузные атрофические процессы, гиперинтенсивные очаги в белом веществе и расширение желудочковой системы. Эти изменения коррелировали с тяжестью когнитивных и неврологических нарушений.

Оценка качества жизни по шкале MOS-HIV показала значительное снижение показателей, особенно в доменах, связанных с когнитивными функциями и эмоциональным состоянием. Это свидетельствует о высоком уровне влияния ВИЧ-энцефалопатии на повседневную жизнь пациентов и их социальное функционирование.

Таким образом, комплексный анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных подтвердил взаимосвязь между степенью когнитивных нарушений, уровнем нейротрофинов и структурными изменениями в головном мозге по данным МРТ. Это подчеркивает необходимость интегрированного подхода в диагностике и лечении ВИЧ-энцефалопатии.

ГЛАВА IV. КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ВИЧ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ.

§4.1. Динамика неврологического статуса и лабораторных анализов на фоне терапии

Пациенты обеих основных групп случайно методом случайных чисел были разделены на две подгруппы. В каждой из подгрупп пациенты проходили курс терапии ноотропными препаратами, что показано на рисунке 4.1.1. Анализ связи когнитивных расстройств с принимаемыми препаратами ретровирусной терапии не проводилась. Пациенты А подгруппы обеих основных групп принимали гопантеную кислоту, пациенты Б подгруппы – холина альфосцерат.



Рисунок 4.1.1. Рандомизация основных групп на подгруппы в зависимости от вида лечения нейропротектами, n=161

За объективную симптоматику пациентов с ВИЧ энцефалопатией были выбраны основные нейрокогнитивные жалобы. Характер жалоб пациентов двух подгрупп первой группы представлен на таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1.

Характер жалоб пациентов до и после лечения первой основной группы, n=79

Жалобы	1 А группа n-39		P	1 Б группа n-40		P
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	

Плохая концентрация внимания	30	20	0,05	31	16	0,01
Низкие мыслительные функции	31	22	0,05	33	15	0,01
Плохой сон	26	9	0,01	27	22	0,1
Перепады настроения	36	17	0,01	38	33	0,1
Нарушения координации движений	28	22	0,1	28	19	0,05
Головные боли	23	12	0,01	26	17	0,05
Плохая память	25	19	0,1	27	17	0,05
Снижение работоспособности	39	29	0,1	40	28	0,05

Примечание значение достоверности: $p \leq 0,01$, $p \leq 0,05$ – статистически достоверно, $p \geq 0,1$ статистически недостоверный показатель

Как видно из таблицы 4.1.1, в 1А подгруппе у пациентов, принимавших препарат гопантенат кальция, наиболее купировались такие симптомы как плохой сон, перепады настроения и головные боли (в 3, в 2 и в 2 раза соответственно), чуть менее хуже компенсировались такие симптомы как плохая концентрация внимания и низкие мыслительные функции (в 1,5 раз). В 1Б подгруппе у пациентов, принимавших препарат холин альфосцерат, наиболее купировались плохая концентрация внимания и низкие мыслительные функции (в 2 раза), чуть менее хуже компенсировались такие симптомы как головные боли, нарушение координации движения, плохая память (в 1,5 раза). Таким образом, для пациентов с ВИЧ энцефалопатией и умеренным иммунодефицитом препарат гопантеновой кислоты лучше купировал такие симптомы как плохой сон, перепады настроения, головные боли, плохая концентрация внимания и низкие мыслительные функции, в то же время препарат холин альфосцерат лучше купировал такие симптомы как плохая концентрация внимания, низкие мыслительные функции, головные боли, нарушение координации движения, плохая память.

Характер жалоб пациентов двух подгрупп второй группы представлен на таблице 4.1.2.

Таблица 4.1.2

Характер жалоб пациентов до и после лечения второй основной группы, n=82

Жалобы	2 А группа, n=40		Р	2 Б группа, n=42		Р
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Плохая концентрация внимания	34	25	0,1	35	20	0,05
Низкие мыслительные функции	39	30	0,1	40	22	0,01
Плохой сон	38	27	0,05	38	30	0,1
Перепады настроения	38	26	0,05	38	31	0,1
Нарушения координации движений	31	24	0,1	32	24	0,05
Головные боли	29	22	0,1	30	19	0,05
Плохая память	31	23	0,1	32	18	0,05
Снижение работоспособности	40	31	0,1	42	32	0,1

Примечание значение достоверности: $p \leq 0,01$, $p \leq 0,05$ – статистически достоверно, $p \geq 0,1$ статистически недостоверный показатель

Как видно из таблицы 4.1.2, в 2А подгруппе у пациентов, принимавших препарат гопантенат кальция, наиболее хорошо купировались такие симптомы как плохой сон, перепады настроения и плохая память (в 1,5 раза), чуть менее хуже компенсировались остальные симптомы (в 1,2-1,3 раза). В 2Б подгруппе у пациентов, принимавших препарат холин альфосцерат, наиболее купировались плохая концентрация внимания и низкие мыслительные функции (в 2 раза), чуть менее хуже компенсировались такие симптомы как нарушение координации движения, плохая концентрация внимания и плохая память (в 1,5 раза). Таким

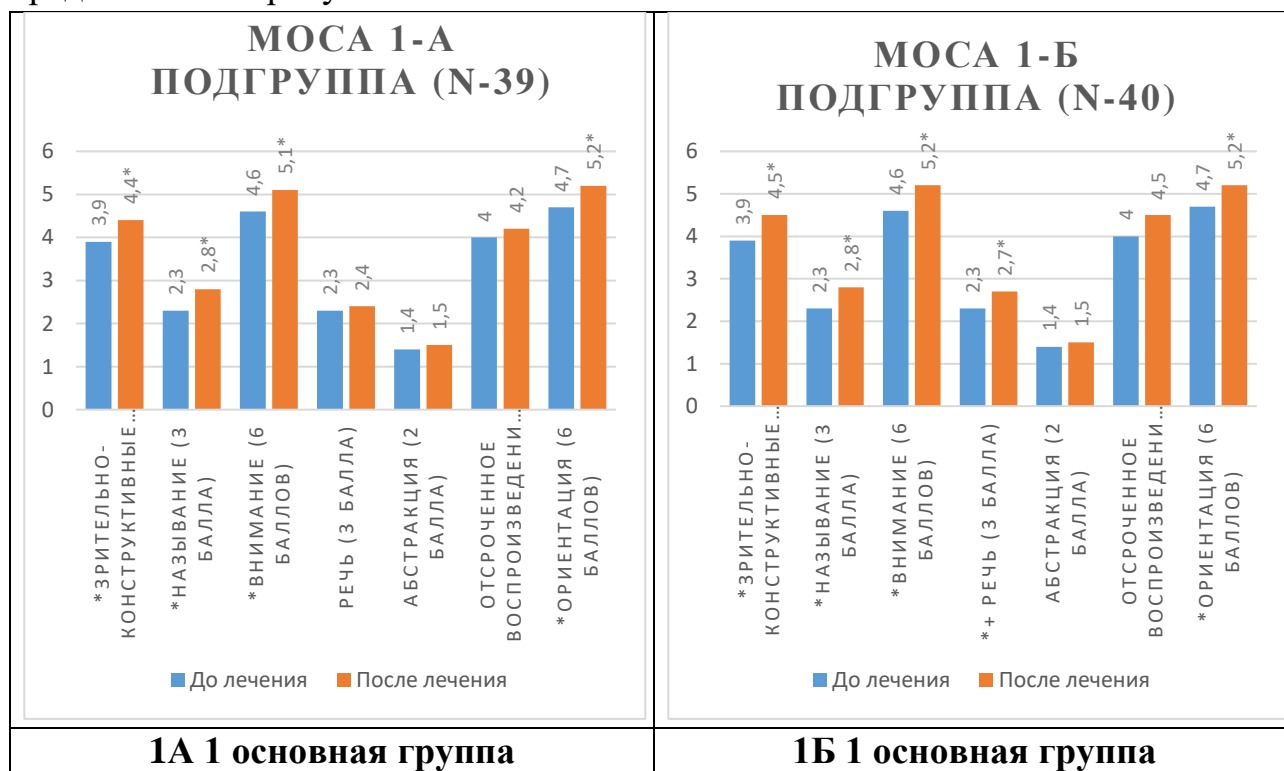
образом, для пациентов с ВИЧ энцефалопатией умеренной степени препарат гопантенат кальция лучше купировал такие симптомы как плохой сон, перепады настроения, плохая концентрация внимания и плохая память, в то же время препарат холин альфосцерат лучше купировал такие симптомы как плохая концентрация внимания, низкие мыслительные функции, нарушение координации движения, плохая концентрация внимания, плохая память.

Резюмируя выше изложенное, наблюдаем, что жалобы когнитивного характера статистически достоверно уменьшились в подгруппах пациентов, получавших холина альфосцерат, в подгруппах пациентов, получавших гопантенатовую кислоту, значительно уменьшились жалобы на перепады настроения, а также плохой сон.

§4.2. Когнитивные и нейропсихологические параметры на фоне терапии у больных с ВИЧ энцефалопатией.

Для исследования нейрокогнитивных функций у пациентов были использованы специальные тесты как МоСА тест (Монреальская шкала когнитивных расстройств) и FAB тест (батарея тестов лобной дисфункции). Для исследования нейропсихологического состояния использовался опросник Спилберга-Ханина для определения уровня тревожности.

Показатели нейрокогнитивных функций пациентов первой и второй подгруппы 1 основной группы до лечения и после по шкале МоСА тест представлены в рисунке 4.2.1.

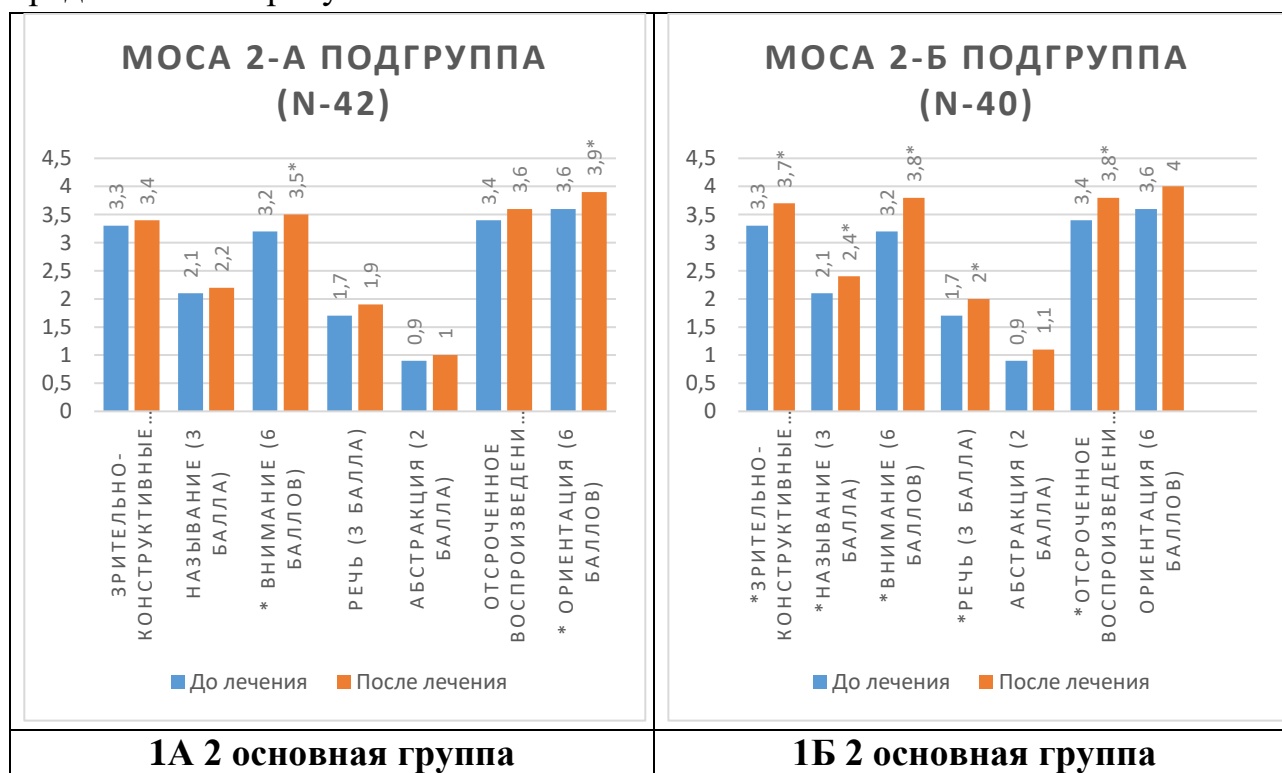


Примечание: * - значимость доменов внутри подгрупп; + - значимость доменов между подгруппами (различия значимы * - p≤0,05, + - p≤0,05)

Рисунок 4.2.1. Результаты МоСА тестирования у первой основной группы (1А группа, n=39, 1Б группа, n=40)

Как видно из рисунка 4.2.1, внутри первой подгруппы 1 основной группы статистически достоверное улучшение наблюдалось в таких когнитивных сферах как зрительно-конструктивные/исполнительные навыки (в 1,1 раз, $p \leq 0,05$), называние (в 1,2 раза, $p \leq 0,05$) и внимание (в 1,1 раз, $p \leq 0,05$), внутри второй подгруппы статистически достоверное улучшение наблюдалось в таких когнитивных сферах как зрительно-конструктивные/исполнительные навыки (в 1,15 раз, $p \leq 0,05$), называние (в 1,2 раза, $p \leq 0,05$) и внимание (в 1,15 раз, $p \leq 0,05$), речь (в 1,2 раз, $p \leq 0,05$) и отсроченное воспроизведение (в 1,1 раз, $p \leq 0,05$). Между подгруппами статистически значимое различие выявилось во второй подгруппе 1 основной группы в когнитивной сфере - речь ($p \leq 0,05$).

Показатели нейрокогнитивных функций пациентов первой и второй подгруппы 2 основной группы до лечения и после по шкале МоСА тест представлены в рисунке 4.2.2.



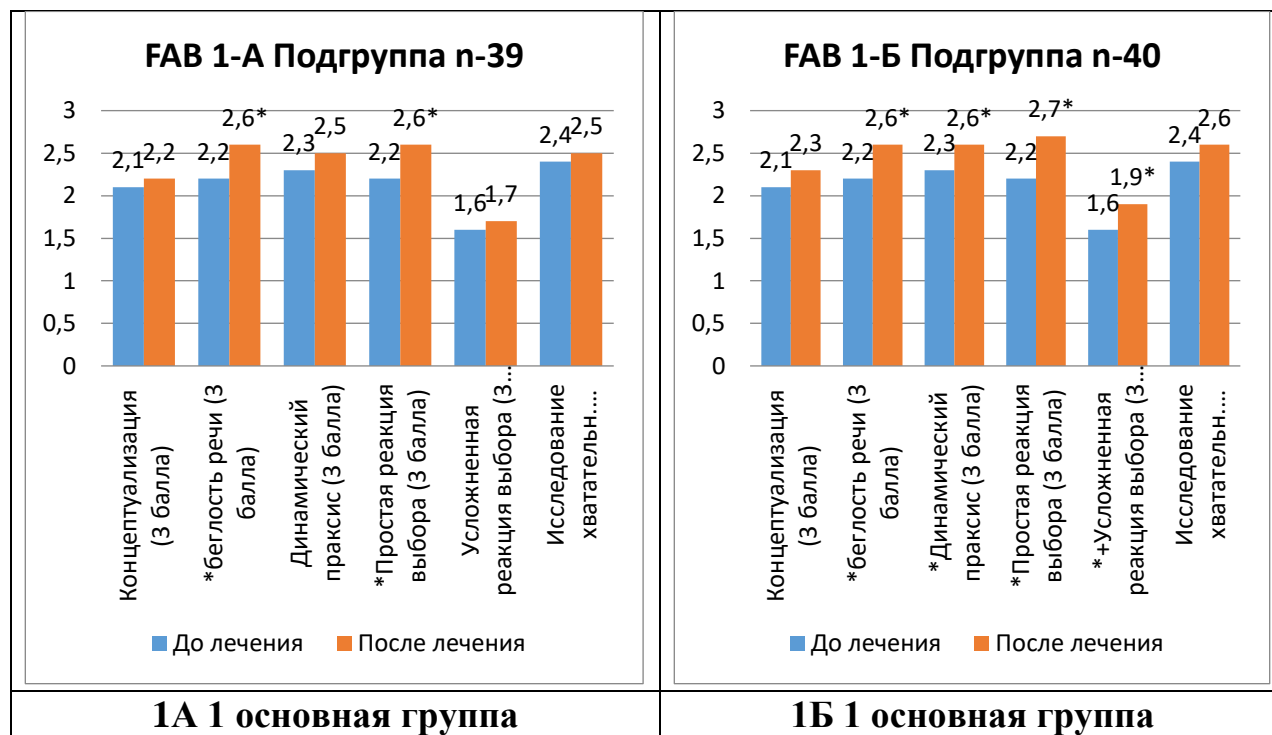
Примечание: * - значимость доменов внутри подгрупп; + - значимость доменов между подгруппами (различия значимы * - $p \leq 0,05$, + - $p \leq 0,05$)

Рисунок 4.2.2. Результаты МоСА тестирования у второй основной группы (2 А группа, n=42, 2 Б группа, n=40)

Как видно из рисунка №4.2.2, внутри первой подгруппы из 2 основной группы статистически достоверное улучшение было в таких когнитивных

сферах как ориентация, внимание, (в 1,1 раз, $p \leq 0,05$), внутри второй подгруппы 2 основной группы статистически достоверное улучшение наблюдалось в таких когнитивных сферах как зрительно-конструктивные/исполнительные навыки (в 1,1 раз, $p \leq 0,05$), название (в 1,2 раза, $p \leq 0,05$) и внимание (в 1,1 раз, $p \leq 0,05$), речь (в 1,2 раз, $p \leq 0,05$) и отсроченное воспроизведение (в 1,1 раз, $p \leq 0,05$). Между подгруппами статистически значимое различие во всех сферах когнитивного статуса не выявилось. При обобщении в обеих основных группах с ВИЧ энцефалопатией, препарат холин альфосцерат лучше купировал такие когнитивные сферы как зрительно-конструктивные/исполнительные навыки ($p \leq 0,05$), название ($p \leq 0,05$), внимание ($p \leq 0,05$), речь (в 1,2 раз, $p \leq 0,05$), и отсроченное воспроизведение, в то время как препарат гопантенат кальция лучше купировал такие когнитивные сферы как внимание и ориентация.

Показатели нейрокогнитивных функций пациентов первой подгруппы 1 основной группы до лечения и после по FAB тесту представлены на рисунке 4.2.3.



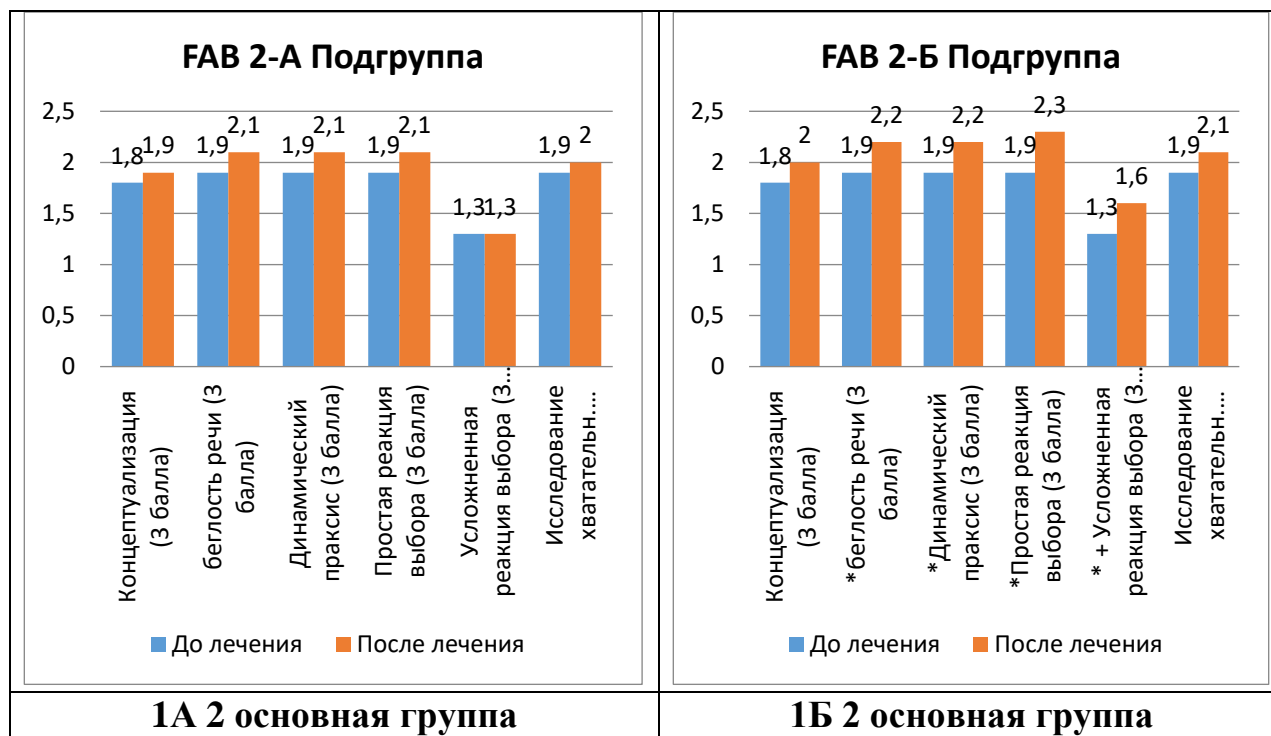
Примечание: * - значимость доменов внутри подгрупп; + - значимость доменов между подгруппами (различия значимы * - $p \leq 0,05$, + - $p \leq 0,05$)

Рисунок 4.2.3. Результаты FAB тестирования у первой основной группы (1А группа, n=39, 1Б группа, n=40)

Как видно из рисунка 4.2.3, внутри первой подгруппы 1 основной группы статистически достоверное улучшение наблюдалось в таких, беглость речи и простая реакция выбора (в 1,2 раз, $p \leq 0,05$), у остальных когнитивных функций наблюдались статистически недостоверный прирост, внутри второй подгруппы

статистически достоверное улучшение наблюдалось в таких когнитивных сферах как беглость речи (в 1,2 раза, $p \leq 0,05$), динамический праксис (в 1,15 раза, $p \leq 0,05$), простая реакция выбора (в 1,2 раза, $p \leq 0,05$) и усложненная реакция выбора (в 1,2 раза, $p \leq 0,05$). Между подгруппами статистически значимое различие выявилось во второй подгруппе 1 основной группы в когнитивной сфере – усложнённая реакция выбора ($p \leq 0,05$).

Показатели нейрокогнитивных функций пациентов второй подгруппы 2 основной группы до лечения и после по FAB тесту представлены на рисунке 4.2.4.

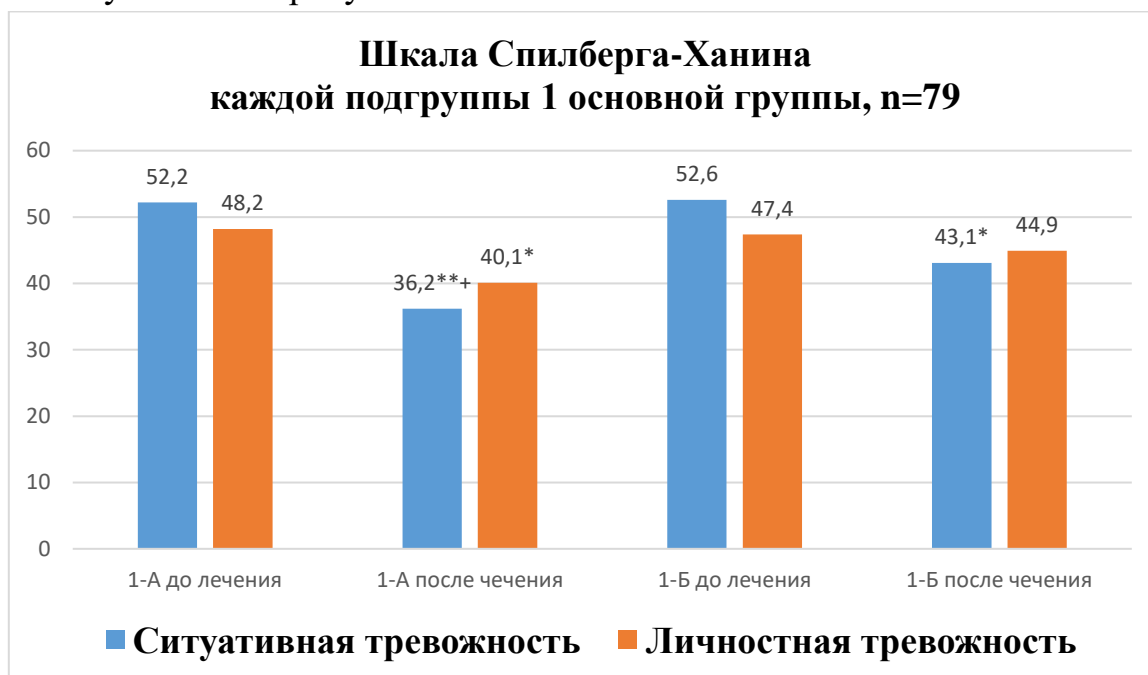


Примечание: * - значимость доменов внутри подгрупп; + - значимость доменов между подгруппами (различия значимы * - $p \leq 0,05$, + - $p \leq 0,05$)

Рисунок 4.2.4. Результаты FAB тестирования у второй основной группы (2А группа, n=42, 2Б группа, n=40)

Как видно из рисунка 4.2.4, внутри первой подгруппы 2 основной группы во всех категориях наблюдается статистически недостоверный небольшой прирост, внутри второй подгруппы статистически достоверное улучшение наблюдалось в таких когнитивных сферах как беглость речи (в 1,18 раза, $p \leq 0,05$), динамический праксис (в 1,16 раза, $p \leq 0,05$), простая реакция выбора (в 1,2 раза, $p \leq 0,05$) и усложненная реакция выбора (в 1,14 раза, $p \leq 0,05$). Между подгруппами статистически значимое различие выявилось во второй подгруппе 2 основной группы в когнитивной сфере – беглость речи, динамический праксис, простая реакция выбора и усложненная реакция выбора ($p \leq 0,05$).

Для исследования нейропсихологических функций использовалась шкала тревожности Спилберга-Ханина для каждой подгруппы 1 основной группы. Результаты указаны на рисунке 4.2.5.

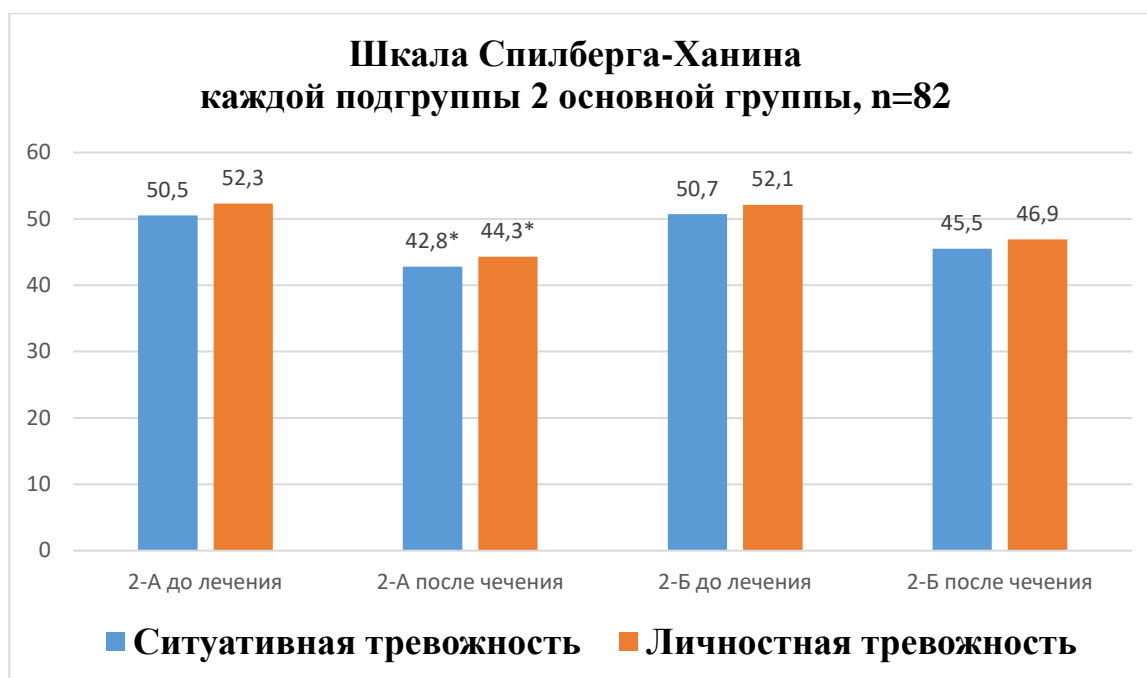


Примечание: * - значимость доменов внутри подгрупп; + - значимость доменов между подгруппами (различия значимы * - $p=0,05$; ** - $p=0,01$; + - $p=0,05$; ++ - $p=0,01$)

Рисунок 4.2.5. Результаты тестирования тревожности у первой основной группы (1 А группа, n=39, 1 Б группа, n=40)

Как видно из рисунка 4.2.5, внутри первой подгруппы 1 основной группы принимавших препарат гопантенат кальция статистически достоверно снизился уровень как ситуативной тревожности (в 1,45 раза, $p=0,01$), так и личностной тревожности (в 1,2 раз, $p=0,05$). Во второй первой подгруппы 1 основной группы принимающих препарат холин альфосцерат статистически достоверно снизился уровень ситуативной тревожности (в 1,2 раз, $p=0,05$) в то время как уровень личностной тревожности снизился статистически недостоверно ($p=0,2$). Между подгруппами статистически значимое различие выявилось во первой подгруппе в ситуативной тревожности ($p \leq 0,05$).

Для исследования нейропсихологических функций использовалась шкала тревожности Спилберга-Ханина для каждой подгруппы 2 основной группы. Результаты указаны на рисунке 4.2.6.



Примечание: * - значимость доменов внутри подгрупп; + - значимость доменов между подгруппами (различия значимы * - $p=0,05$; ** - $p=0,01$; + - $p=0,05$; ++ - $p=0,01$)

Рисунок 4.2.6. Результаты тестирования тревожности у второй основной группы (2А группа, n=42, 2Б группа, n=40)

Согласно данным, представленным на рисунке 4.2.6, у пациентов из первой подгруппы второй основной группы, которые получали препарат гопантеновой кислоты, наблюдалось статистически значимое улучшение уровня тревожности. В частности, уровень ситуативной тревожности снизился в 1,18 раза ($p=0,05$), а уровень личностной тревожности — в 1,22 раза ($p=0,05$). В отличие от этого, во второй подгруппе второй основной группы, где пациенты принимали препарат холин альфосцерат, наблюдалось снижение как ситуативной, так и личностной тревожности, однако это изменение не достигло статистически значимого уровня ($p=0,2$). После проведения обследования нейрокогнитивного и нейропсихологического состояния у пациентов обеих основных групп данные результатов обследования были объединены в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1.

Показатели нейрокогнитивного и нейропсихологического статуса до и после лечения ноотропными препаратами, n=161

Тест, балл	До лечения			После лечения			P
	MIN	MAX	Среднее значение	MIN	MAX	Среднее значение	
1 А подгруппа, n=39							
MoCA	22	25	23,2±1,1	23	27	25,6±1,2	0,01
FAB	12	14	12,8±0,6	13	16	14,1±0,7	0,05
СТ	42	59	52,2±2,9	28	39	36,2±2,3	0,01
ЛТ	39	55	48,2±1,5	29	44	40,1±1,9	0,02
1 Б подгруппа, n=40							
MoCA	22	25	23,3±1,0	23	27	26,4±0,4	0,01
FAB	12	14	12,8±0,7	13	16	14,7±0,9	0,05
СТ	42	58	52,6±2,7	35	46	43,1±2,1	0,05
ЛТ	39	56	47,4±1,7	34	49	44,9±1,5	0,05
2 А подгруппа, n=40							
MoCA	17	21	18,2±1,2	18	22	19,5±0,7	0,1
FAB	9	12	10,7±0,9	10	13	11,5±0,4	0,36
СТ	39	57	50,5±1,7	32	48	42,8±2,1	0,05
ЛТ	40	57	52,3±2,1	38	50	44,3±2,7	0,05
2 Б подгруппа, n=42							
MoCA	17	21	18,2±1,1	19	23	20,8±0,7	0,05
FAB	9	12	10,7±0,7	11	14	12,4±0,9	0,05
СТ	39	56	50,7±2,1	35	51	45,5±2,4	0,37
ЛТ	42	58	52,1±2,5	37	53	46,9±2,9	0,33

Примечание значение достоверности: $p \leq 0,01$, $p \leq 0,05$ – статистически достоверно, $p \geq 0,1$ статистически недостоверный показатель

Как видно из обобщённой таблицы 4.2.1, для пациентов с ВИЧ-энцефалопатией и умеренным иммунодефицитом оба ноотропных препарата показали статистически достоверный эффект, как для когнитивной сферы, так и в нейропсихологическом статусе. В когнитивной сфере положительный эффект показал препарат холин альфосцерат ($p=0,01:0,05$), в нейропсихологическом статусе - препарат гопантенат кальция ($p=0,01:0,05$). У пациентов с ВИЧ-энцефалопатией умеренной степенью тяжести ноотропный препарат холин альфосцерат показал статистически достоверный эффект в когнитивной сфере

(MoCA и FAB, $p=0,05$), при статистически недостоверном улучшении нейропсихологического статуса (ЛТ при $p=0,37$; СТ при $p=0,33$), в то время как ноотропный препарат гопантенат кальция показал статистически достоверный эффект в нейропсихологическом статусе (ЛТ и СТ, $p=0,05$), при статистически недостоверном улучшении в когнитивной сфере (MoCA при $p=0,1$; FAB при $p=0,36$).

§ 4.3. Изучение роли нейротрофических факторов на фоне терапии и их корреляция с когнитивной функцией у больных с ВИЧ энцефалопатией.

Показатели уровня нейротрофических факторов до и после лечения у пациентов первой основной группы были проведены у 36 пациентов, результаты которых приведены в таблице 4.3.1.

Таблица 4.3.1.

Показатели НТФ на фоне лечения первой основной группы, $n=36$

Фактор	До лечения			После лечения			P
	MIN	MAX	Среднее значение	MIN	MAX	Среднее значение	
1 А подгруппа, $n=18$							
NGF (пг/мл)	680	918	795±12	729	1007	882±15	0,05
CNTF (пг/мл)	625	814	723±12	593	689	628±18	0,05
BDNF (нг/мл)	3,2	5,4	4,3±0,8	3,5	6,1	4,9±0,7	0,05
1 Б подгруппа, $n=18$							
NGF (пг/мл)	680	918	790±11	745	1010	908±14	0,05
CNTF (пг/мл)	625	814	713±10	550	722	606±15	0,05
BDNF (нг/мл)	3,2	5,4	4,2±0,7	3,9	6,3	5,2±0,9	0,01

Примечание значение достоверности: $p \leq 0,01$, $p \leq 0,05$ – статистически достоверно, $p \geq 0,1$ статистически недостоверный показатель

Как видно из таблицы 4.3.1, в 1А подгруппе 1 основной группы после лечения гопантенатом кальция показатели факторов NGF и BDNF увеличились (в 1,11 раз, $p=0,05$; 1,15 раз, $p=0,05$ соответственно), в то время как фактор CNTF снизился (на 1,13 раз, $p=0,05$). В 1Б подгруппе 1 основной группы после лечения

холин альфосцератом показатели факторов NGF и BDNF увеличились (в 1,15 раз, $p=0,05$; 1,2раз, $p=0,01$ соответственно), в то время как фактор CNTF снизился (в 1,15 раз, $p=0,05$).

Результаты нейротрофических факторов для пациентов с ВИЧ-энцефалопатией с выраженным иммунодефицитом, обследованным у 37 пациентов (2 основная группа) на фоне лечения, результаты представлены в таблице 4.3.2.

Таблица 4.3.2

Показатели НТФ на фоне лечения второй основной группы, n=37

Фактор	До лечения			После лечения			P
	MIN	MAX	Среднее значение	MIN	MAX	Среднее значение	
2 А подгруппа, n=18							
NGF (пг/мл)	545	798	636±13	570	845	670±18	0,1
CNTF (пг/мл)	768	973	823±15	705	959	800±21	0,36
BDNF (нг/мл)	2,1	4,5	3,2±0,7	2,4	5,1	3,6±0,8	0,05
2 Б подгруппа, n=19							
NGF (пг/мл)	539	795	631±14	571	852	678±18	0,1
CNTF (пг/мл)	765	969	815±17	755	937	796±20	0,33
BDNF (нг/мл)	2,1	4,5	3,3±0,8	2,5	5,3	3,8±0,7	0,05

Примечание значение достоверности: $p \leq 0,01$, $p \leq 0,05$ – статистически достоверно, $p \geq 0,1$ статистически недостоверный показатель

Как видно из таблицы 4.3.2, во 2А подгруппе 2 основной группы после лечения гопантенатом кальция показатель BDNF увеличился (в 1,12 раз, $p=0,05$), в то время как NGF показал статистически недостоверное увеличение ($p=0,1$) и CNTF - статистически недостоверное уменьшение ($p=0,36$). Во 2Б подгруппе 2 основной группы после лечения холин альфосцератом показатель BDNF статистически достоверно увеличился (в 1,15 раз, $p=0,05$), в то время как NGF

показал статистически недостоверное увеличение ($p=0,1$) и CNTF - статистически недостоверно снижение ($p=0,33$).

Для исследования взаимосвязи между лабораторными показателями нейротрофических факторов были проверены корреляционные исследования между результатом МоСА теста исследуемых лиц основных групп и изменениями уровня НТФ после лечения (рис. 4.3.1).

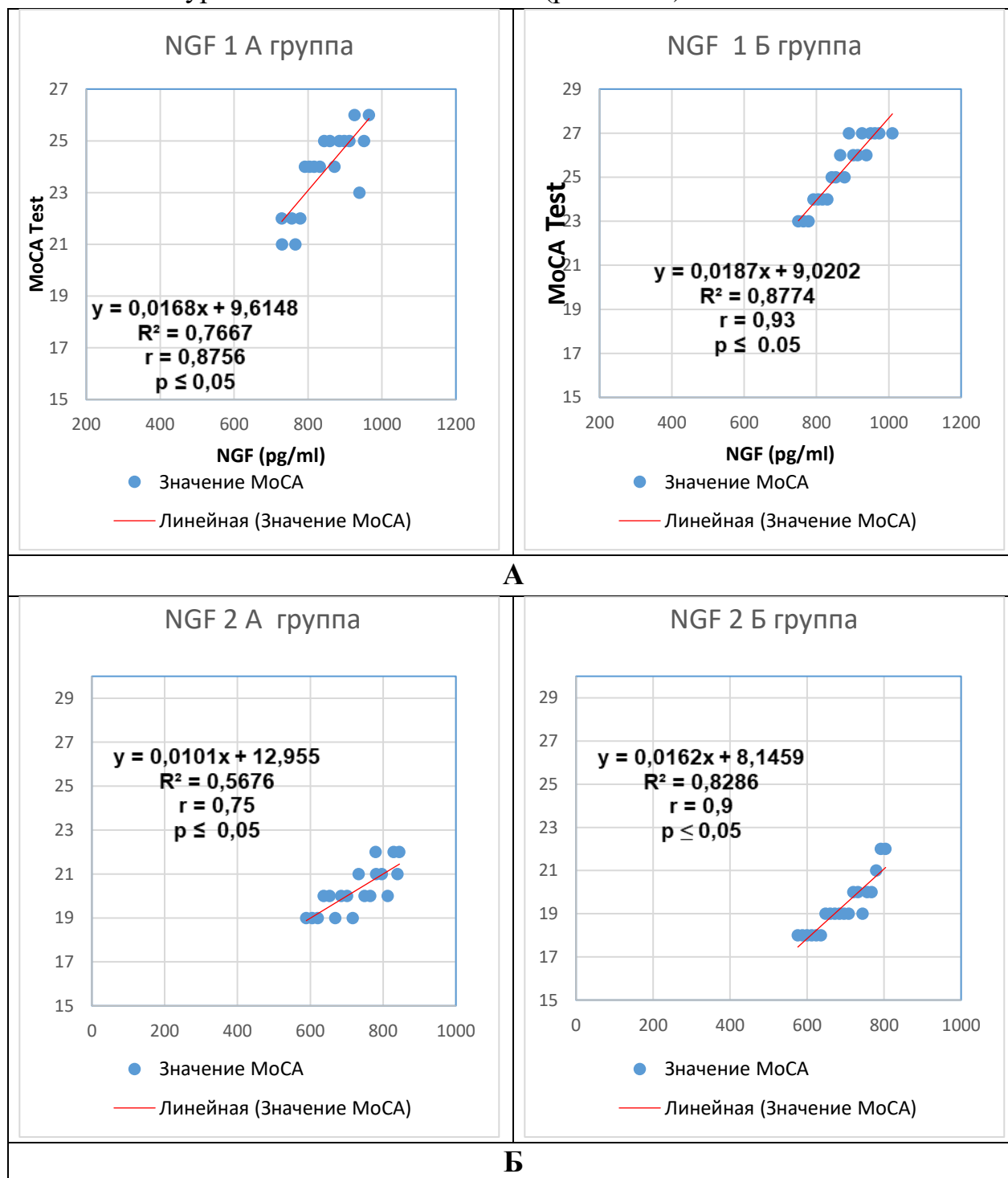
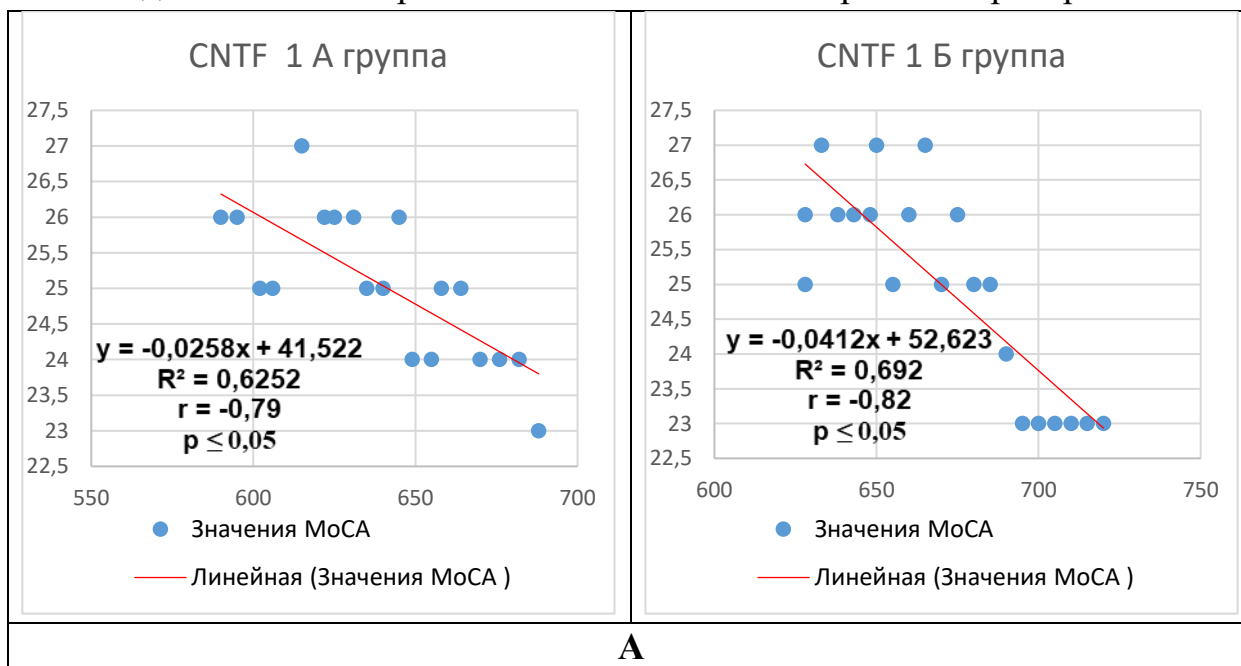


Рисунок 4.3.1. Корреляционный анализ МоСА-теста и уровнем нейротрофического фактора NGF (А – 1 основная группа: 1А n=18 и 1Б n=18; Б - 2 основная группа: 2А n=18; 2Б n=19)

Как видно из рисунка 4.3.1, во всех подгруппах наблюдалось высокая положительная корреляционная связь (1А - $r=0,87$ и 1Б - $r=0,93$; $p=0,01$) (2А - $r=0,75$ и 2Б - $r=0,90$; $p=0,01$).

Определение корреляционной связи уровня цилиарного нейротрофического фактора CNTF с результатами нейропсихологического тестирования МоСА показана на рисунке 4.3.2, в которой в первой группе установлена высокая (1А - $r=0,79$ и 1Б - $r=0,82$; $p=0,02$), во второй группе - слабая (2А - $r=0,38$ и 2Б - $r=0,37$; $p=0,05$) обратная корреляционная связь. Как известно, молекулы CNTF находятся внутри клеток и появляются в плазме крови только при разрушении и гибели клеток. Наличие этой связи свидетельствует о гибели клеток нервной системы при ВИЧ-энцефалопатии, выходе CNTF из клеток и попадании в плазму крови. При этом наличие отличия между основными группами может означать более низкую эффективность ВААРВТ терапии и/или недостаточными сроками использования ноотропных препаратов.



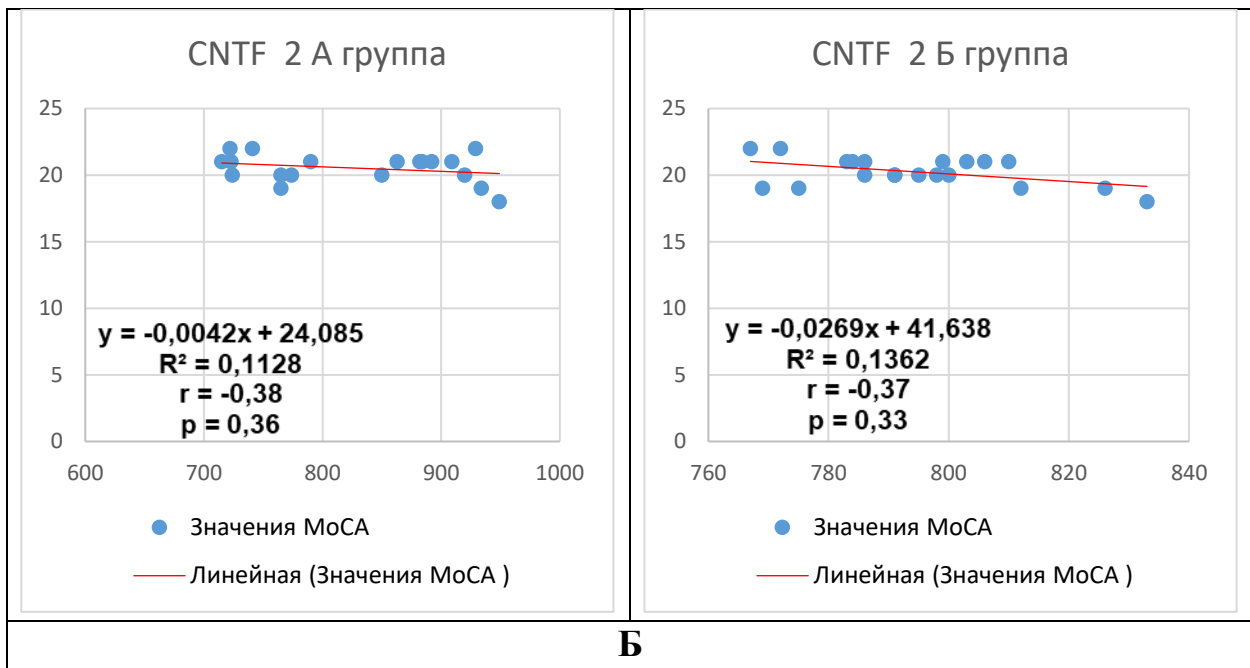
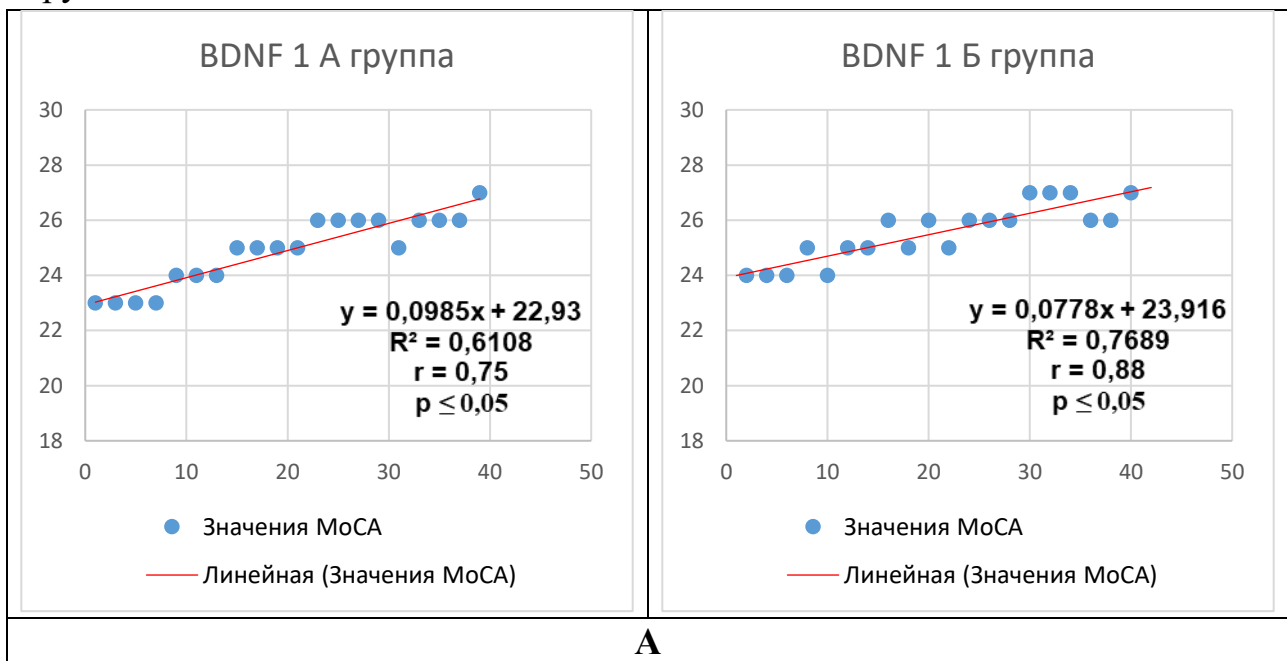


Рисунок 4.3.2 Корреляция между значением МоСА теста и уровнем нейротрофического фактора CNTF (А – 1 основная группа: 1А n=18 и 1Б n=18; Б - 2 основная группа: 2А n=18; 2Б n=19)

Определение корреляционной связи между уровнем мозгового нейротрофического фактора BDNF с результатами нейропсихологического тестирования МоСА показана на рисунке 4.3.3, в котором показана высокая прямая корреляционная связь (1А - $r=0,9$ и 1Б - $r=0,9$; 2А - $r=0,88$ и 2Б - $r=0,94$; $p=0,01$). Это свидетельствует о статистически значимой связи уровня мозгового нейротрофического фактора со степенью выраженности нейрокогнитивных нарушений.



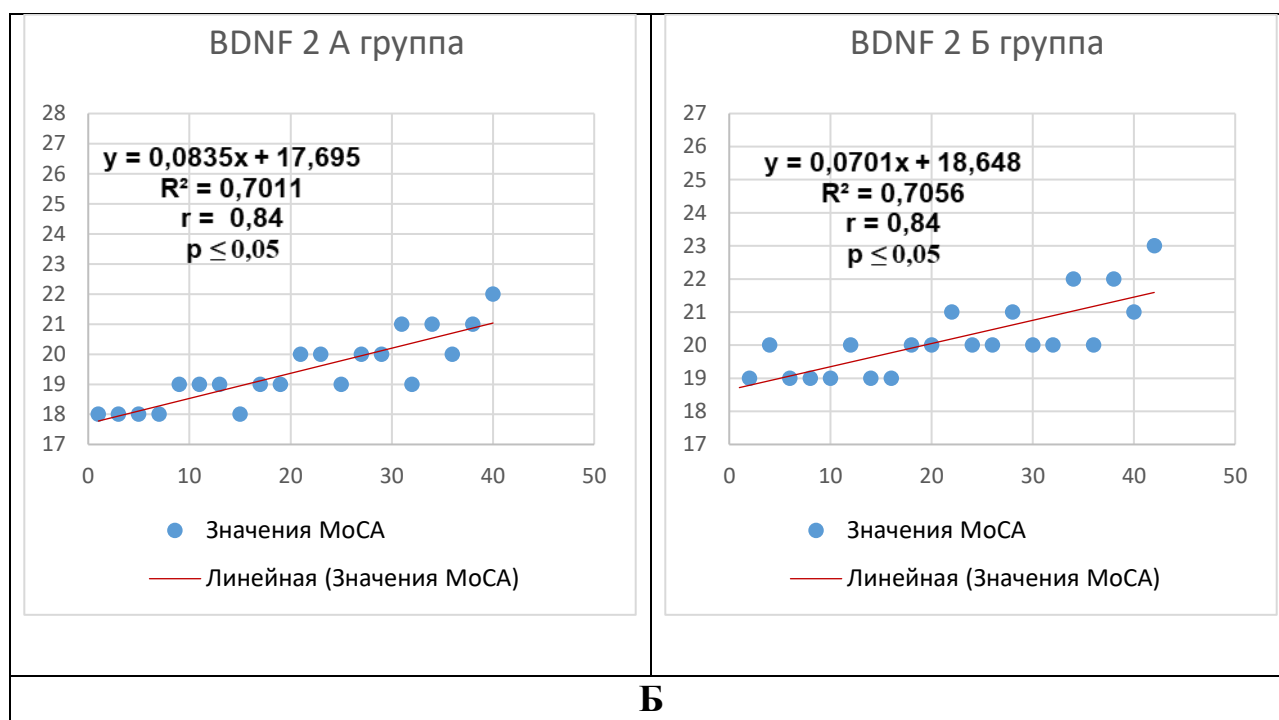


Рисунок 4.3.3. Корреляция между значением МоСА теста и уровнем нейротрофического фактора BDNF (А – 1 основная группа: 1А n=18 и 1Б n=18; Б - 2 основная группа: 2А n=18; 2Б n=19)

В заключении, нами была изучена корреляция между нейропсихологическими показателями пациентов с ВИЧ-энцефалопатией, уровнем нейротрофических факторов в крови. Корреляция нейротрофических факторов проводилась с результатами оценки нейропсихологического состояния пациентов по шкале МоСА.

Таблица 4.3.3.

Корреляционная связь когнитивных шкал МоСА с показателями уровня нейротрофинов BDNF, CNTF и NGF у различных групп в динамике лечения

	1 группа		2 группа	
МоСА \ нейротрофин	1-А	1-Б	2-А	2-Б
BDNF	0,75*	-0,88*	0,84*	0,84*
CNTF	-0,79*	-0,82*	-0,38	-0,37
NGF	0,87*	0,93*	0,75*	0,9*

Примечание: * - значимость корреляции (корреляция статистически значима: * - p<0,05)

В результате исследования установлена высокая прямая корреляционная зависимость между уровнем нейротрофических факторов NGF и BDNF в крови

и нейропсихологическим состоянием пациентов (рис. 4.3.1 и рис. 4.3.3/ таб. 4.3.3), и высокая - в первой группе и умеренная - во второй группе обратная корреляционная связь между уровнем нейротрофического фактора CNTF в крови и нейропсихологическим состоянием пациентов (рис. 4.3.2/таб. 4.3.3). При сравнении результатов исследования после лечения в двух подгруппах отмечаются более высокие показатели уровней нейротрофических факторов в группе пациентов, получавших холина альфосцерат. Нейрокогнитивные функции значимо лучше также в группе пациентов, получавших холина альфосцерат. При сравнении показателей ситуативной и личностной тревожности пациентов обеих групп после лечения отмечаются более низкие показатели в группе пациентов, получавших гопантеповую кислоту. Таким образом, холина альфосцерат показал более высокую эффективность в восстановлении когнитивных функций, а гопантеповая кислота с большей эффективностью снимает тревожные состояния пациентов с ВИЧ-энцефалопатией.

§4.4 Оценка качества жизни на фоне терапии у больных с ВИЧ энцефалопатией

Качество жизни (КЖ) выступает как важный комплексный индикатор, характеризующий общее состояние здоровья пациента, его эмоциональное и социальное благополучие. В условиях лечения хронических заболеваний, таких как ВИЧ-энцефалопатия, оценка КЖ приобретает особую значимость. ВИЧ-энцефалопатия, являясь одним из наиболее серьезных неврологических осложнений ВИЧ-инфекции, значительно снижает когнитивные способности, ухудшает способность пациентов к самостоятельной жизни и, в результате, приводит к ухудшению КЖ. Для исследования качества жизни было проведено тестирование MOS-HIV у пациентов, как принимавших гопантенат кальция, так и холин альфосцерат. Результаты исследования первой группы представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.4.1

Исследование качества жизни в первой основной группе, n=79

Категория	1 - основная группа					
	1А до лечения	1А после лечения	Р	1Б до лечения	1Б после лечения	Р
Физическая функция	51,3±2,5	58,4±1,3	0,35	51,7±2,4	59,4±1,4	0,34

Энергия/ утомляемость	41,6±3,2	53,5±3,0	0,01	41,9±3,6	54,7±3,6	0,01
Психическое здоровье	53,4±2,3	62,3±2,0	0,01	53,9±2,6	63,8±2,0	0,01
Боль	62,5±2,6	65,5±1,6	0,4	62,7±2,4	66,7±1,9	0,38
Общее состояние	49,9±2,5	54,4±4,1	0,38	49,3±2,9	56,9±3,3	0,4
Социальное функц-ние	51,6±3,3	61,7±4	0,01	51,9±3,4	60,4±3,9	0,01
Когнитивное функц-ние	39,8±3,5	48,4±2	0,01	39,4±3,3	50,6±1,4	0,01
Ограничение из-за физ. здоровья	43,5±1,9	48,3±3	0,42	43,0±1,8	49,1±3	0,36
Ограничение из-за эмоц. здоровья	53,4±3,5	66,3±3	0,01	53,6±3,9	57,2±2,5	0,35
Общее кач. жизни	49,5±2,2	58,4±4	0,01	49,9±2,4	61,4±3	0,01
Состояние здоровья на момент обл.	47,2±2,6	53,8±4	0,4	47,8±2,7	55,3±3,2	0,38
Всего, средний балл	49,4±2,7	57,4±2,9	0,05	49,4±2,9	58,0±2,6	0,05

Примечание значение достоверности: $p \leq 0,01$, $p \leq 0,05$ – статистически достоверно, $p \geq 0,1$ статистически недостоверный показатель

Как видно из таблицы 4.4.1, в обеих подгруппах 1 основной группы наблюдалось статистически достоверное улучшение качества жизни (1А: 49,4±2,7- 57,4±2,9, $p=0,05$; 1Б: 49,4±2,9- 58,0±2,6; $p=0,05$). Если в подгруппе гопантеновой кислоты улучшение качества жизни произошла в следствии улучшения таких показателей как энергия/утомляемость, психическое здоровье, когнитивное функционирование и общее качество жизни, то в группе примене холин альфосцерат - энергия/утомляемость, психическое здоровье, социальное функционирование, когнитивное функционирование и общее качество жизни. Результаты исследования второй группы показаны на таблице 4.4.2.

Таблица 4.4.2

Исследование качества жизни во второй основной группе, n=82

Категория	2 - основная группа					
	2 А до лечения	2 А после лечения	Р	2 Б до лечения	2 Б после лечения	Р
Физическая функция	32,4±1,5	37,4±2,9	0,3	32,6±1,4	36,4±2	0,33
Энергия/ утомляемость	25,5±2,1	34,5±3	0,05	25,3±2,0	35,9±4	0,05
Психическое здоровье	36,4±2,2	45,4±2,7	0,01	36,6±2,4	43,5±3	0,05
Боль	44,6±1,9	48,8±2,8	0,3	49,1±2,1	51,8±2,6	0,4
Общее состояние	46,7±2,2	53,8±2,8	0,25	46,7±2,4	54,7±3	0,2
Социальное функц-ние	36,2±2,1	45,7±3,5	0,05	36,4±1,9	44,9±4	0,05
Когнитивное функц-ние	27,3±2,7	35,9 ±3	0,05	27,4±2,9	38,5 ±4	0,01
Ограничение из-за физ. Здоровья	26,4±2,6	31,8 ±2	0,4	26,3±2,5	32,6±2,5	0,3
Ограничение из-за эмоц. Здоровья	34,6±2,3	45,4 ±4	0,05	34,8±2,2	40,7±2,7	0,3
Общее качеству жизни	27,8±2,4	35,7 ±2,5	0,05	27,7±2,5	37,4±2,9	0,05
Состояние здоровья на момент обсл.	26,4±1,9	31,2±2,9	0,35	26,6±2,0	32,1±3	0,3
Всего, средний балл	33,1±2,2	40,5±2,9.	0,05	33,6±2,2	42,0±3,1	0,05

Примечание значение достоверности: $p \leq 0,01$, $p \leq 0,05$ – статистически достоверно, $p \geq 0,1$ статистически недостоверный показатель

Как видно из таблицы 4.4.2, в обеих подгруппах 2 основной группы наблюдалось статистически достоверное улучшение качества жизни (2А: 33,1±2,2- 40,5±2,9, $p=0,05$; 2Б: 33,6±2,2- 42,0±3,1, $p=0,05$). Если в подгруппе гопантеновой кислоты улучшение качества жизни произошла вследствие улучшения таких показателей как энергия/утомляемость, психическое здоровье,

социальное функционирование, когнитивное функционирование, ограничение из-за эмоционального здоровья и общее качество жизни, то в группе холин альфосцерат - энергия/утомляемость, психическое здоровье, социальное функционирование, когнитивное функционирование и общее качество жизни.

Выводы по 4 главе

У пациентов с ВИЧ-энцефалопатией применение препаратов гопантената кальция и холин альфосцерата привело к значительному уменьшению жалоб и улучшению неврологического статуса. Обе терапевтические стратегии оказали положительное влияние на общее состояние пациентов, однако различия в специфическом действии препаратов стали очевидными.

Исследование показало, что холин альфосцерат более эффективно улучшал когнитивные функции, что было подтверждено результатами MoCA и FAB тестов. Пациенты, получавшие холин альфосцерат, продемонстрировали более значительное улучшение в областях памяти, внимания и исполнительных функций, что подтверждает его важную роль в поддержке когнитивного здоровья при ВИЧ-энцефалопатии.

Лечение гопантенатом кальция привело к более выраженному снижению уровня тревожности, что было зафиксировано с помощью шкалы Спилберга-Ханина. Этот эффект подчёркивает способность препарата оказывать положительное влияние на эмоциональное состояние пациентов, улучшая их общее самочувствие и адаптацию к болезни.

После курса лечения была выявлена прямая корреляция уровней BDNF и NGF с улучшением когнитивного статуса пациентов, что подтверждает их значимость в механизмах нейропротекции и восстановлении когнитивных функций. В то же время, наблюдалась обратная корреляция уровня CNTF с когнитивными показателями, что указывает на возможную роль этого нейротрофина в патогенезе когнитивных нарушений при ВИЧ-энцефалопатии.

Оценка по шкале качества жизни MOS-HIV показала значительное улучшение показателей у пациентов, получавших оба препарата. Это свидетельствует о том, что терапия не только улучшает клинические и когнитивные показатели, но и способствует повышению общего уровня жизни пациентов, что является ключевым аспектом в лечении хронических заболеваний, таких как ВИЧ-энцефалопатия.

Исследование продемонстрировало, что комбинация клинических, лабораторных и инструментальных методов оценки позволяет достоверно оценить эффективность различных подходов к лечению ВИЧ-энцефалопатии. Холин альфосцерат и гопантенат показали свою эффективность в

разных аспектах лечения, что делает возможным индивидуализированный подход к терапии с учётом специфики клинической картины.

ВЫВОДЫ

На основании проведённого комплексного клинико-неврологического, нейропсихологического, нейровизуализационного и лабораторного исследования пациентов с ВИЧ-энцефалопатией были получены результаты, позволяющие углубить современные представления о характере течения данного заболевания, его патогенетических механизмах, клинической структуре и возможностях терапевтической коррекции. Полученные данные свидетельствуют о высокой значимости иммунологического статуса, длительности ВИЧ-инфекции и нейробиологических факторов в формировании клинической картины и прогрессировании неврологических нарушений.

В ходе исследования установлено, что клиническая симптоматика ВИЧ-энцефалопатии имеет выраженную зависимость от степени иммунодефицита. Пациенты с выраженным иммунодефицитом демонстрируют более тяжёлые и разнообразные жалобы по сравнению с пациентами с умеренной степенью иммунного снижения. Наиболее значимыми среди них являются когнитивные нарушения, включающие снижение памяти, ухудшение концентрации внимания, замедление мыслительных процессов, а также нарушения сна, проявляющиеся в виде инсомнии, фрагментированного сна и снижения его качества. Достоверность различий между группами ($p \leq 0,05$) подтверждает, что ухудшение иммунного статуса является одним из ключевых факторов, определяющих тяжесть субъективных и объективных проявлений заболевания.

Неврологический статус пациентов с ВИЧ-энцефалопатией характеризуется полиморфизмом и включает поражение различных функциональных систем нервной системы. В частности, у больных с выраженным иммунодефицитом достоверно чаще выявляются нарушения двигательной сферы (брадикинезия, гипокинезия, нарушение походки), сенсорные расстройства (парестезии, снижение чувствительности) и координационные нарушения (атаксия, неустойчивость при ходьбе). Это свидетельствует о диффузном характере поражения центральной нервной системы с преимущественным вовлечением подкорковых структур и белого вещества мозга. Статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между группами подчёркивают прогрессирующий характер неврологического дефицита по мере углубления иммунодефицита.

Анализ показателей качества жизни продемонстрировал выраженную зависимость данного параметра от степени тяжести заболевания. Пациенты с умеренным иммунодефицитом имели средний уровень качества жизни ($49,4 \pm 2,7$ балла), что отражает относительное сохранение социальной и бытовой активности. В то же время у пациентов с выраженным иммунодефицитом

отмечалось значительное снижение качества жизни ($33,1 \pm 2,2$ балла), обусловленное сочетанием когнитивных, эмоциональных и двигательных нарушений, приводящих к социальной дезадаптации и снижению способности к самообслуживанию. Таким образом, ВИЧ-энцефалопатия оказывает существенное влияние не только на неврологический статус, но и на общую жизнедеятельность пациентов.

Особое внимание в исследовании было уделено оценке когнитивно-эмоциональной сферы, которая является одним из ключевых компонентов клинической картины ВИЧ-энцефалопатии. Установлено, что степень выраженности когнитивных нарушений напрямую связана как с уровнем иммунодефицита, так и с длительностью ВИЧ-инфекции. Пациенты со стажем заболевания более 10 лет и уровнем CD4 лимфоцитов менее 350 клеток/мкл демонстрировали значительно более выраженный когнитивный дефицит по сравнению с пациентами со стажем заболевания от 5 до 10 лет и более высоким уровнем CD4. Это подтверждается результатами нейропсихологического тестирования: показатели по шкале MoCA ($18,2 \pm 1,2$ балла) и FAB ($10,7 \pm 0,9$ балла) у пациентов с длительным стажем и выраженным иммунодефицитом были достоверно ниже, чем у пациентов с менее выраженными нарушениями (MoCA – $23,2 \pm 1,1$; FAB – $12,8 \pm 0,7$ балла).

Полученные данные свидетельствуют о том, что когнитивные нарушения при ВИЧ-энцефалопатии имеют прогрессирующий характер и усиливаются по мере снижения иммунной защиты и увеличения длительности заболевания. При этом отмечается преимущественное поражение исполнительных функций, внимания и скорости обработки информации, что соответствует подкорковому типу когнитивного дефицита, характерному для ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств.

Нейровизуализационные исследования позволили выявить характерные структурные изменения головного мозга у пациентов с ВИЧ-энцефалопатией. Согласно оценке по шкале Fazekas, у пациентов с выраженным иммунодефицитом наблюдались более глубокие и распространённые поражения белого вещества, представленные множественными очагами, склонными к слиянию. В ряде случаев отмечались полностью сливные зоны лейкоареоза, свидетельствующие о выраженном демиелинизирующем процессе. Кроме того, у данной группы пациентов чаще выявлялась кортикальная атрофия, что указывает на вовлечение не только подкорковых структур, но и коры головного мозга.

Особое значение имеет выявленная отрицательная корреляционная связь между уровнем CD4 лимфоцитов и площадью поражения белого вещества ($r = -$

0,89, $p \leq 0,01$), что свидетельствует о прямой зависимости между степенью иммунодефицита и выраженностью структурных изменений мозга. Эти данные подтверждают роль иммунного статуса как ключевого фактора в патогенезе ВИЧ-энцефалопатии и подчёркивают необходимость раннего начала антиретровирусной терапии для предотвращения прогрессирования нейродегенеративных изменений.

Интересным является тот факт, что уровень вирусной нагрузки у пациентов с различной степенью иммунодефицита не имел статистически значимых различий ($p \geq 0,1$). Это указывает на то, что вирусная нагрузка в крови не всегда отражает степень поражения центральной нервной системы и тяжесть клинической симптоматики. В данном контексте особую значимость приобретают нейротрофические факторы, участвующие в регуляции нейрональной пластичности и выживаемости.

В ходе исследования было установлено, что у пациентов с выраженным иммунодефицитом наблюдается снижение уровня нейротрофических факторов BDNF ($3,2 \pm 0,7$ нг/мл) и NGF (636 ± 18 пг/мл), что свидетельствует о снижении нейропротективного потенциала. В то же время уровень CNTF демонстрировал определённые изменения, отражающие компенсаторные механизмы в ответ на повреждение нервной ткани. У пациентов с умеренным иммунодефицитом показатели BDNF и NGF были достоверно выше ($4,3 \pm 0,8$ нг/мл и 795 ± 12 пг/мл соответственно), что может свидетельствовать о большей сохранности нейрональных структур и более благоприятном течении заболевания.

Полученные результаты подтверждают важную роль нейротрофических факторов в патогенезе ВИЧ-энцефалопатии и позволяют рассматривать их как потенциальные биомаркеры тяжести заболевания и эффективности терапии.

Анализ эффективности применения ноотропных препаратов показал, что терапевтический эффект зависит от степени иммунодефицита. У пациентов с умеренным иммунодефицитом применение холин альфосцерата и гопантената кальция сопровождалось достоверным улучшением как когнитивных, так и эмоциональных показателей. Так, по шкале MoCA отмечалось увеличение баллов при использовании холин альфосцерата с $23,3 \pm 1,0$ до $26,4 \pm 0,4$ ($p = 0,01$), а при применении гопантената кальция — с $23,2 \pm 1,1$ до $25,6 \pm 1,2$ ($p = 0,05$). Аналогичная положительная динамика наблюдалась и в отношении уровня тревожности.

В то же время у пациентов с выраженным иммунодефицитом терапевтический эффект был более ограниченным. Холин альфосцерат оказывал положительное влияние преимущественно на когнитивную сферу, тогда как гопантенат кальция — на эмоциональное состояние. Это свидетельствует о

снижении пластичности нервной системы и ограниченных возможностях восстановления при тяжёлых формах заболевания.

Корреляционный анализ позволил выявить тесную взаимосвязь между когнитивной функцией и уровнем нейротрофических факторов. Установлена высокая положительная корреляция между показателями MoCA и уровнями BDNF и NGF как при умеренной, так и при выраженной степени иммунодефицита. Это указывает на то, что повышение уровня данных факторов сопровождается улучшением когнитивных функций. В отношении CNTF выявлена отрицательная корреляция, что может отражать его роль как маркера компенсаторной активации при повреждении нервной ткани.

Таким образом, результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что ВИЧ-энцефалопатия является сложным мультифакторным заболеванием, в основе которого лежит взаимодействие вирусных, иммунных и нейробиологических механизмов. Степень иммунодефицита, длительность заболевания и уровень нейротрофических факторов оказывают существенное влияние на клиническое течение, выраженность когнитивных нарушений и эффективность терапии.

Полученные данные имеют важное практическое значение, поскольку позволяют оптимизировать подходы к диагностике и лечению ВИЧ-энцефалопатии, а также обосновывают необходимость раннего выявления и комплексного ведения пациентов с данной патологией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты проведённого комплексного исследования, посвящённого клинико-неврологическим, нейропсихологическим, нейровизуализационным и нейробиологическим аспектам ВИЧ-энцефалопатии, позволили сформулировать ряд практических рекомендаций, направленных на совершенствование ранней диагностики, оптимизацию терапевтических подходов и повышение эффективности мониторинга состояния пациентов. Представленные рекомендации основаны на выявленных закономерностях течения заболевания и отражают современные представления о мультифакторной природе ВИЧ-энцефалопатии.

Прежде всего, следует подчеркнуть, что одним из ключевых направлений повышения эффективности медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией является раннее выявление неврологических осложнений. В клинической практике особое внимание должно уделяться появлению у ВИЧ-инфицированных пациентов начальных когнитивных жалоб, таких как снижение памяти, ухудшение концентрации внимания, замедление мыслительной деятельности, а также повышенная утомляемость и нарушения сна. Даже при отсутствии выраженного неврологического дефицита данные симптомы могут свидетельствовать о начальных проявлениях ВИЧ-энцефалопатии.

В этой связи при выявлении указанных жалоб в сочетании со снижением уровня CD4 лимфоцитов менее 500 клеток/мкл необходимо рассматривать вероятность развития ВИЧ-ассоциированного поражения центральной нервной системы. Данный порог иммунодефицита, согласно полученным данным, может рассматриваться как критический уровень, при котором возрастает риск формирования нейрокогнитивных нарушений. В таких случаях рекомендуется обязательное направление пациента на консультацию к врачу-неврологу с целью углублённого обследования, включая нейропсихологическую оценку и инструментальные методы диагностики.

Организация междисциплинарного взаимодействия между инфекционистами, неврологами и психиатрами является важнейшим условием своевременной диагностики и эффективного ведения пациентов с ВИЧ-энцефалопатией. Врач-инфекционист, наблюдающий пациента с ВИЧ-инфекцией, должен активно выявлять ранние неврологические и когнитивные симптомы, в то время как невролог осуществляет детальную оценку состояния центральной нервной системы и формирует диагностическую и терапевтическую стратегию.

Для подтверждения диагноза ВИЧ-энцефалопатии и определения степени тяжести заболевания рекомендуется использовать комплексный диагностический подход, включающий клинические, нейропсихологические и инструментальные методы. Важнейшее значение имеют методы нейровизуализации, прежде всего магнитно-резонансная томография головного мозга, позволяющая выявить характерные изменения белого вещества, признаки диффузного лейкоареоза, а также атрофию корковых и подкорковых структур. Применение МРТ не только способствует уточнению диагноза, но и позволяет исключить альтернативные причины неврологической симптоматики, такие как оппортунистические инфекции или опухолевые процессы.

Наряду с нейровизуализацией обязательным компонентом диагностики является использование стандартизированных нейрокогнитивных шкал, таких как MoCA (Montreal Cognitive Assessment) и FAB (Frontal Assessment Battery). Эти инструменты позволяют объективизировать степень когнитивного дефицита, выявить ранние нарушения исполнительных функций и оценить динамику состояния пациента в процессе лечения. Включение данных шкал в рутинную клиническую практику способствует ранней диагностике ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств и позволяет проводить мониторинг эффективности проводимой терапии.

Дополнительным важным аспектом оценки состояния пациентов является определение качества жизни с использованием валидированных шкал. Учитывая, что ВИЧ-энцефалопатия оказывает существенное влияние на повседневную активность, социальную адаптацию и психоэмоциональное состояние пациентов, оценка качества жизни позволяет получить целостное представление о влиянии заболевания и эффективности лечебных мероприятий.

Особое внимание в современных условиях следует уделять разработке и внедрению биомаркеров ранней диагностики ВИЧ-энцефалопатии. В данном контексте перспективным направлением является мониторинг нейротрофических факторов, таких как BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NGF (nerve growth factor) и CNTF (ciliary neurotrophic factor), в сыворотке крови пациентов. Полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что снижение уровня BDNF и NGF ассоциируется с ухудшением когнитивных функций и прогрессированием заболевания, тогда как изменения уровня CNTF могут отражать компенсаторные процессы в нервной системе.

Регулярное определение уровня нейротрофических факторов может использоваться в качестве дополнительного диагностического и прогностического инструмента, позволяющего выявлять ранние признаки поражения центральной нервной системы ещё до появления выраженной

клинической симптоматики. Это особенно важно для пациентов с длительным стажем ВИЧ-инфекции и нарастающим иммунодефицитом. В перспективе внедрение таких методов в клиническую практику может существенно повысить точность диагностики и эффективность мониторинга заболевания.

Важным компонентом ведения пациентов с ВИЧ-энцефалопатией является рациональная терапия, направленная как на подавление вирусной репликации, так и на коррекцию неврологических и когнитивных нарушений. Безусловной основой лечения остаётся высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ), которая должна назначаться всем пациентам с ВИЧ-инфекцией и корректироваться с учётом клинического состояния, вирусной нагрузки и иммунного статуса.

Однако, как показали результаты исследования, одной лишь антиретровирусной терапии недостаточно для полноценной коррекции неврологических проявлений ВИЧ-энцефалопатии. В связи с этим в комплекс лечения рекомендуется включать препараты с нейрометаболическим и нейропротективным действием, в частности ноотропные средства.

Выбор конкретного ноотропного препарата должен осуществляться с учётом преобладающей клинической симптоматики. Так, при выраженных когнитивных нарушениях, включая снижение памяти, внимания и скорости мышления, целесообразно применение холин альфосцерата. Данный препарат способствует улучшению холинергической передачи, повышению нейропластичности и восстановлению когнитивных функций. Результаты исследования подтверждают его эффективность, особенно у пациентов с умеренной степенью иммунодефицита.

В случаях, когда в клинической картине преобладают психоэмоциональные нарушения, такие как тревожность, раздражительность, эмоциональная лабильность и снижение мотивации, предпочтительно отдавать гопантенату кальция. Этот препарат обладает анксиолитическим и нейрометаболическим действием, способствует нормализации эмоционального фона и улучшению адаптационных возможностей пациента.

Следует отметить, что эффективность ноотропной терапии во многом зависит от степени иммунодефицита. У пациентов с выраженным снижением уровня CD4 лимфоцитов терапевтический эффект может быть ограничен, что обусловлено глубиной структурных и функциональных изменений в центральной нервной системе. В таких случаях необходимо более комплексное лечение, включающее не только медикаментозную терапию, но и реабилитационные мероприятия.

Особое значение имеет динамический мониторинг эффективности лечения. В этом контексте перспективным является использование иммуоферментного анализа нейротрофических факторов в крови. Определение уровня BDNF, NGF и CNTF в процессе лечения позволяет оценивать степень восстановления нейрональной функции и прогнозировать дальнейшее течение заболевания. Такой подход может быть особенно полезен в условиях ограниченного доступа к специализированной медицинской помощи, позволяя осуществлять дистанционный контроль состояния пациента.

Кроме того, регулярная оценка когнитивных функций с использованием шкал MoCA и FAB, а также контроль качества жизни позволяют своевременно выявлять изменения в состоянии пациента и корректировать терапию. Важно учитывать, что лечение ВИЧ-энцефалопатии должно быть длительным и непрерывным, с обязательным учётом индивидуальных особенностей пациента.

Необходимо также уделять внимание образовательной работе с пациентами и их родственниками. Информирование о возможных неврологических осложнениях ВИЧ-инфекции, важности раннего обращения за медицинской помощью и соблюдения режима лечения способствует повышению приверженности терапии и улучшению исходов заболевания.

Таким образом, предложенные практические рекомендации отражают комплексный подход к диагностике и лечению ВИЧ-энцефалопатии, включающий раннее выявление симптомов, использование современных методов диагностики, применение нейробиологических маркеров и индивидуализированную терапию. Их внедрение в клиническую практику позволит повысить качество медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией, снизить выраженность неврологических нарушений и улучшить качество жизни больных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Азовцева, О. В. Анализ основных причин летальных исходов у ВИЧ – инфицированных больных / О. В. Азовцева, Т. Е. Богачева, В. Р. Вебер, Г. С. Архипов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т.10, №1. – С. 84 – 91.
2. Анализ мутаций, связанных с лекарственной резистентностью, у нелеченных пациентов, зараженных различными генетическими формами ВИЧ 1 типа, распространенными в странах бывшего Советского Союза / Е. Вазкез де Парга, А. Г. Рахманова, Л. Перез-Альварез и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 1, № 2. — С. 50–56.
3. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. – 2012. – М.: Р. Валент, 2012. – 528 с.
4. Беляков, Н. А. Половой путь передачи ВИЧ в развитии эпидемии / Н. А. Беляков, Т. Н. Виноградова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 7–19.
5. Беляков, Н.А. Особенности проявлений нейрокогнитивных расстройств у больных при ВИЧ - инфекции/ Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, Т. Д. Сизова, А. В. Гайсина, О. В. Кольцова, С. И. Пархоменко, Е.А.Громова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Т.5, №1. — С.76-85.
6. Бобков, А.Ф. Молекулярно - генетическая характеристика ВИЧ-1 на территории России / А. Ф. Бобков, Е. В. Казеннова, М. Р. Бобкова и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2002. — № 8. — С. 40–42.
7. Бобков, А.Ф., Казеннова Е.В., Селимова Л.М. и др. Молекулярновирусологические особенности эпидемии ВИЧ-инфекции в России и других странах СНГ // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2003. — № 12. — С. 83–85.
8. Бобкова, М. Р. Биология ВИЧ / М. Р. Бобкова // Вирус иммунодефицита человека - медицина: руководство для врачей / Под ред. Н. А. Белякова, А. Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — С. 17–42.
9. Бобкова, М.Р. Иммунитет и ВИЧ-инфекция. — М.: Олимпия Пресс, 2016.— 240 с.
10. Бобкова, М.Р. Патопфизиология ВИЧ-инфекции / Вирус иммунодефицита человека – медицина. Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 753 с., ил., с. 43–70.
11. Вирус иммунодефицита человека - медицина: руководство для врачей / Под ред. Н. А. Белякова, А. Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.

12. ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге / Под. ред. Белякова Н. А. и Рассохина В. В. // ВИЧ / СПИД. Спутник специалиста. Информационно-аналитический бюллетень. — 2012. — № 1 — 79 с.
13. Дементьева, Н. Е. Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга / Н. Е. Дементьева, Н. В. Сизова, З. Н. Лисицина, В. А. Маклакова, Л. И. Крутицкая, Н. А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т.3, №4. — С.34-43.
14. Дементьева, Н. Е. Особенности репликации и компартиментализации ВИЧ в ЦНС / Н. Е. Дементьева, А. С. Шеломов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т.4, №4. — С. 132 – 133.
15. Дементьева, Н.Е. Определение ВИЧ и его генотипов в спинномозговой жидкости / Н. Е. Дементьева, Н. В. Фоменкова, О. Н. Леонова, А. С. Шеломов, Н. А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т.3, №4. — С.96.
16. Ермак, Т. Н. Церебральный токсоплазмоз в структуре вторичных поражений ЦНС у больных ВИЧ – инфекцией в Российской Федерации. Клиникодиагностические особенности / Т.Н.Ермак, А.Б.Перегудова, В.И.Шахгильдян, Д.Б.Гончаров // Медицинская паразитология и паразитарные болезни.- 2013. — № 1. — С. 3–7.
17. Зокиров, М. Коррекция когнитивных нарушений при вич энцефалопатии / М. Зокиров, Х. Ганижонов // Военная Медицина Узбекистана. – 2023. – Т. 4. – №4. – С. 362-368.
18. Мозг, познание, разум. Ведение в когнитивные нейронауки. В 2 частях (комплект). - М.: Лаборатория знаний, 2016. - 1008 с.
19. Мусатов, В.Б. Прогностическое значение результатов генотипирования генотипирования вирусов иммунодефицита человека, выделенных от больных первичной ВИЧ – инфекцией в 2009 и 2011 годах в Санкт - Петербурге / В. Б. Мусатов, А. А. Яковлев, Т. В. Тыргина, Н. Н. Ладная // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина 2013. – №1. – С. 171 – 178.
20. Онищенко, Г. Г. ВИЧ-инфекция - проблема человечества / Г. Г. Онищенко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 1, № 1. — С. 5-9.
21. Онищенко, Г. Г. ВИЧ-инфекция – проблема человечества / Г. Онищенко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 5–9.
22. Опыт изучения резистентности к антиретровирусным препаратам у ВИЧ-инфицированных в Дальневосточном федеральном округе / В. О. Котова, Л. А. Балахонцева, А. Н. Иванов, О. Е. Троценко // Инфекция и иммунитет. — 2012. — Т. 2, № 1-2. — С. 416.

23. Пантелеева, О. В., Бембеева Н. А., Волкова Т. М., Кусниязова И. Е., Васильева В. А., Куприянова Т. С. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.07.2018г.»
24. Покровский, В. И. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции / В. И. Покровский, В. В. Покровский, О. Г. Юрин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2011. — Т. 1. — С. 7–10.
25. Проблемы субтипирования ВИЧ-1 на основе анализа гена *pol* и способы их разрешения / Е. В. Казеннова, И. А. Лаповок, А. В. Васильев и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2, № 3. — С. 42–48.
26. Рахманова, А. Г. Антиретровирусная терапия (АРВТ) ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге и перспективы ее совершенствования / А. Г. Рахманова, Н. Г. Захарова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 44–50.
27. Рахманова, А.Г. Результаты исследования генотипической резистентности вируса ВИЧ-1 / А. Г. Рахманова, Е. В. Степанова, И. В. Каргальцева, Н. В. Сизова, Е. А. Москвина // Российский семейный врач. — 2013. — № 3. — С. 12–16.
28. Регистр лекарственных средств России.[Электронный ресурс]. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42820.htm.
29. Суханова, А.Л. Варианты вируса иммунодефицита человека типа 1, обнаруживаемые в России среди инфицированных половым путем / А.Л. Суханова, Е.В. Казеннова, М. Р. Бобкова и др. // Вопросы вирусологии. — 2004. — Т. 49, № 1. — С. 4–7.
30. Ханина, Т.А. Биологические свойства вариантов ВИЧ-1, циркулирующих среди наркоманов на территории России / Т. А. Ханина, Л. М. Селимова, Е. В. Казеннова и др. // Вопросы вирусологии. — 2005. — Т. 50, № 4. — С. 24–28.
31. Abbott, N. J. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability / N. J. Abbott // J. Anat. — 2002. — Jun. — Vol. 200, no. 6. — P. 629–638.
32. Albarillo, F. Opportunistic neurologic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) / F. Albarillo, P. O’Keefe // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2016. — Vol. 16. —P. 10.
33. Alexaki, A. Cellular reservoirs of HIV-1 and their role in viral persistence / A. Alexaki, Y. Liu, B. Wigdahl // Curr. HIV Res. — 2008. — Vol. 6, no. 5. — P. 388–400.
34. Anduze-Faris, B. M. Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients / B. M. Anduze-Faris et al. // AIDS. — 2000. — Vol. 14. — P. 517–524.

35. Belasio, E.F. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview / E. F. Belasio, M. Raimondo, B. Suligoj and S. Buttò // *Ann. Ist. Super Sanità.* – 2010. – Vol. 46. – P. 5-14.
36. Belaz, S. 10-year retrospective comparison of two target sequences, REP529 and B1, for *Toxoplasma gondii* detection by quantitative PCR / S. Belaz, J. P. Gangneux, P. Dupretz, C. Guiguen & F. A Robert-Gangneux // *J. Clin. Microbiol.* – 2015. – Vol. 53. – P. 1294–1300.
37. Berger, J. R. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section / J.R. Berger, A.J. Aksamit, D.B. Clifford et al. // *Neurology.* – 2013. Vol. 80, no.15. – P.1430–1438.
38. Bonnet, F. Aquitaine Cohort Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? / F. Bonnet, H. Amieva, F. Marquant // *AIDS.* – 2013. – Vol. 27. – P. 391–400.
39. Brew, B. J. Biomarkers of HIV related central nervous system disease / B. J. Brew, S. L. Letendre // *Int. Rev. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 20. – P. 73–88.
40. Brew, B. J. Markers of AIDS dementia complex: the role of cerebrospinal fluid assays / B. J. Brew // *AIDS.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1883–1884.
41. Canestri, A. Discordance between cerebrospinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy / A. Canestri, F.-X., Lescure, S. Jaureguiberry et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. Vol. 50, no. 5. – P. 773–778.
42. Caniglia, E. C. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions / E. C Caniglia et al. // *Neurology* – 2014. Vol. 83. – P. 134–141.
43. Canizares, S. HIV and Aging: Effects on the Central Nervous System / S. Canizares, M. Cherner, R. J. Ellis // *Semin. Neurol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 27–34.
44. Charlier, C. Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era / C. Charlier et al. // *P.Lo.S.* – 2008. – Vol. 3. – P.1950.
45. Chen, C. H. Epidemiological characterization and prognostic factors in patients with confirmed cerebral cryptococcosis in central Taiwan / C. H. Chen et al. // *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.* – 2015. – Vol. 21. – P. 12.
46. Cherian, J. Shunting in cryptococcal meningitis / J. Cherian, R. L. Atmar, S. P. Gopinath // *J. Neurosurgery.* – 2016. – Vol. 125. – P. 177–186.
47. Cinque, P. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection / P. Cinque, I. J. Koralnik, S. Gerevini, J. M. Miro, R. W. Price // *Lancet Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 9, no.10. – P. 625–636.

48. Cinque, P. The effect of highly active antiretroviral therapy-induced immune reconstitution on development and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy: study of 43 cases with review of the literature / P. Cinque, S. Bossolasco, A. M. Brambilla et al. // *J. Neurovirol.* – 2003. – Vol. 9(Suppl 1). – P. 73–80.
49. Clifford, D.B. HIV-associated neurocognitive disorder / D. B. Clifford, B. M. Ances // *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P.976–986.
50. Cohen, R.A. Effects of nadir CD4 count and duration of human immunodeficiency virus infection on brain volumes in highly active antiretroviral therapy era / R.A. Cohen, J. Harezlak, et al. // *J. Neurovirol.* – 2010. – Vol. 16. № 1. – P. 25–32.
51. Coleman, C. M. Cellular and viral mechanisms of HIV-1 transmission mediated by dendritic cells / C. M. Coleman, C. S. Gelais, L. Wu // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2013. — Vol. 762. — P. 109–130/
52. Colombo, F. A. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients in Brazil: importance of molecular and immunological methods using peripheral blood samples / F. A. Colombo et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol.43. – P. 5044–5047.
53. Cusini, A. Swiss HIV Cohort Study Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid / A. Cusini, P. L. Vernazza, S. Yerly, L. A. Decosterd, B. Ledergerber, C. A. Fux, J. Rohrbach, N. Widmer, B. Hirschel, R. Gaudenz, M. Cavassini, T. Klimkait, F. Zenger, C. Gutmann, M. Opravil, H. F. Günthard // *J.AIDS.* – 2013. – Vol. 62. – P. 28–35.
54. Cysique, L. A. HIV and age do not substantially interact in HIV-associated neurocognitive impairment / L. A. Cysique, P. Maruff, M. P. Bain, E. Wright, B. J. Brew // *Neuropsychiatry Clin.Neurosci.* – 2011. – Vol. 1. – P. 83–89.
55. Deeks, S. G. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection / S. G. Deeks, R. Tracy, D. C. Douek // *Immunity.* – 2013. – Vol. 39, no.4. – P. 633–645.
56. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma / A. G. Marcelin, R. Tubiana, S. Lambert-Niclot et al. // *AIDS.* — 2008. — Aug. — Vol. 22, no. 13. — P. 1677–1679.
57. Djawe, K. Mortality risk after AIDS-defining opportunistic illness among HIV-infected persons—San Francisco 1981-2012 / K. Djawe, K. Buchacz, L. Hsu et al. // *J. Infect. Dis.* – 2015. - Vol. 212, no. 9. – P. 1366–1375.
58. Eden, A. HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment / A. Eden, D. Fuchs, L. Hagberg, S. Nilsson, S. Spudich, B.

Svennerholm, R. W. Price, M. Gisslén // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol.202. – P. 1819–1825.

59. Ene, L. How much do antiretroviral drugs penetrate into the central nervous system? / L. Ene, D. Duiculescu, S. M. Ruta // *J. Med. Life.* – 2011. – Vol.4. – P. 432–439.

60. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009 / M. Oette, S. Reuter, R. Kaiser et al. // *Intervirology.* — 2012. — Vol. 55, no. 2. — P. 154–159.

61. Ettenhofer, M. L. Aging, neurocognition, and medication adherence in HIV infection / M. L. Ettenhofer, C. H. Hinkin // *Am. J. Geriat. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 17. – P. 281–290.

62. Everall, I. Clinico-neuropathologic correlates of human immunodeficiency virus in the era of antiretroviral therapy / I. Everall, F. Vaida, N. Khanlou, et al. // *J. Neurovirol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 360–370.

63. Eyre, R. C. Multiple drug resistance mutations in human immunodeficiency virus in semen but not blood of a man on antiretroviral therapy / R. C. Eyre, G. Zheng, A. A. Kiessling // *Urology.* — 2000. — Apr. — Vol. 55, no. 4. — P. 591.

64. Fauci, A. S. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis / A. S. Fauci // *Science.* — 2010. — Feb. — Vol. 239, no. 4840. — P. 617–622.

65. Federal Scientific for the Prevention and Combat of AIDS of the Public Office of the Central Scientific Research Institute Rospotrebnadzor. Reference on HIV infection in the Russian Federation as of June 30, 2016.

66. Ferretti, F. Cerebrospinal fluid HIV escape from antiretroviral therapy / F. Ferretti, M. Gisslen, P. Cinque, R. W. Price // *HIV/AIDS Rep.* – 2015. – Vol. 12, no. 2. – P. 280–288.

67. Fidelity of two retroviral reverse transcriptases during DNA-dependent DNA synthesis in vitro / J. D. Roberts, B. D. Preston, L. A. Johnston et al. // *Mol. Cell. Biol.* — 1989. — Vol. 9, no. 2. — P. 469-176.

68. Gabuzda, D. Chemokine receptors and mechanisms of cell death in HIV neuropathogenesis / D. Gabuzda, J. Wang // *J. Neurovirol.* — 2000. — May. — Vol. 6 Suppl 1. — P. 24–32.

69. Gill, A. J. Chronic Inflammation and the Role for Cofactors (Hepatitis C, Drug Abuse, Antiretroviral Drug Toxicity, Aging) in HAND Persistence / A. J. Gill, D. L. Kolson. // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2014. – Vol. 11. – P. 325 – 335.

70. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine

Association of the Infectious Diseases Society of America[Electronic resource].— URL: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 3/10/2018.

71. Heaton, R.K. CHARTER Group. HIV - associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy / R. K. Heaton, D. B. Clifford, D. R. Franklin et al. // *Neurology*. – 2010. – Vol.75, no.23. – P. 2087–2096.

72. Heaton, R.K. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study / R.K. Heaton, D.B. Clifford, D.R. Franklin Jr., et al. // *Neurology*. – 2010. – Vol. 75. – P. 2087–2096.

73. Hinkin, C. H. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status and substance abuse / C. H. Hinkin, D. J. Hardy, K. I. Mason, S. A. Castellon, R. S. Durvasula, M. N. Lam, M. Stefaniak // *AIDS*. – 2004. – Vol.18. – P. 19–25.

74. HIV sequence database.[Electronic resource] // Los Alamos National Laboratory. — URL: <http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HelpDocs/subtypesmore.html> (дата обращения 20.04.2021).

75. Huang, A. Global analysis of sequence diversity within HIV-1 subtypes across geographic regions / A. Huang, J. W. Hogan, S. Istrail et al. // *Future Virol*. — 2012. — May. — Vol. 7, no. 5. — P. 505–517.

76. Huang, A. Global analysis of sequence diversity within HIV-1 subtypes across geographic regions / A. Huang, J. W. Hogan, S. Istrail et al. // *Future Virol*. — 2012. — May. — Vol. 7, no. 5. — P. 505–517.

77. Katchanov, J. Cryptococcal meningoencephalitis relapse after an eight-year delay: an interplay of infection and immune reconstitution / J. Katchanov et al. // *Int. J. STD. AIDS*. – 2015. – Vol. 26. – P. 912–914.

78. Kodym, P. Incidence, immunological and clinical characteristics of reactivation of latent *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected patients / P. Kodym, M. Malý, O. Beran // *Epidemiol. Infect.* – 2015. – Vol. 143, no. 3. – P. 600–607.

79. Kolson, D. .Neurologic Complications in Persons with HIV Infection in the Era of Antiretroviral Therapy / D. Kolson // *Top Antivir. Med.* – 2017. – Vol 25, no.3. – P. 97-101.

80. Kumar, G. G. Eccentric target signin cerebral toxoplasmosis: neuropathological correlatetothe imaging feature / G. G. Kumar, A. Mahadevan, A. S. Guruprasad et al. // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2010. – Vol. 31, no. 6. – P. 1469–1472.

81. Lackner, P. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in HIV-1 associated neurocognitive disorder: a cross-sectional cohort study / P. Lackner, B. Kuenz, M. Reindl et al. // *J. Neuroinflammation*. — 2010. — Vol. 7. — P. 79.

82. Lambert-Niclot, S. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey / S. Lambert-Niclot, R. Tubiana, C. Beaudoux et al. // *AIDS*. — 2012. — May. — Vol. 26, no. 8. — P. 971–975.
83. Lanoy, E. Survival after neuroAIDS: association with antiretroviral CNS Penetration-Effectiveness score / E. Lanoy et al. // *Neurology* – 2011.- Vol.76. – P. 644–651.
84. Letendre, S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder / S. Letendre // *Topics in Antiviral Medicine*. - 2011. – Vol. 19. – P.137–142.
85. Letendre, S. CHARTER Group Validation of the CNS PenetrationEffectiveness Rank for quantifying antiretroviral penetration into de central nervous system / S. Letendre, J. Marquie-Beck, E. Capparelli, B. Best, D. Clifford, A. C. Collier, B. B. Gelman, J. C. McArthur, J. A. McCutchan, S. Morgello, D. Simpson, I. Grant, R. J. Ellis // *Arch. Neurol.* – 2008. – Vol.65. – P. 65–70.
86. Letendre, S. CHARTER Group. Validation of the CNS PenetrationEffectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system / S. Letendre, J. Marquie-Beck, E. Capparelli et al. // *Arch Neurol*. - 2008. – Vol.65, no.1. – P. 65–70.
87. Letendre, S. L. HNRC Group Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders / S. L. Letendre, J. A. McCutchan, M. E. Childers, S. P. Woods, D. Lazzaretto, R. K. Heaton, I. Grant, R. J. Ellis // *Ann. Neurol.* – 2004. – Vol. 56. – P. 416–423.
88. Letendre, S.L. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system / S. Letendre, J. Marquie-Beck, E. Capparelli, B. Best, D. Clifford, et al. // *Arch. Neurol.* – 2013. – Vol. 65. – P. 65.
89. Lima, M. A. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy / M.A.Lima, F.W.Driscoll, I.J. Koralnik // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66, no.2. – P. 262–264.
90. Loyse, A. Neurological, visual, and MRI brain scan findings in 87 South African patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis / A.Loyse et al. // *J. Infect.* – 2015. –Vol. 70. – P. 668–675.
91. Manji, H. HIV, dementia and antiretroviral drugs: 30 years of an epidemic / H. Manji, H. R. Jager, A. Winston // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 84. – P. 1126–1137.

92. Martin-Blonde I. G. Toxoplasmic encephalitis IRIS in HIV-infected patients: a case serie sand review of the literature / I.G.Martin-Blonde, M.Alvarez, I.P.Delobe // *J. Neurol . Neurosurg. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 82, no. 6. – P. 691–693.
93. Mc Arthur, J. C. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors / J. C. Mc Arthur, D. R. Hoover, H. Bacellar, E. N. Miller, B. A. Cohen, J. T. Becker, N. M. Graham, J. H. McArthur, O. A. Selnes, L. P. Jacobson // *Multicenter AIDS cohort Study. Neurology.* – 1993. – Vol. 43. – P. 2245–2252.
94. McCutchan, J. A. CHARTER Group Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive disorder / J. A. McCutchan, J. A. Marquie-Beck, C. A. Fitzsimons, S. L. Letendre., R. J. Ellis, R. K. Heaton, W. Tolfson, D. Rosario, T. J. Alexander, C. Marra, B. M. Ances, I. Grant // *Neurology.* – 2012. – Vol. 78, no.7. – P. 485 – 492.
95. Meira, C. S. IgG4 specific to *Toxoplasma gondii* excretory/secretory antigens in serum and/or cerebrospinal fluid support the cerebral toxoplasmosis diagnosis in HIV-infected patients / C. S. Meira et al. // *J. Immunol. Methods.* – 2013. – Vol. 395. – P. 21–28.
96. Mind exchange working group Assessment, diagnosis and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 56. –P. 1004.
97. Offiah, C. E. Spectrum of imaging appearances of intracranial cryptococcal infection in HIV/AIDS patients in the anti-retroviral therapy era / C. E. Offiah, A. Naseer // *Clin. Radiol.* – 2016. – Vol. 71. – P. 9–17.
98. Patel, K. 3rd International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials 219/219C Study Team Impact of HAART and CNS penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents / K. Patel, X. Ming, P. L. Williams, K. R. Robertson, J. M. Oleske, G. R. Seage / *AIDS.* - 2009. – Vol. 23. – P. 1893–1901.
99. Peluso, M.J., Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load / M.J. Peluso, F. Ferretti, J. Peterson, et al.// *AIDS.* – 2012. – Vol. 26, no.14. – P.1765–1774.
100. Pokrovsky, V.V. HIV/AIDS reduces the number of Russians and their life expectancy / V.V Pokrovsky., N. Ladnaia, A . Pokrovskaya // *Demographic Review.* – 2017. - №1. - P. 65–82.
101. Price, R.W. Evolving Character of Chronic Central Nervous System HIV Infection / R. W. Price, S. S. Spudich, J. Peterson et. al. // *Semin. Neurol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 7–13.

102. Ragin, A. B. Diffusion tensor imaging of subcortical brain injury in patients infected with human immunodeficiency virus / A. B. Ragin, Y. Wu, P. Storey, B. A. Cohen, R. R. Edelman, L. G. Epstein // *J. Neurovirol.* – 2005. – Vol. 11. – P. 292–298.
103. Ragin, A.B. Diffusion tensor imaging of subcortical brain injury in patients infected with human immunodeficiency virus / A.B. Ragin, Y. Wu, P. Storey, B.A. Cohen, R.R. Edelman, L.G. Epstein // *J. Neurovirol.* – 2015. – Vol. 11. – P. 292–298.
104. Rhein, J. Efficacy of adjunctive sertraline for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: an open-label dose-ranging study / J. Rhein et al. // *Lancet Infect. Dis.* – 2016. - Vol.16. – P. 809–818.
105. Robertson, K. R. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era / K. R. Robertson, M. Smurzynski, T. D. Parsons, R. J. Wu, K. Bosch, J. Wu, J. C. McArthur, A. C. Collier, S. R. Evans, R. J. Ellis // *AIDS.* - 2007. – Vol. 21. – P. 1915–1921.
106. Rolfes, M. A. The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis / M. A. Rolfes et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59 – P. 1607–1614.
107. Sainz-de-la-Maza, S. Incidence and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy / S. Sainz-de-la-Maza, J. L. Casado, M. J. Perez-Elias, et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2016. – Vol.23, no.5. – P. 919-925.
108. Serena S. CROI 2017: Neurologic Complications of HIV Infection / S. Serena Spudich, M. Beau Ances // *Top Antivir. Med.* – 2017. - May-Jun. – Vol. 25, no.2. – P. 69–76.
109. Silva, C. A. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: retrospective review of 13 cases and review of the literature / C. A. Silva et al. // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* . – 2010. – Vol. 52. – P. 305–310.
110. Simioni, S. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia / S. Simioni, M. Cavassini, J. Annoni, A. Rimbault Abraham, I. Bourquin, V. Schiffer, A. Calmy, J.P. Chave, E. Giacobini, B. Hirschel, R.A. Du Pasquier // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1243–1250.
111. Smurzynski, M. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort / M. Smurzynski, K. Wu, S. Letendre, K. Robertson, R. J. Bosch, D. B. Clifford, S. Evans, A. C. Collier, M. Taylor, R. Ellis // *AIDS.* – 2011. – Vol.25. – P. 357–365.
112. Sun, B. Differential cognitive impairment in HCV coinfecting men with controlled HIV compared to HCV mono-infection / B. Sun, L. Abadjian, H. Rempel, A. Monto, L. Pulliam // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2013. – Vol. 62. – P. 190–196.

113. Tan, I. L. HIV - associated opportunistic infections of the CNS / I. L. Tan, B. R. Smith, von G. Geldern, F. J. Mateen, J. C. McArthur // *Lancet Neurol.* – 2012. – Vol. 11, no. 7. – P. 605–617.
114. Taylor, B. S. The challenge of HIV-1 subtype diversity / B. S. Taylor, S. M. Hammer // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Oct. — Vol. 359, no. 18. — P. 1965–1966.
115. Tozzi, V. Neurocognitive impairment and survival in a cohort of HIVinfected patients treated with HAART / V. Tozzi, P. Balestra, D. Serraino, R. Bellagamba, A. Corpolongo, P. Piselli, P. Lorenzini, U. Visco-Comandini, C. Vlassi, M. E. Quartuccio, M. Giulianelli, P. Noto, S. Galgani, G. Ippolito, A. Antinori, P. Narciso // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2005. – Vol. 21 – P. 706–713.
116. Tozzi, V. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors / V. Tozzi, P. Balestra, R. Bellagamba, A. Corpolongo, M. F. Salvatori, U. Visco-Comandini, C. Vlassi, M. Giulianelli, S. Galgani, A. Antinori, P. Narciso // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2007. – Vol. 45. – P. 174–182.
117. Trunfio, M. Cerebrospinal fluid HIV-1 escape according to different thresholds and underlying comorbidities: is it time to assess the definitions? / M. Trunfio, C. Pinnetti, E. Focà, F. Bai, G. Maffongelli, L. Celani, P. Cinque, A. Celotti, M. Andreoni, A. D. Monforte, G. D'Ettoire, A. Antinori, A. Calcagno // *AIDS.* – 2018. – Vol. 27. – P. 1097.
118. UNAIDS. Gap. Report. Geneva: UNAIDS, 2016. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-prevention-gapreport_en.pdf
119. Valcour, V. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii aging with HIV-1 cohort / V. Valcour, C. Shikuma, B. Shiramizu, M. Watters, P. Poff, O. Selnes, P. Holck, J. Grove, N. Sacktor // *Neurology.* – 2004. - Valcour, V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O, Holck P, Grove J, Sacktor N. Vol. 63. – P. 822–827.
120. Valcour, V. Screening for cognitive impairment in human immunodeficiency virus / V. Valcour, R. Paul, S. Chiao, et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 53. – P. 836–842.
121. Vivithanaporn, P. Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival. A population-based study / P. Vivithanaporn, G. Heo, J. Gamble, H.B. Krentz, A. Hoke, M.J. Gill et al. // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75. – P. 1-9.
122. Zokirov, M. Nootropic Drugs and Cognitive Disorders in HIV Encephalopathy / M. Zokirov // *American Journal of Medicine and Medical Sciences.* – 2024. V. 14. – №3. – P. 624-629.

