

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОСПИДА

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

В связи с развитием эпидемии ВИЧ-инфекции большое значение имеет исследование психофизиологического состояния больных с целью проведения адекватных лечебно-реабилитационных и социальных мероприятий. В обзоре рассмотрены вопросы морфологии, клиники, диагностики, лечения нейроСПИДа. Отмечено, что объективизация оценки профессиональной пригодности пациентов требует дальнейшего изучения механизмов нарушения интеллектуально-мнестической сферы. Изучение вопросов нейрокогнитивных расстройств при ВИЧ-инфекции вплотную подводит нас к биопсихосоциальной модели лечения больных, что позволяет целостно подходить к решению проблем каждого пациента, оценивать его индивидуальные личностные особенности, тяжесть соматического заболевания, клинико-психопатологическую картину, а также межличностные и социальные взаимодействия.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, нейроСПИД, клиника, диагностика, лечение.

Введение

Предпринимаемые международным сообществом меры пока не смогли остановить эпидемию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в мире. Так, в Канаде, США и Европе за последние годы не было отмечено снижения заболеваемости ВИЧ-инфекцией, хотя было достигнуто повышение доступности диагностики и лечения [43]. В Сан-Франциско, несмотря на бесплатное лечение ВИЧ-инфекции и один из наиболее высоких уровней обследования населения на ВИЧ, увеличение численности лиц с поведением высокого риска перевесило любое снижение инфицирующих способностей вируса, обусловленное действием антиретровирусной терапии (АРВТ) [27]. В России в 2011 г. общая ситуация по ВИЧ-инфекции также продолжала ухудшаться с тенденцией к генерализации эпидемии [1].

В условиях развивающейся эпидемии для проведения адекватных лечебно-реабилитационных и социальных мероприятий большое значение приобретает исследование психофизиологического состояния больных с ВИЧ-инфекцией. Так, показано, что по большинству субсфер качества жизни показатели пациентов молодого возраста на начальной стадии болезни при малой ее длительности достоверно не отличаются от показателей у здоровых людей (контрольной группы) [5]. Однако, если с установлением соматического статуса таких лиц сложностей обычно не возникает [2], то в отношении их нейропсихологических кондиций вопрос окончательно не решен. Поэтому объективизация оценки профессиональной пригодности этих больных требует дальнейшего изучения тонких механизмов нарушения интеллектуально-мнестической сферы. Наиболее хорошо изучено поражение головного мозга, вызванное ВИЧ 1-го типа, которое и будет рассмотрено далее.

Клиника

Известно, что основным резервуаром ВИЧ в организме являются CD4-лимфоциты. Однако в головном мозге вирус содержится, главным образом, в макрофагах, клетках микроглии и астроцитах, где он размножается, персистирует или находится в латентном состоянии [9, 30]. Считается, что ВИЧ заражено 5–20 % периваскулярных астроцитов, причем тяжесть энцефалита и деменции пропорциональна количеству вируса в клетках [24].

Хотя ранние стадии инфекции и протекают бессимптомно, патологические изменения в мозге можно выявить при клинико-лабораторном анализе ликвора [34, 41], а также инструментальными методами. Так, для исследования ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств (ВАНР) в настоящее время применяются различные методы лучевой диагностики: магнитно-резонансная спектроскопия позволяет изучить биохимический профиль головного мозга, функциональная магнитно-резонансная томография (МРТ) определяет активность нейронов головного мозга по изменению кровотока, МРТ-морфометрия дает возможность количественно оценить изменения анатомических структур головного мозга [19, 36]. Отмечено преимущественное поражение вирусом фронтостриато-таламокортикальных петель с преобладанием поражения базальных ганглиев, а также других нейрональных систем, включая височную кору (в том числе гиппокамп) и теменную кору [50]. В то же время, у больных с ВИЧ-инфекцией с нормальной морфологией головного мозга патологические изменения на микроструктурном уровне наблюдались в области перивентрикулярного белого вещества и мозолистого тела [25].

По данным разных авторов, клинические проявления нейроСПИДа включают в себя ког-

нитивные расстройства (нарушение внимания, неспособность сосредоточиться, снижение скорости психомоторных реакций, ухудшение памяти, затруднение в обучении, обработке информации, нарушение исполнительских функций), а также замедленность движений, атаксия, тремор; при дальнейшем развитии заболевания возможно развитие мышечной слабости, спастичности, экстрапирамидных расстройств, паразитизма, психических расстройств (апатии, раздражительности) [38, 42]. Классификация ВАНР по А. Antinori и соавт. представлена в табл. 1 [48]. При диагностике любой стадии ВАНР необходимо исключить делирий; кроме того, у пациента должны отсутствовать другие факторы, способные вызывать его симптомы. В эпоху АРВТ симптомы поражения коры головного мозга и нарушения памяти стали более выраженными, в то время как двигательные нарушения отошли на второй план. Поэтому считается, что ВАНР представляют собой подкорковую деменцию.

Считается, что универсальным патологическим механизмом развития когнитивного снижения на фоне хронического процесса любой этиологии (кроме острых мозговых катастроф) является каскад метаболических изменений мозга (метаболический каскад) [3]. Поэтому исследование разных сторон метаболизма мозга, состояния его перфузии и морфологических изменений целесообразно для полноценной диагностики додементных когнитивных расстройств, определения вероятного прогноза развития деменции на этом этапе (сосудистая

деменция, нейродегенеративный процесс, сосудиственно-дегенеративная деменция). Установлено, что ВИЧ активирует макрофаги, клетки микроглии и астроциты, которые продуцируют нейротоксины, в том числе провоспалительные цитокины (включая ФНО- α , ИЛ-1 β , интерферон- γ), что приводит к запуску каскада воспалительных реакций и, тем самым, к накоплению нейротоксинов в ЦНС [20].

Отмечено, что в последнее время развитие ВАНР меньше связано с прогрессированием заболевания и имеет большое разнообразие нервно-психических нарушений, которые можно принять за проявления других заболеваний головного мозга [18]. С другой стороны – наличие невыраженных ВАНР часто диагностируется в ходе применения АРВТ, на фоне которой частично восстанавливается иммунитет, повышается уровень CD4-лимфоцитов, снижается вирусная нагрузка (ВН – количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови) [12]. Появление этого синдрома обусловлено, вероятно, дисфункцией на уровне широко распространенных нейрональных сетей, включая фронтотемпоральную и фронтопарietальную системы [7, 16]. Повреждение происходит на уровне синапсов и дендритов нейронов, а также белого вещества головного мозга, которое связывают с хроническим воспалительным процессом на фоне относительно низкой активности вируса [16]. В то же время, поражение вирусом иммунодефицита даже небольшого количества астроцитов способствует нарушению гематоэнцефалического барьера, что обусловлено повреждением

Таблица 1

Классификация ВАНР (по Antinori A. et al., 2007)

Классификация ВИЧ-1	Показатель
Ассоциированное бессимптомное нейрокогнитивное расстройство (БНР)	Нейропсихологическое* тестирование выявляет нарушение (минимум на одно стандартное отклонение) когнитивной функции в двух или более функциональных областях.** Это нарушение когнитивной функции не мешает в повседневной жизни
Ассоциированное легкое нейрокогнитивное расстройство (ЛНР)	Результаты тестирования когнитивной функции как при БНР. По меньшей мере небольшое влияние на выполнение повседневных действий (по крайней мере что-нибудь из нижеперечисленного): а) пациент жалуется на утрату способности быстро соображать, снижение работоспособности (на рабочем месте и дома), уменьшение социальной активности; б) по наблюдениям хорошо знающих пациента людей он стал медленнее соображать, вследствие чего менее эффективно справляется с профессиональными задачами и домашними делами или менее социально активен
Ассоциированная деменция	Заметно приобретенное нарушение когнитивной функции. Результаты тестирования когнитивной функции как при БНР, но в большинстве случаев нарушения выявляются в нескольких функциональных областях и составляют не менее двух стандартных отклонений. Эти нарушения заметно влияют на повседневную жизнь (выполнение профессиональных обязанностей, домашних дел, социальную активность)

* С поправкой на возраст и уровень образования.

** Функциональные области: вербальная речь/язык; внимание/рабочая память; абстрактное мышление/исполнительные функции; память (обучение, запоминание); скорость обработки информации; сенсорно-перцептуальные и двигательные навыки.

щелевых межклеточных контактов (нексусов) [28], и это объясняет развитие когнитивных нарушений у 40–60 % больных даже при низкой вирусной нагрузке на фоне АРВТ.

Считается, что развитие ВАНР связано с особенностями организма больного, свойствами вируса, сопутствующими заболеваниями, алкоголизмом, наркоманией. Так, если вирусная нагрузка в ликворе превышает таковую в плазме, формируется антигенный градиент, в результате чего цитотоксические Т-лимфоциты инфильтрируют головной мозг, и развивается энцефалит [32]. Несмотря на противоречивость результатов когнитивных и структурных нарушений головного мозга на субклинических стадиях ВИЧ-инфекции, у пациентов на разных стадиях заболевания неоднократно подтверждали однозначные изменения когнитивных вызванных потенциалов и скорости сенсомоторных реакций [4]. С тяжестью ВИЧ-ассоциированной деменции и степенью снижения скорости двигательных реакций коррелируют изменения диффузных характеристик, выявленных в области валика мозолистого тела [21]. Но даже при отсутствии в клинической картине симптомов ВИЧ-ассоциированной деменции наблюдались очевидные нейровизуальные признаки поражения ассоциативных и комиссуральных волокон [39]. В расширенном электроэнцефалографическом исследовании, проведенном О.Е. Гурской и соавт., у больных с ВИЧ-инфекцией на ранних стадиях заболевания признаки демиелинизирующего процесса выявлены у 75 % обследованных, а с учетом данных сенсомоторного тестирования – у 90 % [6].

Отмечено, что у ВИЧ-инфицированных наркопотребителей, часто употребляющих одновременно несколько психоактивных веществ, выше вирусная нагрузка, тяжелее иммунодефицит, сильнее выражены морфологические изменения центральной нервной системы (ЦНС) и, вследствие этого, когнитивные нарушения. Однако установить их первопричину бывает сложно, поскольку, в частности, наркоманы, как правило, не соблюдают предписания врачей и могут неоднозначно отвечать на вопросы психометрических тестов [35].

Кроме того, в исследованиях *in vitro* показано, что опиоиды, кокаин и метамфетамин усиливают репликацию ВИЧ, вместе с вирусными белками активируют глиальные клетки, оказывают токсическое действие на ЦНС, усиливая нейротоксичность вирусного белка Tat, и разрушают гематоэнцефалический барьер посредством нарушения плотных контактов между эндотелиальными клетками [14, 47]. К тому же

кокаин и метамфетамин могут ускорить появление ВАНР путем повышения концентрации дофамина, усиления инфильтрации ткани мозга макрофагами [29]. По данным аутопсий, когнитивные нарушения у потребителей указанных наркотиков были связаны с избирательной дегенерацией пирамидных и вставочных нейронов неокортекса и лимбической системы, сопровождавшейся потерей кальбиндина и парвальбумина [15, 22].

Диагностика

Для определения концентрации вируса в тканях головного мозга необходимо выявить ДНК провируса, вирусную РНК без сплайсинга (свидетельствует о хронической инфекции с незавершенной или нарушенной репликацией вируса) и зрелую вирусную РНК после множественного сплайсинга (служит индикатором репликации вируса) обычно в материале из нескольких участков мозга. Отмечено, что АРВТ более эффективно снижает концентрацию вирусной РНК, чем ДНК-провируса. Это находит свое отражение в том факте, что на фоне специфической терапии концентрация ДНК – провируса в циркулирующих моноцитах и макрофагах связана с развитием ВИЧ-ассоциированной деменции и более легких когнитивных и двигательных нарушений независимо от концентрации РНК-вируса [8, 26].

Кроме того, на нейрпатогенность, эпигенетическую регуляцию и экспрессию микроРНК влияют определенные мутации ВИЧ, циркулирующего в плазме и ликворе. А для больных наркоманией и алкоголизмом важны высокий уровень эндотоксинов (липополисахаридов) в крови и сопутствующие заболевания, включая вирусный гепатит С [23, 44].

Высокая частота мутаций ВИЧ, которая увеличивается в первые месяцы заболевания и особенно резко к моменту появления нейтрализующих антител, со временем вызывает значительные различия, как филогенетические, так и в нуклеотидных последовательностях РНК, что в итоге приводит к изменению нейрпатогенных свойств вируса. Это способствует образованию изолированных штаммов в отдельных участках мозга, ликворе, крови и селезенке, а также на клеточном уровне в астроцитах, макрофагах и гигантских многоядерных клетках [17].

Важно также подчеркнуть, что гены, связанные с иммунной системой и нейробиологическими функциями, могут иметь значение в развитии ВАНР и прогрессировании нейроСПИДа, так как выявлен их значительный полиморфизм, обуславливающий различие функций или экс-

Таблица 2

Классификация ВАНР Мемориального центра Слоуна и Кеттеринга
(по Price R.W., Brew B.J., 1988)

Степень тяжести	Показатель
0 (норма)	Нормальные психические и двигательные функции
0,5 (сомнительная/субклиническая энцефалопатия)	Нет нарушений работоспособности и повседневной активности; нормальная походка; возможны замедление движений глаз и конечностей
I (легкая энцефалопатия)	Работоспособность и повседневная активность сохранены, но имеются трудности с выполнением сложных задач; имеются несомненные признаки функциональных, интеллектуальных или двигательных нарушений; возможна ходьба без посторонней помощи
II (умеренная энцефалопатия)	Способность к самообслуживанию сохранена, но выполнение более сложных бытовых задач и профессиональных обязанностей невозможно; для ходьбы может требоваться трость
III (тяжелая энцефалопатия)	Серьезные нарушения интеллекта (больной не способен следить за новостями и запоминать события, касающиеся его лично, не может поддерживать разговор, имеется выраженная заторможенность); двигательные нарушения (не может ходить без посторонней помощи, обычно замедляются движения рук и появляется их скованность)
IV (терминальная стадия)	Состояние, близкое к мутизму. Интеллектуальные и социальные навыки на рудиментарном уровне; речь почти или полностью отсутствует; парапарез или пареплегия с недержанием мочи и кала

прессии иммунных факторов и нейротрансмиттеров [10, 11]. Применение широкомасштабного картирования генома может выявить новые, ранее неизвестные генетические факторы, влияющие на нейропатогенное действие ВИЧ.

Диагноз ВАНР ставится на основании клинической картины и результатов лабораторных/инструментальных исследований. Для оценки тяжести ВАНР по степени функциональных нарушений можно использовать классификацию Мемориального центра Слоуна и Кеттеринга [40] (табл. 2). Дифференциальная диагностика проводится с поражением головного мозга иной (не вызванной ВИЧ) этиологии, дефицитными состояниями (дефицитом витаминов В₆, В₁₂, А и цинка), эндокринными нарушениями (с заболеваниями щитовидной железы, недостаточностью надпочечников, гипогонадизмом), с побочными эффектами антиретровирусных препаратов (АРВП) – эфавиренца, этравирина, в редких случаях ламивудина, абакавира, а также лекарств других групп (кортикостероидов, интерферона), с психическими расстройствами (в частности, с маниакально-депрессивным психозом, обсессивно-компульсивным расстройством, употреблением психоактивных веществ).

В течение длительного времени нейрокогнитивные аспекты ВИЧ-инфекции практически не учитывались при принятии решения относительно начала лечения этого заболевания. Однако позже было обнаружено, что у ВИЧ-инфицированных больных с клиническими симптомами расстройства ЦНС меньше продолжительность жизни. Поэтому минимальные нейрокогнитивные нарушения являются достаточным основанием для начала АРВТ.

Лечение

В настоящее время считается, что лечение нейроСПИДа включает в себя подавление репликации ВИЧ, достигаемое оптимальной схемой АРВТ, и терапию сопутствующих психических, неврологических и психоневрологических расстройств, включая аффективные нарушения, наркоманию и алкоголизм. Общеизвестно, что эта терапия снижает выраженность ВАНР, однако вопрос о наилучшей схеме терапии пока не решен, так как не до конца изучено влияние способности препаратов проникать в ликвор и головной мозг [33]. Хотя на сегодняшний день разработаны действенные схемы АРВТ, ни одна из них пока не обеспечивает полного освобождения организма от ВИЧ и не избавляет от рецидивов виремии [45]. Клетки глии пролиферируют медленно, поэтому вирус может сохраняться в них до нескольких лет [31].

Существующие в настоящее время АРВП разделены на группы в зависимости от способности проникать через гематоэнцефалический барьер, что служит показателем их противовирусной активности в ЦНС и прогностическим фактором улучшения нейрокогнитивной функции [49]. Выявлена взаимосвязь между проникновением АРВП в ЦНС и риском нейрокогнитивных расстройств у больных с ВИЧ-инфекцией. Кроме того, на терапевтическую эффективность лечения влияют токсические явления (в том числе нейротоксические), которые, оказывая влияние на качество жизни пациентов, как правило, ведут к смене схемы терапии, но уже на более дорогостоящую. Вместе с тем, при анализе побочных психоневрологических нежелательных явлений следует учитывать их широкую распространенность у больных с ВИЧ-инфекцией, обус-

ловленную самой этой инфекцией, потреблением наркотиков и другими факторами [46].

Паллиативное (уменьшающее выраженность симптомов, но не способствующее излечению заболевания) и вспомогательное (не снижающее репликацию ВИЧ, но способное приостановить вызванные вирусом патологические процессы, например, дегенеративный процесс в ЦНС) лечение ВАНР также улучшает когнитивные и двигательные функции. Так, поскольку сопутствующая этим нарушениям депрессия значительно снижает качество жизни, необходимо выявлять аффективные расстройства, психомоторную заторможенность и лечить их с помощью антидепрессантов. С другой стороны – на фоне применения АРВТ и нейропротекторов отмечено как улучшение показателей магнитно-резонансной спектроскопии, но без значимого клинического улучшения когнитивных или двигательных функций [37], так и снижение выраженности ВАНР вследствие уменьшения изменений в сером веществе и улучшение функций ЦНС по сравнению с плацебо, но на фоне токсичности, нежелательных лекарственных взаимодействий, а также отсутствия стойкого снижения концентрации вируса в головном мозге [3].

С другой стороны считается, что отсутствие влияния АРВТ на заболеваемость ВИЧ-инфекцией не должно вызывать удивления, так как до $\frac{2}{3}$ случаев передачи вируса происходит в период острой инфекции, которую практически невозможно диагностировать своевременно, поскольку она развивается до сероконверсии. Поэтому специфическое лечение не должно восприниматься как средство замещения мер профилактики, которые способны снизить подверженность заражению у лиц, входящих в группу риска (у которых к тому же ограничен доступ к лечению). Кроме того, чтобы биомедицинские методы работали на популяционном уровне, пациенты должны не только четко соблюдать назначенное лечение, но и осознавать возможный риск для их физического и психологического здоровья и социального благополучия. Поэтому считается, что ранняя диагностика ВАНР особенно важна на субклинических и легких стадиях, когда при проведении медико-психологических мероприятий психофизиологические нарушения еще поддаются коррекции. Недостаточное внимание к факторам, определяющим приверженность пациентов к приему препаратов, может поставить под угрозу эффективность даже перспективных методов [43]. Необходимо проводить скрининговое обследование для выявления нейрокогнитивных наруше-

ний всем, не получающим АРВТ больным с ВИЧ-инфекцией, при обнаружении каких-либо отклонений следует назначать дальнейшее обследование и в перспективе – специфическое лечение.

Заключение

Таким образом, изучение проблем нейрокогнитивных расстройств при ВИЧ-инфекции вплотную подводит нас к биопсихосоциальной модели лечения больных, что позволяет целостно (холистически – т.е. в целостной взаимосвязи соматического и психического состояния организма человека) подходить к решению проблем каждого пациента, оценивать его индивидуальные особенности личности, тяжесть соматического заболевания, клинико-психопатологическую картину, а также межличностные и социальные взаимодействия. Это важно также с той точки зрения, что составными частями программы по контролю за ВИЧ/СПИДом являются профилактика, медицинская и психосоциальная реабилитация ВИЧ-инфицированных, а также борьба с дискриминацией больных. Каждое из этих направлений в отдельности недостаточно эффективно.

Литература

1. ВИЧ-инфекция : информ. бюл. № 36 / В.В. Покровский [и др.]. – М. : Федер. науч.-метод. центр по профилактике и борьбе со СПИД, 2012. – 53 с.
2. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Виноградова Т.Н. Поражения нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2012. – № 3. – С. 44–51.
3. Соколова Л.П. Особенности нейрометаболизма и перфузии головного мозга с позиции патогенетических механизмов формирования додементных когнитивных расстройств различного генеза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 50 с.
4. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А. Многоликая нейрорадиология ВИЧ-инфекции // Лучевая диагностика и терапия. – 2010. – Т. 1, № 3. – С. 5–11.
5. Улюкин И.М., Болехан В.Н., Буланьков Ю.И. Вопросы диагностики сомато-психологического состояния больных ВИЧ-инфекцией молодого возраста // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2012. – № 2 (38). – С. 84–89.
6. Электрофизиологические методы в диагностике субклинических когнитивных нарушений у ВИЧ-инфицированных больных / О.Е. Гурская [и др.] // Журн. инфектологии. – 2012. – Т. 3, № 4. – С. 80–87.
7. Altered hippocampal-prefrontal activation in HIV patients during episodic memory encoding / J.M. Castelo [et al.] // Neurology. – 2006. – Vol. 66, N 11. – P. 1688–1695.
8. Amount of HIV DNA in peripheral blood mononuclear cells is proportional to the severity of HIV-

- associated cognitive disorders / B. Shiramizu [et al.] // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 2009. – Vol. 21, N 1. – P. 68–74.
9. Analysis of human immunodeficiency virus type 1 viremia and provirus in resting CD4+T cells reveals a novel source of residual viremia in patients on antiretroviral therapy / T.P. Brennan [et al.] // J. Virol. – 2009. – Vol. 83, N 17. – P. 8470–8481.
10. APOE epsilon4 and MBL-2 O/O genotypes are associated with neurocognitive impairment in HIV-infected plasma donors / S.A. Spector [et al.] // AIDS. – 2010. – Vol. 24, N 10. – P. 1471–1479.
11. CCL3 genotype and current depression increase risk of HIV-associated dementia / A.J. Levine [et al.] // Neurobiol. HIV Med. – 2009. – N 1. – P. 1–7.
12. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy / K. Bhaskaran [et al.] // Ann. Neurol. – 2008. – Vol. 63, N 2. – P. 213–221.
13. Clinical outcomes and immune benefits of antiepileptic drug therapy in HIV/AIDS / K. Lee [et al.] // BMC Neurol. – 2010. – N 10. – P. 44–48.
14. Cocaine-mediated enhancement of virus replication in macrophages: implications for human immunodeficiency virus-associated dementia / N.K. Dhillon [et al.] // J. Neurovirol. – 2007. – Vol. 13, N 6. – P. 483–495.
15. Cognitive deficits and degeneration of interneurons in HIVR methamphetamine users / G. Chana [et al.] // Neurology. – 2006. – Vol. 67, N 8. – P. 1486–1489.
16. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders / S.P. Woods [et al.] // Neurophysiol. Rev. – 2009. – Vol. 19, N 2. – P. 152–168.
17. Comparison of HIV-1 *pol* and *env* sequences of blood, CSF, brain and spleen isolates collected ante-mortem and postmortem / E.C. Caragounis [et al.] // Acta Neurol. Scand. – 2008. – Vol. 117, N 2. – P. 108–116.
18. Cysique L.A., Maruff P., Brew B.J. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus infected / acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre and post highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts // J. Neurovirol. – 2004. – Vol. 10, N 6.
19. Diagnostics for NeuroAIDS: present and future / A. Minagar [et al.] // Molec. Diagn. Ther. – 2008. – Vol. 12, N 1. – P. 25–43.
20. Differential regulation of indoleamine-2, 3 - dioxygenase (IDO) by HIV type 1 clade B and C Tat protein / T. Samikkannu [et al.] // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2009. – Vol. 25, N 3. – P. 329–335.
21. Diffusion alterations in corpus callosum of patients with HIV / Y. Wu [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2006. – Vol. 27, N 3. – P. 656–660.
22. Escalating dose-multiple binge methamphetamine exposure results in degeneration of the neocortex and limbic system in the rat / R. Kuczenski [et al.] // Exp. Neurol. – 2007. – Vol. 207, N 1. – P. 42–51.
23. Evidence for alteration of gene regulatory networks through microRNAs of the HIV-infected brain: novel analysis of retrospective cases / E.T. Tatro [et al.] // PLoS One. – 2010. – N 5. – e10337.
24. Extensive astrocyte infection is prominent in human immunodeficiency virus-associated dementia / M.J. Churchill [et al.] // Ann. Neurol. – 2009. – Vol. 66, N 2. – P. 253–258.
25. Frontostriatal fiber bundle compromise in HIV infection without dementia / A. Pfefferbaum [et al.] // AIDS. – 2009. – Vol. 23, N 15. – P. 1977–1985.
26. HIV DNA and cognition in Thai longitudinal HAART initiation cohort: SEARCH001 cohort study / V.G. Valcour [et al.] // Neurol. – 2009. – V. 72, N 11. – P. 992–998.
27. HIV is hyperendemic among men who have sex with men in San Francisco: 10-year trends in HIV incidence, HIV prevalence, sexually transmitted infections and sexual risk behaviour / S. Scheer [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2008. – Vol. 84, N 6. – P. 493–498.
28. Human immunodeficiency virus infection of human astrocytes disrupts blood-brain barrier integrity by a gap junction-dependent mechanism / E.A. Eugenin [et al.] // J. Neurosci. – 2011. – Vol. 31, N 26. – P. 9456–9465.
29. Human immunodeficiency virus (HIV) infection of human macrophages is increased by dopamine: a bridge between HIV-associated neurologic disorders and drug abuse / P.J. Gaskill [et al.] // Am. J. Pathol. – 2009. – Vol. 175, N 3. – P. 1148–1159.
30. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: mind the gap / J.C. McArthur [et al.] // Ann. Neurol. – 2010. – Vol. 67, N 6. – P. 699–714.
31. Immune activation of the central nervous system is still present after > 4 years of effective highly active antiretroviral therapy / A. Eden [et al.] // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 196, N 12. – P. 1779–1783.
32. Immune reconstruction inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients / A. Venkataramana [et al.] // Neurology. – 2006. – Vol. 67, N 3. – P. 383–388.
33. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance / C.M. Marra [et al.] // AIDS. – 2009. – Vol. 23, N 11. – P. 1359–1366.
34. Increased frequency of alpha-synuclein in the substantia nigra in human immunodeficiency virus infection / N. Khanlou [et al.] // J. Neurovirol. – 2009. – Vol. 15, N 2. – P. 131–138.
35. Kim M.T., Hill M.N. Validity of self-report of illicit drug use in young hypersensitive urban African-American males // Addict. Beh. – 2003. – Vol. 28, N 4. – P. 795–802.
36. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in HIV disease / M. Descamps [et al.] // J. HIV Ther. – 2008. – Vol. 13, N 3. – P. 55–58.
37. Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study / G. Schifitto [et al.] // AIDS. – 2007. – Vol. 21, N 14. – P. 1877–1886.

38. NeuroAIDS: an evolving epidemic / C. Power [et al.] // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 36, N 3. – P. 285–295.
39. Perdices M., Cooper D.A. Simple and choice reaction in patients with human immunodeficiency virus infection // *Ann. Neurol.* – 1989. – Vol. 25, N 5. – P. 460–467.
40. Price R.W., Brew B.J. The AIDS dementia complex // *J. Inf. Dis.* – 1988. – Vol. 158, N 5. – P. 1079–1083.
41. Pulliam L. HIV regulation of amyloid beta production // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2009. – Vol. 4, N 2. – P. 213–217.
42. Relationship between psychiatric status and frontal-subcortical systems in HIV-infected individuals / M.A. Cole et al.] // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2007. – Vol. 13, N 3. – P. 549–554.
43. Remedicalizing an epidemic: from HIV treatment as prevention to HIV treatment is prevention / V.-K. Nguyen [et al.] // *AIDS.* – 2011. – Vol. 25, N 3. – P. 291–293.
44. Select resistance-associated mutations in blood are associated with lower CSF viral load and better neuropsychological performance / G.K. High-tower [et al.] // *Virology.* – 2009. – Vol. 394, N 2. – P. 243–248.
45. The challenge of finding a cure for HIV-infection / D.D. Richman [et al.] // *Science.* – 2009. – Vol. 323, N 5919. – P. 1304–1307.
46. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era / K. Robertson [et al.] // *AIDS.* – 2007. – Vol. 21, N 14. – P. 1915–1921.
47. Tight junction regulation by morphine and HIV-1 Tat modulates blood-brain barrier permeability / S.D. Mahajan [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 28, N 5. – P. 528–541.
48. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders / Antinori A. [et al.] // *Neurology.* – 2007. – Vol. 69, N 18. – P. 1789–1799.
49. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness (CPE) Score for quantifying anti-retroviral penetration into the central nervous system / S.L. Letendre [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2008. – Vol. 65, N 1. – P. 65–70.
50. White matter abnormalities by diffusion tensor imaging in non-demented and demented HIV+ patients / Y. Chen [et al.] // *Neuroimage.* – 2009. – Vol. 47, N 4. – P. 1154–1162.