

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

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

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

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ

Аннотация. В статье рассмотрены особенности клинического течения острой ВИЧ-инфекции в настоящее время, обсуждены некоторые перспективы лечения и медико-психологического сопровождения.

Abstract. The article examines the features of the clinical course of acute HIV infection at the present time, and discusses some prospects for treatment and medical and psychological support.

Ключевые слова. ВИЧ-инфекция; острое течение; поражение центральной нервной системы; когнитивные нарушения; медико-психологическое сопровождение; санитарно-эпидемиологическое благополучие.

Keywords: HIV infection; acute course; damage to the central nervous system; cognitive impairment; medical and psychological support; sanitary and epidemiological well-being.

Введение

Как было показано в период начала эпидемии, острая ВИЧ-инфекция (ОВИ) относится к периоду после инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) до образования антител к ВИЧ, в течение которого вирусная нагрузка (количество копий ДНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови) быстро возрастает до пиковых уровней, прежде чем стабилизироваться [1]; точную степень контагиозности при ОВИ установить трудно, так как она зависит от местных эпидемических моделей [2], но считается, что значительное число новых случаев инфекций передается на этой стадии, прежде чем человек узнает о своей ВИЧ-инфицированности [3]. Существенно, что диагностические тесты на основе антител к ВИЧ могут также давать ложноотрицательные результаты на ранних стадиях инфекции в условиях до- и постконтактной профилактики или начала эмпирической специфической антиретровирусной терапии (АРВТ) [4].

Цель исследования – анализ данных по клиническому течению острой ВИЧ-инфекции в настоящее время с целью уточнения улучшения их медико-психологического сопровождения 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

Данными разных авторов в процессе эпидемии ВИЧ-инфекции было установлено, что вирус ВИЧ в ходе передачи половым путём первоначально пересекает многослойный плоский эпителий слизистых оболочек (вагинальный канал, шейка матки), инфицируя CD4+-



лимфоциты и клетки Лангерганса в этих тканях, которые гематогенно быстро распространяются в лимфоидную ткань кишечника (ДНК ВИЧ интегрируется в реплицирующиеся геномы Т-клеток памяти, что приводит к латентности вируса и образованию резервуаров, и – тем самым - к появлению в этих тканях отдельных популяций вируса.

Вместе с тем, ВИЧ, являясь нейротропным вирусом (считается, что гематогенное распространение в головной мозг происходит за счет прикрепления иммунных клеток к сосудистому эндотелию гематоэнцефалического барьера / ГЭБ), по разным данным, у 40–70% всех пациентов на каком-то этапе болезни вызывает неврологические проявления, а у 90% поражения центральной нервной системы (ЦНС) обнаруживаются только при вскрытии [5]. Считается, что вирусосодержащие иммунные клетки проникают в эндотелиальные клетки ГЭБ посредством эмperiополеза и впоследствии переносят вирусные частицы в микроглиальные клетки и макрофаги в головном мозге. Хотя нейроны и олигодендроциты не инфицируются напрямую, они могут быть повреждены вторично цитокинами, высвобождаемыми инфицированными клетками, находящимися рядом. Есть мнение, что также могут быть инфицированы астроциты, однако они не полностью экспрессируют белки, необходимые для надежной репликации ВИЧ (поэтому считается, что астроциты действуют только как резервуар и не вносят существенного вклада в текущую системную инфекцию) [6].

В настоящее время окончательно не выяснено, как быстро могут образовываться резервуары вируса в ЦНС при ОВИ у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией / СПИДом (ЛЖВС); ранее было показано - на примере вируса иммунодефицита обезьян SIV – что вирусная РНК была обнаружена в ткани головного мозга уже через 10 дней после заражения [7], при этом дополнительные исследования отметили тот факт, что АРВТ, начатая через 12 дней после заражения, не снижает уровни ДНК SIV в ткани мозга. По разным данным считается, что ранняя инвазия в ЦНС более вероятна при передаче через слизистые оболочки, а не внутривенно, потому что проникновение ВИЧ через слизистую оболочку отбирает и амплифицирует ССR5-тропные вирионы, которые имеют предрасположенность к пересечению ГЭБ.

Дополнительные исследования продемонстрировали наличие РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости (СМЖ) уже через 8 дней после предполагаемой инокуляции [6], хотя и на более низких уровнях, чем в плазме (хотя уровни РНК ВИЧ в СМЖ и плазме крови имеют тенденцию к выравниванию при хронической ВИЧ-инфекции). Считается, что маркеры воспаления (тонкий пептидный нейрофиламент NEFL, неоптерин) в СМЖ могут быть более ценными индикаторами ранней инфекции ЦНС, чем РНК или ДНК, они были выявлены у ЛЖВС с неврологическими симптомами в течение двух-трех месяцев от момента предполагаемого заражения [8], что указывает на раннее разрушение ГЭБ. Магнито-резонансная томография головного мозга визуализация пациентов менее чем через 100 дней после предполагаемой инфекции показала уменьшение паренхиматозного объема и снижение целостности белого вещества при диффузионно-тензорной визуализации [9]. Было показано, что эти изменения коррелируют с уровнями воспалительных маркеров в СМЖ даже у бессимптомных пациентов, и демонстрируют, что структурные изменения ЦНС, вероятно, начинаются уже при ОВИ [8].

Даже после начала АРВТ и снижения вирусной нагрузки РНК СМЖ уровни ДНК ВИЧ и маркеры воспаления в СМЖ могут оставаться постоянными, что позволяет предположить, что ОВИ может формировать резервуар в ЦНС на ранней стадии заболевания; кроме того, клетки ЦНС продуцируют вирионы ВИЧ в популяции, отличной от вирионов в сыворотке крови, что происходит уже через несколько месяцев после первоначального заражения [10, 11].

Однако РНК ВИЧ в СМЖ обнаруживается и вследствие плохого проникновения препаратов АРВТ в ЦНС [12], где у вируса были обнаружены мутации резистентности, что указывает на вероятный дополнительный фактор создания там вирусного резервуара.



Время до начала специфического лечения, вероятно, играет роль в ускользании вируса от АРВТ; так, показано, что у пациентов, начавших АРВТ в течение 4 месяцев после первичной инфекции, по сравнению с пациентами, начавшими АРВТ более чем через 14 месяцев после первичной инфекции, выявило как более низкое молекулярное разнообразие ДНК ВИЧ в СМЖ, так и снижение маркеров воспаления СМЖ в группе раннего начала терапии [13]. Считается, что распространенность такого ускользания в ЦНС составляет 1-7% случаев [14, 15]. Неврологические проявления заболевания (ВАНР, энцефалит), полагают, также связаны с компартиментализацией ВИЧ в СМЖ [16, 17].

Здесь надо подчеркнуть, что между начальной ВИЧ-инфекцией и появлением клинических симптомов (диагностическим тестированием) часто проходит некоторое время, описаны и ранние неврологические проявления болезни (еще в начале эпидемии было показано, что у 70% пациентов во время ВИЧ-сероконверсии наблюдается та или иная клиническая симптоматика, а у 10% пациентов могут быть только неврологическая симптоматика) [18]; тогда же было установлено, что эти неврологические симптомы у больных связаны с более высоким уровнем РНК ВИЧ в крови) [19, 20].

Считается, что асептический менингит (обычно проявляющийся головной болью и менингеальными симптомами), является наиболее частым проявлением поражения ЦНС и может наблюдаться у 25% пациентов в течение 2 недель после инфицирования, даже до сероконверсии [21]; менее часто диагностировались фульминантная энцефалопатия [22], острый диссеминированный энцефаломиелит [23], поперечный миелит [24], односторонняя [25] или двусторонняя [26] оптическая невритопатия; кроме того, малозаметный кстрапирамидных симптомов (брадикинезия) был одним из наиболее частых признаков, наблюдаемых при неврологическом обследовании в течение двенадцати недель после начала ВИЧ-инфекции [20].

При острой ВИЧ-инфекции было описано и поражение периферической нервной системы, например, изолированный паралич черепных нервов (Белла), который вместе с асептическим менингитом был идентифицирован как ранний и даже первый симптом [27], острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия [28]; случаи менингоорадикулита [29] и плечевого неврита выявлялись редко [30] (тогда как, по разным данным считается, что ВИЧ-ассоциированную радикулопатию обычно ассоциируют с более поздними стадиями заболевания и сопутствующей ЦМВ-инфекцией).

Кроме того, наиболее частым объективным неврологическим симптомом, наблюдаемым врачами в первые 12 недель ВИЧ-инфекции, была периферическая невритопатия, которая наблюдалась у 26% всех участников [20], а в течение 1 года после первичной ВИЧ-инфекции - у 35% пациентов со средним временем до появления симптомов 3,5 месяца [31].

Вместе с тем, когнитивные симптомы также могут быть ранними неврологическими проявлениями ВИЧ-инфекции; отмечено, что 53% пациентов сообщили об одном или нескольких неврологических симптомах в течение первых 12 недель после постановки диагноза (при этом половина всех индивидуальных жалоб имела были когнитивный характер, и касалась памяти, концентрации, речи) [20]; объективные легкие нарушения были выявлены при нейропсихологическом когнитивном тестировании в среднем через 19 дней от момента предполагаемого заражения примерно у 25% обследованных лиц [19].

За последнее время в плане предотвращения долговременного когнитивного дефицита было отмечено положительное влияние начала АРВТ при более высоком уровне CD4-лимфоцитов (по сравнению с прежней практикой ожидания, когда надо было ждать снижение уровня CD4-лимфоцитов до определённых значений) [32], хотя результаты получены неоднозначные: так, в некоторых случаях наблюдалось значительное улучшение [33], тогда как в некоторых ситуациях это улучшение было менее определено.

Однако, пока точно не установлено, может ли даже очень раннее начало АРВТ предотвратить проникновение ВИЧ в СМЖ и компартиментализацию, хотя было показано, что вирусемия СМЖ коррелирует с худшими нейрокогнитивными показателями [34]; (по



другим данным, воспаление в посмертном анализе ткани головного мозга не коррелирует с ухудшением когнитивной функции перед смертью [35]).

К сожалению, как и при других нейродегенеративных заболеваниях, для ВИЧ-ассоциированных неврологических расстройств не существует эффективных медицинских методов лечения, даже у ЛЖВС с успешно подавленной системной вирусной нагрузкой [36].

Профилактика неврологических расстройств при ОВИ затруднена, поскольку они возникают на ранних стадиях заболевания и даже могут быть первым клиническим проявлением ВИЧ-инфекции; однако есть мнение, что при ранней диагностике и своевременному назначению высокоактивной АРВТ их распространенность может снизиться.

Заключение

Полагают, что раннее поражение ЦНС при ОВИ имеет большое значение для будущих стратегий лечения. Как установлено, в дополнение к кишечнику, костному мозгу и лимфоидной ткани головной мозг считается анатомическим резервуаром для вирусной ДНК ВИЧ, которая интегрирована в ДНК хозяина, в котором возможна репликация вируса даже на фоне эффективного применения АРВТ [37]. Так как цели лечения ВИЧ-инфекции смещаются в сторону излечения болезни, а не просто подавления вируса, этот и другие анатомические ткани-резервуары становятся важным фактором при разработке стратегий лечения [38–40]. В то время как считается, что Т-клетки играют основную роль в ранней инфекции ЦНС, периваскулярные макрофаги и микроглия – и, возможно, астроциты – считаются первичными клетками, содержащими латентный ВИЧ [41] и современные методы лечения могут неэффективно воздействовать на эти клеточные популяции. По разным данным, может потребоваться более 70 лет эффективной АРВТ, чтобы уничтожить эти латентные ВИЧ-инфицированные клетки [42]. Вместе с тем, есть мнение о том, что новые методы лечения, изучаемые для активации латентного ВИЧ с целью излечения, могут подвергать пациентов риску активации ВИЧ-инфекции, поражения ЦНС и повреждения нейронов и глии, тем более, что продемонстрирован тот факт, что ВИЧ-резервуары могут быть активированы, но при этом не было продемонстрировано клиренса резервуаров у больных [43]

Трансплантация костного мозга (ТКМ) как метод лечения ВИЧ находится в стадии изучения с тех пор, как два пациента были объявлены вылеченными после трансплантации клеток с делецией рецептора CCR5 [44, 45], однако последовательное повторение этого вывода до сих пор не увенчалось успехом. Кроме того, высокий риск и сложный с медицинской точки зрения характер ТКМ делают ее маловероятной масштабируемой стратегией лечения, учитывая относительную эффективность и переносимость современных АРВТ.

Несколько других потенциальных стратегий лечения в настоящее время исследуются *in vitro*, хотя они еще далеки от испытаний на людях (например, воздействие на геном ВИЧ с помощью редактирования ДНК для уменьшения его репликации, ингибирование белка теплового шока).

Вместе с тем, ограниченное диагностическое тестирование в случае ОВИ и отсроченное распознавание инфекции продолжают приводить к недостаточному распознаванию и занижению сведений о неврологических проявлениях ОВИ (так как это состояние следует дифференцировать для широкого спектра острых неврологических состояний инфекционного и неинфекционного генеза), лечение которых включает как раннее начало АРВТ, так и стандартные методы лечения конкретной нозологической формы. Однако проникновение ВИЧ в ЦНС происходит на ранних стадиях заболевания, и резервуар вируса в ЦНС является важным ограничивающим фактором для этих методов лечения.

Список литературы:

1. Tindall B., Cooper D.A. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. *AIDS*. 1991; 5(1): 1–14.



2. Bellan S.E., Dushoff J., Galvani A.P., Meyers L.A. Reassessment of HIV-1 acute phase infectivity: accounting for heterogeneity and study design with simulated cohorts. *PLoS Med.* 2015; 12(3): e1001801. doi: 10.1371/journal.pmed.1001801.
3. Fiebig E.W., Wright D.J., Rawal B.D., Garrett P.E., Schumacher R.T., Peddada L., Heldebrant C., Smith R., Conrad A., Kleinman S.H., Busch M.P. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS.* 2003; 17(13): 1871–9. doi: 10.1097/00002030-200309050-00005.
4. Elliott T., Sanders E.J., Doherty M., Ndung'u T., Cohen M., Patel P., Cairns G., Rutstein S.E., Ananworanich J., Brown C., Fidler S. Challenges of HIV diagnosis and management in the context of pre-exposure prophylaxis (PrEP), post-exposure prophylaxis (PEP), test and start and acute HIV infection: a scoping review. *J. Int. AIDS Soc.* 2019; 22(12): e25419. doi: 10.1002/jia2.25419.
5. Silva A.C., Rodrigues B.S., Micheletti A.M., Tostes S. Jr., Meneses A.C., Silva-Vergara M.L., Adad S.J. Neuropathology of AIDS: An Autopsy Review of 284 Cases from Brazil Comparing the Findings Pre- and Post-HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) and Pre- and Postmortem Correlation. *AIDS Res. Treat.* 2012; 2012: 186850. doi: 10.1155/2012/186850.
6. Valcour V., Chalermchai T., Sailasuta N., Marovich M., Lerdlum S., Suttichom D., Suwanwela N.C., Jagodzinski L., Michael N., Spudich S., van Griensven F., de Souza M., Kim J., Ananworanich J., RV254/SEARCH 010 Study Group. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2012; 206(2): 275-82. doi: 10.1093/infdis/jis326.
7. Clements J.E., Babas T., Mankowski J.L., Suryanarayana K., Piatak M. Jr., Tarwater P.M., Lifson J.D., Zink M.C. The central nervous system as a reservoir for simian immunodeficiency virus (SIV): steady-state levels of SIV DNA in brain from acute through asymptomatic infection. *J. Infect. Dis.* 2002; 186(7): 905-13. doi: 10.1086/343768.
8. Peluso M.J., Meyerhoff D.J., Price R.W., Peterson J., Lee E., Young A.C., Walter R., Fuchs D., Brew B.J., Cinque P., Robertson K., Hagberg L., Zetterberg H., Gisslen M., Spudich S. Cerebrospinal fluid and neuroimaging biomarker abnormalities suggest early neurological injury in a subset of individuals during primary HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2013; 207(11): 1703-12. doi: 10.1093/infdis/jit088.
9. Ragin A.B., Wu Y., Gao Y., Keating S., Du H., Sammet C., Kettering C.S., Epstein L.G. Brain alterations within the first 100 days of HIV infection. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2015; 2(1): 12-21. doi: 10.1002/acn3.136.
10. Gega A., Kozal M.J., Chiarella J., Lee E., Peterson J., Hecht F.M., Liegler T., St John E.P., Simen B.B., Price R.W., Spudich S.S. Deep sequencing of HIV-1 variants from paired plasma and cerebrospinal fluid during primary HIV infection. *J. Virus Erad.* 2015; 1(4): 264-268.
11. Sturdevant C.B., Joseph S.B., Schnell G., Price R.W., Swanstrom R., Spudich S. Compartmentalized replication of R5 T cell-tropic HIV-1 in the central nervous system early in the course of infection. *PLoS Pathog.* 2015; 11(3): e1004720. doi: 10.1371/journal.ppat.1004720.
12. Smurzynski M., Wu K., Letendre S., Robertson K., Bosch R.J., Clifford D.B., Evans S., Collier A.C., Taylor M., Ellis R. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. *AIDS.* 2011; 25(3): 357-65. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834171f8.
13. Oliveira M.F., Chaillon A., Nakazawa M., Vargas M., Letendre S.L., Strain M.C., Ellis R.J., Morris S., Little S.J., Smith D.M., Gianella S. Early Antiretroviral Therapy Is Associated with Lower HIV DNA Molecular Diversity and Lower Inflammation in Cerebrospinal Fluid but Does Not Prevent the Establishment of Compartmentalized HIV DNA Populations. *PLoS Pathog.* 2017; 13(1): e1006112. doi: 10.1371/journal.ppat.1006112.
14. Underwood J., Cole J.H., Leech R., Sharp D.J., Winston A., CHARTER group. Multivariate Pattern Analysis of Volumetric Neuroimaging Data and Its Relationship With Cognitive Function in Treated HIV Disease. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2018; 78(4): 429-436. doi: 10.1097/QAI.0000000000001687.



15. Mukerji S.S., Misra V., Lorenz D.R., Uno H., Morgello S., Franklin D., Ellis R.J., Letendre S., Gabuzda D. Impact of Antiretroviral Regimens on Cerebrospinal Fluid Viral Escape in a Prospective Multicohort Study of Antiretroviral Therapy-Experienced Human Immunodeficiency Virus-1-Infected Adults in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 2018; 67(8): 1182-1190. doi: 10.1093/cid/ciy267.
16. Collier D.A., Haddow L., Brijkumar J., Moosa M.S., Benjamin L., Gupta R.K. HIV Cerebrospinal Fluid Escape and Neurocognitive Pathology in the Era of Combined Antiretroviral Therapy: What Lies Beneath the Tip of the Iceberg in Sub-Saharan Africa? *Brain Sci.* 2018; 8(10): 190. doi: 10.3390/brainsci8100190.
17. Spudich S., Peterson J., Fuchs D., Price R.W., Gisslen M. Potential for early antiretroviral therapy to reduce central nervous system HIV-1 persistence. *AIDS.* 2019; 33 (Suppl. 2): S135-S144. doi: 10.1097/QAD.0000000000002326.
18. Manji H., Miller R. The neurology of HIV infection. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004; 75 (Suppl. 1): i29-35. doi: 10.1136/jnnp.2003.034348.
19. Kore I., Ananworanich J., Valcour V., Fletcher J.L., Chalermchai T., Paul R., Reynolds J., Tipsuk S., Ubolyam S., Rattanamanee S., Jagodzinski L., Kim J., Spudich S., RV254/SEARCH 010 Study Group. Neuropsychological Impairment in Acute HIV and the Effect of Immediate Antiretroviral Therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2015; 70(4): 393–9. doi: 10.1097/QAI.0000000000000746.
20. Hellmuth J., Fletcher J.L., Valcour V., Kroon E., Ananworanich J., Intasan J., Lerdlum S., Narvid J., Pothisri M., Allen I., Krebs S.J., Slike B., Prueksakaew P., Jagodzinski L.L., Puttamaswin S., Phanuphak N., Spudich S., SEARCH 010/RV254 Study Group. Neurologic signs and symptoms frequently manifest in acute HIV infection. *Neurology.* 2016; 87(2): 148-54. doi: 10.1212/WNL.0000000000002837.
21. Tambussi G., Gori A., Capiluppi B., Balotta C., Papagno L., Morandini B., Di Pietro M., Ciuffreda D., Saracco A., Lazzarin A. Neurological symptoms during primary human immunodeficiency virus (HIV) infection correlate with high levels of HIV RNA in cerebrospinal fluid. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30(6): 962–5. doi: 10.1086/313810.
22. Lee E.J., Kim Y.H., Lee J.Y., Sunwoo J.S., Park S.Y., Kim T.H. Acute HIV-1 infection presenting with fulminant encephalopathy. *Int. J. STD AIDS.* 2017; 28(10): 1041–1044. doi: 10.1177/0956462417693734.
23. Andrade P., Figueiredo C., Carvalho C., Santos L., Sarmento A. Transverse myelitis and acute HIV infection: a case report. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 149. doi: 10.1186/1471-2334-14-149.
24. Naidoo A., Paruk H., Bhagwan B., Moodley A. Atypical presentations of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in HIV infection. *J. Neurovirol.* 2017; 23(1): 160–170. doi: 10.1007/s13365-016-0481-0.
25. Perez-Bartolome F., Santos-Bueso E., Avalos-Franco N., Porta-Etessam J. Unilateral retrobulbar optic neuropathy as the initial manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Neurologia.* 2017; 32(3): 199–201. doi: 10.1016/j.nrl.2015.06.006.
26. Fortin E., Heller H.M., Lyons J., Prasad S. Bilateral optic neuritis from acute HIV infection. *Neurol. Clin. Pract.* 2019; 9(3): e19–e21. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000583.
27. Ruiz L.M., Kirmani B. Presentation of Bilateral Peripheral Seventh Cranial Nerve Palsy in an HIV Patient. *Case Rep. Neurol. Med.* 2012; 2012: 267405. doi: 10.1155/2012/267405.
28. Shepherd S.J., Black H., Thomson E.C., Gunson R.N. HIV positive patient with GBS-like syndrome. *JMM Case Rep.* 2017; 4(8): e005107. doi: 10.1099/jmmcr.0.005107.
29. Paton P., Poly H., Gonnaud P.M., Tardy J.C., Fontana J., Kindbeiter K., Tete R., Madjar J.J. Acute meningoradiculitis concomitant with seroconversion to human immunodeficiency virus type 1. *Res. Virol.* 1990; 141(4): 427-33. doi: 10.1016/0923-2516(90)90043-i.
30. Abad S., Touze E., Blanche P., Sicard D., Salmon-Ceron D., Mas J.L., Zuber M. Shoulder Girdle Syndrome revealing primary HIV infection. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34(8): 1162–3. doi: 10.1086/339756.



31. Mielke M.M., Kozauer N.A., Chan K.C., George M., Toroney J., Zerrate M., Bandeen-Roche K., Wang M.C., Vanzijl P., Pekar J.J., Mori S., Lyketsos C.G., Albert M. Regionally-specific diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2009; 46(1): 47-55. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.01.054.
32. Eholie S.P., Badje A., Kouame G.M., N'takpe J.B., Moh R., Danel C., Anglaret X. Antiretroviral treatment regardless of CD4 count: the universal answer to a contextual question. *AIDS Res. Ther.* 2016; 13: 27. doi: 10.1186/s12981-016-0111-1.
33. Gao C., Meng J., Xiao X., Wang M., Williams A.B., Wang H. Antiretroviral therapy improves neurocognitive impairment in people living with HIV? A meta-analysis. *Int. J. Nurs Sci.* 2020; 7(2): 238-247. doi: 10.1016/j.ijnss.2020.03.007.
34. Anderson A.M., Munoz-Moreno J.A., McClernon D.R., Ellis R.J., Cookson D., Clifford D.B., Collier A.C., Gelman B.B., Marra C.M., McArthur J.C., McCutchan J.A., Morgello S., Sacktor N., Simpson D.M., Franklin D.R., Heaton R.K., Grant I., Letendre S.L., CHARTER Group. Prevalence and Correlates of Persistent HIV-1 RNA in Cerebrospinal Fluid During Antiretroviral Therapy. *J. Infect. Dis.* 2017; 215(1): 105-113. doi: 10.1093/infdis/jiw505.
35. Gelman B.B., Lisinicchia J.G., Morgello S., Maslah E., Commins D., Achim C.L., Fox H.S., Kolson D.L., Grant I., Singer E., Yiannoutsos C.T., Sherman S., Gensler G., Moore D.J., Chen T., Soukup V.M. Neurovirological correlation with HIV-associated neurocognitive disorders and encephalitis in a HAART-era cohort. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2013; 62(5): 487-95. doi: 10.1097/QAI.0b013e31827f1bdb.
36. Cysique L.A., Brew B.J. Prevalence of non-confounded HIV-associated neurocognitive impairment in the context of plasma HIV RNA suppression. *J. Neurovirol.* 2011; 17(2): 176-83. doi: 10.1007/s13365-011-0021-x.
37. Hellmuth J., Valcour V., Spudich S. CNS reservoirs for HIV: implications for eradication. *J. Virus Erad.* 2015; 1(2): 67-71.
38. Ananworanich J., Schuetz A., Vandergeeten C., Sereti I., de Souza M., Rerknimitr R., Dewar R., Marovich M., van Griensven F., Sekaly R., Pinyakorn S., Phanuphak N., Trichavaroj R., Rutvisuttinunt W., Chomchey N., Paris R., Peel S., Valcour V., Maldarelli F., Chomont N., Michael N., Phanuphak P., Kim J.H., RV254/SEARCH 010 Study Group. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PLoS One*. 2012; 7(3): e33948. doi: 10.1371/journal.pone.0033948.
39. Henrich T.J., Hatano H., Bacon O., Hogan L.E., Rutishauser R., Hill A., Kearney M.F., Anderson E.M., Buchbinder S.P., Cohen S.E., Abdel-Mohsen M., Pohlmeier C.W., Fromentin R., Hoh R., Liu A.Y., McCune J.M., Spindler J., Metcalf-Pate K., Hobbs K.S., Thanh C., Gibson E.A., Kuritzkes D.R., Siliciano R.F., Price R.W., Richman D.D., Chomont N., Siliciano J.D., Mellors J.W., Yukl S.A., Blankson J.N., Liegler T., Deeks S.G. HIV-1 persistence following extremely early initiation of antiretroviral therapy (ART) during acute HIV-1 infection: An observational study. *PLoS Med.* 2017; 14(11): e1002417. doi: 10.1371/journal.pmed.1002417.
40. Colby D.J., Trautmann L., Pinyakorn S., Leyre L., Pagliuzza A., Kroon E., Rolland M., Takata H., Buranapraditkun S., Intasan J., Chomchey N., Muir R., Haddad E.K., Tovanabutra S., Ubolyam S., Bolton D.L., Fullmer B.A., Gorelick R.J., Fox L., Crowell T.A., Trichavaroj R., O'Connell R., Chomont N., Kim J.H., Michael N.L., Robb M.L., Phanuphak N., Ananworanich J., RV411 study group. Rapid HIV RNA rebound after antiretroviral treatment interruption in persons durably suppressed in Fiebig I acute HIV infection. *Nat. Med.* 2018; 24(7): 923-926. doi: 10.1038/s41591-018-0026-6.
41. Joseph S.B., Arrildt K.T., Sturdevant C.B., Swanstrom R. HIV-1 target cells in the CNS. *J. Neurovirol.* 2015; 21(3): 276-89. doi: 10.1007/s13365-014-0287-x.
42. Elsheikh M.M., Tang Y., Li D., Jiang G. Deep latency: A new insight into a functional HIV cure. *EBioMedicine*. 2019; 45: 624-629. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.06.020.
43. Hutter G., Nowak D., Mossner M., Ganepola S., Müssig A., Allers K., Schneider T., Hofmann J., Kucherer C., Blau O., Blau I.W., Hofmann W.K., Thiel E. Long-term control of HIV



by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(7): 692-8. doi: 10.1056/NEJMoa0802905.

44. Gupta R.K., Abdul-Jawad S., McCoy L.E., Mok H.P., Peppas D., Salgado M, Martinez-Picado J, Nijhuis M, Wensing AMJ, Lee H, Grant P, Nastouli E, Lambert J, Pace M, Salasc F, Monit C, Innes AJ, Muir L, Waters L, Frater J, Lever AML, Edwards SG, Gabriel IH, Olavarria E. HIV-1 remission following CCR5 Δ 32/ Δ 32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature*. 2019 Apr;568(7751):244-248. doi: 10.1038/s41586-019-1027-4.

45. Elliott J.H., Wightman F., Solomon A., Ghneim K., Ahlers J., Cameron M.J., Smith M.Z., Spelman T., McMahon J., Velayudham P., Brown G., Roney J., Watson J., Prince M.H., Hoy J.F., Chomont N., Fromentin R., Procopio F.A., Zeidan J., Palmer S., Odevall L., Johnstone R.W., Martin B.P., Sinclair E., Deeks S.G., Hazuda D.J., Cameron P.U., Sekaly R.P., Lewin S.R. Activation of HIV transcription with short-course vorinostat in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy. *PLoS Pathog.* 2014; 10(10): e1004473. doi: 10.1371/journal.ppat.1004473.

