

Улюкин Игорь Михайлович,
кандидат медицинских наук, научный сотрудник,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
Ulyukin Igor' Mikhailovich, MD, PhD (Med.), Research Associate,
Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Сечин Алексей Александрович,
начальник научно-исследовательской лаборатории,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Орлова Елена Станиславовна,
кандидат медицинских наук, преподаватель,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

КОМОРБИДНЫЕ НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ДИНАМИКЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Аннотация: В настоящем исследовании рассмотрены некоторые вопросы взаимосвязи механизмов развития нейрокогнитивных нарушений вследствие потребления алкоголя в динамике ВИЧ-инфекции с целью уточнения улучшения медико-психологического сопровождения больных и поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества.

Abstract: This study examines some issues of the relationship between the mechanisms of development of neurocognitive disorders due to alcohol consumption in the dynamics of HIV infection in order to clarify the improvement of medical and psychological support for patients and maintain the sanitary and epidemiological well-being of society.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, коморбидные состояния, нейрокогнитивные нарушения, санитарно-эпидемиологическое благополучие общества.

Keywords: HIV infection, antiretroviral therapy, comorbid conditions, neurocognitive disorders, sanitary and epidemiological well-being of society.

Введение

Известно, что ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные нарушения (ВНКИ) представляют собой клиническую проблему, которая будет расширяться по мере того, как на фоне современной и высокоэффективной антиретровирусной терапии (АРВТ) у людей с ВИЧ-инфекцией / СПИДом (ЛЖВС) будут увеличиваться возраст и развиваться коморбидные соматические изменения; считается, коморбидные состояния обеспечивают более высокую репликацию вируса, ускоренное прогрессирование заболевания, в том числе, и вследствие и плохим лечением заболевания [1, 2]. Учитывая мультисистемное воздействие хронического употребления алкоголя (УА) и ВИЧ-инфекции, у ЛЖВС с коморбидными AUD наблюдается повышенный риск слабости, снижения качества жизни, связанного со здоровьем, и ухудшения повседневного функционирования [3, 4]. Функциональные нарушения и плохие исходы заболеваний, связанные с УА у ЛЖВС, частично обусловлены нейрокогнитивной дисфункцией так как УА и ВИЧ-инфекция независимо друг от друга повышают риск нейрокогнитивных нарушений; а в контексте ВИЧ-инфекции УА особенно вредно для целостности мозга и нейрокогниции [5]. Поэтому отдельного рассмотрения заслуживают потенциально поддающиеся изменению факторы, влияющие на течение нейрокогнитивных расстройств (НКР), в частности, УА.



Цель исследования: анализ данных по проблеме коморбидных нейрокогнитивных нарушений в динамике ВИЧ-инфекции с целью улучшения медико-психологического сопровождения больных и поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества

Материалы и методы. При проведении исследования в соответствии с его целью использовались подобранные по методологии поиска научные статьи, содержащиеся в отечественных и зарубежных научных базах.

Результаты и обсуждение.

Отмечено, что среди ВИЧ-серонегативных лиц алкоголь вызывает как общие НКР, так и очаговые дефициты, затрагивающие определенные нейрокогнитивные домены [6, 7]. Поэтому при изучении связи между опасным употреблением алкоголя (для которого не существует единого определения) и НКР необходимо тщательно адаптировать нейрокогнитивную оценку (потому что, если у ЛЖВС влияние употребления алкоголя на НКР варьируется с течением времени, как это было описано среди ВИЧ-серонегативных лиц [6], то это будет обнаружено только в том случае, если на исходном уровне будет проведена детальная нейропсихологическая оценка).

Кроме того, важно подчеркнуть, что в разных странах злоупотребление алкоголем носит разный характер в различное время в различных возрастных группах [8, 9] (так, к примеру, отсутствие связи между употреблением наркотиков и НКР могло быть связано с небольшой долей участников, сообщивших об употреблении наркотиков (или даже с занижением данных) [10, 11]).

Вместе с тем, на примере ВИЧ-серонегативных людей был описан возможный защитный эффект низкого и умеренного потребления алкоголя (было установлено, что легкое и умеренное употребление алкоголя снижает риск снижения когнитивных функций у пожилых людей [12]) (вместе с тем, и курение тоже не было идентифицировано как фактор, связанный с НКР [13]).

На сегодняшний день существует относительно немного исследований о связи между употреблением алкоголя и ВНКИ в современную эпоху АРВТ, помимо анализа их распространенности [8], поэтому не совсем ясно, ухудшает ли нейрокогнитивные функции ЛЖВС потребление алкоголя, если ВИЧ-инфекция хорошо контролируется; хотя, по разным данным, выявлена связь между пьянством и нарушением двигательных навыков и общей нейрокогнитивной функцией (вместе с тем, в ряде исследований взаимосвязи между частотой / количеством употребления алкоголя и НКР не отмечено, при этом некоторых случаях участники с нулевым показателем потребления спиртного имели худшие нейрокогнитивные показатели по сравнению с участниками с низким и умеренным употреблением алкоголя [9], при этом небольшое увеличение НКР, наблюдавшееся при отсутствии употребления алкоголя, не могло быть объяснено воздержанием, связанным с предыдущим опасным употреблением алкоголя; возможно, полученные данные зависели от демографических и методологических факторов респондентов).

Сочетание УА и ВИЧ-инфекции, как полагают, прямо связано с ВНКИ (помимо собственно алкоголизма или ВИЧ-инфекции как отдельных диагнозов) [14]. Так, среди ЛЖВС УА обычно выше, чем среди их ВИЧ-серонегативных сверстников [8], это обуславливает ухудшение качества жизни, связанного с состоянием здоровья, нарушение приверженности и прерывание АРВТ, что влияет на нейрокогнитивные функции [15-17]; считается, что у ЛЖВС пожилого возраста предыдущее такое потребление, по-видимому, сохраняет связь с ВНКИ [18, 19].

Необходимо отметить, что ЛЖВС, злоупотребляющие алкоголем, дополнительноотягощены сопутствующими биопсихосоциальными заболеваниями, например, хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), депрессией, низким социально-экономическим статусом,



которые могут затруднить выявление специфичных для алкоголя механизмов, лежащих в основе нейрокогнитивной дисфункции [20], при этом возможно. наличие межиндивидуальных различий в уязвимости нейронов к тяжелому воздействию алкоголя. Одним из потенциальных механизмов, возникающих на индивидуальном уровне, являются генетически обусловленные различия в метаболизме алкоголя [21]. Кроме того, было показано, что психосоциальные факторы могут быть основным источником когнитивного резерва среди взрослых с риском когнитивного дефицита, включая ВИЧ-инфекцию и/или УА [22, 23]; так, хроническое депрессивное расстройство в анамнезе оказывает долгосрочное влияние на нейрокогнитивное функционирование через хроническое воспалительное повреждение нейронов, вызванное стрессом [24], что находит своё отражение как во временном, так и в долговременном воздействии на нейрокогнитивные функции в нескольких областях, включая скорость обработки информации, память и исполнительные функции [25].

Показано, что паттерн нейрокогнитивных дефицитов при ВИЧ-инфекции/ УА преимущественно обусловлен лобной дисфункцией со специфическим вовлечением лобно-стриарного (например, рабочая память, исполнительные функции, скорость психомоторики) и лобно-теменного (например, зрительно-пространственное, избирательное внимание) контуров [26].

Считается, что префронтальная дисфункция может служить как предшественником, так и следствием ВИЧ-инфекции и проблемного УА [27, 28], что подчеркивает актуальность выявления генетических факторов риска, которые усугубляют нейрокогнитивную уязвимость вследствие ВИЧ-инфекции и алкоголя (генетически обусловленный дифференциальный метаболизм алкоголя преимущественно затрагивает префронтальную кору и соответствует известным уязвимостям среди таких людей). Механизмы, лежащие в основе дисфункции префронтально-опосредованных когнитивных доменов как при ВИЧ-инфекции и УА, вероятно, включают нарушение дофаминергической системы за счет снижения активности дофаминовых рецепторов и доступности транспортера дофамина, что, как было показано, связано с исполнительной дисфункцией [29-31]. Вирус ВИЧ также нейротоксичен для дофаминергических нейронов, поскольку вирусные белки (например, Tat, gp120) вызывают эксайтотоксичность и гибель клеток в лобно-стриарных схемах [32]. Нейрокогнитивные ВИЧ-эффекты, по-видимому, усиливаются в сочетании с генетическим риском низкой биодоступности дофамина [33].

Описано неблагоприятное воздействие ВИЧ-инфекции и УА на определенные нейрокогнитивные области (в исследованиях, изучающих их взаимовлияние на нейрокогнитивные функции в группах «ВИЧ-инфекция», «Алкоголизм», «ВИЧ-инфекция+алкоголизм» в сравнении с нейрокогнитивными функциями участников контрольной группы, не имеющих ни ВИЧ-инфекции, ни алкоголизма) [34, 35]; было показано, что ВИЧ-инфекция и алкоголизм были связаны со снижением показателей исполнительных функций и эпизодической памяти по сравнению с участниками контрольной группы. Обнаружено и влияние взаимодействия этих факторов на скорость обработки информации, поскольку повреждение белого вещества часто встречается при обоих состояниях [19].

Однако, как считается, есть и разница влияния алкоголя на НКР вследствие пьянства в отличие от опасного употребления алкоголя как такового; обычно пьянство описывают в контексте заболеваний печени: так, отмечено (лица в возрасте до 30 лет, ВИЧ-статус не сообщался), что еженедельное и ежемесячное пьянство было связано с повышенным риском заболеваний печени, который не зависел от среднего потребления алкоголя [36]. Здесь важно подчеркнуть, многие ЛЖВС имели коинфекцию ХВГС, а это связано с более высокими концентрациями антидиуретического гормона, предположительно, с увеличением выработки



ацетальдегида (как продукта трансформации этилового спирта) [37], который косвенно также может оказывать пагубное воздействие на целостность головного мозга через полиорганное повреждение на периферии (например, печеночную энцефалопатию [38]).

Заключение

Так как показано, что пьянство, а не частота или количество употребления алкоголя, было связано с ВНКИ (как в целом, так и в конкретных нейрокогнитивных областях) [39], полученные результаты могут помочь информировать лечащего врача и ЛЖВС о потенциальной опасности пьянства с точки зрения последующих нейрокогнитивных изменений как в динамике клинического течения их ВИЧ-инфекции, так и в динамике их социобиологического статуса (что является существенным с точек зрения как комплайенса, так и медико-психологического сопровождения больных). Кроме того, необходимо учитывать, помимо метаболизма алкоголя, что нейрокогнитивные эффекты ВИЧ-инфекции и УА могут различаться в зависимости от пола [40].

Список литературы:

1. Paolillo E.W., Gongvatana A., Umlauf A., et al. At-Risk Alcohol Use is Associated with Antiretroviral Treatment Nonadherence Among Adults Living with HIV/AIDS. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2017; 41 (8): 1518-1525. doi: 10.1111/acer.13433..
2. Rehm J., Probst C., Shield K.D., Shuper P.A. Does alcohol use have a causal effect on HIV incidence and disease progression? A review of the literature and a modeling strategy for quantifying the effect. *Popul. Health Metr.* 2017; 15 (1): 4. doi: 10.1186/s12963-017-0121-9.
3. Blackstone K., Iudicello J.E., Morgan E.E., et al. Human immunodeficiency virus infection heightens concurrent risk of functional dependence in persons with long-term methamphetamine use. *J. Addict. Med.* 2013; 7 (4): 255-63. doi: 10.1097/ADM.0b013e318293653d.
4. Justice A.C., McGinnis K.A., Tate J.P., et al. Risk of mortality and physiologic injury evident with lower alcohol exposure among HIV infected compared with uninfected men. *Drug Alcohol Depend.* 2016; 161: 95-103. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.01.017.
5. Cohen R.A., Gullett J.M., Porges E.C., et al. Heavy Alcohol Use and Age Effects on HIV-Associated Neurocognitive Function. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2019; 43 (1): 147-157. doi: 10.1111/acer.13915.
6. Stavro K., Pelletier J., Potvin S. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addict. Biol.* 2013; 18 (2): 203-13. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00418.x>.
7. Crowe S.F., Cammisuli D.M., Stranks E.K. Widespread Cognitive Deficits in Alcoholism Persistent Following Prolonged Abstinence: An Updated Meta-analysis of Studies That Used Standardised Neuropsychological Assessment Tools. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2019; 35 (1): 31-45. doi: 10.1093/arclin/acy106.
8. Crane H.M., McCaul M.E., Chander G., et al. Prevalence and Factors Associated with Hazardous Alcohol Use Among Persons Living with HIV Across the US in the Current Era of Antiretroviral Treatment. *AIDS Behav.* 2017; 21 (7): 1914–25. <https://doi.org/10.1007/s10461-017-1740-7>.
9. Darling K.E.A., Locatelli I., Benghalem N., et al. Alcohol consumption and neurocognitive deficits in people with well-treated HIV in Switzerland. *PLoS ONE.* 2021; 16 (3): e0246579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246579>.
10. Byrd D.A., Fellows R.P., Morgello S., et al. Neurocognitive impact of substance use in HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011; 58 (2): 154–62. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e318229ba4125>.
11. Wollman S.C., Hauson A.O., Hall M.G., et al. Neuropsychological functioning in opioid



use disorder: A research synthesis and meta-analysis. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*. 2019; 45 (1): 11–25. <https://doi.org/10.1080/00952990.2018.1517262>.

12. Neafsey E.J., Collins M.A. Moderate alcohol consumption and cognitive risk. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2011; 7: 465–84. <https://doi.org/10.2147/NDT.S23159>.

13. Metral M., Darling K., Locatelli I., et al. The Neurocognitive Assessment in the Metabolic and Aging Cohort (NAMACO) study: baseline participant profile. *HIV Med.* 2020; 21 (1): 30–42. <https://doi.org/10.1111/hiv.12795>.

14. Sassoon S.A., Fama R., Rosenbloom M.J., et al. Component cognitive and motor processes of the digit symbol test: differential deficits in alcoholism, HIV infection, and their comorbidity. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2007; 31 (8): 1315–24. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00426.x>.

15. Rosenbloom M.J., Sullivan E.V., Sassoon S.A., et al. Alcoholism, HIV infection, and their comorbidity: factors affecting self-rated health-related quality of life. *J. Stud. Alcohol Drugs.* 2007; 68 (1): 115–25. <https://doi.org/10.15288/jsad.2007.68.115>.

16. Conen A, Wang Q, Glass TR, et al. Association of alcohol consumption and HIV surrogate markers in participants of the swiss HIV cohort study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2013; 64 (5): 472–8. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3182a61ea9>.

17. Kamal S., Locatelli I., Wandeler G., et al. The Presence of Human Immunodeficiency Virus-Associated Neurocognitive Disorders Is Associated With a Lower Adherence to Combined Antiretroviral Treatment. *Open Forum Infect. Dis.* 2017; 4 (2): ofx070. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx070>.

18. Cohen R.A., Gullett J.M., Porges E.C., et al. Heavy Alcohol Use and Age Effects on HIV-Associated Neurocognitive Function. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2019; 43 (1): 147–57. <https://doi.org/10.1111/acer.13915>.

19. Paolillo E.W., Inkelis S.M., Heaton A., et al. Age of Last Alcohol Use Disorder Relates to Processing Speed Among Older Adults Living with HIV. *Alcohol Alcohol.* 2019; 54 (2): 139–147. doi: 10.1093/alcalc/agz008.

20. Tedaldi E.M., Minniti N.L., Fischer T. HIV-associated neurocognitive disorders: the relationship of HIV infection with physical and social comorbidities. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 641913. doi: 10.1155/2015/641913.

21. Hurley T.D., Edenberg H.J. Genes encoding enzymes involved in ethanol metabolism. *Alcohol. Res.* 2012; 34 (3): 339–44.

22. Malaspina L., Woods S.P., Moore D.J., et al. Successful cognitive aging in persons living with HIV infection. *J. Neurovirol.* 2011; 17 (1): 110–9. doi: 10.1007/s13365-010-0008-z.

23. Vance D.E. The cognitive consequences of stigma, social withdrawal, and depression in adults aging with HIV. *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* 2013; 51 (5): 18–20. doi: 10.3928/02793695-20130315-01.

24. Wolkowitz O.M., Epel E.S., Reus V.I., Mellon S.H. Depression gets old fast: do stress and depression accelerate cell aging? *Depress. Anxiety.* 2010; 27 (4): 327–38. doi: 10.1002/da.20686.

25. McDermott L.M., Ebmeier K.P. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *J. Affect. Disord.* 2009; 119 (1–3): 1–8. doi: 10.1016/j.jad.2009.04.022.

26. Rosenbloom M.J., Sullivan E.V., Pfefferbaum A. Focus on the brain: HIV infection and alcoholism: comorbidity effects on brain structure and function. *Alcohol Res. Health.* 2010; 33 (3): 247–57.

27. Ross J.M., Duperrouzel J., Vega M., Gonzalez R. The Neuropsychology of Risky Sexual Behavior. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2016; 22 (6): 586–94. doi: 10.1017/S1355617716000400.

28. Walker K.A., Brown G.G. HIV-associated executive dysfunction in the era of modern antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2018; 40



(4): 357-376. doi: 10.1080/13803395.2017.1349879.

29. Yen C.H., Yeh Y.W., Liang C.S., et al. Reduced Dopamine Transporter Availability and Neurocognitive Deficits in Male Patients with Alcohol Dependence. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0131017. doi: 10.1371/journal.pone.0131017.

30. Trantham-Davidson H., Chandler L.J. Alcohol-induced alterations in dopamine modulation of prefrontal activity. *Alcohol*. 2015; 49 (8): 773-9. doi: 10.1016/j.alcohol.2015.09.001.

31. Trantham-Davidson H., Centanni S.W., Garr S.C., et al. Binge-Like Alcohol Exposure During Adolescence Disrupts Dopaminergic Neurotransmission in the Adult Prelimbic Cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2017; 42 (5): 1024-1036. doi: 10.1038/npp.2016.190.

32. Gaskill P.J., Miller D.R., Gamble-George J., et al. HIV, Tat and dopamine transmission. *Neurobiol. Dis.* 2017; 105: 51-73. doi: 10.1016/j.nbd.2017.04.015.

33. Saloner R., Marquine M.J., Sundermann E.E., et al. COMT Val158Met Polymorphism, Cardiometabolic Risk, and Nadir CD4 Synergistically Increase Risk for Neurocognitive Impairment in Men Living with HIV. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2019; 81 (5): e148-e157. doi: 10.1097/QAI.0000000000002083.

34. Fama R., Rosenbloom M.J., Nichols B.N., et al. Working and episodic memory in HIV infection, alcoholism, and their comorbidity: baseline and 1-year follow-up examinations. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2009; 33 (10): 1815-24. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01020.x>.

35. Fama R., Sullivan E.V., Sassoon S.A., et al. Impairments in Component Processes of Executive Function and Episodic Memory in Alcoholism, HIV Infection, and HIV Infection with Alcoholism Comorbidity. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2016; 40 (12): 2656-66. <https://doi.org/10.1111/acer.13250>.

36. Aberg F., Helenius-Hietala J., Puukka P., Jula A. Binge drinking and the risk of liver events: A populationbased cohort study. *Liver Int.* 2017; 37 (9): 1373-81. <https://doi.org/10.1111/liv.13408>.

37. Jelski W., Strumnik A., Orywal K., et al. Activity of alcohol dehydrogenase isoenzymes and aldehyde dehydrogenase in sera of patients with hepatitis C. *Arch. Med. Sci.* 2018; 14 (2): 281-287. doi: 10.5114/aoms.2016.60406.

38. Butterworth R.F. Hepatic encephalopathy in alcoholic cirrhosis. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 125: 589-602. doi: 10.1016/B978-0-444-62619-6.00034-3.

39. Williams E.C., McGinnis K.A., Tate J.P., et al. HIV Disease Severity is Sensitive to Temporal Changes in Alcohol Use: A National Study of VA Patients with HIV. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2019; 81 (4): 448-455. doi: 10.1097/QAI.0000000000002049.

40. Sundermann E.E., Heaton R.K., Pasipanodya E., et al. Sex differences in HIV-associated cognitive impairment. *AIDS*. 2018; 32 (18): 2719-2726. doi: 10.1097/QAD.0000000000002012. 26.

