

Zaburzenia poznawcze u dzieci i młodzieży z wrodzonym zakażeniem HIV w Polsce

Cognitive impairments in Polish children and adolescents with perinatal HIV infection

Anna Zielińska-Wieniawska¹, Maksymilian Bielecki²,
Tomasz Wolańczyk¹, Urszula Coupland³, Małgorzata Kruk³,
Magdalena Marczyńska³, Tomasz Srebnicki¹, Anita Bryńska¹

¹ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Psychiatrii Wieków Rozwojowych

² SWPS Uniwersytet Humanistycznospołeczny w Warszawie, Wydział Psychologii

³ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego

Summary

Aim. The aim of the study was to assess the presence of cognitive impairments in children and adolescents with vertically transmitted HIV infection and to determine possible relationships with clinical and sociodemographic variables.

Method. The study included: 50 children with perinatal HIV infection aged 6–18 years (PHIV+), 24 healthy children perinatally HIV-exposed but uninfected (PHEU) and 43 healthy children of uninfected parents (HIV-nA). CANTAB Research Suite was used to assess cognitive impairments.

Results. In comparison with the HIV-nA group, the PHIV+ group scored significantly lower in shifting of attention, cognitive flexibility, use of feedback, and working memory. In comparison with the PHEU group, the PHIV+ group had significantly longer planning time while performing the task. The analysis of results for the 12–18 year-old age group revealed deterioration of cognitive functions in all tests of the PHIV+ children in comparison with the HIV-nA group. A higher logarithm of viral load at the start of the ARV treatment was associated with lower results in the use of feedback, shifting of attention, cognitive flexibility, and worse information processing.

Conclusions. Results of the research indicate deterioration of executive functioning in the PHIV+ group associated with longer duration of HIV neuroinfection and severity of infection before treatment.

Słowa kluczowe: HIV, zaburzenia poznawcze, psychiatria dzieci i młodzieży

Key words: HIV infection, cognitive dysfunctions, child and adolescent psychiatry

Wstęp

Na funkcjonowanie poznawcze osób z wertykalnym zakażeniem HIV (*human immunodeficiency virus*) wpływ mogą mieć czynniki oddziałujące w trakcie rozwoju płodowego (zakażenie HIV, przyjmowane przez matkę leki, narkotyki, alkohol, niedożywienie, inne zakażenia i choroby), czynniki związane z przebiegiem zakażenia HIV, a także różnorodne czynniki środowiskowe (poziom poznawczy rodziców, ich wykształcenie, status socjoekonomiczny, choroba i doświadczenie śmierci rodzica itp.) [1]. Większość badań prowadzonych w grupach dzieci PHIV+ (*perinatally HIV-infected*) ukierunkowano na ocenę ogólnego poziomu intelektualnego jako wskaźnika deficytów neurorozwojowych i poznawczych. Ogólny, mieszczący się w normie populacyjnej wynik badania poziomu intelektualnego nie stanowi pełnego odzwierciedlenia funkcjonowania poznawczego [2, 3] głównie ze względu na to, że narzędzia wykorzystywane w tym celu nie są przystosowane do oceny subtelnych nieprawidłowości, związanych np. z funkcjonowaniem kory przedczołowej (m.in. odpowiedzialnej za funkcje wykonawcze) [1].

Dane odnoszące się do pacjentów z krajów rozwiniętych wskazują na prawidłowy ogólny rozwój poznawczy zarówno dzieci PHIV+, u których była prowadzona terapia HAART (*highly active antiretroviral therapy*), jak i dzieci PHEU (*perinatally HIV exposed but uninfected*) [2, 4–10].

Badania w grupach dzieci PHIV+ leczonych terapią HAART z wykorzystaniem leków przenikających przez barierę krew–mózg wskazują na obecność deficytów w zakresie funkcji językowych [2, 11, 12], pamięci oraz funkcji wykonawczych [2, 8, 9, 13–16]. Wśród tych ostatnich najczęściej wymienia się nieprawidłowości w zakresie sekwencjonowania i planowania [5, 8], powstrzymywania reakcji [8], pamięci roboczej [5, 6, 8, 13–17] (w tym wzrokowo-przestrzennej [2, 5]), elastyczności uwagi [2], czasu prostej reakcji [2] oraz szybkości przetwarzania [2, 6, 13, 15, 18].

Co istotne, zaburzenia funkcji wykonawczych obserwowane są u dzieci PHIV+ bez objawów neuroinfekcji, niezależnie od stadium zakażenia [2, 8]. Niektórzy autorzy twierdzą wręcz, że deficyty te dotyczą wszystkich dzieci PHIV+ i są swego rodzaju wskaźnikiem „wczesnych objawów zajęcia” OUN przez HIV, pomimo braku jawnych objawów klinicznych, wykrywanych u większości badanych. Jak się wydaje, jest to konsekwencja wdrożenia terapii HAART, dzięki której spodziewanym następstwem neuroinfekcji HIV przestaje być encefalopatia (rozpoznawana zgodnie z definicją według Centers for Disease Control and Prevention [19]), a stają się zaburzenia funkcji wykonawczych [2, 6, 8, 18].

Zdaje się, że zaburzenia funkcjonowania poznawczego wiążą się przede wszystkim z przebiegiem zakażenia. Dzieci i nastolatki z objawami AIDS (*acquired immune deficiency syndrome*) obecnymi przed 5 rokiem życia uzyskują znacząco gorsze wyniki w zakresie testów oceniających funkcje poznawcze pomimo poprawy statusu klinicznego w późniejszym czasie [7, 14, 18, 20]. Opisywane deficyty w tych grupach pacjentów to przede wszystkim problemy dotyczące pamięci oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych [8], w odróżnieniu od dzieci nieposiadających klasy C zakażenia, które, podobnie jak dzieci niezakażone, ale narażone na zakażenie (PHEU), uzyskiwały wyniki w normie [7].

Badając związek czynników klinicznych związanych z zakażeniem z deficytami funkcji wykonawczych, Koekkoek i wsp. [2] wskazują na lepsze wyniki w zakresie pamięci roboczej i uwagi u dzieci, które miały wyższy odsetek limfocytów CD4 w momencie rozpoczęcia oraz dłuższego czasu prowadzonego leczenia ARV (Antiretroviral). Podobnie inne badania dowodzą, że wysoki poziom wirerii i niski poziom limfocytów CD4 są predykatorem wystąpienia zaburzeń neuropoznawczych. Badacze uzyskane wyniki wyjaśniają gorszym niż w przypadku innych układów potencjałem OUN do odnowy i naprawy zniszczeń będących efektem infekcji, a dodatkowo mniej efektywnym wpływem leczenia HAART w obrębie OUN [6, 12, 14, 18, 21, 22]. Mimo że nie są znane pełne skutki wpływu terapii ARV na rozwijający się OUN, to obecnie zaleca się, by była ona wprowadzana od momentu rozpoznania zakażenia [23, 24]. Wczesne włączenie leczenia wpływającego na poprawę statusu immunologicznego dziecka może być korzystne z punktu widzenia jego funkcjonowania poznawczego [25], choć nie wszystkie badania potwierdzają tę obserwację [12, 26].

Na ekspresję zaburzeń poznawczych u dzieci PHIV+ mają również wpływ czynniki środowiskowe [6, 14, 27, 28], jednak ich interakcja z czynnikami klinicznymi nie jest do końca jasna. Llorente i wsp. [29], analizując funkcjonowanie poznawcze dzieci PHIV+, wykazali, że różnice przestają być istotne po uwzględnieniu wpływu wielu czynników środowiskowych (m.in. rasy, poziomu edukacji matki, statusu ekonomicznego rodziny, niskiej masy urodzeniowej, wcześniactwa, używania alkoholu lub narkotyków w trakcie ciąży). Formułowanie ostatecznych wniosków dotyczących funkcji poznawczych u dzieci PHIV+ ogranicza stosunkowo niewielka ilość prac, niejednorodność grup, jak również wybór badanych funkcji, co uzasadnia prowadzenie dalszych badań.

Celem przedstawianego badania była ocena częstości występowania zaburzeń poznawczych u dzieci i młodzieży z wertykalnym zakażeniem HIV oraz ustalenie związków pomiędzy występowaniem zaburzeń a zmiennymi klinicznymi i socjodemograficznymi.

Material

W badaniu uczestniczyło 50 dzieci i nastolatków z wrodzonym zakażeniem HIV (*perinatally HIV-infected*; PHIV+), w wieku 6–18 lat, pacjentów Kliniki Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Kryteria wykluczenia stanowiły: inne drogi zakażenia HIV, obecność innego niż zakażenie HIV przewlekłego schorzenia somatycznego, występowanie problemów powodujących ograniczenie współpracy (np. obcojęzyczność) oraz brak zgody opiekuna prawnego lub dziecka. Zrekrutowano 2 grupy kontrolne. Strategia doboru opierała się na zminimalizowaniu różnic w rozkładzie płci dla poszczególnych grup wiekowych. Podobnie jak w grupie eksperymentalnej osoby, które ukończyły 18 lat, zgłaszały się na wizyty samodzielnie. Do grupy referencyjnej nr 1 zakwalifikowano 24 zdrowych dzieci i nastolatków w wieku od 6 do 18 lat, których matki były zakażone HIV (grupa *perinatally HIV-exposed but uninfected*; PHEU). Osoby te rekrutowano spośród pacjentów będących wcześniej pod opieką Kliniki Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz poprzez organizacje pozarządowe zajmujące się pomocą osobom zakażonym HIV. Grupę referencyjną nr 2 stanowiło 43 zdrowych dzieci i nastolatków niezakażonych rodziców lub pochodzących z rodziny, w której żaden z członków rodziny nie jest zakażony HIV (grupa *HIV-non-affected*; HIV-nA). Osoby te rekrutowano poprzez portale społecznościowe oraz kontakt z kilkoma szkołami na terenie Warszawy.

Metoda

Do badania funkcji poznawczych wykorzystano CANTAB Research Suit (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CANTAB) [30]. CANTAB jest narzędziem niezależnym od języka, neutralnym kulturowo, nieinwazyjnym i nie wymaga wiedzy technicznej ani wcześniejszej znajomości komputerów. CANTAB nie jest narzędziem walidowanym w Polsce. Bateria testów CANTAB nie była nigdy wcześniej wykorzystywana w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z wrodzonym zakażeniem HIV (stosowano ją u osób dorosłych zakażonych HIV). Jest to natomiast narzędzie powszechnie używane w innych populacjach pediatrycznych (np. w badaniach u dzieci z ADHD).

Ze względu na brak innych badań na polskiej populacji zakażonej wirusem HIV oraz małą liczebność badanych grup w badaniu własnym nie dokonano porównań z dostępnymi w oprogramowaniu normami populacyjnymi. W analizach statystycznych zastosowano wyniki surowe.

Zastosowano testy:

1. MOT (Motor Screening Tasks) do zapoznania z procedurą badania; oceniane parametry: (1) *latency* – czas od momentu pojawienia się znaku na ekranie do momentu dotknięcia go ręką oraz (2) *mean error* – dokładność dotknięcia znaku, mierzona jako odległość od jego środka.
2. RTI (Reaction Time) – test uwagowy, oceniający czas reakcji w odpowiedzi na bodziec wizualny, umieszczony w przewidywalnym miejscu (*simple reaction time*) lub w nieprzewidywalnym (*choice reaction time*); oceniane parametry: (1) *simple/five-choice reaction time* – czas reakcji na bodziec, gdy pojawia się on w jednym ustalonym miejscu oraz w miejscu nieprzewidywalnym, (2) *simple/five-choice movement time* – czas wykonania ruchu w odpowiedzi na bodziec, który pojawia się w jednym ustalonym miejscu oraz w miejscu nieprzewidywalnym.
3. SOC (Stockings of Cambridge) do oceny funkcji wykonawczych, w tym planowania przestrzennego oraz pamięci roboczej; oceniane parametry: (1) *problems solved in minimum moves* – liczba zadań wykonanych przy udziale minimalnej liczby ruchów; (2) *mean moves for 2, 3, 4 and 5-move problems* – średnia ilość ruchów potrzebna do wykonania zadań z 2, 3, 4 i 5 dopuszczalnymi ruchami; (3) *initial thinking time for 2, 3, 4 and 5-move problems* – czas potrzebny na rozpoczęcie wykonywania zadań (różnica czasu wykonywania zadania w module samodzielnego rozwiązania oraz w module kopiowania rozwiązania), interpretowany jest jako czas przeznaczony na zaplanowanie postępowania; (4) *subsequent thinking time for 2, 3, 4 and 5-move problems* – czas związany z planowaniem przy każdym kolejnym ruchu podzielony na liczbę wykonanych ruchów.

4. IED (Intra-Extra Dimensional Set Shift) do oceny przerzutności uwagi (*shifting attention*); oceniane parametry: (1) *stages completed* – liczba ukończonych etapów; (2) *completed stage errors* – liczba błędów popełnionych podczas ukończonych etapów; (3) *pre-ED errors* – liczba błędów przed etapem *extra-dimensional shift* (*przełączanie pozawymiarowe*); (4) *EDS errors* – błędy popełnione podczas zmiany w zakresie *extra-dimensional shift*; (5) *total errors (adjusted)* – jeśli badany nie wykonał całego zadania, to jednocześnie ma mniejszą szansę na popełnienie kolejnych błędów. W tym przypadku za każdy niewykonany etap komputer dolicza 25 błędów tak, by móc je porównać z wynikami osób, które wykonały całe zadanie; (6) *total trials (adjusted)* – liczba rozdań kart na ukończonych etapach. Za każdy niewykonany etap komputer dolicza 50 rozdań kart do każdego z niewykonanych etapów. Dodatkowo w niektórych analizach wyszczególniono parametry dotyczące 9 etapu testu (*errors, latency, trials*), który jest miarą *extradimensional reversal learning* (*procesów uczenia odwrotnego dot. zmiany pozawymiarowej*).
5. SWM (Spatial Working Memory) do oceny umiejętności aktualizowania, odświeżania i utrzymania informacji dotyczącej lokalizacji przestrzennej i podtrzymywania tych danych w pamięci roboczej; oceniane parametry: (1) *between errors* – błędy definiowane jako ponowne odkrycie pudełka, pod którym wcześniej już znaleziono żeton, w tym samym zadaniu; (2) *strategy* – ocena strategii na podstawie liczby sekwencji przeszukiwania rozpoczynających się od nowego pudełka na najtrudniejszych poziomach (6 i 8 pudełek). Wysoki wynik (wiele sekwencji rozpoczynanych od innych kwadratów) wskazuje na słabe wykorzystanie strategii.

W celu zebrania danych socjodemograficznych wykorzystano ankietę własnego autorstwa, która wypełniana była przez opiekuna prawnego. Wywiad wstępny obejmował pytania dotyczące podstawowych informacji na temat osoby badanej, jej rodziny oraz czynników środowiskowych i socjodemograficznych. Udział w badaniu był dobrowolny i poprzedzony podpisaniem świadomej zgody przez dziecko i opiekuna prawnego. Protokół badania został zaaprobowany przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (zgoda nr: KB 4/2012).

Statystyki opisowe obejmują mediany i rozstęp międzykwartyłowy (IQR). Porównania międzygrupowe dla zmiennych ciągłych przeprowadzono korzystając z testu testu U Manna-Whitneya ze względu na niewielkie liczebności i znaczne różnice w tym aspekcie między porównywanymi grupami, a także silną skośność szeregu wskaźników oraz obecność wartości odstających. Ocena relacji zmiennych ciągłych dokonywana była za pomocą nieparametrycznego współczynnika korelacji rang *rho* Spearmana. Istotność różnic w rozkładach zmiennych dychotomicznych oceniano przy wykorzystaniu testu *chi2* lub dokładnego testu Fishera. Istotności niższe od wartości 0,05 uznawano za znamienne statystycznie.

Wyniki

Charakterystyka grup

Grupa PHIV+ składała się z n=50 pacjentów, grupa PHEU z n=24 osób i grupa HIV-nA z n=43. Istotnie statystycznie różnice dla porównań międzygrupowych (PHIV+ vs PHEU i PHIV+ vs HIV-nA) wykazano dla kilku parametrów demograficznych (tabela 1).

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna grupy PHIV+, grupy PHEU i grupy HIV-nA oraz porównania międzygrupowe (grupa PHIV+ vs PHEU oraz grupa PHIV+ vs HIV-nA)

	PHIV+ (n=50)	PHEU (n=24)	HIV-nA (n=43)	PHIV+ vs PHEU	PHIV+ vs HIV-nA	PHEU vs HIV-nA
	n (%)	n (%)	n (%)	p	p	p
Chłopcy	25 (50)	11 (45,8)	22 (51,2)	0,930	1	1
Dziewczęta	25 (50)	13 (54,2)	21 (48,8)			
Zamieszkuje:						
Z biologicznym rodzicem	33 (66)	18 (75,0)	43 (100,0)	0,606	<0,001	0,001**
W rodzinie adopcyjnej/ zastępczej	10 (20)	5 (20,8)	0 (0,0)			
Brak danych	7 (14)	1 (4,2)	0 (0,0)			
Rodzina pełna	28 (56)	20 (83,3)	32 (74,4)	0,079	0,204	0,593
Brak danych	3 (6)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Poród:						
O czasie	23 (46)	15 (62,5)	33 (76,7)	1	0,231	0,433
Przedwczesny lub po terminie	12 (24)	7 (29,2)	8 (18,6)			
Brak danych	15 (30)	2 (8,3)	2 (4,6)			
Stresujące wydarzenia w życiu dziecka	23 (46)	15 (62,5)	21 (48,8)	1	0,531	0,473
Brak danych	14 (28)	1 (4,2)	2 (4,6)			
Wykształcenie matki:						
Podstawowe lub zawodowe	12 (24)	5 (20,8)	0 (0,0)	0,634	<0,001	0,004**
Średnie lub wyższe	27 (54)	18 (75,0)	40 (93,0)			
Brak danych	11 (22)	1 (4,2)	3 (7,0)			
Kontakt matki z psychiatrą/ psychologiem	18 (36)	13 (54,2)	17 (39,5)	0,536	0,922	0,369
Brak danych	10 (20)	1 (4,2)	2 (4,6)			

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Wykształcenie ojca:									
Podstawowe lub zawodowe	14 (28)	6 (25,0)	0 (0,0)						
Średnie lub wyższe	16 (32)	14 (58,3)	34 (79,1)	0,376	<0,001	0,001**			
Brak danych	20 (40)	4 (16,7)	9 (20,9)						
Kontakt ojca z psychiatrą/ psychologiem	11 (22)	6 (25,0)	3 (7,0)						
Brak danych	11 (22)	4 (16,7)	10 (23,0)	0,788	0,016	0,066**			
	Med	IQR*	Med	IQR*	Med	IQR*	p	p	p
Wiek – mediana (miesiące)	156,5	88,5	97,5	59,6	143,0	71,0	0,005	0,071	0,131
SES***	6	2,5	5	1,50	7	1,00	0,33	0,003	<0,001

* Rozstęp ćwiartkowy

** wg testu Fishera

*** Status socjoekonomiczny

Charakterystykę kliniczną grupy PHIV+ przedstawiono w tabelach 2 i 3. Dane dotyczące zakażenia wirusem HIV zebrano od rodziców. Obecność brakujących danych wynika z faktu, że nie wszyscy rodzice udzieli odpowiedzi na wszystkie pytania.

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna grupy PHIV+. Cz.1

Świadomość własnego zakażenia HIV	n (%)		
Palenie tytoniu przez matkę w trakcie ciąży	29 (58)	Encefalopatia HIV u dziecka	n (%) 9 (18)
Przyjmowanie narkotyków przez matkę w trakcie ciąży	12 (24)		
Picie alkoholu przez matkę w trakcie ciąży	7 (14)		
Zakażenie HCV u dziecka	3 (6)		
Rozpoznanie zakażenia HIV u matki przed ciążą	4 (8)		
Klasa aktualna zaawansowania zakażenia HIV wg CDC (w czasie trwania badania):	n (%)	Klasa ostateczna zaawansowania zakażenia HIV wg CDC:	n (%)
– N	40 (80)	– A	20 (40)
– A	5 (10)	– B	17 (34)
– B	0 (0)	– C	13 (26)
– C	5 (10)		

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Klasa immunologiczna aktualna zaawansowania zakażenia HIV wg CDC (w czasie trwania badania):	n (%)	Klasa immunologiczna ostateczna zaawansowania zakażenia HIV wg CDC:	n (%)
- 1	47 (94)	- 1	13 (26)
- 2	3 (6)	- 2	18 (36)
- 3	0 (0)	- 3	20 (40)
Rozpoczęcie leczenia ARV	n (%)	Leczenie ARV w momencie badania:	n (%)
- przed 3 mies.ż.	7 (14)	- dzieci przyjmujące leki	48 (96)
- przed 12 mies.ż.	23 (46)	- dzieci nieprzyjmujące leków	2 (4)
- brak danych	1 (2)		
- nigdy nieleczone	1 (2)		

CDC – Centers for Disease Control and Prevention, ARV – antiretroviral

Tabela 3. Charakterystyka kliniczna grupy PHIV+. Cz.2

	W momencie rozpoznania	W momencie rozpoczęcia leczenia	W czasie badania
Wiremia: liczba kopii RNA wirusa/ml:	n (%)	n (%)	n (%)
>100,000	25 (50)	24 (48)	0 (0)
10,000–100,000	14 (28)	16 (32)	3 (6)
401–10,000	0 (0)	2 (4)	1 (2)
<400	1 (2)	1 (2)	46 (92)
Brak danych	10 (20)	7 (14)	0 (0)
Log ₁₀ liczba kopii RNA wirusa/ml:			Brak danych
>5 log ₁₀	20 (40)	10 (20)	
3–5 log ₁₀	12 (24)	18 (36)	
<3 log ₁₀	2 (4)	2 (4)	
Brak danych	16 (32)	10 (20)	
% limfocytów CD4			
0–14%	12 (24)	11 (22)	12 (24)
15–24%	12 (24)	13 (26)	16 (32)
>=25%	24 (48)	23 (46)	22 (44)
Brak danych	2 (4)	3 (6)	0 (0)
Limfocyty CD4 n/l:			
0–199	7 (14)	7 (14)	0 (0,0)
200–499	9 (18)	9 (18)	3 (6)
500–749	2 (4)	4 (8)	11 (22)
750–999	5 (10)	5 (10)	17 (34)
>1000	25 (50)	23 (46)	19 (38)
Brak danych	2 (4)	2 (4)	0 (0)
Wykrywalna wiremia w momencie badania	-	-	5 (10)

CANTAB

Ze względu na dużą rozpiętość wieku badanych w grupie eksperymentalnej i grupach referencyjnych oraz istotne różnice median wieku dla porównania PHIV+ vs PHEU dalsze analizy przeprowadzono w podziale na dwie grupy wiekowe: 6–11 lat oraz 12–18 lat. Dane uzyskano dla n=50 osób z grupy PHIV+ oraz n=24 z grupy PHEU i n=43 z grupy HIV-nA. W tabeli 4 przedstawiono wyniki badania testami CANTAB oraz porównania międzygrupowe. Istotnie statystycznie różnice wykazano dla grupy bez uwzględnienia podziału na podgrupy wiekowe oraz dla podgrupy wiekowej 12–18 lat.

Tabela 4. Porównanie median wyników dla testów CANTAB za pomocą testu U Manna Whitney'a; grupa PHIV+ vs grupa PHEU oraz grupa PHIV+ vs grupa HIV-nA: grupa wiekowa 6–18 lat oraz 12–18 lat

CANTAB	PHIV+		PHEU		HIV-nA		PHIV+ vs PHEU	PHIV+ vs HIV-nA
	Med	IQR	Med	IQR	Med	IQR	p	p
6–18 years	n=50		n=24		n=43			
RTI								
Mean simple movement time*	355,4	153,1	346,6	53,0	319,0	97,4	0,804	0,007
Mean five choice movement time*	360,7	119,6	385,4	113,8	319,4	93,7	0,575	0,004
SOC								
Mean initial thinking time 4 moves	2782,0	2520,0	1954,0	1645,0	2634,0	2256,0	0,032	0,858
Mean initial thinking time 5 moves	3558,0	3311,0	2344,0	2640,0	2712,0	4624,0	0,009	0,450
Mean subsequent thinking time 2 moves	0,0	0,0	0,0	140,1	0,0	0,0	0,030	0,890
IED								
Completed stage errors	13,0	10,0	24,0	12,3	14,0	12,5	0,006	0,478
Pre-ED errors	6,0	2,0	7,0	1,3	5,0	3,5	0,040	0,044
SWM								
Between errors	34,5	31,3	45,5	32,5	22,0	26,0	0,130	0,009
12-18 years	n=26		n=6		n=21			
MOT								
Mean error	11,5	4,6	11,3	2,9	14,1	2,9	0,869	0,018
RTI								
Mean five choice movement time*	355,7	87,4	329,1	42,5	319,4	92,9	0,331	0,022

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

SOC								
Mean moves 5 moves	7,5	1,7	6,4	1,5	6,8	1,5	0,073	0,019
Mean subsequent thinking time 4 moves	332,2	1456,2	0,0	0,0	554,0	1089,8	0,009	1,000
IED								
Pre-ED errors	6,5	1,8	7,0	0,8	5,0	2,0	0,691	0,015
SWM								
Between errors	28,0	23,8	14,5	18,8	11,0	12,0	0,140	0,007

*Latency/Time – [ms]

Czynniki kliniczne i socjodemograficzne

Ze względu na małą liczebność poszczególnych podgrup wiekowych analizy dla związków wyników CANTAB z czynnikami klinicznymi i socjodemograficznymi przeprowadzono dla grupy w wieku 6–18 lat. Istotne statystycznie różnice w zakresie wyników CANTAB wykazano dla grup wyodrębnionych ze względu na płeć oraz takie czynniki kliniczne jak świadomość własnego zakażenia oraz czas rozpoczęcia leczenia ARV (tabela 5).

Tabela 5. Istotne różnice w wynikach CANTAB w podgrupach podzielonych według czynników społeczno-demograficznych i klinicznych: grupa PHIV+

CANTAB	Med	IQR	Med	IQR	p
	Dziewczynki (n=25)		Chłopcy (n=25)		
MOT					
Mean error	11,6	3,8	13,5	4,3	0,009
RTI	374,5	128,0	312,5	142,0	0,023
Median simple movement time*					
	Brak świadomości własnego zakażenia HIV (n=21)		Świadomość własnego zakażenia HIV (n=29)		
MOT					
Mean latency*					
RTI					
Mean simple reaction time*	785,6	134,6	660,1	143,8	0,009
Mean five choice reaction time*	385,2	178,0	292,4	56,4	0,001
SOC	397,2	100,5	325,3	56,6	0,006
Problems solved in minimum moves	6,0	2,0	8,0	2,0	0,007
Mean subsequent thinking time 2 moves	0,0	79,4	0,0	0,0	0,010
Mean subsequent thinking time 3 moves	426,0	1565,0	0,0	0,0	0,002
IED	8,5	2,0	9,0	0,0	0,015
Stages completed	14,5	18,8	7,0	10,0	0,014
ED errors	42,5	32,0	16,0	10,0	0,002
Total errors adjusted	131,0	51,5	76,0	15,0	0,002
Total trials adjusted	47,0	19,0	28,0	23,0	0,001
SWM					
Between errors					

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

	Rozpoczęcie leczenia ARV przed 3 mies.ż. (n=7)		Rozpoczęcie leczenia ARV po 3 mies.ż. (n=40)		
IED					
Stages completed	7,0	1,5	9,0	0,0	0,017
Total errors adjusted	56,0	26,5	18,5	21,5	0,025
Total trials adjusted	150,0	27,0	82,5	45,3	0,031
	Rozpoczęcie leczenia ARV przed 12 mies.ż. (n=23)		Rozpoczęcie leczenia ARV po 12 mies.ż. (n=24)		
MOT					
Mean error					
SOC	13,7	4,1	11,6	4,6	0,016
Mean subsequent think time 2 moves	0,0	18,6	0,0	0,0	0,009
Mean subsequent think time 3 moves	348,3	859,9	0,0	0,0	0,001
Mean subsequent think time 4 moves	1183,0	1411,7	239,1	980,7	0,026
IED	9,0	2,0	9,0	0,0	0,038
Stages completed	10,0	6,5	15,5	9,5	0,025
Completed stage errors					

*Latency/Time – [ms]

Wykazano następujące statystycznie istotne związki pomiędzy wynikami uzyskanymi w testach CANTAB a wiekiem dziecka w momencie badania: MOT, *mean latency* ($\rho=-0,39$; $p=0,005$); RTI, *mean simple reaction time* ($\rho=-0,57$; $p<0,001$); *mean five-choice reaction time* ($\rho=-0,61$; $p<0,001$); SOC, *problems solved in minimum moves* ($\rho=0,43$; $p=0,002$); *mean initial thinking time-5 moves* ($\rho=0,35$; $p=0,013$); *mean subsequent thinking time-2 moves* ($\rho=-0,43$; $p=0,002$); *- 3 moves* ($\rho=-0,61$; $p<0,001$); *- 4 moves* ($\rho=-0,29$; $p=0,045$); IED, *stages completed* ($\rho=0,39$; $p=0,006$); *total errors adjusted* ($\rho=-0,43$; $p=0,002$); *total trials adjusted* ($\rho=-0,43$; $p=0,002$); SWM, *strategy* ($\rho=-0,29$; $p=0,039$) oraz *between errors* ($\rho=-0,45$; $p=0,001$).

Wykazano także istotne związki pomiędzy wybranymi czynnikami klinicznymi a wynikami testów CANTAB:

- (1) Wiremia (Log10) w momencie rozpoczęcia leczenia ARV korelowała z następującymi wynikami: RTI, *mean five choice reaction time* ($\rho=0,34$; $p=0,026$); *mean simple movement time* ($\rho=0,35$; $p=0,023$); SOC, *mean moves-2 moves* ($\rho=0,37$; $p=0,017$); *mean subsequent thinking time-3 moves* ($\rho=0,32$; $p=0,041$); IED, *stages completed* ($\rho=-0,35$; $p=0,024$); *ED errors* ($\rho=0,43$; $p=0,005$); *total errors adjusted* ($\rho=0,38$; $p=0,012$) i *total trials adjusted* ($\rho=0,38$; $p=0,012$).
- (2) Liczba CD4n/l w momencie rozpoznania korelowała z wynikami: MOT, *mean error* ($\rho=0,60$; $p<0,001$); IED, *errors block 9/total errors stage 9/total latency stage 9* ($\rho=-0,32$; $p=0,029$) i *total trials stage 9* ($\rho=-0,33$; $p=0,022$).
- (3) CD4% w momencie rozpoznania korelował z wynikami: MOT, *mean error* ($\rho=0,52$; $p<0,001$); IED, *completed stage errors* ($\rho=-0,30$; $p=0,038$); *total latency stage 9* ($\rho=-0,30$; $p=0,040$).

- (4) CD4n/l w momencie rozpoczynania leczenia ARV korelowała z wynikami: MOT, *mean error* ($\rho=0,65$; $p<0,001$); IED, *errors block 9/total errors stage 9* ($\rho=-0,34$; $p=0,018$); *total latency stage 9* ($\rho=-0,35$; $p=0,017$) i *total trials stage 9* ($\rho=-0,36$; $p=0,012$).
- (5) CD4% w momencie rozpoczynania leczenia ARV korelowała z wynikami: MOT, *mean error* ($\rho=0,59$; $p<0,001$); IED, *completed stage errors* ($\rho=-0,30$; $p=0,040$); *errors block 9/total errors stage 9* ($\rho=-0,33$; $p=0,023$); *total latency stage 9* ($\rho=-0,34$; $p=0,021$) oraz *total trials stage 9* ($\rho=-0,34$; $p=0,019$).
- (6) CD4n/l w momencie przeprowadzania badania korelowała z wynikami: IED, *stages completed* ($\rho=-0,32$; $p=0,024$); *errors block 9/total errors stage 9* ($\rho=-0,38$; $p=0,007$) i *total latency stage 9/total trials stage 9* ($\rho=-0,39$; $p=0,006$).

Omówienie wyników

Prezentowane badanie, pierwsze tego typu w Polsce, pozwoliło na przebadanie większości dzieci i młodzieży w wieku 6–18 lat zakażonych HIV. Wyniki dla poszczególnych testów CANTAB analizowano dla dwóch obszarów: (1) szybkości przetwarzania informacji (testy MOT, RTI) oraz (2) funkcji wykonawczych, w tym pamięci roboczej, pamięci wzrokowo-przestrzennej, planowania, kontroli, elastyczności poznawczej, myślenia abstrakcyjnego, wykorzystywania informacji zwrotnych, działalności ukierunkowanej na cel, modulowania reakcji impulsywnych (testy IED, SOC, SWM).

W grupie osób PHIV+ stwierdzono zaburzenia funkcji poznawczych w każdym z wykonanych testów: istotnie gorsze, w odniesieniu do grupy HIV-nA, wyniki testu badającego szybkość wykonywania ruchu i pamięci roboczej, dłuższy czas planowania podczas wykonania zadania w porównaniu do grupy PHEU oraz istotnie gorsze wyniki w porównaniu z obiema grupami w zakresie przełączania uwagi, elastyczności poznawczej oraz wykorzystywania informacji zwrotnych. Analiza wyników dla grupy wiekowej 12–18 lat wskazuje na pogorszenie prędkości przetwarzania oraz funkcji wykonawczych w grupie PHIV+ w stosunku do grupy HIV-nA, widoczne dla każdego z testów. Ponieważ funkcje wykonawcze rozwijają się i dojrzewają wraz z wiekiem [31], zasadnym jest szczególne podkreślenie wyników uzyskanych w grupie nastolatków. Na kwestię tę w swych pracach zwracają także uwagę Nichols i wsp. [14, 32] oraz Hunter i wsp. [14, 32], którzy podkreślają, że zaburzenia funkcji wykonawczych są zwłaszcza widoczne w wieku nastoletnim, stąd też prawidłowe wyniki uzyskane w młodszych wiekowo grupach nie mogą być interpretowane bez zastrzeżeń, jako świadczące o braku deficytów poznawczych. Obserwacje te są zbieżne z badaniami Cohen i wsp. [13], którzy u dzieci PHIV+ powyżej 12 roku życia stwierdzili niższą szybkość przetwarzania w porównaniu z osobami zdrowymi.

Zakażenie HIV istotnie, negatywnie wpływa na prędkość przetwarzania [2, 14, 33], do pogorszenia może dochodzić nawet pomimo dobrego aktualnego stanu immunologicznego pacjenta. Jest to związane z obecnością encefalopatii HIV, a także momentem w życiu dziecka, w którym doszło do najwyższego poziomu wirerii i najniższego

poziomu limfocytów CD4. Gorsze funkcjonowanie poznawcze nastolatków z grupy eksperymentalnej PHIV+ w odniesieniu do grupy HIV-nA może oznaczać, że zwłaszcza czas trwania infekcji HIV negatywnie wpływa na funkcje wykonawcze. Z drugiej jednak strony, uwzględniając obserwację własną świadczącą o lepszej jakości wykonywania testów poznawczych przez osoby starsze (wyrażoną w dodatniej korelacji wyników wszystkich testów CANTAB z wiekiem), można przyjąć, że osoby z wrodzonym zakażeniem HIV, pomimo negatywnego wpływu neuroinfekcji HIV, dysponują potencjałem do dalszego rozwoju.

W badaniu własnym, w przeciwieństwie do innych prac [5, 9, 14], nie stwierdzono istotnych różnic między grupą dzieci z rozpoznaną encefalopatią HIV a grupą bez tej diagnozy. Co więcej, nie wykazano istotnych różnic i związków w zależności od klasy klinicznej zakażenia HIV, w tym klasy C. Obserwacja ta różni się od wniosków innych badaczy, którzy dowodzili, że dzieci, u których wcześniej stwierdzano objawy AIDS, pomimo poprawy stanu zdrowia nadal przejawiały deficyty poznawcze [7, 8, 14, 18, 20, 22, 34].

Wbrew obserwacjom płynącym z wcześniejszych badań [25], gdzie wczesne (czyli przed 3 lub przed 12 miesiącem życia) wdrożenie leczenia ARV było wiązane z jednoznaczną ochronną rolą w stosunku do funkcji poznawczych, w badaniu własnym u dzieci, które rozpoczęły leczenie przed 3 miesiącem życia, stwierdzono słabsze wyniki w zakresie korzystania z informacji zwrotnej, przerzutności uwagi i elastyczności poznawczej. Autorzy niniejszego artykułu przypuszczają, że mogła to być grupa dzieci, których wczesne leczenie było spowodowane gwałtowną ekspresją objawów HIV bezpośrednio po porodzie (lub objawów obserwowanych u ciężarnych matek), co sugeruje większe nasilenie zakażenia, a tym samym silniejszy negatywny wpływ na rozwój OUN. Kolejne wnioski płyną z analizy istotności związków pomiędzy wynikami testów CANTAB a określonymi czynnikami klinicznymi. Wykazano, że wyższy logarytm wirerii na początku wdrożonego leczenia ARV związany był z wolniejszym przetwarzaniem, słabszym planowaniem oraz gorszym wykorzystywaniem informacji zwrotnych i elastycznością poznawczą. Biorąc pod uwagę powyższe, można przyjąć, że na funkcjonowanie poznawcze dziecka zakażonego HIV ma wpływ nie tylko jego aktualny stan zdrowia, ale przebieg całego zakażenia. Koekkoek i wsp. [2] podkreślają znaczenie stanu immunologicznego dziecka przed rozpoczęciem leczenia ARV oraz czasu jego trwania jako zmiennych determinujących lepsze wyniki w zakresie m.in. pamięci roboczej. Obserwacje te mogą świadczyć o tym, że potencjał OUN do odnowy po zaistnieniu neuroinfekcji HIV zmniejsza się mimo skutecznego leczenia ARV [6, 12, 14, 18, 21]. W opozycji do wyników badania własnego i przytoczonych powyżej prac stoją m.in. obserwacje Martin i wsp. [5], którzy wykazali, że szybkość przetwarzania jest większa u dzieci z lepszym stanem immunologicznym w momencie badania.

Wyniki badań dotyczących różnic w zakresie szybkości przetwarzania w zależności od płci są niejednoznaczne – część z nich wskazuje na większą szybkość przetwarzania wśród dziewcząt w młodszym wieku [35], inne zaś wśród chłopców, przy czym istotne różnice stwierdza się dopiero w wieku nastoletnim [31]. W grupie eksperymentalnej PHIV+ zaobserwowano, że gorsze wyniki w zakresie czasu

wykonania ruchu wpływającego na szybkość przetwarzania w teście RTI osiągnęły dziewczynki, co jednak nie przełożyło się na gorsze wyniki w innych testach poznawczych.

Badanie ma kilka ważnych ograniczeń. Pierwszym jest brak doboru grup kontrolnych ze względu na status społeczno-ekonomiczny, co należy uwzględnić w kontekście obserwacji Cohena i wsp. [13]. Wśród innych ograniczeń należy wymienić liczebność grupy eksperymentalnej oraz grup referencyjnych, która uniemożliwia wykonanie analiz uwzględniających więcej niż jeden czynnik. Badanie ma zatem charakter bardziej opisowy, nie można w nim w pełni analizować zależności w kategoriach związków pomiędzy zmiennymi. Ograniczeniem jest także liczebność i wiek grupy PHEU, która jest istotnie młodsza od grupy eksperymentalnej. Co więcej, dzieci narażone na zakażenie to te, których matki w trakcie ciąży otrzymywały leki ARV, co implikuje pytania dotyczące wpływu takiego postępowania na funkcjonowanie poznawcze w przyszłości. Bateria testów CANTAB nie była nigdy wcześniej wykorzystywana w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z wrodzonym zakażeniem HIV, nie jest także narzędziem powszechnie stosowanym w Polsce.

Utrudnia to możliwość odniesienia uzyskanych wyników do rezultatów innych badań czy też norm. Podjęto próbę porównania wyników do norm populacyjnych, które zapewnia oprogramowanie programu CANTAB, co wiązało się jednak z trudnościami związanymi z liczebnością grup oraz rozkładem płci. W związku z powyższym ograniczono się do porównań międzygrupowych. Czynnikiem potencjalnie wpływającym za funkcjonowanie poznawcze dzieci z grupy eksperymentalnej mogło być także współistniejące zakażenie HCV (u 7 dzieci).

Wnioski

1. Młodzież z wrodzonym zakażeniem HIV cechuje gorsze funkcjonowanie poznawcze w porównaniu ze zdrowymi dziećmi zdrowych rodziców.
2. Cięższy przebieg zakażenia HIV i jego nasilenie przed rozpoczęciem leczenia wiąże się z większymi deficytami w zakresie funkcji wykonawczych.

Finansowanie: Badanie finansowane z grantu Narodowego Centrum Nauki (DEC-2012/05/N/NZ7/02139)

Piśmiennictwo

1. Smith R, Wilkins M. *Perinatally acquired HIV infection: long-term neuropsychological consequences and challenges ahead*. Child Neuropsychol. 2015; 21(2): 234–268.
2. Koekkoek S, de Sonnevill LM, Wolfs TF, Licht R, Geelen S. *Neurocognitive function profile in HIV-infected school-age children*. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2008; 12(4): 290–297.
3. Phillips NJ, Hoare J, Stein DJ, Myer L, Zar HJ, Thomas K. *HIV-associated cognitive disorders in perinatally infected children and adolescents: a novel composite cognitive domains score*. AIDS Care. 2018; 30(sup1): 8–16.

4. Nozyce ML, Lee SS, Wiznia A, Nachman S, Mofenson LM, Smith ME i wsp. *A behavioral and cognitive profile of clinically stable HIV-infected children*. Pediatrics. 2006; 117(3): 763–770.
5. Martin SC, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, Zeichner SL, Hazra R, Civitello L. *Cognitive functioning in school-aged children with vertically acquired HIV infection being treated with highly active antiretroviral therapy (HAART)*. Dev. Neuropsychol. 2006; 30(2): 633–657.
6. Smith R, Chernoff M, Williams PL, Malee KM, Sirois PA, Kammerer B i wsp. *Impact of HIV severity on cognitive and adaptive functioning during childhood and adolescence*. Pediatr. Infect. Dis. J. 2012; 31(6): 592–598.
7. Smith R, Malee K, Leighty R, Brouwers P, Mellins C, Hittelman J i wsp. *Effects of perinatal HIV infection and associated risk factors on cognitive development among young children*. Pediatrics. 2006; 117(3): 851–862.
8. Bisiacchi PS, Suppiej A, Laverda A. *Neuropsychological evaluation of neurologically asymptomatic HIV-infected children*. Brain Cogn. 2000; 43(1–3): 49–52.
9. Blanchette N, Smith ML, King S, Fernandes-Penney A, Read S i wsp. *Cognitive development in school-age children with vertically transmitted HIV infection*. Dev. Neuropsychol. 2002; 21(3): 223–241.
10. Thomaidis L, Bertou G, Critselis E, Spoulou V, Kafetzis DA, Theodoridou M. *Cognitive and psychosocial development of HIV pediatric patients receiving highly active anti-retroviral therapy: a case-control study*. BMC Pediatr. 2010; 10: 99.
11. Brackis-Cott E, Kang E, Dolezal C, Abrams EJ, Mellins CA. *The impact of perinatal HIV infection on older school-aged children's and adolescents' receptive language and word recognition skills*. AIDS Patient Care STDS. 2009; 23(6): 415–421.
12. Jeremy RJ, Kim S, Nozyce M, Nachman S, McIntosh K, Pelton SI i wsp. *Neuropsychological functioning and viral load in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children*. Pediatrics. 2005; 115(2): 380–387.
13. Cohen S, Ter Stege JA, Geurtsen GJ, Scherpbier HJ, Kuijpers TW, Reiss P i wsp. *Poorer cognitive performance in perinatally HIV-infected children versus healthy socioeconomically matched controls*. Clin. Infect. Dis. 2015; 60(7): 1111–1119.
14. Nichols SL, Brummel SS, Smith RA, Garvie PA, Hunter SJ, Malee KM i wsp. *Executive Functioning in Children and Adolescents With Perinatal HIV Infection*. Pediatr. Infect. Dis. J. 2015; 34(9): 969–975.
15. Phillips N, Amos T, Kuo C, Hoare J, Ipser J, Thomas KGF i wsp. *HIV-Associated Cognitive Impairment in Perinatally Infected Children: A Meta-analysis*. Pediatrics. 2016; 138(5): e20160893.
16. Robbins RN, Zimmerman R, Korich R, et al. *Longitudinal trajectories of neurocognitive test performance among individuals with perinatal HIV-infection and – exposure: adolescence through young adulthood*. AIDS Care. 2020; 32(1): 21–29.
17. Elliott-DeSorbo DK, Martin S, Wolters PL. *Stressful life events and their relationship to psychological and medical functioning in children and adolescents with HIV infection*. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2009; 52(3): 364–370.
18. Nachman S, Chernoff M, Williams P, Hodge J, Heston J, Gadow KD. *Human immunodeficiency virus disease severity, psychiatric symptoms, and functional outcomes in perinatally infected youth*. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2012; 166(6): 528–535.
19. Centers for Disease Control and Prevention. *1994 revised classification system for Human Immunodeficiency Virus infection in children less than 13 years of age*. MMWR, 1994; 43(RR12): 1–10.

20. Wood SM, Shah SS, Steenhoff AP, Rutstein RM. *The impact of AIDS diagnoses on long-term neurocognitive and psychiatric outcomes of surviving adolescents with perinatally acquired HIV*. AIDS. 2009; 23(14): 1859–1865.
21. Shanbhag MC, Rutstein RM, Zaoutis T, Zhao H, Chao D, Radcliffe J. *Neurocognitive functioning in pediatric human immunodeficiency virus infection: effects of combined therapy*. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2005; 159(7): 651–656.
22. Malee KM, Chernoff MC, Sirois PA, Williams PL, Garvie PA, Kammerer BL. *Impact of Perinatally Acquired HIV Disease Upon Longitudinal Changes in Memory and Executive Functioning*. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2017; 75(4): 455–464.
23. Foster C, Bamford A, Turkova A, Welch S, Klein N; PENTA Guidelines Writing Group and PENTA steering committee. *Paediatric European Network for Treatment of AIDS Treatment Guideline 2016 update: antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV*. HIV Med. 2017 Feb;18(2):133-134. doi: 10.1111/hiv.12399.
24. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection 2016* [updated March, 1, 2016. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. (dostęp 12.12. 2016).
25. Laughton B, Cornell M, Boivin M, Van Rie A. *Neurodevelopment in perinatally HIV-infected children: a concern for adolescence*. J. Int. AIDS Soc. 2013; 16: 18603.
26. Puthanakit T, Ananworanich J, Vonthanak S, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, van der Lugtet J i wsp. *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. 2013; 32(5): 501–508.
27. Sherr L, Croome N, Parra Castaneda K, Bradshaw K, Romero RH. *Developmental challenges in HIV infected children – An updated systematic review*. Children and Youth Services Review. 2014; 45: 74–89.
28. Coscia JM, Christensen BK, Henry RR, Wallston K, Radcliffe J, Rutstein R. *Effects of home environment, socioeconomic status, and health status on cognitive functioning in children with HIV-1 infection*. J. Pediatr. Psychol. 2001; 26(6): 321–329.
29. Llorente AM, Brouwers P, Leighty R, Malee K, Smith R, Harris L i wsp. *An analysis of select emerging executive skills in perinatally HIV-1-infected children*. Appl. Neuropsychol. Child. 2014; 3(1): 10–25.
30. Sahakian BJ, Owen AM. *Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper*. J. R. Soc. Med. 1992; 85(7): 399–402.
31. Gur RC, Richard J, Calkins ME, Chiavacci R, Hansen JA, Bilkeret WB i wsp. *Age group and sex differences in performance on a computerized neurocognitive battery in children age 8–21*. Neuropsychology. 2012; 26(2): 251–265.
32. Hunter SJ, Edidin JP, D. Hinkle C. *The developmental neuropsychology of executive functions*. W: Hunter SJ, Sparrow EP. red. *Executive Function and Dysfunction: Identification, Assessment and Treatment*. Cambridge: Cambridge University Press; 2012. s. 17–36. doi: 10.1017/CBO9780511977954.004.
33. Nagarajan R, Sarma MK, Thomas MA, Chang L, Natha U, Wright M. *Neuropsychological function and cerebral metabolites in HIV-infected youth*. J. Neuroimmune Pharmacol. 2012; 7(4): 981–990.
34. Nichols SL, Chernoff MC, Malee KM, Sirois PA, Woods SP, Williams PL i wsp. *Executive Functioning in Children and Adolescents With Perinatal HIV Infection and Perinatal HIV Exposure*. J. Pediatric Infect. Dis. Soc. 2016; 5(suppl 1): 15–23.

-
35. Li C, Zhu N, Zeng L, Dang S, Zhou J, Kang Y i wsp. *Sex differences in the intellectual functioning of early school-aged children in rural China*. BMC Public Health. 2016; 16: 288.

Adres: Anna Zielińska-Wieniawska
Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-091 Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63a
e-mail: anna.zielinska-wieniawska@wum.edu.pl

Otrzymano: 10.10.2020

Zrecenzowano: 14.11.2020

Otrzymano po poprawie: 24.12.2020

Przyjęto do druku: 14.03.2021