

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.98:611.811

КЛИНИЧЕСКАЯ И РАДИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

^{1,2}А.С.Шеломов, ^{1,2}Е.В.Степанова, ^{1,2}О.Н.Леонова, ¹Н.Л.Смирнова, ^{2,3,4}Т.Н.Трофимова¹СПБ ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Россия²ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, Россия³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия⁴ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П.Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург, Россия

CLINICAL AND RADIOLOGIC CHARACTERISTICS OF CNS LESIONS IN HIV PATIENTS

^{1,2}A.S.Shelomov, ^{1,2}Ye.V.Stepanova, ^{1,2}O.N.Leonova, ¹N.L.Smirnova, ^{2,3,4}T.N.Trofimova¹Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Russia²FSBEI HE I.P.Pavlov SPbSMU MOH, Russia³Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia⁴INB RAS, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Цель — изучить клинические проявления поражений центральной нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией; проанализировать взаимосвязи между состоянием иммунной системы, интенсивностью репликации ВИЧ и особенностями заболевания. Проведено сравнительное исследование 128 больных с ВИЧ-инфекцией с показателем количества CD4-лимфоцитов <350 клеток/мкл, нуждающихся в назначении антиретровирусной терапии, разделенных на две группы: 1-я — без клинических признаков поражения центральной нервной системы (65 человек) и 2-я — имеющих признаки поражения различной этиологии (63 человека). Изучались показатели вирусной нагрузки вируса иммунодефицита человека в плазме крови и спинномозговой жидкости, особенности поражения и течения поражений головного мозга. В 28,6% случаев поражения вызваны микст-инфекциями. У пациентов 2-й группы уровень вирусной нагрузки вируса иммунодефицита человека в спинномозговой жидкости в 13,2 раза выше, чем у пациентов 1-й группы, а в плазме крови значительно выше показателей в спинномозговой жидкости. Сделан вывод о целесообразности проведения исследования на вирус иммунодефицита человека, а также других возбудителей из числа оппортунистических инфекций в спинномозговой жидкости у пациентов с выраженной иммуносупрессией.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, центральная нервная система, вирусная нагрузка ВИЧ, CD4-лимфоциты, спинномозговая жидкость.

To study the clinical manifestations of CNS lesions in HIV patients, to analyze relationships between the conditions of the immune system, the rate of HIV replication, and the clinical picture. Study groups included 128 HIV patients, which had blood CD4 cell counts below 350 L^{-1} and were eligible for antiretroviral therapy, 65 patients (Group 1) having no clinical manifestation of CNS involvement, and 63 patients having such manifestations. HIV viral loads in blood plasma and in the cerebrospinal fluid, and the features of blood lesions were determined. In 28,6% of cases, the lesions were associated with mixed infections. In Group 2, HIV viral load in the CSF was 13,2 times higher than in Group 1. In the blood, viral load was significantly higher than in the CSF. It is concluded that tests for HIV as well as and for agents of opportunistic infections in the CSF should be performed in patients with pronounced immunosuppression.

Key words: HIV infection, central nervous system, HIV viral load, CD4 lymphocytes, cerebrospinal fluid.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-43-54>

Введение. По частоте поражения органов и систем при инфицировании вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) нервная система стоит на втором месте после иммунной, что связано

с наличием патогенетических механизмов поражения через CD4-лимфоциты и корецепторы иммунокомпетентных клеток головного мозга, что делает ее уязвимой к вирусу [1, 2].

В этой связи у значительной части больных развиваются выраженные первичные и вторичные нарушения функций нервной системы, которые могут приводить к потере профессиональных навыков и инвалидизации [3, 4].

Поражение вещества мозга варьирует от незначительных очаговых изменений до тяжелых диффузных [5, 6]. Неврологические проявления поражения нервной системы определяются топикой инфекционно-воспалительного процесса. Наиболее часто они проявляются энцефалитом, менингитом, гемипарезами, мозжечковой атаксией, судорожным синдромом, синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) — дементным комплексом. Периферическая невропатия характеризуется парестезиями, слабостью и дистальной атрофией [7].

Клинические наблюдения показывают, что на более ранних стадиях ВИЧ-инфекции наиболее частыми являются когнитивные отклонения, далее различные реактивные невротические состояния, а также проявления астеновегетативного синдрома, которые клинически выражаются в повышенной утомляемости, рассеянности, забывчивости, ухудшении настроения, расстройстве сна [8]. На более поздних стадиях заболевания на первый план выходит поражение нервной системы, которое преимущественно обусловлено оппортунистическими инфекциями [1, 9].

В последние годы в связи с поздней выявляемостью ВИЧ-инфекции, нежеланием пациентов обследоваться, принимать антиретровирусную терапию (АРВТ) в стационар все чаще стали поступать больные в продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции [10].

Основными факторами, которые способствуют поражению центральной нервной системы (ЦНС), являются свойства возбудителя, особенности организма больного, сопутствующие заболевания, черепно-мозговые травмы, злоупотребление алкоголем, психоактивными веществами [11–13].

Цель исследования: изучить клинические проявления поражений ЦНС у больных с ВИЧ-инфекцией; проанализировать взаимосвязи между состоянием иммунной системы, интенсивностью репликации ВИЧ и особенностями заболевания.

Материалы и методы. Отбор ВИЧ-инфицированных больных проводился методом спонтанной

выборки среди пациентов, находившихся на лечении в стационаре СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД».

В исследование включались naive больные с ВИЧ-инфекцией независимо от половой принадлежности в возрасте от 20 до 45 лет на всех стадиях заболевания, имеющие или не имеющие неврологические проявления со стороны ЦНС. Пациенты должны были находиться в ремиссии по употреблению алкоголя и наркотиков как минимум в течение последних 6 месяцев. У них исходно отсутствовали заболевания ЦНС в анамнезе, острые соматические заболевания, беременность.

Пациенты были разделены на 2 группы:

1-я группа — больные без выраженных клинических признаков поражения ЦНС ($n=65$);

2-я группа — больные, имеющие признаки поражения ЦНС различной природы на фоне ВИЧ-инфекции ($n=63$).

Таким образом, в исследовании приняли участие 128 пациентов.

Больные дали информированное согласие на проведение исследований, исследователи получили одобрение Этического комитета.

У пациентов было проанализировано клиническое течение болезни. В план обследования входила оценка психоневрологического статуса, консультации невролога, психолога, психиатра-нарколога. Проводилась спинномозговая пункция с оценкой спинномозговой жидкости (СМЖ). Для измерения давления использовалась манометрическая стеклянная трубка, а также проводился подсчет скорости истечения СМЖ. Кроме этого, проводилось биохимическое, вирусологическое (в том числе определение количества РНК ВИЧ в СМЖ), бактериологическое исследование СМЖ и плазмы крови. Для определения вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ в СМЖ использовался автоматизированный комплекс Abbott m2000 Real Time System [14].

Для оценки неврологического статуса нами был разработан алгоритм обследования.

В общем комплексе диагностических мероприятий пациентам с поражением головного мозга проводилась диагностика инструментальными методами: магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастом, компьютерная томография (КТ). Алгоритм обследования у больных при подозрении на поражение центральной нервной системы предусматривает:

— сбор анамнеза болезни (продолжительность заболевания ВИЧ-инфекцией);

- физикальное обследование;
- оценку психоневрологического статуса (осмотр невролога, психолога, психиатра-нарколога);
- оценку состояния глазного дна (осмотр окулиста);
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- иммунологическое исследование крови (определение CD4- и CD3-клеток);
- вирусологическое исследование крови (определение количества РНК ВИЧ; диагностика методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ); ПЦР на вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), ПЦР на вирус простого герпеса; ПЦР на токсоплазму *gondii*);
- серологическое исследование крови (определение антител к токсоплазме *gondii*);
- микробиологическое исследование крови (посев на флору, посев на микобактерии туберкулеза, на микозы);
- исследование спинномозговой жидкости путем проведения спинномозговой пункции: определение уровня белка, сахара, хлоридов, клеточного состава (плеоцитоз); вирусологическое исследование (определение количества РНК ВИЧ, ПЦР на ЦМВ-инфекцию; ПЦР на ВЭБ; ПЦР на вирус простого герпеса; ПЦР на токсоплазму *gondii*, ПЦР на *C.neoformans*); микробиологическое исследование;

8,7±2,3 года, а состояние как среднетяжелое или тяжелое ($p>0,05$).

Время инфицирования устанавливалось ретроспективно на основании данных истории болезни: результатов эпидемиологического расследования, лабораторных, клинических данных и даты получения положительного результата иммуноферментного анализа (ИФА) и/или иммунного блоттинга. Время инфицирования у большинства пациентов можно оценивать только ориентировочно, но 2-я группа имела больший срок заболевания на 2,4±1,1 года.

Диагноз ВИЧ-инфекции был установлен и подтвержден у всех 128 пациентов, возбудителем был ВИЧ-1, в большинстве случаев субтип А, характерный в нашем регионе для преимущественно инъекционного заражения у наркопотребителей [14, 15]. Инфицирование ВИЧ-инфекцией при употреблении внутривенных наркотиков произошло в 73,8 и 73% случаев для 1-й и 2-й групп пациентов соответственно.

Средний возраст для пациентов 1-й группы составил 33,4±6,2 года, для 2-й — 37,3±7,7 лет. Некоторое увеличение среднего возраста больных 2-й группы, вероятно, объясняется большей продолжительностью заболевания ВИЧ-инфекцией с момента инфицирования до момента развития неврологических проявлений.

Таблица 1

Общая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов, принявших участие в исследовании и находившихся на стационарном лечении (n=128)

Характеристики		Значения	
		1-я группа	2-я группа
Кол-во пациентов, чел.		65	63
Средний возраст, лет		33,4±6,2	37,3±7,7
Средняя продолжительность заболевания, лет		6,3	8,7
Пол	мужчины, чел./%	42/64,6	47/77,6
	женщины, чел./%	23/35,4	16/25,4
Путь передачи	инъекционный, чел./%	48/73,8	46/73
	половой, чел./%	17/26,2	17/27
Стадия ВИЧ-инфекции	4А, чел./%	23/35,4	0/0
	4Б, чел./%	24/36,9	1/1,6
	4В, чел./%	18/27,7	62/98,4

— инструментальные методы: МРТ головного мозга с контрастированием; КТ головного мозга с контрастированием.

Результаты и их обсуждение. Средний срок инфицирования в 1-й группе составлял 6,3±1,2 года, состояние больных оценивали как удовлетворительное или средней тяжести; во 2-й группе —

По стадиям ВИЧ-инфекции больные распределялись следующим образом (табл. 1).

Установлена тенденция увеличения количества ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии СПИДа во 2-й группе и продолжительности ВИЧ-инфекции, однако в данном исследовании показатели не были достоверны ($p>0,05$).

Среди больных, включенных в 1-ю и 2-ю группы исследований, преобладали мужчины: 64,6 и 77,6% соответственно.

Таким образом, в 1-й группе стадии ВИЧ-инфекции среди больных распределялись примерно одинаково, а во 2-й группе преобладали тяжелые пациенты в стадии 4В с наличием поражений ЦНС.

В дебюте клинических проявлений у пациентов с поражением ЦНС (2-я группа, $n=65$) чаще встречались:

- менингизм (47,5%);
- гемипарезы (32,5%);
- судорожный синдром (25%);
- дизартрия (15%);
- зрительные нарушения (17,5%), обусловленные поражением зрительного нерва.

При обследовании больных 2-й группы ($n=63$) были диагностированы следующие поражения ЦНС (рис. 1):

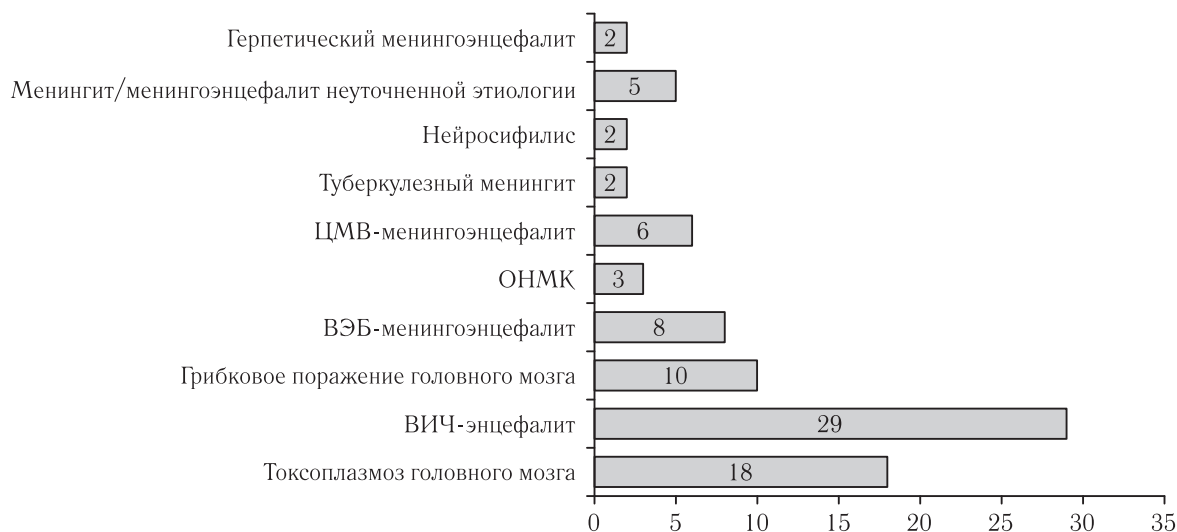


Рис. 1. Клинический характер поражений центральной нервной системы у пациентов 2-й группы ($n=63$)

- токсоплазмоз головного мозга — 18 случаев (28,6%);
- ВИЧ-энцефалит — 29 (46%);
- грибковое поражение головного мозга (7 случаев — криптококковое поражение; 3 случая — кандидозное) — всего 10 случаев (17,2%);
- ВЭБ-менингоэнцефалит — 8 (12,6%);
- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — 3 (5,2%);
- ЦМВ-менингоэнцефалит — 6 (9,5%);
- туберкулезный менингит — 2 (3,4%);
- нейросифилис — 2 (3,4%);
- менингит/менингоэнцефалит неуточненной этиологии — 5 (8,6%);

— герпетический менингоэнцефалит — 2 (3,4%).

При проведении спинномозговой пункции выявлены следующие показатели: для 1-й группы среднее давление СМЖ составило $169,1 \pm 26,6$ мм вод. ст., для 2-й — $224,8 \pm 35,7$ мм вод. ст. (при норме до 180 мм вод. ст.). Различия между группами были статистически недостоверны ($p > 0,05$), тем не менее, повышенные показатели свидетельствуют о развитии гипертензии в ликворном пространстве, которая сочетается с повышенным цитозом.

В 18 (28,6%) случаях поражения ЦНС имели характер смешанных инфекций и представляли собой различные вирусные, грибковые, бактериальные и другие комбинации (см. рис. 1).

Среди больных с выраженными неврологическими проявлениями, преобладали лица с поражением ЦНС, вызванным преимущественным влиянием вируса иммунодефицита человека (46%), поскольку у них не было выявлено при лаборатор-

ном обследовании других причин поражения ЦНС. Эти больные поступали в стационар в тяжелом состоянии с низким уровнем CD-лимфоцитов в крови, высокой вирусной нагрузкой в крови и спинномозговой жидкости, спутанным сознанием или деменцией.

При проведении данных исследований диагностировались: кальцификаты базальных ганглиев, атрофия коры головного мозга и мозжечка, внутричерепная гипертензия, вентрикулодилатация.

Иммунный статус пациентов с ВИЧ-энцефалитами составил $92,4 \pm 15,4$ клеток/мкл. ВН в плазме крови отмечалась на уровне $1\,139\,808 \pm 381\,294$ копий/мл. ВН в СМЖ была также высока и составила

$477\,810 \pm 121\,491$ копий/мл. Плеоцитоз — на уровне $23,6 \pm 5,34$ в 1 мкл лейкоцитов.

Токсоплазмоз головного мозга был выявлен у 18 пациентов (28,6%).

У иммунокомпетентных лиц инфекция протекает бессимптомно, так как возбудитель ведет себя как условно-патогенный микроорганизм; активация латентного токсоплазмоза происходит на фоне иммунодефицитных состояний (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, гормонотерапия, длительный прием иммунодепрессантов). Размножаясь, токсоплазмы изменяют метаболизм клеток, что ведет к их быстрому разрушению и некрозу.

Центральная нервная система является наиболее чувствительной к реактивации токсоплазменных цист по сравнению с другими тканями, а развившееся заболевание без специфической терапии приводит к летальному исходу.

Токсоплазмозный менингоэнцефалит у больных с ВИЧ-инфекцией начинался постепенно и медленно прогрессировал. Следует отметить, что в клинической картине церебрального токсоплазмоза у пациентов преобладали симптомы очагового энцефалита, свидетельствующие о поражении полушарий, мозжечка или ствола мозга (гемипарез, дезориентация, афазия, судороги и пр.). У 4 больных первыми симптомами заболевания были эпилептические припадки, которые послужили причиной обращения за медицинской помощью. В остром периоде в неврологическом статусе у 5 пациентов обнаруживались поражения черепных нервов (лицевой, подъязычный, глазодвигательный). Пирамидные парезы конечностей по гемитипу нарастали по мере прогрессирования заболевания. У 2 пациентов наблюдалась клиника менингита со слабовыраженными менингеальными симптомами: ригидностью затылочных мышц, симптомами Кернига, Брудзинского.

Диагноз токсоплазменного энцефалита основывался на совокупности клинических неврологических проявлений, данных МРТ (рис. 2), серологических исследований (обнаружение антител к *T.gondii*), положительного результата исследования спинномозговой жидкости методом ПЦР (в 12 случаях), а также проведения специфического эмпирического лечения. У одного пациента токсоплазмоз головного мозга был подтвержден при патологоанатомическом исследовании (рис. 3).

Использование КТ или МРТ головного мозга с контрастом выявляло множественные паренхимальные узловые или кольцевидные поражения

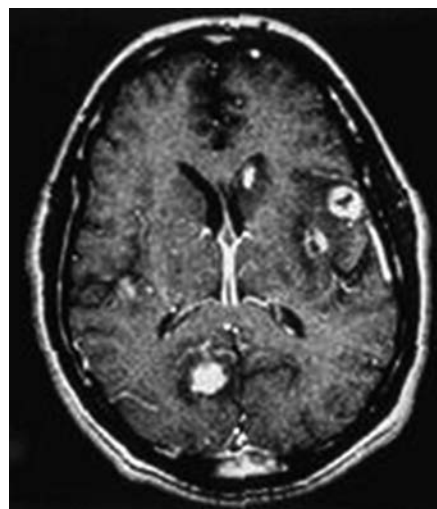


Рис. 2. Токсоплазмоз головного мозга (МРТ)



Рис. 3. Токсоплазмоз головного мозга у умершего больного

с перифокальным отеком, локализованным в церебральных гемисферах и базальных ганглиях, в лобных долях, подкорковых образованиях, реже в области моста, мозжечка. Позднее при динамическом наблюдении при МРТ с контрастированием выявлялись кисты с перифокальным отеком в веществе головного мозга.

Также на фоне доминирующей картины неврологических проявлений выявлялись другие признаки токсоплазмоза: гепатолиенальный синдром, полилимфаденопатии, артралгии и миалгии.

Иммунный статус пациентов с токсоплазменным поражением головного мозга составлял $84,4 \pm 16,9$ клеток/мкл. ВН в плазме крови была на уровне $538\,903 \pm 134\,790$ копий/мл, ВН в СМЖ находилась на уровне $353\,780 \pm 152\,007$ копий/мл. Плеоцитоз составлял $26,3 \pm 7,04$ в 1 мкл лейкоцитов.

У 10 пациентов было диагностировано грибковое поражение ЦНС (7 случаев — вызванное *Cryptococcus neoformans*; 3 случая — вызванное *Candida albicans*). Первыми психоневрологическими жалобами, на которые больные обращали

внимание, были утрата внимания, выраженная общая слабость, нарастающая по интенсивности головная боль на фоне повышения температуры до 38–39°С в течение нескольких недель. Наблюдались головокружение несистемного характера, нарушения зрения, тошнота и рвота. Явления интоксикации и прогрессирование ВИЧ-инфекции имело место у всех больных: лихорадка, диарейный синдром, снижение массы тела.

У пациентов были обнаружены положительные менингеальные знаки: ригидность затылочных мышц шеи и симптом Кернига. У двух больных были диагностированы застойные диски зрительных нервов.

Таким пациентам с диагностической целью проводилась спинномозговая пункция с последующей микроскопией и посевом СМЖ, а также определялся титр антигена *Cryptococcus neoformans* в СМЖ и плазме крови.

Иммунный статус у пациентов с криптококковым поражением головного мозга составлял $159,7 \pm 45,9$ клеток/мкл. ВН в плазме крови была на уровне $1\,437\,412 \pm 342\,329$ копий/мл. В СМЖ отмечалось повышение белка до 1,3 г/л, а также невыраженный плеоцитоз от нескольких десятков до 198 лейкоцитов в 1 мкл. ВН в СМЖ составляла $360\,132 \pm 157\,762$ копий/мл. При посеве СМЖ выявлялись положительные результаты роста *Cryptococcus neoformans*. В двух случаях был выявлен положительный Аг к криптококку (рис. 4).

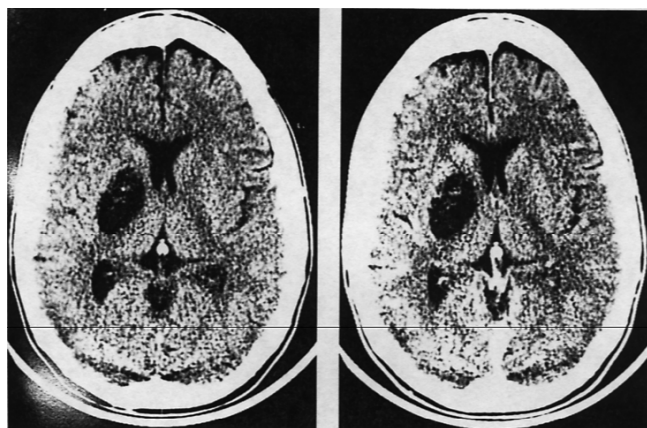


Рис. 4. Рост *Cryptococcus neoformans*

У пациентов с поражением головного мозга, вызванного *Candida albicans*, определялся иммунный статус на уровне $122 \pm 85,1$ клеток/мкл. ВН в крови была $585\,047 \pm 357\,324$ копий/мл, а ВН в СМЖ составляла $18\,159 \pm 14\,097$ копий/мл. При посеве СМЖ определялись положительные результаты роста *Candida albicans*.

На МРТ головного мозга выявлялись очаги, увеличение объема желудочков мозга и окклюзионная гидроцефалия.

ВЭБ-менингоэнцефалит диагностирован у 8 (12,6%) пациентов и характеризовался атипичным течением, невыраженной неврологической симптоматикой, незначительным цитозом.

Иммунный статус таких больных составлял в среднем $184,8 \pm 149,2$ клеток/мкл. ВН в плазме крови — в среднем $1\,838\,620 \pm 938\,128$ копий/мл. ВН в СМЖ была на уровне $112\,720 \pm 48\,733$ копий/мл.

Диагноз цитомегаловирусного поражения ЦНС в представленном исследовании был поставлен 6 пациентам (9,5%). Заболевание развивалось постепенно: с общего недомогания, слабости, с небольшой цефалгии продолжительностью от нескольких недель до 3 месяцев. Однако в большей степени больных беспокоило: снижение внимания, памяти, рассеянность, расстройство сна, сонливость. Активация ЦМВ-инфекции приводит к ускорению прогрессирования инфекционного процесса, вызванного ВИЧ, обладая иммуносупрессивным действием и стимулируя репродукцию вируса иммунодефицита человека. Клиническая картина также была представлена гипертермией, дезориентацией, нарушением сознания.

Проявлениями ЦМВ-инфекции также являлись фотофобия, клиника поражения черепных нервов. Наличие высокой концентрации ДНК ЦМВ в крови подтверждало диагноз манифестной ЦМВ-инфекции, при этом в плазме крови количество копий ДНК ЦМВ отмечалось более 10 000 копий/мл. В спинномозговой жидкости обнаружен незначительный цитоз и повышение белка.

Иммунный статус таких пациентов был крайне низким и составлял $82,3 \pm 59,2$ клеток/мкл. ВН в плазме крови — в среднем $953\,837 \pm 535\,183$ копий/мл. ВН в СМЖ находилась на уровне $43\,789 \pm 18\,638$ копий/мкл. На МРТ головного мозга выявлялись единичные очаги, а также гидроцефалия.

Кроме того, следует отметить такое серьезное и тяжелое поражение ЦНС, как туберкулезный менингит, который был диагностирован у двух больных (3,4%) (рис. 5).

Особенностями течения туберкулезного менингита являлось быстрое прогрессирование, характерная клиническая картина менингита с развитием ранней загруженности больного, выраженная интоксикация.

У 2 (3,4%) пациентов был диагностирован герпетический менингоэнцефалит (рис. 6). Клиническая

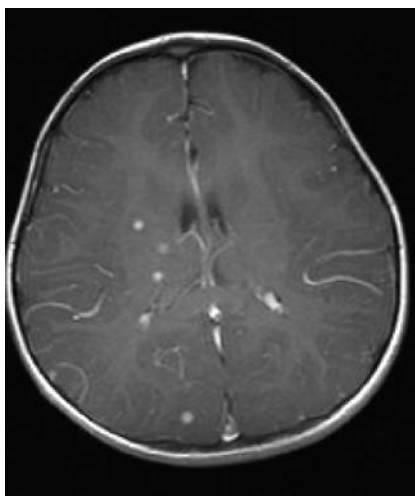


Рис. 5. МРТ головного мозга пациента с туберкулезным менингитом

картина характеризовалась острым началом, гипертермией до 39° С, утратой сознания и генерализованными судорожными приступами. На ранней стадии герпетического энцефалита формировались очаговые неврологические симптомы (двигательные и чувствительные нарушения, поражение корковых функций — афазия, апраксия, различные варианты агнозий).

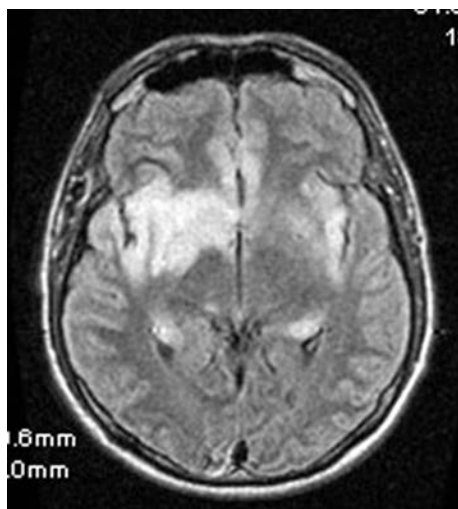


Рис. 6. Герпетический энцефалит у пациента с ВИЧ-инфекцией

У 3 (5,2%) пациентов поражение головного мозга проявлялось острым нарушением мозгового кровообращения.

Клетки эндотелия кровеносных сосудов имеют CD4-рецептор и являются прямыми клетками-мишенями для вируса иммунодефицита человека. У 10% пациентов с ВИЧ-инфекцией развиваются цереброваскулярные осложнения. Частота инсульта у больных с ВИЧ-инфекцией моложе 40 лет в 50 раз выше, чем у лиц того же возраста в популя-

ции. Это свидетельствует о необходимости проведения дифференциального диагноза и обязательно обследования на ВИЧ-инфекцию молодых пациентов с инсультами неизвестного генеза. В структуре ОНМК у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом описаны как геморрагические, так и ишемические варианты [1–2].

Интрацеребральные геморрагии чаще обусловлены нарушениями свертывания крови на фоне аутоиммунной тромбоцитопении. Возможны кровоизлияния в опухоли на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при выраженной иммуносупрессии. Реже встречаются гранулематозные ангииты (васкулиты) на фоне оппортунистических инфекций или первичной лимфомы головного мозга [1–3, 13].

Ишемические поражения обусловлены артериопатиями (чаще лептоменингеальных сосудов) или артериитами, ассоциированными с бактериальными менингитами [1].

В 2 случаях (3,4%) был диагностирован нейросифилис. Такие пациенты жаловались на головную боль, особенно в вечернее время. В анамнезе был нелеченный или недолеченный сифилис. Диагноз ставился на основании результатов тестирования крови и спинномозговой жидкости методом ИФА и МРТ.

И в 5 случаях (8,6%) причину менингита/менингоэнцефалита не удалось установить. Возможно, что у данных пациентов имело место поражение головного мозга вирусом иммунодефицита человека.

Ниже представлена таблица 2, в которой приведены данные поражений ЦНС и соответствующие им величины CD4-клеток, вирусной нагрузки в плазме и спинномозговой жидкости, показатели плеоцитоза, данные МРТ головного мозга.

По материалам собственных наблюдений была разработана таблица (табл. 3), включающая сведения основной неврологической симптоматики при поражениях головного мозга, а также другие клинические симптомы и методы верификации возбудителя.

Радиологические признаки поражения головного мозга приведены отдельно курсивом.

ВИЧ-энцефалопатия: *ненакапливающие, билатеральные гиперинтенсивные на T2-ВИ очаги в белом веществе с возможным вовлечением моста, мозжечка, базальных ядер. Объем поражения варьирует от монофокального поражения до мультифокальных изменений с тенденцией к слиянию. U-образные волокна интактны. Признаки диффузной атрофии (заместительное расширение субарахноидаль-*

Таблица 2
Характеристика показателей иммунного ответа, вирусной нагрузки в плазме и спинномозговой жидкости у пациентов с поражением ЦНС

Заболевание	Кол-во человек, %	CD4-лимфоциты в плазме крови, кл/мкл	ВН в плазме крови, копий/мл	ВН в СМЖ, копий/мл	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
ВИЧ-энцефалит	29 (46,0%)	92,4±15,4	1 139 808±381 294	477 810±121 491	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
Токсоплазмоз головного мозга	18 (28,6%)	84,4±16,9	538 903±134 790	353 780±152 007	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05
ВЭБ-менингоэнцефалит	8 (12,6%)	184,8±149,2	1 838 620±938 128	112 720±48 733	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05
ЦМВ-менингоэнцефалит	6 (9,5%)	82,3±59,2	953 837±535 183	43 789±18 638	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05
Криптококковый менингит	7 (11,1%)	159,7±45,9	1 437 412±342 329	360 132±157 762	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05
Кандидозный менингит	3 (4,8%)	122±85,1	585 047±357 324	18 159±14 097	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05
Туберкулезный менингит	2 (3,2%)	176	1 925 964	648 444	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05
Герпетический менингоэнцефалит	2 (3,2%)	109	4 643 802	96 493	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05
ОНМК	3 (4,8%)	188±121,7	534 321±385 077	14 659±13 167	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05
Нейросифилис	2 (3,2%)	193,5	266 948	63 135	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05
Менингит/менингоэнцефалит неуточненной этиологии	5 (7,9%)	99,4±69,7	903 827±607 265	260 471±175 059	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

p₁ — сравнение показателей уровня CD4-клеток между группами пациентов с поражением головного мозга; p₂ — сравнение показателей уровня ВН в плазме крови между группами пациентов с поражением головного мозга; p₃ — сравнение показателей уровня ВН в СМЖ между пациентами с поражением головного мозга, вызванного ВИЧ, и пациентами с другими поражениями головного мозга; p₄ — сравнение показателей ВН в СМЖ у пациентов без поражения головного мозга и между группами пациентов с поражением головного мозга.

Таблица 3

Клинические проявления поражений головного мозга у больных с ВИЧ-инфекцией, по материалам собственных наблюдений и литературных данных [1–3, 9, 11, 13]

Возбудители	Неврологические симптомы	Другие клинические симптомы	Методы верификации
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Часто: ригидность затылочных мышц, нарушения функции черепных нервов, признаки повышения внутричерепного давления Редко: судорожные припадки	Часто: лихорадка, повышенная тревожность, утрата внимания, выраженная общая слабость, нарастающая по интенсивности головная боль на фоне повышения температуры до 38–39° С, головокружение не-системного характера Редко: нарушение зрения, диарейный синдром	Определение криптококкового антигена в сыворотке крови, в СМЖ, обнаружение возбудителя в мазке, окрашенной тушью, КТ, МРТ, при офтальмологическом обследовании — атрофия дисков зрительных нервов
Вирус иммунодефицита человека	Часто: генерализованная деменция, параплегия, мутизм Редко: ригидность затылочных мышц	Часто: отсутствие лихорадки, нарушение когнитивной функции, двигательные расстройства, нарушение поведения Редко: лихорадка	Нейропсихологическое обследование, КТ, МРТ, ВН ВИЧ в СМЖ
Вирус Эпштейна–Барр	Часто: нарушение функции черепных нервов Редко: ригидность затылочных мышц, фотофобия, очаговые неврологические симптомы	Часто: головная боль Редко: лихорадка, сонливость, дезориентация	ПЦР на ВЭБ в СМЖ и плазме крови, биопсия мозга, КТ, МРТ
Цитомегаловирус	Часто: нарушение функции черепных нервов, фотофобия Редко: ригидность затылочных мышц, очаговые неврологические симптомы	Часто: снижение внимания, памяти, рассеянность, расстройство сна, сонливость, острый хориоретинит Редко: гипертермия дезориентация, нарушение сознания	ПЦР на ЦМВ в СМЖ и плазме крови, офтальмологическое обследование (ЦМВ-ретинит), КТ, МРТ
<i>Toxoplasma gondii</i>	Часто: очаговые неврологические симптомы, судорожные припадки Редко: поражения черепных нервов, признаки повышения внутричерепного давления	Часто: лихорадка, вялость, головная боль, нарушение сознания, дезориентация Редко: отсутствие лихорадки, острый хориоретинит	Определение антител IgG к токсоплазме, ПЦР на токсоплазму в СМЖ и плазме крови, эмпирическое лечение, МРТ, КТ
Микобактерия туберкулеза	Часто: менингеальные симптомы, очаговые неврологические нарушения Редко: постепенное прогрессирование	Часто: лихорадка, вялость, головная боль, ранняя загруженность Редко: отсутствие интоксикации	Выделение культуры возбудителя из СМЖ, ПЦР на туберкулез, КТ, МРТ, на рентгенограмме признаки активного туберкулеза в 50% случаев

ного пространства, желудочковой системы). Начальное прогрессирование изменений после начала АРВТ, позже регресс. Очаговые изменения могут отсутствовать. В таких случаях визуализируются только признаки атрофии.

Криптококковое поражение: на МРТ проявления складываются из признаков менингита (менингеальное усиление), псевдокист (без усиления и масс-эффекта, локализуются в базальных ядрах), внутримозговых поражений, обусловленных гранулемами (криптококкомы) и абсцессами. Криптококкомы характеризуются очагами выраженного гомогенного или кольцевидного накопления контрастного вещества с масс-эффектом и перифокальным отеком. При

этом отмечается гипоинтенсивный сигнал на DWI (гипер на ADC). Часто визуализируется комбинация криптококка с псевдокистами и дилатированными пространствами Вирхова–Робина. Картина абсцессов неспецифична.

Токсоплазмоз: на КТ характеризуется участками пониженной плотности. При МРТ отмечаются очаги изо/гипоинтенсивного сигнала на T2-ВИ и T1-ВИ с переменными изменениями на DWI и ADC. Типичная локализация: базальные ганглии, субкортикальные отделы белого вещества. Размеры и количество очагов варьируют. Типичны выраженный перифокальный отек, масс-эффект, накопление контрастного вещества с различными паттернами —

узлового, кольцевидного по типу «мишени». После начала антитоксоплазменной терапии отмечается появление кровоизлияний, очаги перестают копить контрастное вещество, позже формируются кисты с перифокальным глиозом той или иной степени выраженности.

Туберкулезный менингоэнцефалит: накопление контрастного вещества в оболочках головного мозга. Наиболее тяжелые изменения визуализируются в базальных отделах головного мозга и сопровождаются деформацией базальных цистерн (супраселлярной, межножковой, охватывающей, препонтийной и т. д.). Картина очаговых изменений вариабельна от локального до диффузного паттерна и характеризуется признаками накопления контрастного вещества. При этом отдельные очаги имеют различные размеры — от мелких 5–10 мм до сливных. Сопровождаются масс-эффектом. Туберкулезный абсцесс: неотличим от обычного пиогенного с периферическим кольцевидным усилением, гиперинтенсивным центром на T2-ВИ, выраженным перифокальным отеком и масс-эффектом, гомогенным гиперинтенсивным сигналом на DWI и низким на картах ADC. Дифференциальная диагностика базируется на визуализации менингита, преимущественно базального, и туберкулем. Нередко развиваются осложнения: отек мозга, эпи- или субдуральная эмпиема, артериальные инсульты, венозные инфаркты, вентрикулит, геморрагии, гидроцефалия с внутрижелудочковой гипертензией, миелит. Туберкулезу подозреваем, если визуализируется округлой формы патологическое образование с усилением на постконтрастных изображениях, с масс-эффектом и перифокальным отеком. Сигнал на T2-ВИ зависит от стадии, имеет вариабельный сигнал на DWI, возможна кальцификация. При формировании казеозного некроза центральные отделы туберкулемы перестают накапливать контрастное вещество. Туберкулез головного мозга подозреваем, если отмечается менингеальное усиление в базальных отделах мозга, инфаркты (наиболее часто в базальных регионах, лучше видны на DWI), обструктивную гидроцефалию, миллиарный паттерн усиления у маленьких детей.

ЦМВ: генерализованная атрофия, очаговые изменения в белом веществе различной степени выраженности, перивентрикулярное усиление, явления вентрикулита, усиление от обо-

лочек глазного яблока, свидетельствующее о ретините.

ВЭБ: явления менингоэнцефалита, изменения умеренно накапливают контрастное вещество, неспецифичны.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ): одно- или многоочаговое поражение белого вещества без масс-эффекта. Видны на всех типах взвешенностей. U-образные волокна изменены. Характерно быстрое прогрессирование изменений. Типично увеличение диффузии (гипо на DWI, гипер на ADC) и рестрикцией диффузии по краям очага. Не накапливают контрастное вещество. После начала АРВТ отмечается усиление на T1-ВИ. Обычно изменения визуализируются в супратенториальных отделах головного мозга. При атипичном течении (на фоне АРВТ) отмечается поражение моста мозга и дентальных ядер. Такой симптомокомплекс ассоциируется с синдромом иммунной реконституции.

Что касается пациентов без неврологической симптоматики (n=65), то средняя величина CD4-клеток была на уровне $79,1 \pm 9,1$ клеток/мкл. ВН в плазме крови составила $693\,595 \pm 161\,638$ копий/мл. Средняя ВН в СМЖ была меньше, чем в любой из подгрупп пациентов с поражением ЦНС, (за исключением пациентов с ОНМК) и составила $20\,327 \pm 6367$ копий/мл. Однако статистически значимые различия были только в подгруппах пациентов с ВИЧ-энцефалитом, токсоплазмозом головного мозга, криптококковым и туберкулезным менингитом ($p < 0,05$).

Проведенные нами исследования показали, что с наибольшей частотой были диагностированы такие поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов, как ВИЧ-энцефалит — в 29 случаях (46%); токсоплазмоз головного мозга — 18 случаев (28,6%); грибковое поражение головного мозга (7 случаев — криптококковое поражение, 3 случая — кандидозное) — всего 10 случаев (17,2%). Также следует отметить, что у 18 пациентов (28,6%) были обнаружены комбинированные поражения ЦНС.

Все поражения головного мозга наблюдались у пациентов с выраженной иммуносупрессией (средние показатели CD4-клеток были менее 200 клеток/мкл), а при поражениях ВИЧ, токсоплазмозом и цитомегаловирусом — менее 100 клеток/мкл.

Средние показатели ВН в плазме крови у пациентов с поражением ЦНС были высокие и составляли

более 500 000 копий/мл практически во всех подгруппах (за исключением пациентов с нейросифилисом). У пациентов с поражением ЦНС вирусом иммунодефицита человека, криптококком, вирусом Эпштейна–Барр, микобактерией туберкулеза, вирусом герпеса средние значения ВН в плазме крови составляли более 1 000 000 копий/мл.

Показатели вирусной нагрузки у пациентов, как правило, в плазме крови значительно выше показателей в спинномозговой жидкости.

Самые высокие средние показатели ВН в СМЖ определены у пациентов с ВИЧ-энцефалитом и составляли $477\,810 \pm 121\,491$ копий/мл. При сравнении данной подгруппы с показателями ВН в СМЖ в других подгруппах выявлены статистически значимые различия для поражения головного мозга у пациентов с ВЭБ-менингоэнцефалитом, ЦМВ-менингоэнцефалитом, кандидозным менингитом, герпетическим менингоэнцефалитом, нейросифилисом, а также у пациентов с ОНМК ($p < 0,05$).

При сравнении показателей CD4-клеток и ВН в плазме крови среди подгрупп у пациентов с поражением ЦНС статистически значимых различий между показателями не выявлено ($p > 0,05$).

У группы пациентов без поражения ЦНС ($n=65$) средняя ВН в СМЖ была меньше, чем в любой из подгрупп пациентов с поражением ЦНС, (за исключением пациентов с ОНМК) и составила $20\,327 \pm 6367$ копий/мл.

В общем, средний уровень ВН в СМЖ у пациентов с поражением ЦНС ($n=63$) был выше в 13,2 раза, чем у пациентов без поражения ЦНС ($n=65$), различия статистически значимы $p < 0,05$.

Заключение. На основании вышеизложенных данных можно выделить следующее: средняя продолжительность ВИЧ-инфекции от момента поста-

новки диагноза до развития симптомов поражения ЦНС составила 8,7 лет, что может быть обусловлено прогрессированием ВИЧ-инфекции или же поздним выявлением ВИЧ-инфекции у пациентов с заболеваниями ЦНС. В структуре поражений ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов были диагностированы такие заболевания: ВИЧ-энцефалит — в 29 случаях (46%); токсоплазмоз головного мозга — 18 случаев (28,6%); грибковое поражение головного мозга (7 случаев — криптококковое поражение, 3 случая — кандидозное) — всего 10 случаев (17,2%). В 5 случаях (8,6%) причину менингита/ менингоэнцефалита не удалось установить. Возможно, что у данных пациентов имело место поражение головного мозга вирусом иммунодефицита человека, так как уровень ВН в СМЖ был высок и составлял $260\,471 \pm 175\,059$ копий/мл. У 18 пациентов (28,6%) были обнаружены комбинированные поражения ЦНС (различные вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные комбинации). Из этого следует, что необходим комплексный подход к обследованию таких пациентов с учетом разработанного нами алгоритма. У пациентов с клиническими признаками поражения ЦНС средний уровень ВН ВИЧ в СМЖ был в 13,2 раза выше, чем у пациентов без поражения ЦНС ($p < 0,05$). Пациенты, у которых наблюдается выраженная иммуносупрессия, требуют проведения спинномозговой пункции с исследованием ВН на ВИЧ, а также других возбудителей из числа оппортунистических инфекций. Несвоевременное выявление ВИЧ-инфекции, позднее поступление пациентов в специализированный стационар приводит к наибольшим сложностям диагностики и лечения пациентов в связи с генерализацией процессов и тяжестью состояния.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вирус иммунодефицита человека — медицина / Под ред. Н.А.Белякова, А.Г. Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. 752 с. [The human immunodeficiency virus — medicine. Saint-Petersburg: Baltiyskiy meditsinskiy obrazovatel'nyy centr, 2010, 752 p. (In Russ.)].
2. Бартлетт Д., Галант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции—2012. М.: Р. Валент, 2012. 528 с. [Bartlett D., Gallant D., Pham P. Clinical aspects of HIV infection (2012). Moscow: R. Valent, 2012, 528 p. (In Russ.)].
3. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации / Под ред. В.В.Покровского. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 192 с. [HIV infection and AIDS/ Ed. V.V.Pokrovsky. 2 ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2010, 192 p. (In Russ.)].
4. Shapshak P., Kanguance P., Fujimura R.K. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции // AIDS (русское издание). 2011. № 1. С. 3–21. [Shapshak P., Kanguance P., Fujimura R.K. Neurological manifestations of HIV infection. AIDS (russkoe izdanie), 2011, No. 1, pp. 3–21 (In Russ.)].
5. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А. Многоликая нейрорадиология ВИЧ-инфекции // Лучевая диагностика и терапия. 2010. Т. 1, № 3. С. 3–11. [Trofimova T.N., Belyakov N.A. The many faces of Neuroradiology of HIV infection. Radiation Diagnostics and Therapy, 2010, Vol. 1, No. 3, pp. 3–11 (In Russ.)].

6. Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В. Диагностика и механизмы поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции // Медицинский академический журнал. 2012. Т. 12, № 2. С. 56–67. [Belyakov N.A., Trofimova T.N., Rassokhin V.V. Diagnosis and mechanisms of Central nervous system in HIV infection. *Medical Academic Journal*, 2012, Vol. 12, No. 2, pp. 56–67. (In Russ.)].
7. Леонова О.Н., Фоменкова Н.В., Смирнова Н.Л., Чикова Р.С., Шеломов А.С. Поражения нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией на опыте работы отделения паллиативной медицины // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011. Т. 3, № 2. С. 62–69. [Leonova O.N., Fomenkova N.V., Smirnova N.L., Chikova R.S., Shelomov A.S. Lesions of the nervous system in patients with HIV infection on the experience of the Department of palliative medicine. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2011, Vol. 3, No. 2, pp. 62–69 (In Russ.)].
8. Гайсина А.В., Магонов Е.П., Громова Е.А., Гурская О.Е., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Беляков Н.А. Патологические механизмы ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств // Лучевая диагностика и терапия. 2016. Т. 7, № 2. С. 6–21. [Gayjsina A.V., Magonov E.P., Gromova E.A., Gurskaya O.E., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., Belyakov N.A. Pathological mechanisms of HIV-associated neurocognitive frustration. *Radiation diagnostics and therapy*, 2016, Vol. 7, No. 2, pp. 6–21 (In Russ.)].
9. Letendre S.L., Ellis R.J., Ances B.M., McCutcha J.A. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top. HIV Med.*, 2010, Vol. 18, No. 2, pp. 45–55.
10. Рахманова А.Г., Захарова Н.Г. Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге и перспективы ее развития // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011. Т. 3, № 4. С. 44–50. [Rakhmanova A.G., Zakharova N.G. Antiretroviral therapy of HIV infection in Saint-Petersburg and its perspectives. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2011, Vol. 3, No. 4, pp. 44–50 (In Russ.)].
11. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Канестри В.Г., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Буравцова В.В., Нарсия Р.С., Хохлова О.Н., Покровская А.В., Ефремова О.С., Коннов В.В., Куимова У.А., Попова А.А. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. № 6, приложение. 14 с. [Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Ermak T.N., Kanestri V.G., Shakhgiljdyan V.I., Kozhirina N.V., Buravcova V.V., Narsiya R.S., Khokhlova O.N., Pokrovskaya A.V., Efremova O.S., Konnov V.V., Kuimova U.A., Popova A.A. National guidelines for dispensary observation and treatment of patients with HIV infection. *Clinical Protocol. Epidemiology and infectious diseases*, 2015, No. 6, Supplement, 14 p. (In Russ.)].
12. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, CDC. URL: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 5/6/2014.
13. Hoffman C., Rockstroh J.K. HIV 2015/2016. 2015. 755 p. URL: <http://www.hibook.com>.
14. Деметьева Н.Е., Сизова Н.В., Лисицина З.Н., Маклакова В.А., Крутицкая Л.И., Беляков Н.А. Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011. № 4. С. 34–43. [Dementjeva N.E., Sizova N.V., Lisicina Z.N., Maklakova V.A., Krutickaya L.I., Belyakov N.A. Analysis of HIV subtypes and dru-resistant variants circulating in Saint-Petersburg. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2011, No. 4, pp. 34–43 (In Russ.)].
15. Беляков Н.А., Розенталь В.В., Деметьева Н.Е., Виноградова Т.Н., Сизова Н.В. Моделирование и общие закономерности циркуляции субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012. № 2. С. 7–18. [Belyakov N.A. Rozentalj V.V., Dementjeva N.E., Vinogradova T.N., Sizova N.V. Mathematical modelling and general trends of circulation of HIV subtypes and recombinant forms. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2012, No. 4, pp. 7–18 (In Russ.)].
16. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. 2009. 60 с. [Stepanova E.V. Herpes diseases and HIV infection, *Saint-Petersburg: Baltic Medical Education Center*, 2009, 60 p. (In Russ.)].

Статья поступила 31.08.2016 г.

Контактная информация: Шеломов Алексей Сергеевич, e-mail: shelomov_rambov@mail.ru

Коллектив авторов:

Шеломов Алексей Сергеевич — ассистент кафедры социально-значимых инфекций ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова»; врач отделения паллиативной медицины СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 191012, Санкт-Петербург, ул. Бумажная, 12, e-mail: shelomov_rambov@mail.ru;

Степанова Елена Владимировна — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; профессор кафедры социально-значимых инфекций ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова», 190020, Санкт-Петербург, ул. Бумажная, 12, +7 812 786-32-15;

Леонова Ольга Николаевна — к.м.н., доцент кафедры социально-значимых инфекций ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова»; зав. отделением СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 190103, Санкт-Петербург, ул. Бумажная, 12, +7 812 786-35-22, e-mail: hiv-hospis@mail.ru;

Смирнова Нина Львовна — врач отделения паллиативной медицины СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 190103, Санкт-Петербург, ул. Бумажная, 12, e-mail: sm_nina@bk.ru;

Трофимова Татьяна Николаевна — д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова»; в.н.с. отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», и.о. г.н.с. ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева» РАН, главный врач сети клиник «АВА-Петер и Скандинавия», Санкт-Петербург, e-mail: trofimova-tn@avaclinic.ru.