

На правах рукописи

Шеломов Алексей Сергеевич

**КЛИНИЧЕСКАЯ, ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ, ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ВИЧ - ИНФЕКЦИИ**

14.01.09 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург, 2019

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Степанова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Яковлев Алексей Авенирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Архипов Георгий Сергеевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им.С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится дата 18.06.2019 г. час 13-15 на заседании диссертационного Совета Д208.090.02 при Первом Санкт-Петербургском Государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова (197022, Санкт – Петербург, ул. Рентгена, 12, корп. 44, зал заседаний Ученого Совета, ауд. 12, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Первого Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова по адресу: 197022, Санкт – Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8 и на сайте <http://www.1spbgmu.ru>.

Автореферат разослан « » 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Александров Альберт Леонидович

Актуальность темы. В настоящее время число граждан, живущих с ВИЧ – инфекцией в Российской Федерации перешагнуло уровень в 1 миллион человек (Покровский В.В., 2017). При этом необходимо учесть, что число выявленных людей с ВИЧ в несколько раз меньше истинного числа инфицированных. По частоте поражения органов и систем при ВИЧ-инфекции нервная система стоит на втором месте после иммунной. Центральная нервная система имеет CD4-рецепторы, что делает ее уязвимой к ВИЧ-инфекции. Поражение нервной системы выявляется у 90% больных ВИЧ-инфекцией на стадии синдрома приобретенного иммунодефицита, клинические проявления когнитивных нарушений могут отмечаться у 50–70% больных, причем на всех стадиях ВИЧ-инфекции, в 10% случаев эти расстройства являются первыми клиническими симптомами заболевания (Беляков Н.А., 2010). Частота встречаемости деменции, по данным разных авторов, составляет от 2 до 10% (Brew V.J. et al., 2004; Hoffmann C. et al., 2009; Joseph J. et al., 2009). В связи с этим у большинства больных развиваются выраженные нарушения функции нервной системы, которые могут приводить к потере профессиональных навыков и ранней инвалидизации (Лобзин Ю.В., 2003; Степанова Е.В., 2011).

Одним из основных этиологических факторов поражения головного мозга является цитопатогенное действие ВИЧ. Центральная нервная система может служить резервуаром для вируса, вследствие этого РНК ВИЧ плазмы и спинномозговой жидкости не всегда коррелирует (Дементьева Н.Е., 2014). Несмотря на преобладание в Санкт-Петербурге с середины 2000-х годов полового пути передачи ВИЧ-инфекции, отмечается сохранение доминирующего значения субтипа А вируса иммунодефицита человека (Яковлев А.А., 2013). В литературе недостаточно сведений по особенностям поражений центральной нервной системы у больных с ВИЧ – инфекцией, вызванных оппортунистическими заболеваниями различной этиологии и их влияние на развитие и прогрессирование ВИЧ – инфекции.

В мировой научной литературе встречаются результаты исследований, направленных на изучение особенностей репликации ВИЧ в клетках центральной нервной системы и патогенеза ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств (Letendre S. et al., 2008; Patel K. et al., 2009; Simioni S. et al., 2010; Heaton R.K. et al., 2011), однако полученные разными научными группами результаты значительно различаются. В мире нет единого алгоритма обследования ВИЧ – инфицированных пациентов с поражением центральной нервной системы.

Почти через 30 лет после появления антиретровирусной терапии (АРВТ) в Российской Федерации сохраняется рост числа больных на поздних стадиях болезни с развитием оппортунистических заболеваний ЦНС (Шахгильдян В.И., 2017; Архипов Г.С., 2018), особенно цитомегаловирусного и токсоплазменного поражения (Ермак Т.Н., 2017). Оппортунистические инфекции ЦНС остаются одной из основных причин заболеваемости и смертности у ВИЧ-инфицированных пациентов (Garvey L. et al., 2011). Увеличение возраста пациентов с ВИЧ - инфекцией, низкий уровень CD4 – клеток (менее 250 кл/мкл), высокий уровень РНК ВИЧ в плазме (более 5 lg10 коп/мл) увеличивают вероят-

ность, как ВИЧ – деменции, так и комбинированных оппортунистических инфекций вследствие проницаемости через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (Garvey L. et al., 2010; Lanoy E. et al., 2011; Caniglia E. C. et al, 2014). Таким образом, поражение ЦНС при ВИЧ – инфекции является серьезной проблемой и в настоящее время, что говорит о необходимости своевременной диагностики и лечения данной категории пациентов.

Цель исследования: изучение взаимосвязей между состоянием иммунной системы, интенсивностью репликации ВИЧ и особенностями проявлений и течения поражений центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией для ранней диагностики и повышения эффективности лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру и особенности поражений со стороны центральной нервной системы у больных на разных стадиях ВИЧ – инфекции.
2. Исследовать характер и особенности поражения центральной нервной системы при выраженной иммуносупрессии и присоединении оппортунистических и вторичных инфекций.
3. Провести сравнительное определение количественного состава РНК ВИЧ и CD4 - клеток в крови и в спинномозговой жидкости у больных с поражением центральной нервной системы.

Научная новизна:

1. На основе многолетнего анализа проведена оценка распространенности поражений центральной нервной системы. Установлена значимость и выявлен значительный прирост поражений головного мозга, вызванных вирусом иммунодефицита человека и оппортунистическими заболеваниями. Оценено влияние данных поражений на прогрессирование ВИЧ - инфекции и летальный исход.
2. Установлена роль коморбидных состояний в развитии поражений центральной нервной системы у больных с ВИЧ – инфекцией и оппортунистическими заболеваниями.
3. Определены факторы, способствующие раннему развитию и прогрессированию поражений центральной нервной системы у ВИЧ – инфицированных больных: поздняя стадия ВИЧ – инфекции, прогрессирующая выраженная иммуносупрессия, отсутствие приема или прерывание антиретровирусной терапии, наличие других оппортунистических инфекций, сопутствующей патологии, комбинированные поражения центральной нервной системы.
4. Установлена значимость ВИЧ – ассоциированного поражения головного мозга, приводящего к развитию выраженных и тяжелых нейрокогнитивных расстройств у 86,3% больных.
5. Установлены клинические закономерности поражений головного мозга у больных с ВИЧ–инфекцией в зависимости от количества CD4 – клеток и РНК ВИЧ. Установлена корреляционная зависимость между количеством РНК ВИЧ в двух биологических жидкостях инфицированного организма (плазма крови и спинномозговая жидкость). Оценена генотипическая принадлежность вируса иммунодефицита человека у больных в группах с поражением и без поражения центральной нервной системы.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты расширяют представления о факторах риска, а также о характере поражения центральной нервной системы у больных с ВИЧ – инфекцией в течение

последних лет. Разработанный алгоритм обследования, позволяет индивидуализировать диагностические и лечебные мероприятия. Исследование спинномозговой жидкости на ВИЧ позволяет подобрать антиретровирусную терапию с учетом проницаемости через ГЭБ, таким образом, положительно влияя на лечебный процесс, а также предупредив возникновение будущих поражений со стороны центральной нервной системы.

Положения, выносимые на защиту:

1. За последние годы увеличивается количество больных с поражениями центральной нервной системы, особенно связанных с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга, которые приводят к развитию тяжелых нейрокognитивных расстройств и неблагоприятным исходам.

2. На фоне прогрессирования иммуносупрессии, отсутствия или прерывания антиретровирусной терапии, увеличения среднего возраста пациентов увеличивается роль коморбидных состояний и оппортунистических заболеваний в развитии и прогрессировании поражений центральной нервной системы.

3. У ВИЧ – инфицированных пациентов с тяжелыми поражениями центральной нервной системы наблюдается выраженная иммуносупрессия, оцененная по количеству CD4 – лимфоцитов в крови, более значимые показатели количества РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости по сравнению с больными без клинических проявлений расстройств высшей нервной деятельности, включая когнитивные дисфункции.

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры социально-значимых инфекций ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова; внедрены в практику работы врачей СПб ГБУЗ Центр СПИД, клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, ГКУЗ Ленинградского областного Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, ГБУЗ «Ямало-Ненецкий окружной Центр по профилактике и борьбе со СПИД.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом наблюдений с использованием современных методов исследования, применением статистических методов, адекватных поставленным задачам.

Материалы диссертации представлены

По теме исследования опубликовано 10 работ, все в журналах, рецензируемых ВАК. Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии – приверженность больных к лечению и фармакорезистентность ВИЧ» (III Виноградовские чтения) в 2011 г., на IV Международном симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и в патологии» в 2013 г., на международной конференции «Нейронауки и ВИЧ-инфекция» (V Виноградовские чтения) в 2013 г., на международной конференции «ВИЧ и коинфекции» (VI Виноградовские чтения) в 2014 г., на V Международном симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» в 2015 г., на международной конференции «ВИЧ-инфекция. Вопросы диагностики, лечения, профилактики, прогноза» (VII Виноградовские чтения) в 2015 г., на II Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием в 2017 г., на симпозиуме «ВИЧ-инфекция и ЦНС» в рам-

ках VI Международного симпозиума «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии».

Личный вклад автора в проведенное исследование включал в себя разработку дизайна исследования, участие в лечебно-диагностическом процессе, анализе стационарных медицинских карт ($n = 5589$), проведения проспективного исследования у 2 – х групп больных из 110 и 70 человек, сборе данных, статистическую обработку и обобщение результатов, внедрение результатов в практику, формулирование основных положений и оформление диссертации.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 132 литературных источников; из них 36 отечественных и 96 иностранных авторов. Материалы диссертации изложены на 135 страницах машинописного текста, содержат 24 таблицы, иллюстрированы 1 клиническим примером, 13 рисунками и 1 схемой.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Санкт – Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования им. академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

С целью определения значимости, характера и частоты поражений ЦНС из 5589 пациентов, находившихся под нашим наблюдением на лечении и обследовании, был проведен анализ развития ВИЧ – инфекции на поздних стадиях и отобрана группа из 415 больных с поражением центральной нервной системы (ЦНС).

Средний возраст больных составил $36,3 \pm 7,2$ года, пациенты были преимущественно мужского пола (75,7%) со средней продолжительностью заболевания $8,3 \pm 2,4$ года (таблица 1). Время инфицирования устанавливалось ретроспективно на основании результатов эпидемиологического расследования, анамнеза заболевания и даты получения положительного результата ИФА и/или иммунного блоттинга. Все пациенты были на поздней стадии ВИЧ – инфекции (стадия 4В).

Таблица 1 - Общая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением головного мозга ($n=415$)

Характеристики	Значения
Средний возраст (годы)	$36,3 \pm 7,2$

Продолжение таблицы 1

Средняя продолжительность заболевания (годы)		8,3 ± 2,4
Пол	мужчины	314 (75,7%)
	женщины	101 (24,3%)
Путь передачи	инъекционный	328 (79%)
	половой	87 (21%)
Стадия ВИЧ - инфекции	4А	0
	4Б	0
	4В	415 (100%)

С целью углубленного изучения поражения ЦНС было проведено исследование у 180 человек, которые были разделены на 2 группы: основная группа пациентов (n=110) имела клинические признаки поражения ЦНС, а контрольная группа исследуемых (n=70) не имела таких клинических признаков. Все участники (n=180) давали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в углубленное исследование: больные с ВИЧ – инфекцией, отсутствие приема АРВТ, независимо от половой принадлежности, возраст от 20 до 45 лет, все стадии заболевания, уровень CD4 – клеток менее 350 кл/мкл, отсутствие в анамнезе в течение последних 6 месяцев эпизодов употребления алкоголя и психоактивных веществ (ПАВ).

Критерии исключения из углубленного исследования были следующие: заболевания ЦНС в анамнезе, беременность.

Клиническую диагностику симптомов поражения ЦНС выполнял врач-невролог. При диагностике нейрокогнитивных расстройств учитывались результаты психологического тестирования пациентов психологами Центра СПИД.

Средний возраст больных для основной группы составил $39,5 \pm 7,2$ лет, а в контрольной группе несколько меньше - $33,4 \pm 6,2$ лет. В обеих группах преобладали мужчины – 72,7% в основной группе и 65,7% в контрольной группе. Средняя продолжительность заболевания была несколько выше у пациентов основной группы ($8,2 \pm 2,5$ лет) по сравнению с контрольной группой – $6,3 \pm 1,2$ лет. Преобладал инъекционный путь передачи в обеих группах: 63,6% для основной группы, 72,9% для контрольной группы. Все пациенты основной группы находились в стадии ВИЧ - инфекции 4В-5, в отличие от пациентов контрольной группы, где только 25,7% больных было в стадии СПИДа.

Методы исследования. Обследование больных проводилось в соответствии с Российскими стандартами: приказ МЗ и СР РФ от 09.07.07 г. № 475 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (при оказании специализированной

помощи); приказ МЗ и СР РФ № 758н от 09.11.12 г. № 758н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ – инфекции).

У всех пациентов было проанализировано клиническое течение болезни. Для оценки клинического статуса больных использовался комплекс диагностических методов: клинические осмотры инфекциониста, невролога, психолога, офтальмолога, фтизиатра, психиатра – нарколога, ЛОР, хирурга, кардиолога, терапевта, дерматолога и другие (таблица 2).

Таблица 2 - Клинические, лабораторные и инструментальные исследования, выполненные у больных ВИЧ – инфекцией с поражением ЦНС (n=415)

Название исследования	Количество исследований
Осмотр специалистов (невролог, психолог, офтальмолог, фтизиатр, психиатр – нарколог, ЛОР, хирург, кардиолог, терапевт, дерматолог)	3320
Клинический анализ крови	1445
Биохимический анализ крови	1530
Общий анализ мочи	1226
Молекулярно-биологические исследования, проведенные в плазме крови (качественный и количественный методы ПЦР): ВИЧ, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, токсоплазма, микобактерия туберкулеза	2905
Молекулярно-биологические исследования, проведенные в спинномозговой жидкости (СМЖ) (качественный и количественный методы ПЦР): ВИЧ, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, токсоплазма, криптококк, микобактерия туберкулеза	2935
Культуральные исследования в биологических жидкостях (кровь, СМЖ, моча, мокрота, БАЛЖ, плевральная жидкость, кал и др.)	3306
Бактериоскопические исследования в биологических жидкостях (кровь, СМЖ, моча, мокрота, БАЛЖ, плевральная жидкость, кал и др.)	3856
Серологические исследования	356
Цитологическое исследование СМЖ	460
Вирусологическое исследование плазмы крови (определение генотипа ВИЧ)	101

Окончание таблицы 2

Вирусологическое исследование СМЖ (определение генотипа ВИЧ)	101
Инструментальные методы: УЗИ брюшной полости, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, люмбальная пункция, измерение давления СМЖ, МРТ головного мозга, КТ головного мозга	2418

Лабораторное обследование включало в себя подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции методами ИФА и иммунного блота, а также дополнительные методы для постановки развернутого клинического диагноза: клинический анализ крови, биохимические, иммунологические, серологические, молекулярно-биологические исследования крови.

Для генотипирования ВИЧ использовались образцы крови, которые отбирались в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Плазму крови отделяли центрифугированием при 1500 g в течение 20 минут. Образцы плазмы до проведения исследования замораживали при температуре -70°C . Для определения профиля резистентности ВИЧ применялась система генотипирования «ViroSeq HIV-1 Genotyping System v.2.0» (Celera Corporation, USA). Детекция нуклеотидной последовательности выполнялась на анализаторе молекул ДНК ABI Prism 3100 Avant с дальнейшей интерпретацией результатов в программе «ViroSeq v.2.8».

Проводилось исследование спинномозговой жидкости с целью определения количества РНК ВИЧ-1, и сравнение этих результатов с показателями в плазме крови.

Определение количества РНК ВИЧ (вирусная нагрузка (ВН) ВИЧ) в плазме крови и СМЖ выполнялось на автоматизированном комплексе Abbott m2000 RealTime System. Чувствительность метода для плазмы крови составила 40 копий РНК/мл, линейный диапазон измерения от 40 копий РНК/мл до 10 млн. копий РНК/мл.

Оценку количества CD4-лимфоцитов в крови выполняли методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитометре Becton Dickinson FACS Calibur с использованием реагента TriTEST CD3/CD4/CD45.

Проводилось цитологическое, вирусологическое, бактериологическое, молекулярно-биологическое, биохимическое, микроскопическое, культуральное (выделение бактерий и грибов) исследование спинномозговой жидкости, которое включало бакпосевы, посевы на среды для выявления грибов, выделение антигена криптококка в СМЖ, а также определение ПЦР цитомегаловируса, токсоплазмы, вирусов простого герпеса, Эпштейн – Барра, криптококка в СМЖ. С помощью манометрической трубки проводилось измерение давления СМЖ.

Диагностика туберкулеза проводилась по медицинским стандартам. Также использовалась магнитно-резонансная и компьютерная томография с контрастированием с целью уточнения поражения центральной нервной системы.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программной системы «STATISTICA for Windows» (версия 12.5) (StatSoft, Inc., США). При оценке значимости различий средних величин использовался t – критерий Стьюдента. Различия признавали значимыми при критическом уровне вероятности принятия «нулевой гипотезы» $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика поражений ЦНС у ВИЧ – инфицированных больных и анализ факторов, влияющих на развитие данных поражений. В течение 8-ми лет с 2009 по 2016 гг. в инфекционном отделении было пролечено 5589 человек с ВИЧ – инфекцией. Среди пациентов, поступивших в стационар для обследования и лечения, преобладали лица мужского пола 65,2 % (3644 человек). Наблюдался рост в течение всего периода исследования доли лиц старше 30 лет. Прирост удельного веса пациентов с 31 до 40 лет в общей структуре составил 72,1% ($t=10,1$; $p<0,01$); с 41 до 50 лет –16,9% ($t=3,4$; $p<0,1$); старше 50 лет – 10,7% ($t=3,4$; $p<0,1$).

Динамика распределения пациентов по уровню CD4 – клеток была следующей (таблица 3): отмечался рост доли пациентов с выраженной иммуносупрессией (CD4 менее 50 кл/мкл) 16,2% в 2009г и 28,7% в 2016 г ($t=6,3$; $p<0,01$), а также количеством CD4 от 51 до 100 кл/мкл – 12,6% в 2009г и 24,1% в 2016 г. ($t=6,3$; $p<0,1$). В то же время количество CD4 от 201 до 350 и более 350 кл/мкл прогрессивно снижалось с течением времени: с 24,5% в 2009 г. до 11,4% в 2016г ($t=7,7$; $p<0,05$) и с 28,6% в 2009 г. до 11,3% в 2016 г. соответственно ($t=9,6$; $p<0,01$).

Таблица 3 - Распределение пациентов с ВИЧ – инфекцией по уровню CD4 - клеток.

Годы Кол-во CD4 (кл/мкл)	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
	Абс/°							
< 50	158/ 16,2	133/ 18,4	103/ 17,9	130/ 19,7	148/ 24,9	156/ 27,5	198/ 29,1	231/ 28,7
51 – 100	123/ 12,6	87/ 11,9	56/ 9,7	83/ 12,6	92/ 15,5	137/ 24,1	177/ 25,9	194/ 24,1
101 – 200	177/ 18,1	163/ 22,4	93/ 16,3	107/ 16,3	91/ 15,4	99/ 17,4	107/ 15,7	198/ 24,5
201 – 350	240/ 24,5	167/ 22,9	168/ 29,2	178/ 27,1	128/ 21,5	88/ 15,5	107/ 15,7	92/ 11,4
> 350	280/ 28,6	178/ 24,4	155/ 26,9	160/ 24,3	135/ 22,7	88/ 15,5	93/ 13,6	91/ 11,3
Всего больных	978	728	575	658	594	568	682	806

Увеличивается число больных, нуждающихся в госпитализации, в стадиях прогрессирования ВИЧ – инфекции. Более трети всех пациентов (35,5%) были лица в стадии СПИДа (стадия 4В-5). Удельный вес данной категории пациентов вырос более чем в два раза (с 23,1% в 2009 г. до 47,8% - в 2016 г., т.е. прирост составил 106,9%, $p<0,01$). В то же время выявлено снижение удельного веса пациентов с 3 стадией: с 10,3% в 2009 г. до 0,2% в 2015 г. (убыль – 98,1%, $p<0,01$).

Происходило увеличение количества тяжелых больных, вследствие этого, возрастание величины среднего койко-дня. До 2011 года средний койко-день был равен 18, а с 2011 по 2016 гг. уже 27,5.

Высокий процент лиц, имел коморбидные состояния, сопутствующую патологию: доля лиц с вирусными гепатитами в общей популяции составляла 75,6%, в том числе в стадии цирроза – 8,9%. Наблюдался значительный прирост пациентов, имеющих поражения основных систем органов: процент пациентов, имеющих поражение сердечно-сосудистой системы, вырос почти в 10 раз (с 2,6% в 2009 г. до 26,6% в 2016 г.; $t=14,6$; $p<0,01$). Удельный вес пациентов, имеющих поражения пищеварительной системы, увеличился почти в 5 раз (с 11,8% в 2009 г. до 53,2% в 2016 г., $t=20,2$; $p<0,05$). Резко вырос (в 11 раз) удельный вес пациентов с поражениями мочевыделительной системы (с 2,9% в 2009 г. до 31,9% в 2016 г.; $t=17,1$; $p<0,01$). Почти в 5 раз увеличился процент лиц с поражениями дыхательной системы (с 1,3% в 2009 г. до 6,5% в 2016г.; $t=5,3$; $p<0,01$). Прирост доли пациентов с поражением костно-мышечной системы составил с 0,4% в 2009 г. до 14,4% в 2016 г.; $t=11,4$; $p<0,01$). Все это неблагоприятно сказывалось на течении ВИЧ – инфекции, оппортунистических заболеваний, в том числе ЦНС.

Прирост по оппортунистическим заболеваниям в течение исследуемого периода составил 274,8% ($t=9,3$; $p<0,05$).

В целом, за последние годы значительно изменился контингент госпитализируемых больных с ВИЧ – инфекцией.

Установлены следующие факторы, влияющие на прогрессирование ВИЧ – инфекции: отсутствие антиретровирусной терапии (АРВТ), коморбидные состояния, возраст, иммуносупрессия, стадия прогрессирования ВИЧ – инфекции.

Поражения ЦНС у ВИЧ – инфицированных больных. Из 5589 больных поражение центральной нервной системы было диагностировано у 415 человек, что, в свою очередь, составило 7,4% от всех госпитализированных больных и 20,9% от пациентов в стадии 4В-5. Следует отметить, что из пациентов, у которых было диагностировано поражение ЦНС, умерло 42 человека (10,1%). За последние годы увеличилось количество поражений головного мозга у ВИЧ – инфицированных больных с 1,4% до 12,4%.

Средняя продолжительность заболевания ВИЧ – инфекцией до развития неврологической симптоматики составила $8,3 \pm 2,4$ лет.

Превалировал инъекционный путь передачи ВИЧ – инфекции (79%), 150 пациентов (47,8%) были активными наркопотребителями (употребляли ПАВ в течение последних 6 месяцев). Употребление ПАВ, в свою очередь, может приводить к нарушению ГЭБ и повышению рисков поражения головного мозга.

Больше половины пациентов (55,9%) не принимали ранее АРВТ; 17,3% больных ранее принимали АРВТ, но прервали в силу различных причин (употребление ПАВ, нежелательные лекарственные явления и т.д.). Каждому пятому пациенту (20% больных) пришлось проводить смену АРВТ в связи с развитием нежелательных лекарственных явлений. Не назначалась АРВТ 18 пациентам.

Поражение ЦНС отягощалось наличием других оппортунистических заболеваний (орофарингеальный кандидоз – 98,8%; различные микозы, в том числе инвазивные – 62,7%; дефицит массы тела – 49,4%; различные бактериальные инфекции – 23,1%; пневмоцистная пневмония – 0,9%) и сопутствующей патоло-

гией (патологией сердечно - сосудистой системы у 13% пациентов; желудочно-кишечного тракта – 29,9%; мочевыделительной системы – 10,8%; костно-мышечной системы – 8%; органов дыхания – 3,5%).

Более трети пациентов (38,8%) имели диагноз ВИЧ – ассоциированного поражения головного мозга. Обращает на себя внимание значимый рост количества лиц с данной патологией с течением времени. В 2009 г. таких пациентов было 0,5% в общей структуре неврологической патологии, а в 2016 г. уже 8,2%. У больных развивался хронический энцефалит с прогрессирующей или стабильной энцефалопатией, обусловленной поражением ЦНС вирусом иммунодефицита человека с выраженной ответной воспалительной реакцией. Выраженные нейрокогнитивные нарушения (ВКР) были обнаружены у 53 больных (32,9%), а тяжелые нейрокогнитивные расстройства (ТКР) у 86 человек (53,4%) вплоть до грубых нарушений памяти и интеллекта, выраженной деградации психомоторных функций, мутизма.

Наблюдался прирост следующих поражений головного мозга у ВИЧ – инфицированных больных (таблица 4): кандидозный менингит, криптококковый менингит, церебральный токсоплазмоз, цитомегаловирусный менингоэнцефалит, вирус Эпштейна – Барр менингоэнцефалит. Поражение головного мозга вирусом иммунодефицита человека среди пациентов с поражением ЦНС составило 38,8%.

Микст – поражения ЦНС наблюдались у 21,6% пациентов. У пациентов с моно и микст поражениями при сравнении показателей иммунограммы выявлены значимые различия ($p < 0,02$). При сравнении показателей ВН РНК ВИЧ статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,4$). Однако у пациентов с микст – поражением ЦНС средние показатели уровня ВН РНК ВИЧ были выше, чем у пациентов с моно-поражениями головного мозга.

Следует отметить, что практически во всех группах с оппортунистическими поражениями ЦНС была обнаружена выраженная иммуносупрессия (CD4 – лимфоциты менее 100 кл/мкл), а в группе с вирусными поражениями головного мозга (ВЭБ – менингоэнцефалит; мультфокальная лейкоэнцефалопатия; ЦМВ – менингоэнцефалит; менингоэнцефалит, вызванный ВПГ) количество CD4-лимфоцитов было до 50 и менее кл/мкл).

Таблица 4 - Поражения головного мозга у ВИЧ – инфицированных пациентов, госпитализированных в СПб Центр СПИД с 2009 по 2016 гг. (n=415)

Годы Заболевание	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Ито го
	Абс./ %	Абс /%							
Туберкулезный менингоэнцефалит	2/ 14,2	1/ 5,0	3/ 6,0	1/ 2,9	1/ 1,7	0/ 0	0/ 0	0/ 0	8/ 1,9

Продолжение таблицы 4

ВИЧ – ассоциированное поражение головного мозга (энцефалит, энцефалопатия, деменция)	2/ 14,2	4/ 20,0	5/ 10,0	29/ 85,3	28/ 46,7	24/ 36,9	35/ 48,6	34/ 34,0	161/ 38,8
Мультифокальная лейкоэнцефалопатия	1/ 7,1	2/ 10,0	3/ 6,0	2/ 5,9	3/ 5,0	5/ 7,7	1/ 1,4	1/ 1,0	18/ 4,3
ЦМВ – м/энцефалит	6/ 42,9	5/ 25,0	8/ 16,0	3/ 8,8	8/ 13,3	10/ 15,4	11/ 15,3	21/ 21,0	72/ 17,3
Менингоэнцефалит, вызванный вирусом простого герпеса	2/ 14,2	2/ 10,0	1/ 2,0	1/ 2,9	1/ 1,7	2/ 3,1	0/ 0	0/ 0	9/ 2,2
ВЭБ – м/энцефалит	0/ 0	0/ 0	1/ 2,0	1/ 2,9	3/ 5,0	9/ 13,8	10/ 13,9	18/ 18,0	42/ 10,3
Кандидозный менингит	2/ 14,2	3/ 15,0	4/ 8,0	6/ 17,6	8/ 13,3	7/ 10,8	13/ 18,1	3/ 3,0	46/ 11,1
Криптококковый менингит	2/ 14,2	3/ 15,0	16/ 32,0	0/ 0	8/ 13,3	7/ 10,8	8/ 11,1	12/ 12,0	56/ 13,4
Церебральный токсоплазмоз	2/ 14,2	5/ 25,0	15/ 30,0	2/ 5,9	15/ 25,0	10/ 15,4	15/ 20,8	13/ 13,0	77/ 18,6
Лимфома головного мозга	1/ 7,1	2/ 10,0	1/ 2,0	0/ 0	3/ 5,0	3/ 4,6	2/ 2,8	4/ 4,0	16/ 8,7
Всего заболеваний	20	27	57	45	78	77	95	106	505
Всего больных с поражением головного мозга	14	20	50	34	60	65	72	100	415

Самые высокие показатели уровня РНК ВИЧ в плазме крови отмечались у больных с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга $6,08 \pm 5,76$ lg10 коп/мл, они достоверно отличались ($p < 0,05$) от показателей при ЦМВ – м/энцефалите; м/энцефалите, вызванном ВПГ; мультифокальной лейкоэнцефалопатии; кандидозном менингите; церебральном токсоплазмозе; лимфоме головного мозга.

Характеристика и особенности поражений ЦНС (результаты углубленного исследования) у больных с ВИЧ – инфекцией. Средняя продолжительность развития ВИЧ-инфекции от момента постановки диагноза до развития симптомов поражения ЦНС составила $8,7 \pm 2,3$ лет, что может быть обусловлено как прогрессированием ВИЧ-инфекции, так и поздним выявлением ВИЧ-инфекции у пациентов с заболеваниями ЦНС.

В структуре поражений ЦНС у ВИЧ – инфицированных пациентов были диагностированы следующие заболевания: токсоплазмоз головного мозга – 28

случаев (25,4%); ВИЧ – ассоциированное поражение головного мозга – 40 (36,3%); грибковое поражение головного мозга (13 случаев – криптококковое поражение; 5 случая – кандидозное) – всего 18 случаев (16,3%); вирус Эпштейна-Барр – менингоэнцефалит – 14 (12,7%); цитомегаловирусный менингоэнцефалит – 18 (16,4%); туберкулезный менингит – 5 (4,5%); герпетический менингоэнцефалит – 5 (4,5%).

У 18 пациентов (16,4%) были обнаружены комбинированные поражения ЦНС (различные вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные комбинации).

Все поражения головного мозга наблюдали у пациентов с выраженной иммуносупрессией: средние показатели CD4 – клеток были менее 100 кл/мкл. У больных с поражением ЦНС отмечали высокие средние показатели количества РНК ВИЧ в плазме крови, более 5,69 lg10коп/мл, практически во всех подгруппах. У пациентов с поражением ЦНС вирусом иммунодефицита человека, криптококком, вирусом Эпштейна – Барр, цитомегаловирусом, микобактерией туберкулеза, вирусом герпеса средние значения ВН в плазме крови составляли более 6 lg10коп/мл (таблица 5).

Таблица 5 - Характеристика показателей CD4-лимфоцитов, уровня РНК ВИЧ в плазме и спинномозговой жидкости у пациентов с поражением ЦНС

Заболевание	Количество человек Абс (%)	CD 4 – лимфоциты в плазме кл/мкл	Количество РНК ВИЧ в плазме lg10 коп/мл	Количество РНК ВИЧ в СМЖ lg10 коп/мл
ВИЧ – ассоциированное поражение головного мозга	40 (36,3%)	82 ± 15	6,09 ± 5,44*	5,67 ± 5,08**
Токсоплазмоз головного мозга	28 (25,4%)	81 ± 16	5,53 ± 5,12	5,4 ± 5,05**
ЦМВ - менингоэнцефалит	18 (16,4%)	52 ± 27	5,94 ± 5,61*	4,62 ± 4,27 **
ВЭБ-менингоэнцефалит	14 (12,7%)	59 ± 15	6,01 ± 5,86*	5,01 ± 4,45**

Продолжение таблицы 5

Криптококковый менингит	13 (11,8%)	54 ± 14	6,02 ± 5,45*	5,55 ± 5,19
Туберкулезный менингит	5 (4,5%)	36 ± 19	6,18 ± 5,48*	5,6 ± 5,19
Герпетический энцефалит	5 (4,5%)	63 ± 18	6,25 ± 5,55*	5,05 ± 4,88**
Кандидозный менингит	5 (4,5%)	53 ± 10	6,28 ± 6,22	4,08 ± 3,9 **

* $p > 0,05$ - сравнение показателей уровня РНК ВИЧ в плазме между пациентами с поражением головного мозга, вызванного ВИЧ и пациентами с другими поражениями головного мозга

** $p < 0,05$ - сравнение показателей уровня РНК ВИЧ в СМЖ между пациентами с поражением головного мозга, вызванного ВИЧ и пациентами с другими поражениями головного мозга

Показатели уровня РНК ВИЧ у пациентов в плазме крови были значительно выше показателей в СМЖ. Уровень РНК ВИЧ в СМЖ при ВИЧ – ассоциированном поражении головного мозга был значительно выше, чем у больных с оппортунистическими инфекциями (таблица 6). При сравнительном исследовании уровня РНК ВИЧ у пациентов с различными оппортунистическими поражениями ЦНС установлены более высокие показатели среди больных с криптококковым и туберкулезным менингитом, что может свидетельствовать о более тяжелом поражении ГЭБ и головного мозга при данных инфекциях.

Таблица 6 - Сравнительный анализ уровня РНК ВИЧ в СМЖ у пациентов с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга и другими оппортунистическими поражениями ЦНС

Заболевание	Количество чело- век Абс (%)	РНК ВИЧ в СМЖ lg10 коп/мл
-------------	------------------------------------	---------------------------------

Продолжение таблицы 6

ВИЧ – ассоциированное поражение головного мозга	40 (36,4%)	5,67 ± 5,08
Другие оппортунистические заболевания головного мозга	70 (63,6%)	5,25 ± 4,9

У пациентов с клиническими признаками поражения ЦНС средний уровень РНК ВИЧ в СМЖ был в 10,9 раз выше (таблица 7), чем у пациентов без поражения ЦНС ($p < 0,05$).

Таблица 7 - Характеристика показателей иммунограммы, РНК ВИЧ в плазме и спинномозговой жидкости у пациентов с поражением ($n=110$) и без поражения ЦНС ($n=70$)

Заболевание	Количество человек	CD4 – лимфоциты в плазме кл/мкл	Количество РНК ВИЧ в плазме Ig10 коп/мл	Количество РНК ВИЧ в СМЖ Ig10 коп/мл
Пациенты с поражением ЦНС	110	60 ± 17*	6,02 ± 5,48**	5,34 ± 4,92***
Пациенты без поражения ЦНС	70	79 ± 9*	5,84 ± 5,2**	4,3 ± 3,8***

* $p1 > 0,05$ - сравнение показателей уровня CD4 -клеток в плазме между пациентами с поражением и без поражения ЦНС.

** $p2 < 0,05$ - сравнение показателей уровня РНК ВИЧ в плазме между пациентами с поражением и без поражения ЦНС.

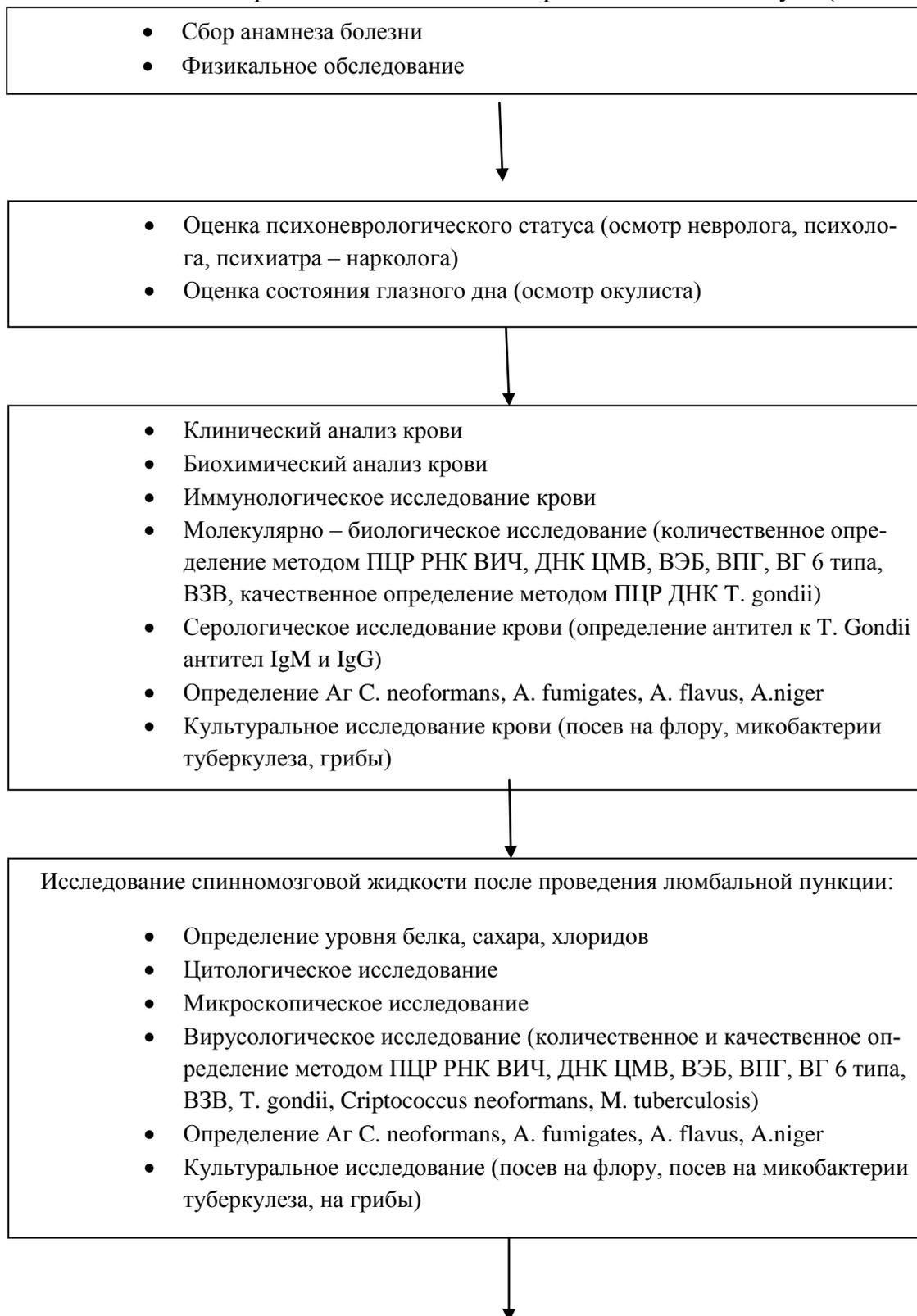
*** $p2 < 0,05$ - сравнение показателей уровня РНК ВИЧ в СМЖ между пациентами с поражением и без поражения ЦНС.

Основным субтипом ВИЧ, выявленным у пациентов, являлся субтип А (основная группа – 94,5%; контрольная группа – 81,2%)

Профили лекарственной устойчивости ВИЧ, полученные при анализе образцов СМЖ, у ряда пациентов отличались от результатов, полученных при исследовании крови. Поскольку проницаемость тканевых барьеров (гематоэнцефалического и гематоликворного) для препаратов АРВТ разная, различны и фармакообусловленные мутации ВИЧ. Возникают ситуации, когда изолят в СМЖ может быть как менее, так и более чувствительным к противовирусным препаратам. Это вызывает необходимость проведения данного исследования не только в

крови, но и в СМЖ у больных с поражением головного мозга перед назначением АРВТ.

С учетом опыта 8-летней работы и проведенного анализа оппортунистических заболеваний, которые были диагностированы у пациентов в стационаре Центра СПИД (глава 3.1.), в частности, с поражением ЦНС, нами был разработан и внедрен алгоритм обследования, который мы рекомендуем применять у больных с ВИЧ – инфекцией для оценки неврологического статуса (схема 1).



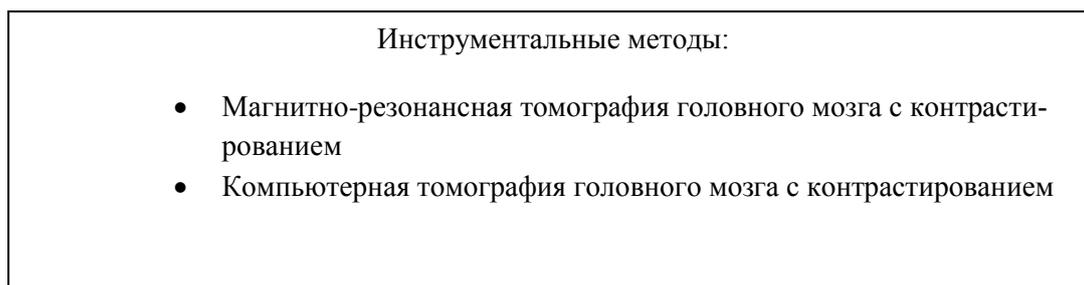


Рисунок 1 - Алгоритм обследования у больных с ВИЧ – инфекцией для диагностики поражений центральной нервной системы

Для оценки роли поражений ЦНС на прогрессирование ВИЧ – инфекции и летальный исход была изучена структура причин летальных исходов. Самой частой причиной смерти у ВИЧ – инфицированных пациентов являлось поражение ЦНС различной этиологии – 40,3%.

У 10,9% умерших была обнаружена онкологическая патология, которая включала раки различных локализаций, ходжкинские и неходжкинские лимфомы. Большую долю причин смерти составила декомпенсация цирротической стадии хронических вирусных гепатитов. В общей структуре данная причина смерти встречалась у 19,5% умерших лиц. Значимое место в структуре смертей занимает патология дыхательной системы (24,6%): различные пневмонии - 14,9%. Генерализованный туберкулез, как причина смерти был обнаружен у 7,6% умерших пациентов.

Характерно, что практически у трети умерших больных (31,1%) были выявлены несколько конкурирующих заболеваний, которые послужили причиной смерти. И в последнее время замечена тенденция к росту доли таких пациентов (с 23,6% в 2009 г. до 46,8% в 2016 г.), что свидетельствует, в целом, об увеличении доли тяжелых больных. Таких пациентов сложно лечить, особенно одно заболевание наслаивается на декомпенсацию другого. Поражения, вызванные вирусом иммунодефицита человека, характеризовались особенностями. При исследовании головного мозга отмечались признаки атрофии коры больших полушарий, неравномерное полнокровие подкорковых узлов и полушарий « мозаичного характера » с чередованием мелких участков полнокровия и малокровия, а также признаки неоднородности ткани на разрезе в виде чередования мелких участков выбухания и западения, отличающихся различной плотностью. Наиболее выраженные морфологические изменения локализовались в белом веществе, в том числе, и перивентрикулярно, и в оболочках головного мозга. Отмечалось увеличение степени выраженности неспецифических изменений (отек мозговых оболочек, коры, эпендимы желудочков, губчатая трансформация). Встречались характерные васкулиты, определяющиеся в оболочках и сосудистых сплетениях желудочков. При тяжелых поражениях увеличивалось число сосудов, в стенке которых, наблюдался выраженный отек, пролиферация эндотелия, выраженная трансформация клеток.

Самое большое количество летальных исходов у пациентов с поражением ЦНС было связано с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга – 36 пациентов (22,8%), для которого характерен рост в последние 5 лет исследования (с 2009 по 2011 гг.- 3,7%; с 2012 по 2016 гг. – 12,7%). У 16 пациентов (4,1%) посмертно были установлены микст – поражения головного мозга.

На втором месте по частоте смертности в структуре поражения головного мозга стоит церебральный токсоплазмоз и цитомегаловирусная инфекция с поражением головного мозга (16,5%) по 26 человек. Доля пациентов умерших от криптококкового менингита оказалась равной 12,0% (19 человек). Смертность от кандидозного менингита (0,3%) и менингоэнцефалита, вызванного вирусом простого герпеса (1,9%) оказалась невелика в общей структуре смертности от заболеваний ЦНС. Количество смертей от злокачественных новообразований головного мозга составило 10 случаев (6,3%).

Практически у трети умерших больных (29,1%) было выявлено несколько конкурирующих заболеваний, которые послужили причиной смерти. Среди них у 26 человек (6,6%) были обнаружены поражения ЦНС. Это означает, что тяжелым пациентам с ВИЧ – инфекцией необходимо тщательное и углубленное обследование и своевременное лечение.

Отмечены статистически достоверные различия ($p < 0,03$) в показателях иммунограммы между умершими пациентами с поражением головного мозга и без него (таблица 8), а также в показателях вирусной нагрузки ПЦР РНК ВИЧ в плазме крови ($p < 0,01$).

Таблица 8 - Средние показатели вирусной нагрузки ПЦР РНК ВИЧ и иммунограммы в плазме крови у умерших больных

Уровень РНК ВИЧ в плазме Ig_{10} коп/мл		Иммунограмма (кол-во CD4-лимфоцитов кл/мкл)	
Пациенты с поражением головного мозга n=158	Пациенты без поражения головного мозга n=234	Пациенты с поражением головного мозга (M±m) n=158	Пациенты без поражения головного мозга (M±m) n=234
6,0 ± 5,25	5,6 ± 4,81	57,8±12,1	133,4±17,8

ВЫВОДЫ

1. В течение 8 – летнего периода (с 2009 по 2016 гг.) возросло количество поражений центральной нервной системы у больных ВИЧ – инфекцией с 1,4% до 12,4%, что в общей структуре оппортунистических заболеваний составляет 20,9%. Максимальный прирост был отмечен при ВИЧ – ассоциированном поражении головного мозга ($p < 0,01$), с развитием среднетяжелых и тяжелых нейрокognитивных расстройств у 86 % больных.
2. Установлен прирост следующих оппортунистических инфекций, протекающих в тяжелых формах: кандидозный менингит; криптококковый менингит; церебральный токсоплазмоз; цитомегаловирусный менингоэнцефалит; менингоэнцефалит, вызванный вирусом Эпштейна - Барр. У 21,6% пациентов выявлены комбинированные поражения ЦНС на фоне более низкого количества CD4-лимфоцитов ($p < 0,02$). При ВИЧ–ассоциированном поражении головного мозга установлены более высокие показатели количества РНК ВИЧ в плазме крови в сравнении с другими оппортунистическими поражениями центральной нервной системы ($p < 0,05$).
3. Поражения центральной нервной системы развивались на фоне выраженной иммуносупрессии (количество CD4 – лимфоцитов менее 100 кл/мкл) и отягощались наличием других оппортунистических заболеваний (инвазивные кандидозы, бактериальные инфекции, пневмоцистная пневмония и др.) и сопутствующей патологией (сердечно - сосудистой системы у 13% пациентов; желудочно-кишечного тракта – 29,9%; мочевыделительной системы – 10,8%; костно-мышечной системы – 8%; органов дыхания – 3,5%).
4. В структуре причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией поражения центральной нервной системы занимали 1-ое место и составили 40,3%. Наибольшее количество смертей было связано с ВИЧ – ассоциированным поражением головного мозга (22,8%) и ростом за последние 5 лет с 3,7% до 12,7% ($p < 0,01$); у 4% посмертно были установлены микст – поражения головного мозга.
5. У пациентов с клиническими признаками поражения центральной нервной системы среднее количество РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости было в 10,9 раз выше, чем у пациентов без поражения ЦНС ($p < 0,05$). При ВИЧ–ассоциированном поражении головного мозга установлены более высокие показатели количества РНК ВИЧ в плазме крови и в спинномозговой жидкости в сравнении с другими оппортунистическими поражениями центральной нервной системы ($p < 0,05$). Профили лекарственной устойчивости ВИЧ, полученные при анализе образцов спинномозговой жидкости, у ряда пациентов отличались от результатов, полученных при исследовании крови.
6. При тяжелых формах ВИЧ-инфекции, отмечены статистически достоверные различия в показателях иммунограммы ($t=3,5$; $p < 0,03$) и в показателях количества РНК ВИЧ в плазме крови ($t=3,2$; $p < 0,01$) у умерших больных с поражением и без поражения центральной нервной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики поражений ЦНС у больных в поздних стадиях ВИЧ – инфекции рекомендуется комплексное обследование в условиях стационара.
2. Для раннего выявления поражения ЦНС на фоне ВИЧ – инфекции рекомендуется алгоритм обследования, включающий комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований, представленных в данной работе.
3. С целью диагностики поражений головного мозга у ВИЧ – инфицированных пациентов рекомендуется использовать дифференциально-диагностические критерии, представленные в таблице 19, главе 4.1.
4. Рекомендуется ранняя диагностика нейрокогнитивных расстройств на поздних стадиях ВИЧ – инфекции. При наличии клинических проявлений поражения ЦНС необходимо проведение люмбальной пункции с исследованием СМЖ на количество ПЦР РНК ВИЧ с целью назначения схемы, включающих препараты, обладающие наибольшим проникновением через ГЭБ.
5. Рекомендуется проведение исследований лекарственной устойчивости ВИЧ в СМЖ у больных с поражением головного мозга при назначении АРВТ, особенно при наличии вирусологической неэффективности лечения.
6. В связи с большим количеством комбинированных поражений ЦНС рекомендуется неоднократные обследования биологических материалов с использованием бактериологических, серологических, иммунологических, инструментальных и других методов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Леонова, О. Н. Поражения нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией на опыте работы отделения паллиативной медицины / О. Н. Леонова, Е. В. Степанова, Н. В. Фоменкова, Н. Л. Смирнова, Р. С. Чикова, А. С. Шеломов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.— 2011. — Т. 3, №2.— С. 62–69.
2. Дементьева, Н. Е. Определение ВИЧ и его генотипов в спинномозговой жидкости / Н. Е. Дементьева, Н. В. Фоменкова, О. Н. Леонова, А. С. Шеломов, Н. А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т.3, №4. — С.96.
3. Дементьева, Н. Е. Особенности репликации и компартментализации ВИЧ в ЦНС / Н. Е. Дементьева, А. С. Шеломов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т.4, №4. – С. 132 – 133.
4. Чикова Р. С. Случай подострой моторно-сенсорной полирадикулопатии у пациентки с синдромом приобретенного иммунодефицита / Р. С. Чикова, В. Г. Помников, Т. Р. Стучевская, Е. В. Степанова, Г. И. Шварцман, Н. В. Фоменкова, А. С. Шеломов // Вестник Санкт – Петербургского Университета. – 2012. – Серия 11, Выпуск 2. – С. 148 – 155.
5. Беляков, Н. А. Механизм поражения головного мозга при ВИЧ – инфекции / Н. А. Беляков, С. В. Медведев, Т. Н. Трофимова, В. В. Рассохин, Н. Е. Дементьева, А.С. Шеломов // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2012. - №9. – С. 4 – 12.
6. Степанова, Е. В. Клиническое значение парного определения ВИЧ – 1 у больных в крови и цереброспинальной жидкости / Е. В. Степанова, О. Н. Леонова, А. С. Шеломов, Н. В. Фоменкова, Н. Е. Дементьева, Н. А. Беляков // Журнал инфектологии. – 2013. – Т.5, №1. – С. 55 – 62.
7. Шеломов, А. С. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ – инфекцией / А. С. Шеломов, Е. В. Степанова, О. Н. Леонова, Н. Л. Смирнова // Журнал инфектологии. – 2016. Т. 8 №3. - С. 107 – 115.
8. Шеломов, А.С. Клиническая и радиологическая характеристики поражения центральной нервной системы у больных с ВИЧ – инфекцией / А. С. Шеломов, Е. В. Степанова, О. Н. Леонова, Н. Л. Смирнова, Т. Н. Трофимова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.— 2017. — Т. 9, №1.— С. 43–54.
9. Степанова, Е. В. Основные причины поражения головного мозга при ВИЧ – инфекции / Е. В. Степанова, О. Н. Леонова, А. С. Шеломов, Н. Л. Смирнова // Журнал инфектологии. – 2017. - Т. 9, №4. - С. 94.
10. Степанова, Е. В. Анализ основных причин поражения головного мозга при ВИЧ – инфекции / Е. В. Степанова, А. С. Шеломов, О. Н. Леонова // Журнал инфектологии. – 2018. - Т. 10, №1с1. - С. 31