

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Э.В. Михайлов

Центр по профилактике и борьбе со СПИДом городского округа Тольятти

Рассматривается проблема ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств (ВАНР) при ВИЧ-инфекции, вносящих серьезный вклад в клиническую картину заболевания. Отмечается, что частота развития ВАНР достигает 80 % и варьируется в зависимости от тяжести неврологических нарушений. Представлены факторы риска развития ВАНР, обсуждается значение репликации ВИЧ в спинномозговой жидкости (СМЖ). Контроль репликации вируса в СМЖ может играть важную роль как в профилактике ВАНР, так и в возникновении устойчивых к антиретровирусной (АРВ) терапии штаммов вируса. Поэтому в последнее время все большее внимание уделяется способности разных АРВ-препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер в ЦНС. Подчеркивается, что индивидуальный подход к пациенту и оптимизированная схема антиретровирусной терапии с учетом проникновения через гематоэнцефалический барьер могут обеспечить эффективное лечение симптомов поражения ЦНС и улучшение клинических исходов.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, репликация ВИЧ, нейрокогнитивные расстройства, спинномозговая жидкость, антиретровирусная терапия

The article is dedicated to the problem of HIV associated neurocognitive disorders (HAND) in HIV infection that are making major contributions to clinical disease. It is noted that the incidence of HAND reaches 80 % and varies depending on the severity of neurological disorders. The risk factors for HAND are presented; role of HIV replication in cerebrospinal fluid (CSF) is discussed. Control of virus replication in the CSF may play an important role both in prevention of HAND and the recovery of drug-resistant mutant viruses. Therefore, in recent years the ability of different antiretroviral drugs to penetrate the blood-brain barrier into the CNS has particular significance. It is emphasized that client-centered approach and optimized antiretroviral therapy with account of penetration of the blood-brain barrier may provide effective treatment of symptoms of CNS involvement and improvement of clinical outcomes.

Key words: human immunodeficiency virus, HIV replication, neurocognitive disorders, cerebrospinal fluid, antiretroviral therapy

Хорошо известно, что среди людей, страдающих ВИЧ-инфекцией, широко распространены такие психические расстройства, как тревожность и депрессия, а также ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства (ВАНР), которые серьезно влияют на настроение, поведение и ментальные функции ВИЧ-инфицированных пациентов и в дальнейшем — на прогноз заболевания, продолжительность и качество их жизни [1–5].

Такие состояния, как тревожность и депрессия, встречаются у 20–40 % больных ВИЧ-инфекцией [6, 7], и их необходимо принимать в расчет при оценке клинического статуса конкретного пациента.

К первоочередным задачам, требующим решения, следует отнести совокупность проблем, с которыми постоянно сталкивается любой человек, получивший информацию о своем положительном ВИЧ-статусе. Пациенты часто ощущают свою отчужденность от общества и из-за стигматизации, сопутствующей ВИЧ/СПИДу,

даже в среде медицинских работников. Они боятся, что об их заболевании станет известно окружающим. Это приводит к ухудшению их социальных контактов и негативно влияет на психическое состояние. Кроме того, пациенты с ВИЧ-инфекцией часто страдают сопутствующими заболеваниями, которые могут усугубить депрессию, так же как употребление алкоголя и наркотиков [8, 9]. Антиретровирусная терапия (АРВТ) может еще больше усложнить ситуацию.

Побочные эффекты от ее применения (хоть и временно) могут привести к видимым физическим изменениям, таким как липодистрофия и желтуха [10, 11]. Эти хорошо заметные явления могут негативно повлиять на восприятие пациентами их внешнего облика, нарушив качество их личных и социальных отношений [12].

Второй не менее серьезной проблемой при ВИЧ-инфекции может быть развитие ВАНР. ВИЧ проникает в центральную нервную систему (ЦНС) через гематоэнцефалический барьер

(ГЭБ) внутри моноцитов и/или макрофагов по типу “тroyанского коня” [13]. При этом ВИЧ не обязательно поступает в нейроны, но может вызывать прямое или опосредованное (за счет воспалительной реакции) повреждение синапсов и дендритов [13], что может приводить к повреждению нейросистем на различных уровнях. По обобщенным данным из разных источников, частота развития ВАНР достигает 80 % и варьируется в зависимости от тяжести неврологических нарушений [14, 15]. С 1991 по 1995 г. специалистами Американской академии неврологии была разработана и дополнена классификация ВАНР.

Согласно этой классификации, выделяют три вида нейрокогнитивных нарушений:

1. Бессимптомные.
2. ВИЧ-ассоциированные легкие расстройства.
3. ВИЧ-ассоциированная деменция [16].

Диагноз ВАНР может быть установлен только после оценки не менее пяти сфер нейрокогнитивных функций, которые поражаются при ВИЧ-

инфекции, таких, например, как исполнительные функции, эпизодическая память, скорость обработки информации, моторные навыки, внимание/рабочая память, язык и чувственное восприятие, с помощью специального нейропсихологического тестирования [17]. Интересно отметить, что с появлением АРВТ не произошло снижения частоты ВАНР, но существенно изменилась структура неврологических нарушений. Так, в общей структуре ВАНР распространенность ВИЧ-ассоциированной деменции уменьшилась с 18 до 2 %, а частота легких нейрокогнитивных нарушений, наоборот, увеличилась с 12 до 29 % [15, 18].

Доказано, что факторами риска развития ВАНР могут быть сам пациент (его пол, возраст), особенности течения ВИЧ-инфекции (уровень CD4-клеток), филогенетические особенности вируса, а также сопутствующие инфекции, например вирус гепатита С (ВГС). В ряде исследований показано, что уровень CD4-клеток менее 200/мкл увеличивает риск развития ВАНР в 3 раза, а менее 100/мкл — в 7 [19–23]. Эти данные дают основание полагать, что более раннее начало АРВТ может защитить ВИЧ-инфицированного пациента от развития нейрокогнитивных нарушений.

Причина повышенного риска развития ВАНР у ВИЧ-инфицированных пациентов с сопутствующей инфекцией ВГС до конца не установлена. Одной из гипотез может быть синергизм двух вирусов. Так как оба вируса реплицируются в моноцитах/макрофагах, Т- и В-лимфоцитах, ВИЧ-инфекция может усиливать репликацию ВГС [24]. Другая гипотеза связана с усилением нейрокогнитивного дефицита в результате декомпенсации функции печени, вызванной ВИЧ-опосредованным прогрессированием фиброза при сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС [25]. Исследование, проведенное среди ВИЧ-инфицированных женщин — потребителей инъекционных наркотиков с сопутствующей ВГС-инфекцией, показало у них более высокую частоту ВАНР (52,9 %) по сравнению с пациентками с моноинфекцией ВИЧ (37,3 %) или ВГС (37,0 %) [26].

При супрессии вирусной нагрузки в плазме крови, в других анатомических пространствах может наблюдаться остаточная репликация ВИЧ. Спинномозговая жидкость (СМЖ) представляет собой отдельный анатомический резервуар, и репликация вируса в ней может сопровождаться развитием неврологических расстройств, что подтверждается результатами последних исследований. В одном из них было показано, что частота развития ВАНР не зависит от подавления репликации РНК ВИЧ в плазме крови. В работе оценивалась когнитивная функция у ВИЧ-инфицированных пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой в течение более 3 месяцев на момент включения в исследование. Все больные, 50 из которых жаловались на изменение когнитивных функций, а 50 не предъявляли такого рода жалоб, прошли серию нейропсихологических тестов, оценивающих их корковые и подкорковые функции. В результате исследования у 84 % пациентов с жалобами и 64 % больных без жалоб были выявлены ВАНР, причем у пациентов с жалобами чаще выявлялись средние или тяжелые варианты когнитивных нарушений по сравнению с больными без жалоб [14].

В другом исследовании у 11 пациентов с эффективной АРВТ в течение 12 лет отмечены неврологические симптомы и с помощью магнитно-резонансной томографии установлены диагнозы “энцефалит” (n = 9) и “миелит” (n = 2). Средний уровень РНК ВИЧ в СМЖ у этих больных составил 880 копий/мл, а в плазме крови < 50 копий/мл. У 7 пациентов в СМЖ были обнаружены резистентные к текущему режиму АРВТ формы вируса. Десяти пациентам на основании определения генотипа ВИЧ и показателей проникновения препаратов в ЦНС была изменена схема АРВТ. У всех больных отмечено клиническое улучшение через 4 недели после смены схемы АРВТ, а у 9 — концентрация РНК ВИЧ в СМЖ через 6 месяцев после изменения схемы падала ниже 200 копий/мл [27].

Контроль репликации вируса в СМЖ может играть важную роль как в профилактике ВАНР, так и в выделе-

нии устойчивых к препаратам мутантных вирусов. Поэтому в последнее время все большее внимание уделяется способности разных АРВ-препаратов (АРВП) проникать через ГЭР в ЦНС. В 2006 г. Letendre S. и соавт. на 13-й Конференции по проблемам ретровирусов и оппортунистических заболеваний (13thCROI) впервые предложили [28], а в 2008 г. опубликовали классификацию АРВП по степени их проникновения в ЦНС [29]. Классификация основана на химических свойствах, фармакокинетике АРВП и их способности подавлять репликацию РНК ВИЧ в СМЖ, доказанной в клинических исследованиях. Используя этот подход, все АРВП разделили на три категории: низкой, средней и высокой степени проникновения в ЦНС, с присвоением каждой категории определенного балла (0; 0,5 и 1 соответственно). При этом, например, препараты с низкой степенью проникновения имели большой молекулярный вес (в частности, энфувиртид), что препятствовало их прохождению через ГЭБ, а их концентрация, необходимая для 50 %-ного подавления репликации вируса (IC₅₀) в СМЖ, не превышала IC₅₀ для дикого типа ВИЧ (например, диданозин); или клинические исследования не демонстрировали снижения вирусной нагрузки в СМЖ или улучшения когнитивной функции у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВАНР во время приема этих АРВП (в частности, саквинавира). В противоположность этому АРВП с высоким проникновением в ЦНС имели молекулярные и фармакологические свойства, обеспечивающие хорошее прохождение через ГЭБ (например, невирапин); их концентрация препарата в СМЖ значительно превышала IC₅₀ для дикого типа ВИЧ (например, лопинавир/ритонавир), а клинические исследования этих препаратов (например, зидовудина) демонстрировали снижение вирусной нагрузки в СМЖ и улучшение когнитивных функций.

В той же работе [29] рассматривался вопрос: коррелирует ли степень проникновения в ЦНС комбинации АРВП со снижением содержания ВИЧ в СМЖ? Для этого были проанализированы данные 467 ВИЧ-

инфицированных пациентов, получавших АРВТ. Значение коэффициента проникновения всей схемы АРВТ подсчитывалось путем суммирования индивидуальных значений проникновения в ЦНС каждого АРВП. Среднее значение коэффициента проникновения составило 1,5. Меньшие его значения были связаны с более высоким содержанием вируса в СМЖ. При применении многомерного регрессионного анализа более низкие значения коэффициента проникновения сопровождалась определяемой вирусной нагрузкой в СМЖ даже после коррекции с учетом общего числа АРВП, соблюдения антиретровирусного лечения, вирусной нагрузки в плазме, продолжительности и типа текущего режима лечения, а также числа CD4-клеток.

В 2010 г. классификация Letendre S. 2006–2008 гг. была пересмотрена. Новая классификация была основана на результатах крупного когортного исследования CHARTER, в котором принимали участие 1221 ВИЧ-инфицированный пациент из 6 центров США, 842 из которых получали АРВТ. В группе принимавших АРВТ определяемая вирусная нагрузка в СМЖ (> 50 копий/мл) коррелировала с высокой вирусной нагрузкой в плазме крови, европеоидной расой, низким числом CD4-клеток, частой сменой схем терапии, непродолжительным применением текущей схемы АРВТ, недостаточной приверженно-

стью лечению и пожилым возрастом. Новая классификация 2010 г. содержит 4 категории (от 1 до 4) в противоположность версии 2008 г., в которой их было 3 (от 0 до 1); в нее добавлены новые АРВП, а несколько препаратов было исключено из перечня [30].

Система классификации АРВП по степени проникновения в ЦНС нашла свое применение в работах последних лет, в которых доказано клиническое значение показателей проникновения отдельных АРВП и всей схемы АРВТ в целом. Так, 185 пациентов из когорты CHARTER, находившихся под наблюдением с 1996 по 2006 г., прошли серию нейропсихологических тестов до начала или изменения схемы АРВТ. Во время первого за период наблюдения визита, через 20 месяцев и при последнем визите через 39 месяцев отмечена статистически достоверная корреляция высоких показателей проникновения препаратов по системе оценки 2008 г. с более выраженным улучшением концентрации, скорости и гибкости познавательных процессов [31].

Ярким примером успешного лечения острого менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированного пациента с учетом системы классификации АРВП по коэффициенту проникновения может быть следующий клинический пример. Тридцатипятилетний мужчина поступил в больницу с сильной головной болью в течение 4 недель, апатией и нарушением когнитивных функций. У него наблюдались выраженная спут-

анность сознания, полная дезориентация, ригидность мышц шеи, сильная слабость конечностей, задержка мочи, контактный моллюск на лице и афтозный стоматит во рту. При магнитно-резонансной томографии головного мозга — картина менингоэнцефалита. Лабораторные показатели были следующими: число CD4-клеток 35/мкл, РНК ВИЧ в плазме крови 159 тыс. копий/мл, РНК ВИЧ в СМЖ 13 млн копий/мл. В результате обследования назначена схема АРВТ: лопинавир/ритонавир, зидовудин, ламивудин. По классификации Letendre S. (2008) показатель проникновения всей схемы АРВТ составил 2,5: лопинавир/ритонавир (1) + зидовудин (1) + ламивудин (0,5). Через две недели после начала АРВТ пациента перестала беспокоить головная боль, улучшилось психическое состояние, исчезли ригидность мышц шеи и проблемы с мочеиспусканием, нормализовались лабораторные показатели. Клиническое улучшение сопровождалось прогрессивным снижением уровня РНК ВИЧ в СМЖ параллельно с уменьшением вирусной нагрузки в плазме крови: на 6-й месяц наблюдения уровень РНК ВИЧ в плазме крови был < 40, а в СМЖ — 73 копий/мл [32]. Таким образом, индивидуальный подход к пациенту и оптимизированная схема АРВТ с учетом проникновения через ГЭБ могут обеспечить эффективное лечение симптомов поражения ЦНС и улучшение клинических исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:721–28.
2. Pence BW. The impact of mental health and traumatic life experiences on antiretroviral treatment outcomes for people living with HIV/AIDS. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:636–40.
3. Asch SM, Kilbourne AM, Gifford AL, et al. Underdiagnosis of depression in HIV: who are we missing? *J Gen Intern Med* 2003;18:450–60.
4. Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D, et al. Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study. *JAMA* 2001;285:1466–74.
5. Ellis RJ, Deutsch R, Heaton RK, et al. Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Arch Neurol* 1997;54:416–24.
6. Pence BW, Miller WC, Whetten K, et al. Prevalence of DSM-IV-defined mood, anxiety, and substance use disorders in an HIV clinic in the Southeastern United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42:298–306.
7. Cohen M, Hoffman RG, Cromwell C, et al. The prevalence of distress in persons with human immunodeficiency virus infection. *Psychosomatics* 2002;43:10–15.
8. Rosenberg SD, Trumbetta SL, Mueser KT, et al. Determinants of risk behavior for human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome in people with severe mental illness. *Compr Psychiatry* 2001;42:263–71.
9. Dixit AR, Crum RM. Prospective study of depression and the risk of heavy alcohol use in women. *Am J Psychiatry* 2000;157:751–58.
10. Zell SC. Clinical vignette in antiretroviral therapy: jaundice. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2003;2:133–39.
11. Palella FJ Jr, Cole SR, Chmiel JS, et al. Anthropometrics and examiner-reported body habitus abnormalities in the multicenter AIDS cohort study. *Clin Infect Dis* 2004;38:903–07.
12. Santos CP, Felipe YX, Braga PE, et al. Self-perception of body changes in persons living

- with HIV/AIDS: prevalence and associated factors. *AIDS* 2005;19(Suppl. 4):S14–21.
13. Hult B, Chana G, Masliah E, et al. Neurobiology of HIV. *Int Rev Psychiatry* 2008;20(1):3–13.
14. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010;24(9):1243–50.
15. Heaton R, et al. 16th CROI, Montreal 2009, #154.
16. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;69:1789–99.
17. Sacktor N, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*. 2005;19:1367–74.
18. Ellis R, et al, *Nat Rev Neurosci* 2007 and Heaton R, et al. 5th IAS, Capetown 2009, #LBPEB05.
19. Munoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Nadir CD4 cell count predicts neurocognitive impairment in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24(10):1301–07.
20. Munoz-Moreno J, et al. Nadir CD4 cell count predicts neurocognitive impairment in HIV-infected patients. *AIDS Res Human Retro* 2008;24(10):1301–08.
21. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, et al. Higher frequency of dementia in older HIV+ individuals. The Hawaii Aging with HIV Cohort. *Neurology* 2004; 63(5):822–27.
22. Valcour VG, Sacktor NC, Paul RH. Insulin resistance is associated with cognition among HIV-1-infected patients: the Hawaii Aging With HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(4):405–10.
23. Cherner M, Letendre S, Heaton RK. Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. *Neurology* 2005;64(8):1343–47.
24. Letendre et al. *J Infect Dis* 2007;196:361–70.
25. Laskus T, Radkowski M, Jablonska J, et al. Human immunodeficiency virus facilitates infection/replication of hepatitis C virus in native human macrophages. *Blood* 2004; 103: 3854–59.
26. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999;30:1054–58.
27. Richardson JL, Nowicki M, Danley K, et al. Neuropsychological functioning in a cohort of HIV- and hepatitis C virus-infected women. *AIDS*. 2005;19:1659–67.
28. Canestri A, et al. *CID*. 2010; 50:773–78.
29. Letendre S, et al. 13th CROI, Denver, 2006, Abstract #74.
30. Letendre S, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*. 2008;65:65–70.
31. Letendre S, et al. 17th CROI, San Francisco, 2010, #172.
32. Tozzi V, et al. Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders. *JAIDS*. 2009;52:56–63.
33. De Socio G, et al. *CID*. 2008; 46:1938.

Информация об авторе:

Михайлов Эдуард Владимирович — кандидат медицинских наук, руководитель Центра по профилактике и борьбе со СПИДом городского округа Тольятти.
E-mail: felix_nd@mail.ru