

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В АСПЕКТЕ РАЗВИТИЯ ВИЧ-ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ

С.Н. Саидходжаева<sup>1</sup>, Е.Н. Маджидова<sup>1</sup>, К.Х. Юлдашев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup>Республиканский центр по борьбе со СПИДом, Ташкент, Узбекистан

### Diagnostic markers in the aspect of the development of HIV-encephalopathy in children

S.N. Saidkhodjaeva<sup>1</sup>, E.N. Madjidova<sup>1</sup>, K.Kh. Yuldashev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup>Republican AIDS Center, Tashkent, Uzbekistan

### Резюме

*Цель:* оценить у детей диагностические маркеры развития ВИЧ-энцефалопатии различной степени выраженности.

*Материалы и методы:* в исследование были включены 260 детей (153 мальчика – 58,85% и 107 девочек – 41,7%), имеющих ВИЧ-позитивный статус и принимающих антиретровирусную терапию по индивидуально подобранной схеме не менее 6 месяцев. У всех детей, включенных в исследование, были обнаружены признаки ВИЧ-энцефалопатии. Диагностические маркеры интерпретировались по концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа, С-реактивного белка, С3, С4 компонентов комплемента (иммунофелометрический анализ).

*Результаты:* изучение маркеров у детей с ВИЧ-энцефалопатией обнаружило, что концентрация ФНО-альфа и ИЛ-6 была увеличена по сравнению с референтными значениями ( $12,67 \pm 0,25$  пг/мл и  $23,04 \pm 0,64$  пг/мл соответственно, при референтных значениях – менее 8,1 пг/мл и 7 пг/мл соответственно), а концентрация ИЛ-10 – снижена ( $5,93 \pm 0,10$  пг/мл при референтном значении – более 9,1 пг/мл). В ходе исследования был проведен анализ предикторной значимости различных параметров, в аспекте развития симптомной ВИЧ-энцефалопатии. Проведен сравнительный анализ концентрации маркеров, а также определена частота встречаемости симптомной ВИЧ-энцефалопатии в зависимости от диагностической концентрации маркера.

*Заключение:* максимальная предикторная значимость в аспекте развития симптомной ВИЧ-энцефалопатии обнаружена у провоспалительных цитокинов: увеличение концентрации ИЛ-6 выше 19,6 пг/мл ассоциируется с увеличением риска развития симптомной ВИЧ-энцефалопатии в 9,14 раза, увеличение концентрации ФНО-альфа выше 12,5 пг/мл – в 4,07 раза ( $p < 0,001$  для обоих факторов).

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, ВИЧ-энцефалопатия, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, интерлейкин-10, комплемент, дети.

### Abstract

*The aim of the study was to evaluate the diagnostic markers in children with HIV –encephalopathy (HIVE) with varying degrees of severity.*

*Material and methods of research:* The study included 260 children (153 boys – 58.85% and 107 girls – 41.7%) with HIV-positive status and receiving antiretroviral therapy according to an individually selected scheme for at least 6 months. All children included in the study showed signs of HIV encephalopathy. The activity response was assessed by the concentration of IL-6, IL-10, TNF-alpha, C-reactive protein, C3, C4 components of the complement (immunofelometric analysis).

*Results:* The study of the activity response in children with HIV encephalopathy found that the concentration of TNF –alpha and IL-6 were increased compared to the reference values ( $12.67 \pm 0.25$  PG/ml and  $23.04 \pm 0.64$  PG/ml, respectively, with reference values of less than 8.1 PG/ml and 7pg/ml, respectively), and the concentration of IL-10 was reduced ( $5.93 \pm 0.10$  PG/ml with a reference value of more than 9.1 PG/ml). The study analyzed the predictor significance of various parameters response in the aspect of the development of symptomatic HIV- encephalopathy. A comparative analysis of the concentration markers was performed, and the incidence of symptomatic HIV –encephalopathy was determined depending on the diagnostic concentration of the diagnostic marker. This finding is probably explained by the effector role of systemic inflammation in the development of damage to the Central nervous system.

*Conclusion.* The maximum predictor significance in the aspect of the development of symptomatic HIV –encephalopathy was found in proinflammatory cytokines: an increase in IL-6 concentration above 19.6 PG / ml is associated with an increase in the risk of developing symptomatic HIV encephalopathy by 9.14 times, and an increase in TNF –alpha concentration above 12.5 PG/ml by 4.07 times ( $p < 0.001$  for both factors).

**Key words:** HIV –infection, HIV –encephalopathy, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10, complement, children.

## Введение

Около 3,4 млн детей по всему миру инфицированы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Значительная часть детей, имеющих показания к антиретровирусной терапии, на сегодняшний день не получают ее [1]. Неврологические проявления ВИЧ — частое явление как для детей, так и для взрослых. Широкий спектр неврологических состояний может быть вызван вирусом иммунодефицита, однако повреждение центральной нервной системы данным вирусом, влияющее на развитие мозга у эмбриона и младенца, приводит к наиболее тяжелому осложнению поражения нервной системы — ВИЧ-энцефалопатии (ВИЧЭ). У детей, не получающих лечение, распространенность заболевания варьирует от 20% до 60% [2–4]. Спектр неврологических осложнений, возникающих у детей, зараженных ВИЧ, достаточно широк и сложен.

Результаты исследований предполагают, что антиретровирусная терапия может предотвратить развитие и прогрессирование ВИЧ-энцефалопатии. Одно из исследований задокументировало снижение распространенности активно прогрессирующей энцефалопатии с 31% до появления антиретровирусной терапии до 1,2% [5]. В другом исследовании распространенность стабильной и прогрессирующей энцефалопатии снизилась с 40,7% среди детей, родившихся до 1996 г., до 18,2% среди детей, родившихся после 1996 г., т.е. после внедрения антиретровирусной терапии в практику лечения ВИЧ-инфицированных детей [6]. Прогрессирующее снижение заболеваемости ВИЧ-энцефалопатией и микроцефалией после расширения доступности антиретровирусной терапии задокументировано в 2 многоцентровых исследованиях [6, 7]. Антиретровирусная терапия, введенная детям с установленным диагнозом ВИЧ-энцефалопатии, предотвращает развитие неврологических стигм, ограничивает тяжесть неврологических последствий и может влиять на частичное изменение неврологических особенностей детской ВИЧЭ [4–9]. Связанные с ВИЧ нейрокогнитивные и поведенческие проблемы распространены, охватывают широкий спектр проявлений и усугубляются коморбидностями и сложными социально-экономическими проблемами. Такие факторы, как хроническая болезнь (у родителей и/или у детей), стигматизация ВИЧ и пробелы в обучении, также вносят свой вклад в психологические и эмоциональные трудности [10–13]. Эти факторы заставляют искать подходы к оптимизации диагностики нейро-ВИЧ и выявления различных патологических процессов, обуславливающих клиническую картину [14].

У вертикально зараженных детей огромное количество исследований продемонстрировало сниженные уровни общих когнитивных и психомоторных функций при сравнении с контрольной группой [15]. Дети с особенно слабым когнитивным и психомоторным функционированием были больше всего подвержены риску развития заболевания [16]. Проспективные обсервационные исследования обнаружили, что существенные нейрокогнитивные нарушения ведут к худшему исходу заболевания и увеличению риска смерти, даже на фоне комбинированного этиологического и патогенетического лечения [17]. Обычно ВИЧ воздействует на незрелый мозг, вызывая ВИЧ-энцефалит, характеризующийся микроцефалией, невозможностью достижения или потерей этапов развития нервной системы, потерей интеллектуальных возможностей и приобретенными симметричными моторными дефектами [18]. По сравнению со здоровыми детьми, ВИЧ-инфицированные дети имеют гораздо более слабое развитие ранних моторных и когнитивных навыков. Дополнительный эффект оказывают и сопутствующие заболевания, недостаточное питание и неблагоприятные условия проживания [19]. ВИЧ-энцефалит представляет собой наиболее тяжелый вариант первичного поражения ЦНС. У детей с подобным диагнозом могут быть значительные физические недостатки вдобавок к нейрокогнитивным нарушениям, описанным ниже [20]. Несмотря на то, что еще не предложена схема клинического или клинико-инструментального прогнозирования, факторы риска, связанные с ВИЧ-энцефалитом, включают иммунный статус матери и ребенка, высокую плазменную вирусную нагрузку, высокий уровень циркулирующих моноцитов, время заражения, маршрут передачи и возможность лечения на ранней стадии [21].

Есть несколько нейropsychологических или нейровизуальных исследований ВИЧ-положительных детей с «медленным развитием». «Медленными прогрессорами» обычно называют как детей, так и взрослых, которые были вертикально заражены ВИЧ, но получили минимальную антиретровирусную терапию или не получали ее вовсе, так как оставались в здоровом клиническом и иммунологическом состоянии и с сохранным количеством CD4 (более 25%). Нейровизуальное исследование обнаружило, что «медленные прогрессоры» показали гораздо более плохие результаты, чем ВИЧ-негативная контрольная группа по результатам теста Wechsles Abbreviated Scales of Intelligence Verbal and Performance IQ [22].

Продолжается изучение значимости различных патогенетически обоснованных биомаркеров в аспекте прогнозирования риска развития ВИЧЭ (табл. 1).

## Биомаркеры, ассоциирующиеся с ВИЧ-энцефалопатией

Биомаркер	Патогенетическая роль	Значение
С-реактивный протеин (СРБ)	Неспецифический маркер системного воспаления — реактант острой фазы, ассоциируется с системной активацией комплемента	Ассоциируется с когнитивными нарушениями и смертностью у взрослых, в сочетании с другими биомаркерами ассоциируется с когнитивными нарушениями у детей
Интерлейкин 6 (ИЛ-6)	Маркер Т-клеточной и макрофагальной активации. Стимулирует иммунный ответ на инфекцию	Ассоциируется с когнитивными нарушениями и смертностью у взрослых, в сочетании с другими биомаркерами ассоциируется с когнитивными нарушениями у детей
Фибриноген	Участвует в коагуляции, маркер системного воспаления и сосудистого повреждения	Ассоциируется с когнитивными нарушениями и смертностью у взрослых, в сочетании с другими биомаркерами ассоциируется с когнитивными нарушениями у детей
Растворимый рецептор ФНО-1 и -2 (рФНО-1 и рФНО-2)	Вырабатывается в ответ на повышение ФНО, может модулировать эффект ФНО	Ассоциируется с когнитивными нарушениями и не-СПИД событиями
Растворимый СД163 (рСД163)	Маркер моноцитарной/макрофагальной активации, экспрессия индуцируется эндотоксином и активацией толл-рецепторов	Ассоциируется с коронарными событиями и когнитивными нарушениями у взрослых
Растворимый СД14 (рСД14)	Экспрессируется моноцитами в ответ на активацию липополисахаридами бактерий, маркер моноцитарного ответа на липополисахариды	Ассоциируется с когнитивными нарушениями и смертностью у взрослых
Растворимый лиганд СД40 (рСД40)	Экспрессируется активированными тромбоцитами, провоспалительный маркер, вызывает моноцитарную адгезию к эндотелию и увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера	Ассоциируется с атеросклерозом и деменцией у взрослых
Гемооксигеназа 1 (ГО-1)	Маркер оксидативного стресса	Ассоциируется с деменцией у взрослых и когнитивными нарушениями у детей

Поскольку ВИЧЭ ухудшает течение и эффективность лечения ВИЧ, важным является ее своевременная диагностика. Учитывая асимптоматические формы, рекомендуется скрининг ВИЧЭ с использованием различных шкал. Дискутабельным остается вопрос, нужен ли скрининг ВИЧЭ у всех ВИЧ-инфицированных лиц или только у лиц с высоким риском развития ВИЧЭ (факторы риска — высокая вирусная нагрузка, низкая концентрация CD4+, длительный ВИЧ-анамнез, ВИЧ+ ПЦР-исследование спинномозговой жидкости). Также не выработана единая диагностическая шкала. Одной из наиболее информативных является разработанная в Австралии шкала CogState (Когнитивный статус), но и ее специфичность составляет 98% и чувствительность 100% для УНР и ВАД и только 82% и 73% для АНР [23].

Использование с прогностической целью биомаркеров — одна из актуальных проблем современной медицины. В аспекте ВИЧЭ, с учетом патогенеза, можно выделить маркеры: 1) резервуарной роли ЦНС; 2) моноцитарно-макрофагальной активации; 3) хронического воспаления; 4) нейротропизма к хемокиновому рецептору CCR5; 5) повреждения ЦНС.

**Цель исследования** — оценить у детей диагностические маркеры развития ВИЧ-энцефалопатии различной степени выраженности.

**Материалы и методы**

В исследование были включены 260 детей (153 мальчика — 58,85% и 107 девочек — 41,7%), имеющих ВИЧ-положительный статус и принимающих АРВТ по индивидуально подобранной схеме не менее 6 месяцев. Все дети на момент включения в исследование находились на стационарном лечении в отделении специализированной клиники Республиканского центра по борьбе со СПИДом. Средний возраст составил  $14,53 \pm 1,58$  лет (12–18 лет), длительность ВИЧ-анамнеза —  $7,05 \pm 3,36$  лет (1–13 лет), длительность АВРТ —  $6,41 \pm 3,47$  лет (1–13 лет). У 35 детей (13,46%) диагностирован вертикальный путь инфицирования.

В исследование не включались дети, не принимавшие АРВТ, имеющие признаки активных оппортунистических инфекций ЦНС, активного туберкулезного процесса любой локализации, дети с гипертермией более  $37^\circ\text{C}$ , с опухолями ЦНС. Также критерием исключения из исследования был нейро-СПИД. Диагноз ВИЧ верифицировался

анамнестически и по результатам лабораторных данных – ИФА и ПЦР периферической крови.

Все дети, включенные в исследование, были обследованы для выявления признаков ВИЧЭ. С этой целью проводилось стандартное неврологическое обследование, включающее оценку сознания и некоторых психических функций (речь, праксис, гнозис, функции черепно-мозговых нервов, состояние двигательной и чувствительной сфер, вегетативной нервной системы), также применялись специальные шкалы и опросники. В ходе исследования выявлялись компоненты ВИЧЭ, фоновые неврологические нарушения, ассоциированные с ВИЧ (например, цереброваскулярные заболевания и их осложнения) и сопутствующие неврологические синдромы (головные боли, энурез, логоневроз, инсомния и парасомния).

У всех детей, включенных в исследование, были обнаружены признаки ВИЧЭ. В ходе исследования было решено классифицировать ВИЧЭ согласно критериям Фраскати, предложенным для классификации ВАНР по стадиям: асимптомные нейрокогнитивные расстройства (АНР), умеренные НР (УНР) и ВИЧ-ассоциированная деменция (ВАД). При этом у 116 (44,62%) детей было диагностировано АНР, у 88 (33,85%) – УНР и у 56 детей (21,54%) – ВАД.

Всем детям, включенным в исследование, проводилось изучение активности репликации ВИЧ в мононуклеарах и других показателей-кандидатов на роль прогностического маркера течения ВИЧЭ. Проводился анализ связи этих показателей с выраженностью ВИЧЭ.

Вирусологическое исследование включало ПЦР-исследование с определением количества копий РНК ВИЧ в плазме и моноцитах периферической крови. Также оценивалась концентрация ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа, С-реактивного белка, С3, С4 компонентов комплемента. В таблице 2 приведены методы и используемые реактивы для определения вышеперечисленных лабораторных показателей.

Все данные, полученные в процессе исследования, заносились в сводные таблицы табличного редактора Excel и группировались соответственно критериям, сформулированным в протоколе исследования. Для каждого показателя в группах рассчитывались средняя арифметическая величина и ее стандартное отклонение. Достоверность межгрупповых различий оценивалась с использованием критерия Стьюдента. Статистическую гипотезу считали достоверной при вероятности совпадения 95% и более. В случае множественных сравнений использовался критерий Стьюдента, скорректированный поправкой Бонферрони. Для сравнения частоты встречаемости признака использовался табличный критерий  $\chi^2$ , достоверность которого определялась по таблицам в зависимости от количества степеней свободы. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Пирсона с оценкой его достоверности по таблицам в зависимости от количества коррелируемых пар признаков (при количестве степеней свободы 200 – 300, для вероятности достоверности 95% –  $r > 0,138$ , 99% –  $r > 0,181$ ).

### Результаты и обсуждение

Изучение показателей у детей с ВИЧЭ обнаружило, что концентрация ФНО-альфа и ИЛ-6 были увеличены по сравнению с референтными значениями (12,67±0,25 пг/мл и 23,04±0,64 пг/мл соответственно, при референтных значениях менее 8,1 пг/мл и 7 пг/мл соответственно), а концентрация ИЛ-10 – снижена (5,93±0,10 пг/мл, при референтном значении – более 9,1 пг/мл). Концентрация 3 и 4 компонентов комплемента в целом во всей когорте детей, включенных в исследование, сохранялась в пределах нормального диапазона и составила для С3 – 1,07±0,05г/л и для С4 – 0,38±0,04г/л (референтные значения 0,9–2,07 г/л и 0,174–0,522 г/л соответственно).

Межгрупповое сравнение в зависимости от выраженности (степени) ВИЧЭ (табл. 3) выявило, что увеличение выраженности ВИЧ в ряду АНР-

Таблица 2

### Методы и используемые реактивы для определения концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа, С-реактивного белка, С3, С4

Название анализа	Метод проведения	Реактив	Источник референтных значений
Интерлейкин-6, ИЛ-10	Хемилюминесцентный иммуноферментный анализ	Siemens, Германия. Immulite 2000xpi	Указанные в тест-системе
ФНО-альфа	Двухстадийный твердофазный иммуноферментный анализ	Вектор-бест, Россия	Указанные в тест-системе
С3, С4 компонент комплемента	Количественный турбидиметрический анализ	Dimension EXL200 Siemens, Германия	Указанные в тест-системе
СРБ	Количественный турбидиметрический анализ	Dimension EXL200 Siemens, Германия	Указанные в тест-системе

Показатели цитокинов и системы комплемента у детей с ВИЧЭ

Показатели	Группы			Межгрупповые сравнения (критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони)		
	АНР (n = 116)	УНР (n = 88)	ВАД (n = 56)	АНР/УНР	АНР/ВАД	УНР/ВАД
ФНО-альфа, пг/мл	9,69±0,24	13,92±0,28	16,90±0,43	P<0,001	P<0,001	P<0,001
ИЛ-6, пг/мл	14,52±0,23	24,34±0,46	38,63±0,98	P<0,001	P<0,001	P<0,001
ИЛ-10, пг/мл	6,77±0,13	5,81±0,12	4,37±0,20	P<0,001	P<0,001	P<0,001
СРБ, ед	7,93±0,38	14,95±1,05	36,88±3,13	P<0,001	P<0,001	P<0,001
С3, пг/мл	1,39±0,10	0,90±0,04	0,68±0,05	P<0,001	P<0,001	P<0,01
С4, пг/мл	0,49±0,08	0,31±0,02	0,27±0,02	НД	P<0,05	нд

УНР-ВАД ассоциируется с достоверным увеличением концентрации провоспалительных маркеров ФНО-альфа и ИЛ-6 и уменьшением концентрации противовоспалительного ИЛ-10.

Концентрация компонентов комплемента снижалась с увеличением выраженности ВИЧЭ, причем в отношении С3 выявлена достоверность между всеми клиническими группами (достоверность различия группы АНР с группами УНР и ВАД –  $p<0,001$ , достоверность различия групп УНР и ВАД –  $p<0,01$ ), в то время как в отношении С4 выявлены различия только между группами АНР и ВАД ( $p<0,05$ ). Концентрация СРБ – неспецифический показатель активности системной воспалительной реакции – также увеличивалась с увеличением стадии ВИЧЭ ( $p<0,001$  достоверность всех трех межгрупповых сравнений). Такое различие между тенденцией к изменению С3 и С4 объясняется, вероятно, различием в их физиологической функции: С3 – компонент системы комплемента, участвующий и в классическом (стимулируемом взаимодействием антиген – антитело), и в альтернативном (стимулируемом липополисахаридами) путях активации комплемента, отвечающий за реализацию опсонизирующей функции иммунной системы, фагоцитоза, цитолиза и хемотаксиса; С4 участвует в классическом пути активации комплемента и реализации фагоцитоза. Активация иммунных реакций приводит к избыточному потреблению белков системы комплемента и снижению их концентрации.

Изучение корреляции активности цитокинов и системы комплемента с концентрацией вирусных частиц в мононуклеарах (рис.) выявило достоверные слабые связи с показателями активности цитокинов, но не с концентрацией компонентов комплемента, вероятно, потому, что активация комплемента вторична по отношению к иммунной реакции (формирование ЦИК) и воспалению.



Рис. Коэффициенты корреляции между ПЦР ВИЧ в мононуклеарах и показателями активности системного воспаления и системы комплемента:  
\* – достоверность коэффициента корреляции.  
Один знак –  $p<0,05$ , два знака –  $p<0,01$

В ходе исследования был проведен анализ предикторной значимости различных параметров в аспекте развития симптомной ВИЧЭ. Проведен сравнительный анализ концентрации маркеров у больных с АНР по сравнению с группой УНР + ВАД, а также определена частота встречаемости симптомной ВИЧЭ в зависимости от диагностической концентрации маркеров (табл. 4).

### Заключение

Максимальная предикторная значимость в аспекте развития симптомной ВИЧЭ обнаружена у провоспалительных цитокинов: увеличение концентрации ИЛ-6 выше 19,6 пг/мл ассоциируется с увеличением риска развития симптомной ВИЧЭ в 9,14 раза, увеличение концентрации ФНО-альфа выше 12,5 пг/мл – в 4,07 раза ( $p<0,001$  для обоих факторов).

Таблица 4

## Предикторная эффективность маркеров в аспекте развития симптомной ВИЧЭ

Показатель	Средние значения	ΔНР УНР + ВАД	Частота симптомной ВИЧЭ при наличии критерия	Относительный риск, % увеличения риска
			Частота симптомной ВИЧЭ при отсутствии критерия	
ФНО-альфа, пг/мл	> = 12,50	<u>9,69±0,24</u> 15,01±0,27***	117/134 (87,31%) 27 /126 (21,43%) <sup>^^^</sup>	4,07 (75,46%)
ИЛ-6, пг/мл	> = 19,6	<u>14,60±0,24</u> 29,90±0,75***	130/131 (99,24%) 14/129 (10,85%) <sup>^^^</sup>	9,14 (89,06%)
ИЛ-10, пг/мл	< = 6,09	<u>6,77±0,13</u> 5,18±0,12***	97/131 (74,05%) 47/129 (36,43%) <sup>^^^</sup>	2,03 (50,80%)
СРБ, ед	> 11,00	<u>7,93±0,38</u> 23,48±1,63***	105/131 (80,15%) 39/129 (30,23%) <sup>^^^</sup>	2,65 (62,28%)
СЗ, пг/мл	< 0,90	<u>1,39±0,10</u> 0,81±0,03***	93/124 (75,00%) 51/136 (37,5%) <sup>^^^</sup>	2,00 (50,00%)
С4, пг/мл	< = 0,30	<u>0,49±0,08</u> 0,30±0,01***	98/143 (68,53%) 46/117 (39,32%) <sup>^^^</sup>	1,74 (42,63%)

\* – достоверность между показателями между группами асимптомной и симптомной ВИЧЭ, ^ – достоверность частотного различия встречаемости симптомной ВИЧЭ у детей с наличием изучаемого критерия и с отсутствием критерия. Один знак –  $p < 0,05$ , два знака –  $p < 0,01$ , три знака –  $p < 0,001$ .

## Литература

- UNAIDS. Global AIDS Update. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2016. Global AIDS Update 2016.
- UNAIDS. UNAIDS, ed Global AIDS Update. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2017. UNAIDS Data 2017
- Foster CJ, Biggs RL, Melvin D, et al: Neurodevelopmental outcomes in children with HIV infection under 3 years of age. *Dev Med Child Neurol* 48:677-682, 2006
- Chiriboga CA, Fleishman S, Champion S, et al: Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J Pediatr* 146:402-407, 2005
- Nachman SA, Chernoff M, Gona P, et al: Incidence of noninfectious conditions in perinatally HIV-infected children and adolescents in the HAART era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:164-171. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.163.2.164>. [Erratum in: *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009 Apr;163(4):364]
- Patel K, Ming X, Williams PL, et al: Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among peri-natally infected children and adolescents. *AIDS* 23:1893-1894-1901, 2009
- Shanbhag MC, Rutstein RM, Zaoutis T, et al: Neurocognitive functioning in pediatric human immunodeficiency virus infection: Effects of combined therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 159:651-656, 2005
- Laughton B, Cornell M, Grove D, et al: Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS* 26:1685, 2012
- Puthanakit T, Ananworanich J, Vonthanak S, et al: Cognitive function and neurodevelopmental outcomes in HIV-infected Children older than 1 year of age randomized to early versus deferred antiretroviral therapy: The PREDICT neurodevelopmental study. *Pediatr Infect Dis J* 32:501-508. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31827fb19d>.
- Smith L, Adnams C, Eley B: Neurological and neurocognitive function of HIV-infected children on antiretroviral therapy. *S Afr J Child Health* 2:108-118, 2008
- Whitehead N, Potterton J, Coovadia A: The neurodevelopment of HIV-infected infants on HAART compared to HIV-exposed but uninfected infants. *AIDS Care* 26:497-504, 2013
- Wood SM, Shah SS, Steenhoff AP, et al: The impact of AIDS diagnoses on long-term neurocognitive and psychiatric outcomes of surviving adolescents with perinatally acquired HIV. *AIDS* 23:1859-1865. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32832d924f>.
- Campbell T: A review of the psychological effects of vertically acquired HIV infection in infants and children. *Br J Health Psychol* 2:1-13, 2011
- Govender R, Eley B, Walker K, et al: Neurologic and neurobehavioral sequelae in children with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection. *J Child Neurol* 26:1355-1364, 2011
- Willen EJ: Neurocognitive outcomes in pediatric HIV. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 12:223-228, 2006
- Pearson DA, McGrath NM, Nozyce M, et al: Predicting HIV disease progression in children using measures of neuro-psychological and neurological functioning. Pediatric AIDS clinical trials 152 study team. *Pediatrics* 106:E76, 2000
- CDC1994 revised classification system for HIV infection in children less than 13 years of age. *MMWR Recomm Rep* 443:1-10, 1994
- Walker SP, Wachs TD, Grantham-McGregor S, et al: Inequality in early childhood: Risk and protective factors for early child development. *Lancet* 378:1325-1338, 2011
- Langerak NG, du Toit J, Burger M, et al: Spastic diplegia in children with HIV encephalopathy: First description of gait and physical status. *Dev Med Child Neurol* 10.1111/dmcn.12319. [Epub ahead of print].
- Le Doaré K, Bland R, Newell M: Neurodevelopment in children born to HIV-infected mothers by infection and treatment status. *Pediatrics* 130: e1326-e1344, 2012

21. Abubakar A, Van Baar A, Van de Vijver FJ, et al: Paediatric HIV and neurodevelopment in sub-Saharan Africa: A systematic review. *Trop Med Int Health* 13:880-887, 2008

22. Van Rie A, Mupuala A, Dow A: Impact of the HIV/AIDS epidemic on the neurodevelopment of preschool-aged children in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. *Pediatrics* 122:e123-e128, 2008

23. Bloch M, Kamminga J, Jayewardene A, et al. : A Screening Strategy for HIV-Associated Neurocognitive Disorders That

Accurately Identifies Patients Requiring Neurological Review. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):687 – 693. 10.1093/cid/ciw399 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

24. Dahl V, Peterson J, Fuchs D, et al. : Low levels of HIV-1 RNA detected in the cerebrospinal fluid after up to 10 years of suppressive therapy are associated with local immune activation. *AIDS.* 2014;28(15):2251 – 2258. 10.1097/QAD.0000000000000400 [PMC free article] [PubMed] [Cross-Ref] [Google Scholar]

---

*Авторский коллектив:*

*Саидхогжаева Сауда Набиевна* — доцент кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института, к.м.н.; тел.: +998-71-260-36-58, e-mail: dr.saida25@gmail.com

*Маджидова Ёкутхон Набиевна* — профессор, заведующая кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института, д.м.н.; тел.: +998-71-260-36-58, e-mail: madjidova1@yandex.ru

*Юлгашев Кахрамон Халдарович* — директор Республиканского центра по борьбе со СПИДом, д.м.н., профессор; тел.: +998-909-95-59-57, e-mail: dr.saida25@gmail.com