

УДК: 616.08:578.826.6:616.24-008.4-085

**РОЛЬ НАРУШЕНИЯ СИНТЕЗА И ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ
(ОБЗОР)**

Нигматова Л.М.,***Бийкузиева А.А.,****Кадиров Ж.Ф.***Ташкентский государственный стоматологический институт,**Узбекистан, г.Ташкент***Ташкентская медицинская академия**Узбекистан, г.Ташкент*

UDK: 616.08:578.826.6:616.24-008.4-085

**ROLE OF VIOLATION OF SYNTHESIS AND PRODUCTION OF CITOKIN IN PROGRESSING OF HIV-INFECTION AND CLINICAL MANIFESTATIONS.
(REVIEW)****Nigmatova L.M.,***** Biykuzieva A.A.,****Kadirov J.F.***Tashkent State Dental Institute,**Uzbekistan, Tashkent*** Tashkent Medical Academy,**Uzbekistan, Tashkent***РЕЗЮМЕ**

ВИЧ-инфекция часто сопровождается немотивированной лихорадкой и изменениями в поведении и настроении. Эти изменения вызываются эндогенными медиаторами - провоспалительными цитокинами, такими как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α . Особенностью патологических процессов в коже при ВИЧ-инфекции является участие эпидермальных клеток в продукции провоспалительных цитокинов в результате их активации вирусом иммунодефицита.

SUMMARY

HIV-infection often is followed by unmotivated fever and changes in behavior and mood. These changes are caused by endogenous mediators – pro-inflammatory cytokines, such as IL-1, ILT-6, FNO- α . Feature of pathological processes in skin at HIV-infection is participation of the epidermic protoplasts in production of pro-inflammatory cytokines as a result of their activation by immunodeficiency virus.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, провоспалительные цитокины, иммунная система.

Keywords: HIV-infection, pro-inflammatory cytokines, immune system.

Цитокины - это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток. Способность регулировать перечисленные функции обусловлена тем, что после взаимодействия цитокинов с комплементарными рецепторами на поверхности клеток, сигнал через элементы внутриклеточной трансдукции передается в ядро, где активируются соответствующие гены. Белки, продукты активированных цитокинами генов, продуцируются клетками и регулируют сложные процессы. Цитокины-ФНО- α , ИЛ-1 α и ИЛ-6-демонстрируют наиболее широкий спектр активностей. Они могут действовать в качестве эндогенных дифференцировочных или активационных факторов иммунной системы и/или

выступать в роли провоспалительных медиаторов. Эти цитокины, эффективно воздействуя на множественные клетки-мишени иммунитета и воспаления, являются, по-видимому, факторами, определяющими уровень и интенсивность действия этих ключевых систем организма. Увеличение продукции провоспалительных цитокинов приводит к возникновению различных патологических состояний организма, таких как сепсис, Церебральные нарушения и различные проявления аутоиммунитета и т.д. ВИЧ-инфекция, которая сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, еще и поэтому является предметом комплексного изучения исследователей. Разнообразие действий провоспалительных цитокинов связано не только с множеством клетокмишеней, участвующих в воспалении, но и множеством других типов клеток, включая кератиноциты, купферовские клетки печени, клетки почек, астроциты и клетки микроглии мозга, которые продуцируют их в ответ

на антиген. Как известно, ВИЧ-инфекция часто сопровождается немотивированной лихорадкой и изменениями в поведении и настроении. Эти изменения вызываются эндогенными медиаторами - провоспалительными цитокинами, такими как ИЛ- β , ИЛ-6, ФНО- α , переносимыми с кровью в различные органы, в том числе в мозг, отделенный от периферии гематоэнцефалическим барьером. При анализе течения ВИЧ инфекции выясняется, что еще в преддверие проявления клинической симптоматики пациенты отмечают у себя признаки выраженной апатии: их перестает интересовать то, что до этого момента составляло жизненные интересы. Было доказано, что причины изменений в поведенческих реакциях и терморегуляции вызваны действием провоспалительных цитокинов, которые секретируются активированными в течение инфекции макрофагами и моноцитами и другими клетками иммунной системы и проникают в ЦНС. Объективные и субъективные симптомы, аналогичные тем, которые наблюдаются в стадии первичных проявлений инфекции, могут быть инициированы введением липополисахарида или рекомбинантных цитокинов, причем наиболее активными из последних являются ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . Повышение температуры, изменения поведения и настроения находятся под прямым контролем структур головного мозга. В гипоталамусе имеются клетки-мишени для цитокинов, изменение активности которых способствуют проявлению указанных выше симптомов. Доза, которая необходима для их индукции при введении цитокинов непосредственно в ткани мозга, обычно в 100-1000 раз ниже, чем та, которая вызывает аналогичные эффекты при введении цитокинов на периферии. Вопрос о том, каким образом цитокины действуют на функции мозга, разрабатывается достаточно длительное время. Показано, что цитокины - это гидрофильные пептиды, которые не могут пройти через гематоэнцефалический барьер без помощи транспортной системы. Предполагается, что цитокины могут войти в мозг там, где отсутствует гематоэнцефалический барьер. Это - регион, где располагаются околожелудочковые органы (circumventricular organs). Для индукции лихорадки критическим околожелудочковым органом является васкулярное тельце (organum vasculosum) терминальной пластинки (lamina terminalis) - OVLT, которое находится на передней стенке третьего желудочка, очень тесно связанного с медиальной преоптической зоной переднего гипоталамуса, участка, предположительно запускающего лихорадку. В связи с наличием окончатых капилляров и прилежащих астроцитов, расположенных в этом сенсорном органе с низкой плотностью, переносимые с кровью цитокины могут поступать в периваскулярное пространство OVLT. Здесь они взаимодействуют с клетками мишенями, которые преобразуют иммунный (мессенджер) сигнал во вторичные сигналы, способствующие индукции таких веществ, как

простагландины, которые далее свободно диффундируют к близлежащим нервным клеткам-мишеням. Тем не менее, множественные эффекты цитокинов на функции головного мозга плохо согласуются с концепцией "единственной двери" для вхождения цитокинов в мозг. Более поздняя версия гуморальной теории состоит в том, что эндотелий стенок капилляров, расположенных вокруг всего мозга, связывает циркулирующие цитокины. Это действие результируется в активации каскада мессенджеров нервной системы, имеющих различную функциональную направленность, в зависимости от того, где проявляется этот феномен. Эта теория пренебрегает двумя факторами. Первый - цитокины чаще всего действуют как аутокринные или паракринные связующие сигналы. Второй - цитокины имеют рецепторы в глиальных клетках головного мозга. Кроме того, существуют наблюдения, что уровень цитокинов транзиторно повышается в головном мозге в течение иммунного ответа на периферии. Введение на периферии ЛПС индуцирует экспрессию генов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α в различных регионах головного мозга, таких как гипоталамус или гиппокамп, причем цитокины, индуцированные в ишемическом мозге, отличаются от таковых, наблюдаемых в периферических лимфоидных (селезенка) и нелимфоидных (гипофиз) органах. Используя антитела против ИЛ-1 β , группа Berkenbosch сумела показать появление иммунореактивного ИЛ-1 β в клетках микроглии и в периваскулярных и менингеальных макрофагах крыс, получающих систематически инъекции ЛПС. Dantzer и соавторы считают, что кроме гуморального пути воздействия иммунных мессенджеров на головной мозг не исключается дополнительный - через нервные окончания сенсорных Митонов. Показана способность ВИЧ-1 индуцировать ФНО- α и ИЛ-6 в первичных культурах мозга крыс, инфицированных ВИЧ. Индукция этих цитокинов могла быть блокирована антителами, направленными к эпитопам gp 120 [Rgp41] оболочечного белка вируса. СПИД-ассоциированные неврологические отложения коррелируют с уровнем ВИЧ в мозге. Среди клинических проявлений наблюдаются следующие поражения центральной нервной системы: лихорадка, Штаксия, головная боль, невралгии, поведенческие изменения, двигательные и Юнсорные дисфункции. Данные авторов по ингибции продукции цитокинов антителами к оболочечному белку ВИЧ показали, что ИЛ-1 β и ФНО- α могли быть индуцированы независимо друг от друга путем нескольких триггерных механизмов, через различные активационные пути.

По мере прогрессирования заболевания у большинства пациентов с ВИЧ-Инфекцией отмечается поражение костного мозга, сопровождающееся анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией, причина которых недостаточно ясна. Ostfeller с соавторами, не исключая прямого инфицирования гемопоэтических клеток-предшественников в костном мозге и их

иммуноцитолита, рассматривают действие на них ингибирующих цитокинов, таких как ФНО-а. С этой целью они изучили действие этого цитокина на рост колоний из плюрипотентных (CFU-GEMM), эритроидных (BRU-F) и гранул оцитарно-макрофагальных (С FU-GM) предшественников гемопоэза костного мозга больных ВИЧ-инфекцией и здоровых волонтеров в метилцеллюлезных культурах. Исходно число колоний у больных ВИЧ-инфекцией (плюрипотентных, эритроидных и гранулоцитарно-макрофагальных) было снижено по сравнению с таковыми в группе волонтеров. Цитокин ингибировал образование и рост колоний гемопоэтических клеток-предшественников больных ВИЧ-инфекцией и здоровых лиц. Однако чувствительность гемопоэтических клеток-предшественников больных ВИЧ-инфекцией к воздействию ФНО-а была большей и 50% ингибция роста колоний достигалась при использовании достоверно более низких доз цитокина. Эксперименты научной группы Geissler и соавт. доказывают, что при хронической экспозиции клеток-предшественников гемопоэза больных ВИЧ-инфекцией с ФНО-а наблюдается также *in vivo* при этой инфекции, что может в конце концов приводить к прогрессирующему поражению костного мозга. Ulich с соавт. и другие исследователи пишут об индуцированной провоспалительными цитокинами - ФНО-а, ИЛ-1 α -р, ИЛ-6 - нейтропении. Нейтропения, по их мнению, возникает в результате снижения циркулирующих нейтрофилов за счет их внутрисосудистой адгезии, как в результате изменения поверхности нейтрофилов под воздействием ФНО-а, ИЛ-1 α , так и в результате экспрессии нейтрофил-эндотелиальных прилипающих молекул. С точки зрения авторов, цитокины стимулируют прилипание нейтрофилов к эндотелию независимым от синтеза белка воздействием на нейтрофилы, также как и синтезом *de novo* РНК адгезионных молекул. ИЛ-1 α , ФНО-а активируют нейтрофилы, стимулируют нейтрофильную агрегацию и являются хемоаттрактантами для нейтрофилов и моноцитов. ИЛ-6 вызывает, в свою очередь, апоптоз нейтрофилов. ФНО-а вызывает так же снижение циркулирующих лимфоцитов. Механизмами, которые могут объяснить снижение циркулирующих лимфоцитов под воздействием ФНО-а, являются: цитотоксический эффект на лимфоциты; внутрисосудистое "краевое стояние", миграция лимфоцитов в лимфоидные и нелимфоидные органы и ткани и снижение рециркуляции лимфоцитов из грудного протока. Исследователи, описывая роль ФНО-а и ИЛ-1 α в возникновении анемии, отмечают как снижение продукции эритроцитов, так и укорочение периода жизни циркулирующих эритроцитов под воздействием цитокинов. ФНО-а вызывает экспрессию тканевых факторов, вызывающих коагуляцию и играет роль в диссеминированном внутрисосудистом свертывании. Вызывая краевое

стояние тромбоцитов в мелких капиллярах и сосудах, ФНО-а способствует тромбоцитопении. Среди множественных мишеней ФНО-а эндотелиальные клетки (ЭК) представляют большую важность. Эти клетки играют роль не только в локальном воспалении, но также являются регуляторным механизмом иммунитета, коагуляции и гемостаза. ФНО-а вызывает изменения ЭК, которые приводят к множественной сосудистой патологии -геморрагическим некрозам, модуляции фиброза или демиелинизации а также микрососудистой патологии, способствующей осложнениям ФНО-а вызванной иммунопатологии. Важными ФНО-индуцированными изменениями, приводящими к повреждению ЭК, являются коагуляционные процессы (ФНО-а индуцирует прокоагуляционную активность ЭК, стимулирует продукцию ТАФ и фактора Вилли-Брандта), способствующие тромбозу и активации тканевого плазминогенного активатора. ФНО-а вызывает также повышение адгезивности за счет активации или синтеза *de novo* адгезионных молекул на поверхности ЭК, стимулирует выброс адгезионными молекулами хемоаттрактантов, которые приводят к трансмиграции лейкоцитов и лимфоцитов через сосудистую стенку, индуцирует синтез PE2, простаглицина, тромбосана и оксида натрия и эндотелина, действующих на сосудистый тонус.

Как известно, в коже провоспалительные цитокины продуцируются инфильтрирующими эпидермис лейкоцитами (как и в других тканях) и кератиноцитами. Известно, что клетки Лангерганса и кератиноциты могут быть инфицированы вирусом иммунодефицита и активированы, что приводит к повышенной продукции ФНО-а, ИЛ-1 α и ИЛ-6. Эти цитокины вносят существенный вклад в наблюдаемые изменения кожи, такие как синдром выкода внутрисосудистой жидкости через стенки сосуда, краевое стояние лейкоцитов, повреждение клеток кожи и их некроз или фиброангиогенез. Таким образом, особенностью патологических процессов в коже при ВИЧ-инфекции является участие эпидермальных клеток в продукции провоспалительных цитокинов в результате их активации вирусом иммунодефицита.

Множество органов подвергаются изменениям при гиперпродукции провоспалительных цитокинов, в частности, в легких развивается воспаление и геморрагия, что приводит к раннему нарушению оксигенации, "гепатизации" легкого за счет инфильтрации нейтрофилами и эритроцитами альвеол. ФНО-а индуцирует синтез более "поздних" провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-6) которые усиливают его повреждающее действие на легочную ткань. Исследователи, описывая непосредственное повреждающее действие ФНО-а, останавливаются на следующих симптомах: диарее, апоптозе клеток слизистой 12-перстной кишки, геморрагическом некрозе слизистой слепой кишки. Также характерными симптомами являются воспаление, инфаркты и некрозы в кишечнике и желудке. Отмечается

замедление эвакуации желудочного содержимого и повышение скорости опорожнения слепой кишки. Гиперпродукция ФНО-а приводит к некрозу верхушек ресничек тонкой кишки, вызывает выраженное повреждение эндотелиальных клеток, приводящее к отсоединению от базальной мембраны. Механизм большинства кишечных повреждений под воздействием ФНО-а может быть связан с сосудистыми нарушениями, что приводит к плохой перфузии слизистых. При снижении скорости кровотока повреждение эндотелия становится особенно значимым, так как еще больше снижается поступление кислорода и питательных веществ в кишечник.

ФНО-а блокирует синтез липопротеинлипазы и при длительной гиперпродукции вызывает катаболические процессы в организме. Наблюдаемое при ВИЧ-инфекции снижение массы тела, а в стадии СПИД - кахексия непосредственно связаны с длительной гиперпродукцией ФНО-а.

Таким образом, приведенные учеными данные литературы последних лет отражают представления о роли цитокинов в репликации вируса иммунодефицита человека, возникновении прогрессирующих изменений иммунной системы и в клинических проявлениях ВИЧ-инфекции. Роль фактора некроза опухоли в экспрессии вируса иммунодефицита человека, картирование генов ФНО-а и на 6-й хромосоме человека в зоне большого комплекса гистосовместимости HLA между генами HLA-B и генами гистосовместимости III класса, выраженное неравновесное сцепление между аллелями ФНО и HLA, ассоциации между различными ФНО аллелями и уровнем экспрессии цитокина, описанные в литературе корреляции между HLA аллелями и характером течения ВИЧ инфекции определили необходимость обоснования роли иммуногенетических механизмов в патогенезе ВИЧ-инфекции.

Проведенное учеными HLA-A, -B, -DR типирование выявило достоверное увеличение частоты встречаемости антигена HLA A10 в группах больных ВИЧ-инфекцией (детей и взрослых) по сравнению с контрольными группами (%>3,85, RR в группе взрослых был равен 4,22, в группе детей - 4,09). В группе ВИЧ-инфицированных детей значимо чаще встречался антиген B40 ($w = 60$) (%2 = 5,23, RR=3,49). В группе взрослых больных достоверно чаще встречались антигены B8 ($x^2 = 6,87$, RR=2,17), 21 ($f = 5,43$, RR=2,60), 22 (%2 = 6,62, RR=4,46), достоверно реже B15 (%2=Q,98, RR=0,039). Полученные результаты, как и данные других авторов, являются констатацией научных наблюдений, но не доказывают участие иммуногенетических механизмов в патогенезе ВИЧ-инфекции. Задачей исследования было показать, что уровни продукции фактора некроза опухоли, главного патогенетического фактора прогрессии ВИЧ-инфекции, HLA детерминированы. Суммарно данные о влиянии наличия в фенотипе больного определенных HLA- A, -B, -DR антигенов на спонтанную продукцию ФНО-а выглядят

следующим образом: антигены HLA A19, A28, B7, B 12, B 13, DR2, DR6 связаны с более низкой спонтанной продукцией ФНО-а (группа 1), HLA-A1, B8, B16, B35, B40, B41, DR1, DR3 (группа 2)-с более высокой. Наличие таких антигенов в фенотипе больного как HLA-A2, A3, A10, A11; B5, B14, B15, B17, B18, B21, B22, B27; DR 4, DR5, DR7 (группа 3), по нашим данным, не оказывает влияния на спонтанную продукцию ФНО-а мононуклеарами периферической крови больных ВИЧ-инфекцией. Ввиду наличия высокой степени прямой корреляции ($r=0,74$) между уровнем спонтанной продукции ФНО-а и р24 антигемией у больных ВИЧ-инфекцией HLA антигены, входящие в 1 группу, были названы "антигенами-протекторами" (ассоциированные с медленной прогрессией ВИЧ-инфекции), во 2 группу - "антигенами-провокаторами" (ассоциированные с быстрой прогрессией ВИЧ-инфекции), в 3 группу - несвязанные с прогрессией ВИЧ-инфекции. При сравнении данных литературы и проведенного нами разделения HLA антигенов выявлены значительные совпадения.

Знаменательным является тот факт, что перечень антигенов HLA, связанных с быстрой прогрессией заболевания и, в нашей трактовке, с достоверно более высокой продукцией фактора некроза опухоли, совпадает в 100% случаев, перечень антигенов, связанных по данным литературы с медленной прогрессией заболевания, совпадает описанными нами "антигенами протекторами" в 66,6% случаев, антигены HLA, не влияющие на продукцию ФНО-а в большинстве случаев не описываются другими авторами, или связываются не с прогрессией заболевания, а с другими его характеристиками. Выявление в группе детей больных ВИЧ-инфекцией достоверного увеличения B40 и в группе взрослых B8 по сравнению с контролем позволяет предположить, что генетически детерминированный более высокий уровень продукции ФНО-а мононуклеарами периферической крови способствовал у этих пациентов более ранней репликации и размножению вируса. Сравнение полученных нами данных с данными литературы говорит о правомочности использования маркеров генетической детерминированности высокой продукции ФНО-а в прогнозировании течения ВИЧ-инфекции, отбора групп риска по предполагаемому злокачественному течению инфекции и назначению в более ранних сроках специфической терапии.

Данный обзор посвящен описанию различных механизмов возникновения иммунодефицита при ВИЧ-инфекции. Следует отметить, что развитие иммунодефицитного состояния является результатом взаимодействия клеток иммунной системы и вируса. С одной стороны, вирус различными способами поражает иммунную систему, а с другой - клетки иммунной системы способствуют распространению вируса в организме. В настоящее время становится очевидным, что рецепторами для вируса являются

молекулы, играющие важную роль в обеспечении тканевого гомеостаза организма и, в частности, иммунной системы. Описаны корецепторы для ВИЧ, которые представляют собой рецепторы для С-С и С-Х-С хемокинов. Отмечены возможные терапевтические направления по блокированию проникновения вируса в клетки мишени с помощью модифицированных хемокинов. Проведен на новом материале анализ роли цитокинов в защите от вируса и их роли в патогенезе ВИЧ-инфекции. Показано, что ряд цитокинов и, особенно, группа провоспалительных монокинов, таких как ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-1, играет значительную роль в ускорении репликации ВИЧ. С другой стороны ИЛ-2, ИЛ-12 и ИФН- γ являются факторами защиты организма от распространения вируса путем активации пролиферации и дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов, являющихся сдерживающим фактором развития в клетках вируса иммунодефицита человека. Рассмотрены новые данные о нарушении хематтракции CD4 лимфоцитов, что приводит к значительному снижению этих клеток в периферической крови. Высокодозная химиотерапия приводит к реконституции CD4 Т-лимфоцитов. Проанализированы данные о роли сочетаний аллелей главного комплекса гистосовместимости I и II класса в скорости развития ВИЧ-инфекции у различных групп пациентов.

Клетки иммунной системы существуют для защиты человека от бактерий, вирусов, простейших, других микроорганизмов, опухолевых клеток и прочих чужеродных агентов. Вначале макрофаги захватывают чужеродный агент — антиген и перерабатывают его таким образом, что он начинает распознаваться лимфоцитами, имеющими в оболочке белок-рецептор CD4 (Т-хелперы). Т-хелперы с помощью лимфокинов активируют В-лимфоциты, которые вырабатывают иммуноглобулины — антитела, способные связать определенный антиген, т. е. являющиеся специфичными. Образуются комплексы антиген — антитело, которые выводятся из организма человека.

Зараженные ВИЧ Т4 клетки не могут осуществлять свою иммунную функцию, а, следовательно, В-клетки перестают синтезировать специфические антитела, но начинают производить большое количество неспецифических иммуноглобулинов. Происходит постепенное разрушение иммунной системы, нарушение нормальной реакции на чужеродный агент. Человек, зараженный ВИЧ, становится беззащитным перед микроорганизмами, в том числе и перед такими, которые не представляют угрозы для нормального человека (оппортунистические инфекции). Получают возможность развиваться злокачественные опухоли.

В патологический процесс почти всегда вовлекается нервная система, куда ВИЧ проникает с инфицированными моноцитами. Поражение клеток нейтроглии приводит к функциональным, а

затем и трофическим повреждениям нейронов, ткани мозга, нарушению мозговой деятельности и, в конечном итоге, развитию слабоумия (СПИД-деменции). У части больных имеют место функциональные и морфологические изменения спинного мозга и периферической нервной системы.

Первичное инфицирование ВИЧ приводит к длительному бессимптомному периоду инфекции, причины которой окончательно не известны. При этом вирусемия держится на низком уровне, а репликация (размножение) вируса происходит медленными темпами. Ускорение репликации ВИЧ обуславливает ухудшение течения инфекции и клиническую манифестацию. Причины, которые приводят к интенсивной репликации вируса, называются ко-факторами или триггерами. Ими могут быть герпесвирусы или любые другие антигены, стимулирующие Т-4 лимфоциты.

Несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза ВИЧ-инфекции следует отметить, что подходы к предупреждению и лечению заболевания находятся в начальной стадии развития.

Список использованной литературы:

1. Бартлетт Д., Галлант Д., Фам. П. Клинические аспекты ВИЧ инфекции. 2009-2010. М. Р. Валент. 2010.
2. Вирус иммунодефицита человека — медицина. Руководство для врачей под редакцией Н.А. Белякова и А.Г. Рахманова. Санкт-Петербург 2011. Стр.161-175.
3. Лечение ВИЧ инфекции 2011. Хоффман К, Юрген К Рокштро. Москва. 2012. Стр.638-644.
4. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69: 1789–99.
5. Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, et al. Changes in the incidence and predictors of hiv-associated dementia in the era of HAART. *Ann. Neurol* 2008; 63: 213–221.
6. Brew B. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of HAART and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS* 2004; 18 Suppl 1: S75–78.
7. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, Moulignier A, et al. Discordance Between CSF and Plasma HIV Replication in Patients with Neurological Symptoms Who Are Receiving Suppressive Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50: 773–778. PMID 20100092.
8. Clifford DB, Fagan AM, Holtzman DM, et al. CSF biomarkers of Alzheimer disease in HIV-associated neurologic disease. *Neurology* 2009; 73: 1982–1987 PMID 19907013.
9. Cole MA, Margolick JB, Cox C, et al. Longitudinally preserved psychomotor performance in long-term asymptomatic HIV-infected individuals. *Neurology* 2007, 69: 2213–2220.
10. Eden A, Price RW, Spudich S, et al. Immune activation of the central nervous system is still present after >4 years of effective highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2007, 196: 1779–1783.