

## Клинико-нейрофизиологические особенности психических расстройств у больных ВИЧ-инфекцией

Незнанов Н.Г.<sup>1</sup>, Халезова Н.Б.<sup>1,2</sup>, Хобейш М.А.<sup>1</sup>, Захарова Н.Г.<sup>2</sup>, Киссин М.Я.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,

<sup>2</sup> СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

**Резюме.** Целью исследования явилось изучение клинической значимости изменений биоэлектрической активности с целью определения их как биологических маркеров психических нарушений у больных ВИЧ инфекцией. Проводилось кросс-секционное исследование с целью диагностики психических расстройств и поиска нейрофизиологических маркеров у 62 больных с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербургском Центре по профилактике и борьбе с ВИЧ и инфекционными заболеваниями. **Результаты:** 50% больных ВИЧ-инфекцией, не страдающих синдромами зависимости или злоупотребления ПАВ, имели психические нарушения, характеризующиеся преимущественно расстройствами приспособительных реакций и легкими когнитивными нарушениями. Нормальные показатели биоэлектрической активности определялись у 16,1 % из 62 обследованных больных. У большинства пациентов (59,7%) определялась биоэлектрическая активность с преобладанием возбуждения в медиобазальных отделах и снижением активности коры головного мозга. У 41,9% больных были повышены процессы возбуждения ЦНС в виде усиления реакции на фотостимуляцию. Выявлены нейрофизиологические различия у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами и органическими изменениями ЦНС. Для невротических психических расстройств по сравнению с органическими нарушениями скорее были характерны норма ЭЭГ и дезорганизованный тип с преобладанием альфа- и бета-активности, в то время, как при психических расстройствах органической природы чаще отмечался десинхронный тип ЭЭГ. Развитие психоорганического синдрома у больных ВИЧ сопровождалось глубокой перестройкой биоэлектрической активности в передних отделах головного мозга.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, нейрофизиологические маркеры психических расстройств, невротические и связанные со стрессом расстройства, органические расстройства.

### Clinical and neurophysiological features of mental disorders in patients with HIV infection

Neznanov N.G.<sup>1</sup>, Khalezova N.B.<sup>1,2</sup>, Hobeyshe M.A.<sup>1</sup>, Zakharova N.G.<sup>2</sup>, Kissin M.Ya.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov

<sup>2</sup> Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases

**Summary.** The aim of the study was to study the clinical significance of changes in bioelectric activity for the purpose of identifying them as biological markers of mental disorders in patients with HIV infection. A cross-sectional study was conducted to diagnose mental disorders and search for neurophysiological markers in 62 patients with HIV infection at the St. Petersburg Center for the Prevention and Control of HIV and Infectious Diseases. **Results:** 50% of patients with HIV infection without abuse disorders have mental disorders characterized mainly by adaptive reactions and mild cognitive impairment. Normal indicators of bioelectrical activity were determined in 16.1% of 62 patients. In the majority of patients (59.7%), bioelectrical activity was determined with a predominance of excitation in the medio-different areas and a decrease in activity of the cerebral cortex. In 41.9% of patients, the processes of CNS excitation were increased in the form of an intensification of the reaction to photostimulation. Neurophysiological differences were revealed in patients with neurotic and stress-related disorders and organic changes in the CNS. For neurotic disorders in comparison with organic disorders, the EEG was normal or the disorganized type with predominance of alpha and beta activity were more likely, while in the case of organic disorders the desynchronous type of EEG was more often noted. The development of psycho-organic syndrome in HIV patients is confirmed by deep restructuring of bioelectrical activity in the anterior parts of the brain.

**Key words:** HIV infection, neurophysiological markers of mental disorders, neurotic and stress-related disorders, organic disorders.

В настоящее время число ВИЧ-инфицированных россиян превысило один миллион человек, и распространенность ВИЧ-инфекции в популяции продолжает расти [2, 5]. В последние годы отмечается рост заболеваемости среди социально активных, профессионально успешных людей [22].

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции наиболее частыми являются расстройства адаптации, когнитивные нарушения, а также астенические расстройства. Часто наблюдаются повышенная утомляемость, рассеянность, забывчивость, ухудшение настроения, расстройства сна [12]. По данным литературы, у 2/3 больных ВИЧ-инфекцией отмеча-

ются психические и неврологические расстройства, а распространенность ВИЧ-ассоциированного нейрокогнитивного расстройства (ВАНР) достигает 84% [1]. Так как когнитивные расстройства могут проявляться в разной степени выраженности, становится важным проследить начальные этапы их формирования с целью предотвращения развития грубых органических нарушений.

Одним из объективных методов исследования функционального состояния головного мозга человека в норме и при патологии является электроэнцефалография [7, 8]. По данным M.Esslen и соавт. [17], различные эмоциональные нарушения сопровождаются определенными пространственно-временными паттернами изменений электрических потенциалов мозга. По данным Американской нейропсихиатрической ассоциации [15], чувствительность и специфичность данных количественного анализа ЭЭГ для выявления депрессий, составляют 72–93% и 75–88% соответственно. Более того, Американская академия неврологии рекомендовала математический анализ ЭЭГ в качестве дополнительного инструмента дифференциации депрессивных больных от здоровых, а также пациентов, страдающих шизофренией, алкоголизмом и деменцией, классификации униполярных и биполярных расстройств [15].

Известно, что центральные нейротрансмиттерные нарушения могут быть вызваны прогрессированием ВИЧ-инфекции. Изменения в нейротрансмиттерной системе могут влиять как на эмоциональное состояние и уровень нейрокогнитивных функций, так и на биоэлектрическую активность [11].

В последние годы увеличился интерес к исследованию нейрофизиологических характеристик у ВИЧ-инфицированных людей, связанный с различными проявлениями ВАНР [6-8,16,18,21,23]. По данным литературы, ранние признаки формирования ВАНР можно выявить по электрофизиологическим изменениям еще до клинических изменений в когнитивном и неврологическом статусе [7]. Обнаружено, что у пациентов в начальных стадиях проявления инфекции (в среднем 1,9±0,1 лет) на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) определялись диффузные изменения преимущественно в виде нарушения зонального распределения и повышения синхронизации альфа-ритма. Локальные изменения биоэлектрической активности на ЭЭГ регистрировались у 92% больных, с преимущественным вовлечением височных областей коры больших полушарий. Диффузные изменения биоэлектрической активности на ЭЭГ на фоне дисфункции срединных стволовых структур наблюдались у 85% больных. Типичная эпилептиформная активность на ЭЭГ не выявлялась, однако редуцированная эпилептиформная активность (редуцированные формы острых волн и комплексов острая волна-медленная волна (ОВМВ) отмечались у 54% больных [8].

На функциональное состояние головного мозга (ГМ), безусловно, влияют психические переживания. Возрастание интереса в послед-

ние годы к исследованиям специфических особенностей различных психических нарушений у ВИЧ-инфицированных больных связано со значительными изменениями качества жизни больных, особенно на ранних стадиях развития ВИЧ-инфекции.

Еще в работах Baldeweg, Gruzelier (1995) на тему нейрофизиологических изменений, связанных с развитием психических нарушений у ВИЧ-инфицированных лиц, проводился анализ данных ЭЭГ, неврологического исследования, оценки тревоги и депрессии. У ряда пациентов с высоким уровнем тревоги амплитуды альфа- и бета-ритма увеличивались. По результатам других исследований, было выявлено, что значительно большие значения амплитуды альфа-ритма обнаруживались на ЭЭГ у ВИЧ-положительных лиц на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, страдающих психическими расстройствами, по сравнению с группой контроля и ВИЧ-инфицированными людьми в бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции. По мнению авторов, это может указывать на влияние настроения на фоновую активность на ЭЭГ [13,14].

В исследованиях Kremer, Lutz (2016) обсуждалась роль межполушарной асимметрии альфа-ритма с преобладанием альфа-волновой активности в левом полушарии, преимущественно в лобных долях, повышения медленной активности в области ростральной части передней цингулярной извилины в развитии депрессии у ВИЧ-инфицированных лиц [20].

Таким образом, изменения ЭЭГ при развитии психических расстройств у ВИЧ-инфицированных больных могут явиться объективным фактором показаний начала высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), также как и обоснованием назначения нейропротекторов и подбора психотропной терапии.

**Целью исследования** явилось обоснование нейрофизиологического метода, как биологического и функционального маркера психических нарушений у больных ВИЧ-инфекцией, не получавших специфическую противовирусную терапию.

#### Задачи исследования

1. Изучить комплексную характеристику состояния у больных ВИЧ-инфекцией позиций биопсихосоциального подхода.
2. Изучить нейрофизиологические особенности головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией.
3. Оценить связь психического состояния и нейрофизиологических паттернов у больных ВИЧ-инфекцией.

#### Материал и методы

Обследованы 62 больных ВИЧ-инфекцией, находившихся на диспансерном наблюдении в Санкт-Петербургском Государственном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекцион-

ными заболеваниями (Центр СПИД), не получавших ВААРТ.

Критерии включения в исследование: наличие диагноза ВИЧ-инфекция, отсутствие приема ВААРТ к моменту обследования.

Критерии исключения: наличие синдромов зависимости или злоупотребления психоактивных веществ (ПАВ) в анамнезе, посттравматических изменений ЦНС (не допускалось более 3 ЧМТ, сотрясения ГМ в анамнезе), наличие сопутствующих инфекционных поражений ЦНС в анамнезе, атеросклеротических поражений головного мозга, сопутствующих психических расстройств психотического уровня, выраженных явлений психоорганического синдрома, достигающих уровня деменции.

Все пациенты подписывали информированное согласие перед началом исследования.

### Методы исследования

Клинико-анамнестический (в том числе по данным первичной медицинской документации); клинический психиатрический с применением психометрических шкал: шкала оценки депрессии — MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (1978)), шкала оценки тревоги — HAMA (Hamilton Anxiety Rating Scale (1959)), шкала глобального функционирования — GAF (Global Assessment of Functioning Scale (1987)), шкала краткого исследования когнитивных функций у ВИЧ-инфицированных больных — IHDS (The International HIV Dementia Scale (2005)). Экспериментально-психологический метод проводился с помощью опросника тревожности Спилбергера-Ханина (1976). Полученные данные сопоставлялись с показателями иммунного статуса больных и вирусной нагрузкой, которые были выполнены в лаборатории Центра СПИД.

Функциональное состояние ЦНС оценивалось нейрофизиологическим методом. Запись ЭЭГ осуществлялась на 16-канальном электроэнцефалографе-анализаторе ЭЭГА-21/26-«Энцефалан-131-03» в состоянии покоя с закрытыми глазами и при воздействии функциональных нагрузок: проба на открывание-закрывание глаз, ритмической фотостимуляции (РФС), подававшейся дискретно 5-10-15-20-27 Гц и 2-минутной гипервентиляции. Электроды располагались по стандартной схеме 10x20 (Джаспер, 1947). Для анализа ЭЭГ использовалась схема отведений «CAR» (Common Average Reference — референтный электрод с усредненным потенциалом). В фоновых ЭЭГ визуально определяли индекс и амплитуду 4 основных составляющих ЭЭГ (альфа, бета, тета и дельта), а также наличие пароксизмальных и эпилептиформных признаков. При воздействии РФС оценивался характер перестроек ЭЭГ и степень их выраженности, по которой было проведено ранжирование. При воздействии гипервентиляции оценивались усиление фоновых патологических изменений, наличие эпилептиформных признаков или отсутствие изменений. С

целью комплексного представления и визуализации особенностей ритмов с помощью методов математического анализа ЭЭГ (программа «Энцефалан»), оценивались относительная мощность и абсолютная амплитуда ритмов по всем отведениям.

Статистическая обработка результатов производилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatsoftInc., США). Для оценки нормальности распределения проводился тест Шапиро-Уилкса. Для оценки отличий количественных признаков между группами (при их распределении, близком к нормальному) использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для показателей, имеющих заметно асимметричное распределение, применялась их симметризация с помощью преобразования, логарифмирования. В связи с этим для сравнения средних значений использовался непараметрический критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок. Зависимость параметрических показателей оценивалась с помощью корреляционного анализа Пирсона, непараметрических — корреляционного анализа Спирмена. Различия принимались статистически значимыми при уровне значимости менее  $p < 0,05$ .

**Дизайн исследования:** кросс-секционное.

Первоначально проводилось обследование всей выборки. В дальнейшем выборка была разделена на 3 группы согласно имеющемуся психиатрическому диагнозу (МКБ-10): группа условно здоровых (без явных психических нарушений), группа людей, находящихся в состоянии стресса (в основном из-за факта ВИЧ-инфицирования) и группа пациентов, страдающих органическими заболеваниями ГМ. Органические психические расстройства предположительно были ВИЧ-генеза, так как у больных отсутствовали другие возможные факторы для появления психоорганического синдрома. Кроме того отмечалось совпадение во времени между появлением когнитивных жалоб у больных и нарастанием тяжести ВИЧ-инфекции. 3 группа феноменологически являлась наиболее сложной, так как зачастую у 3 группы наблюдались и коморбидные эмоциональные расстройства — тревожные или депрессивные. Проводилась оценка связи нейрофизиологических показателей с клиническими параметрами в каждой группе.

### Результаты исследования

#### Психосоциальный статус пациентов

Всего обследовано 62 человека, из них 27 (43,5%) мужчин, 35 (56,5%) женщин в возрасте  $34,1 \pm 8,2$  (от 18 до 60 лет).

Двадцать девять (49%) пациентов состояли в браке, у 38 (60%) не было детей. Пятьдесят три больных (89,8%) имели отдельное жилье. Тридцать один (50%) больной имел высшее образование. Подавляющее число (52 (84%)) были профессионально занятыми, 35 (56%) занимались высококвалифицированным трудом — менеджер, руководитель, что соответствует высокому социальному статусу жителей Санкт-Петербурга.

Шесть больных (9,7%) находились на 2Б стадии ВИЧ-инфекции, 22 (35,6%) — на 3 стадии, 32 (51,6%) — на 4А стадии, 2 (3,2%) — на 4Б стадии [4, 19].

Длительность диспансерного наблюдения в Центре СПИД составила  $1,3 \pm 2,9$  лет (от 0 до 15,9 лет). Средний срок установления диагноза ВИЧ-инфекция соответствовал  $1,5 \pm 3,2$  лет (от 0 до 17 лет). Путь инфицирования ВИЧ-инфекцией у большинства больных (57 (91,9%)) половой, у 4 (6,5%) — инъекционный, у 1 (1,6%) неизвестен.

Четыре пациента (6,5%) имели наименьшее количество CD4-Т-лимфоцитов (<200 кл/мкл), 37 (59,7%) — сниженное число CD4-Т-лимфоцитов (200-499 кл/мкл), 21 (33,9%) больной имел нормальные показатели клеточного иммунитета ( $\geq 500$  кл/мкл). Количество РНК ВИЧ-1 было низким у 11 (17,7%) пациентов, соответствовало средним значениям у 30 (18,4%), было высоким у 21 (33,9%) пациентов.

Таким образом, у большинства больных уровень CD4-лимфоцитов был снижен или имел тенденцию к снижению и только у 33,9% соответствовал норме. Стадия активной репликации вируса определялась у всех больных, причем достаточно высокая вирусная нагрузка, более 50000 коп/мл — у 33,9%, что говорит о стадии прогрессии ВИЧ-инфекции у 1/3 больных.

Показатели клинико-лабораторного обследования (гематологические, биохимические) в целом не выходили за пределы нормативных данных, а имеющиеся отклонения были клинически не значимы. Среди сопутствующей патологии 5 человек (8,1%) имели минимальной степени активности хронический вирусный гепатит С и у двух (3,2%) — вирусный гепатит В. Сопутствующие заболевания наблюдались у  $\frac{3}{4}$  больных (37 (75,8%)) (табл.3). Из ВИЧ-ассоциированных заболеваний чаще всего диагностировался себоррейный дерматит (у 7 (11,3%)). В связи с низким иммунным статусом 4 больных (6,5%) получали с профилактической целью противотуберкулезные препараты — изониазид и витамин В6 (пиридоксин).

В период диспансерного наблюдения большинство больных (39 (59,7%)) регулярно и 19 (30,6%) периодически посещали Центр СПИД. Три человека (4,8%) не были готовы к лечению и поэтому их посещаемость была крайне нерегулярной: среди них одна ранее принимала антиретровирусную терапию (АРВТ), но прекратила прием из-за развившихся побочных эффектов и не обращалась к врачу в течение 5 лет; две другие «старались забыть» факт ВИЧ-инфицирования и не обращались в Центр СПИД из-за хорошего самочувствия.

Наиболее частыми были жалобы астенического характера (у 31 (50%) пациентов). Тревожные переживания регистрировались у 39 (62,9%) больных: у 19 (30,6%) пациентов были представлены обсессиями, у 12 (19,4%) — фобиями преимущественно СПИДофобического содержания. Ипохондрия навязчивого уровня выявлялась у 19 (30,6%) больных, сверхценного — у 5 (8,1%).

С увеличением возрастной группы старше 30 лет возрастала степень депрессивных ( $R=0,4$ ,  $p<0,05$ ) (по шкале MADRS), тревожных переживаний ( $R=0,4$ ,  $p<0,05$ ) (по шкале НАМА).

Симптомы депрессии подтверждались клинически у 9 (14,5%) пациентов. У 3 (4,8%) больных присутствовали суицидные мысли. Суицидных попыток в анамнезе не было ни у одного из обследованных.

Нарушения сна проявлялись у 16 больных (25,8%), в том числе в виде ранней инсомнии у 10 (16,1%) больных, средней инсомнии — у 4 (6,5%), поздней — у 1 (1,6%), смешанной — у 1 (1,6%).

При объективном обследовании наблюдалась диссоциация между субъективными переживаниями пациента и данными объективного обследования. Средний оценочный балл по шкале MADRS соответствовал низкому уровню депрессии ( $7,7 \pm 8,4$  баллов (от 0 до 29)), по шкале НАМА — низкому уровню тревожных переживаний ( $8,9 \pm 8,3$  баллов (от 0 до 28)). Средние баллы по шкале Спилбергера-Ханина для ситуативной тревожности составили  $43,0 \pm 9,0$  баллов (от 25 до 62), для личностной —  $45,6 \pm 8,0$  баллов (от 30 до 68), что соответствовало умеренному уровню ситуативной тревожности и высокому уровню личностной тревожности.

Астенический вариант психоорганического синдрома отмечался у 18 (29%) пациентов: из них у 15 человек (24,2%) в анамнезе отмечались до 3 ЧМТ легкой степени тяжести.

Когнитивные нарушения определялись на низком уровне, средний балл по шкале IHDS был высоким и составил  $11,8 \pm 0,4$  (от 11 до 12 баллов).

С достаточной критикой к своему диагнозу ВИЧ-инфекция относились 29 (46,8%) больных. Такие пациенты регулярно посещали врача-инфекциониста, так же как и других специалистов в Центре СПИД, проходили клинико-лабораторное обследование, были позитивно настроены на прием АРВТ. Уровень критики был недостаточным у 17 (27,4%) пациентов. Эти больные нерегулярно посещали Центр СПИД, затягивали прохождение обследований, необходимых для назначения ВААРТ, имели недостаточно высокую приверженность. У 16 (25,8%) больных уровень критики к заболеванию был чрезмерным и соответствовал ипохондрическим переживаниям. Эти пациенты посещали Центр СПИД чаще, чем необходимо, дотошно расспрашивали врачей о результатах обследований, со страхом и предубеждением относились к назначаемым лекарственным средствам, переживали из-за возможных побочных эффектах АРВТ.

Соответствие выявленных психических нарушений рубрикам МКБ-10 отражено в табл.1.

#### Нейрофизиологическая характеристика у больных с ВИЧ-инфекцией

Визуальный анализ ЭЭГ у ВИЧ-инфицированных больных свидетельствовал о неспецифичности и разнонаправленности перестрой-

Диагностическая рубрика (МКБ-10)	Диагноз (МКБ-10)	Число больных (абс. (% ко всей выборке))
Невротические и связанные со стрессом расстройства F420 (32,3%) человек	F42.8 Обсессивно-компульсивное расстройство	5 (8,1%)
	F43.2 Расстройство приспособительных реакций	10 (16,1%)
	F43.0 Острая реакция на стресс	3 (3,2%)
	F41.0 Паническое расстройство	2 (3,2%)
Органические, включая симптоматические, психические расстройства F09 (14,5%) человек	F06.8 Другие уточненные психические расстройства, обусловленные повреждением или дисфункцией ГМ или соматической болезнью.	6 (9,7%)
	F06.6 Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство	1 (1,6%)
	F06.7 Легкое когнитивное расстройство	1 (1,6%)
	F06.4 Органическое тревожное расстройство	1 (1,6%)
Аффективные расстройства F3	F34.0 Циклотимия	2 (3,2%)
Без диагноза		31 (50%)
Всего		62 (100%)

ки биоэлектрической активности головного мозга (Табл.2). Нормальная классическая ЭЭГ выявлялась лишь у 10 (16,1%) больных.

#### Характеристика типов ЭЭГ (Жирмунская Е.А., Лосев В.С., 1984) [9]

Организованный тип соответствовал норме и был зарегистрирован лишь у 16 (25,8%) пациентов.

У большинства больных (23 (37,1%)) определялась десинхронизация альфа-активности с почти полным отсутствием или резким снижением количества альфа-волн, с увеличением числа высоко частотных бета-колебаний или без такового, а также наличием единичных медленных тэта- или дельта-волн. Общий уровень амплитуды альфа-ритма был невысоким, иногда низким или очень низким (до 15 мкВ). По литературным данным [9, 10], десинхронизация биопотенциалов с доминированием на ЭЭГ бета-активности высокой частоты и снижением общего амплитудного уровня свидетельствует о высокой активности ретикулярной формации среднего мозга и продолговатого мозга способствует пониманию патогенетических механизмов ряда заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся нестабильностью вегетативных реакций и нарушениями психоэмоционального статуса человека.

На третьем месте по частоте встречаемости определялся дезорганизованный тип с преобладанием альфа- и бета-активности (у 14 (22,6%)). Альфа-активность при этом типе была недостаточно регулярная или совсем нерегулярная по частоте, имела достаточно высокую амплитуду,

могла доминировать во всех областях мозга. Бета-активность была нередко усилена, часто представлена колебаниями низкой частоты увеличенной амплитуды. Наряду с этим могли регистрироваться тета- и дельта-волны, имеющие довольно высокую амплитуду.

Перестройка биоэлектрической активности не зависела от степени активной репликации вируса выраженности вирусной нагрузки ВИЧ и уровня CD4 Т-лимфоцитов. Возрастание клинических проявлений психических расстройств сопровождалось изменениями в ЭЭГ. В частности, чем выше был уровень тревоги, тем чаще регистрировалась МА в виде участков НПМА и групповых тета- и дельта-волн ( $R=0,3$   $p<0,05$ ), чаще имелись нарушения правильности распределения альфа-ритма по конвексимальной поверхности ( $R=0,3$ ,  $p=0,04$ ). У пациентов с высоким уровнем личностной тревожности ( $R=0,3$ ,  $p=0,04$ ) чаще обнаруживалась пароксизмальная активность преимущественно в виде одиночных медленных спайков ( $R=0,3$ ,  $p=0,04$ ).

Спектральный анализ относительной мощности на ЭЭГ у пациентов с ВИЧ-инфекцией позволил подтвердить взаимосвязь выявленных клинических синдромов психических расстройств с характером перестройки биоэлектрической активности, а также позволил определить преимущественные зоны ГМ, вовлеченные в данные процессы.

С повышением уровня ситуативной и личностной тревожности увеличивалась относительная мощность тета- и дельта- ритмов в лобных — Fp1, Fp2, F7, F8 ( $R=0,3$ ,  $p<0,05$ ), правой височной — T4 ( $R=0,4$ ,  $p<0,05$ ), теменных — P4, P3 ( $R=0,3$ ,  $p<0,05$ ) областях.

Таблица 2. Визуальный анализ ЭЭГ-активности у обследованных больных

Показатель	Результаты
<b>Индексы ритмов в затылочных отведениях (O1, O2) (M±SD,%)</b>	O1 альфа— 27,7±22,6 O2 альфа— 26,8±23,7 O1 дельта— 23,0±13,7 O2 дельта— 23,5±14,6 O1 тета— 6,1±5,2 O2 тета— 6,1±4,3 O1 бета— 11,1±9,3 O2 бета— 10,1±7,9
<b>Правильность распределения α-ритма по конвексимальной поверхности</b>	<b>46,8% — правильное (норма)</b> 25,8% — без зональных различий 27,4% — неправильное распределение
<b>Симметричность α-ритма</b>	<b>85,7% — симметричный (норма)</b> 14,3% — асимметричный
<b>Медленная активность (МА) регистрировалась в виде</b>	<b>76,6% — участки низкоамплитудной полиморфной медленной активности (НПМА) (норма);</b> 17% — НПМА 4,3% — групповые τ-, δ- волны 2,1% — МА не определялась
<b>Частая активность (ЧА) регистрировалась в виде</b>	<b>55,3% — вспышки регулярного β1-ритма (норма)</b> 36,2% — в виде диффузной асинхронной активности 6,4% — доминирующий α-подобного β1-ритма 2,1% — вспышки регулярного α-подобного β1-ритма
<b>Очаговые изменения</b>	<b>91,5% — отсутствуют (норма)</b> 8,5% — в виде регулярного τ-ритма (4-6 Гц)
<b>Пароксизмальные изменения</b>	<b>59,7% — отсутствуют (норма)</b> 27,7% — одиночные медленные спайки 10,6% — редуцированные эпи-комплексы 2,1% — истинные эпи-комплексы
<b>Медленная активность в лобных отделах ГМ</b>	<b>73,5% — отсутствуют (норма)</b> 26,5% — обнаруживаются
<b>Реакция на ритмическую фотостимуляцию (РФС)</b>	19,4% — отсутствие РФС 22,6% — (неотчетливое усвоение отдельных частот) <b>16,1% — отчетливое усвоение отдельных частот в диапазоне 8-20 Гц (норма)</b> 9,7% — отчетливое усвоение 32,3% — усвоение с гармониками и субгармониками
<b>Реакция на гипервентиляцию</b>	37,1% — отсутствует <b>12,9% — ↑ амплитуды фоновой ритмики (норма)</b> 22,6% — ↓ амплитуды фоновой ритмики 27,4% — ↑ индекса альфа-активности
<b>Скорость восстановления ритм после гипервентиляции</b>	У 7 (16,1%) — ритм не восстановился спустя 3 минуты после гипервентиляции У остальных — 29,1±28,1 (от 3 до 150 секунд)

У больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами повышение тревоги (шкала HAMА) сопровождалось усилением относительной мощности бета-ритма в левой затылочной O1 ( $R=0,6$ ,  $p<0,05$ ) и билатерально в лобных областях F4 ( $R=0,5$ ,  $p<0,05$ ), F3 ( $R=0,5$ ,  $p<0,05$ ); в передних отделах ГМ (Fp1, Fp2) отмечены связи между усилением ситуационной и личностной тревожности и повышением мощности дельта-ритма ( $R=0,5$ ,  $p<0,05$ ).

У пациентов с невротическими расстройствами визуально отмечался недостаток альфа-активности, что, согласно литературным данным, является показателем стресса, эмоциональной

перегрузки, тревожного компонента депрессии [20]. При нарастании уровня депрессии (шкала MADRS) у пациентов с невротическими нарушениями возрастала амплитуда бета-ритма по всей конвексимальной поверхности ( $p<0,05$ ).

У пациентов с диагностированным психоорганическим синдромом в отличие от больных без такового, выше ( $p<0,05$ ) была относительная мощность дельта-ритма в височных T3, T4, T5, T6, лобных Fp1, Fp2, F3, F7 отведениях, мощность бета-ритма в правых лобных F4, F8, левом височном T3, левом центральном C3 отведениях.

У больных с органическими расстройствами ГМ (рис.2) в стадии выраженной прогрессии

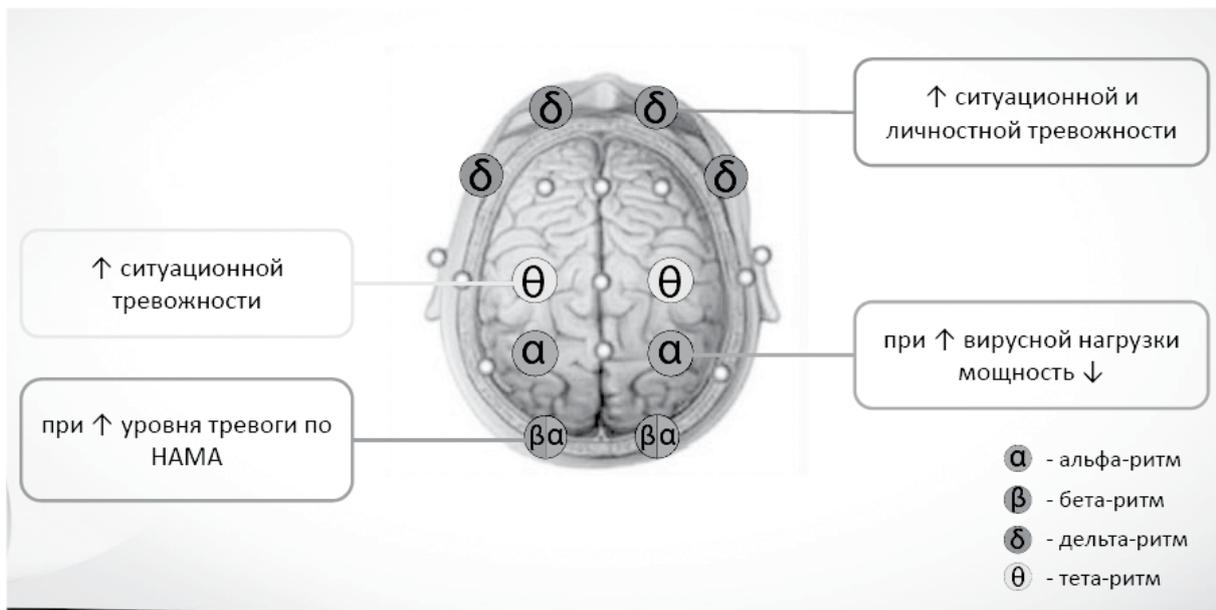


Рис.1. Спектральный анализ относительной мощности на ЭЭГ у ВИЧ-инфицированных больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами

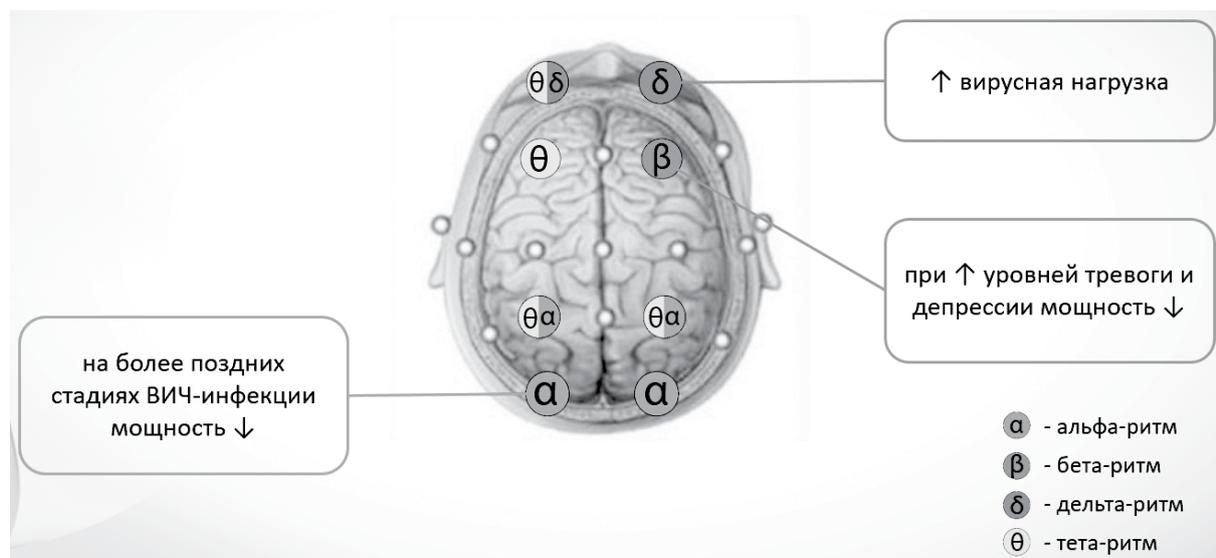


Рис.2. Спектральный анализ относительной мощности на ЭЭГ у ВИЧ-инфицированных больных с органическими психическими расстройствами

ВИЧ инфекции снижалась мощность альфа-ритма в затылочной ( $R=-0,9$   $p<0,05$ ) и теменной областях ( $R=-0,8$   $p<0,05$ ). Чем выше был у них уровень тревоги и депрессии, тем больше снижалась мощность бета-ритма в лобных областях ( $R=-0,8$ ,  $p<0,05$  для тревоги;  $R=-0,8$ ,  $p<0,05$  для депрессии). Максимальная мощность дельта ритма в этой группе обнаруживалась у лиц с высокой вирусной нагрузкой ( $R=0,9$   $p<0,05$ ), имеющих низкую критику по отношению к представлению о ВИЧ инфекции.

При анализе типов ЭЭГ (рис.3), обнаружилось, что для невротических и связанных со стрессом расстройств по сравнению с органическими нарушениями скорее были характерны организованный (40% vs 27,3%,  $p<0,05$ ) и дезорганизованный с преобладанием альфа- и бета-активности типы (30% vs 18,2%,  $p<0,05$ ), в то время, как при психических расстройствах органической природы чаще отмечался десинхронный тип (36,4% vs 20%,  $p<0,05$ ). Гиперсинхронизация альфа-ритма чаще возникала у больных с органическими рас-

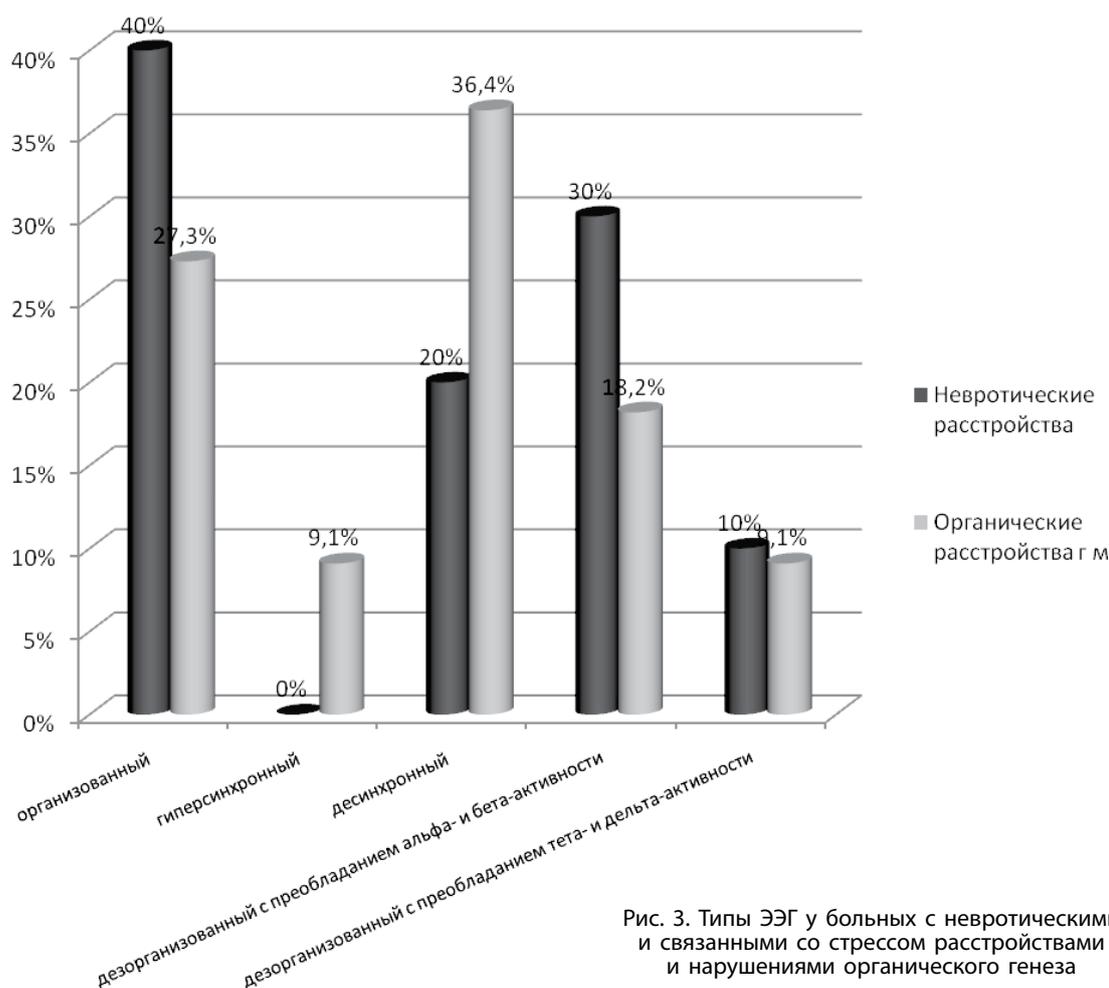


Рис. 3. Типы ЭЭГ у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами и нарушениями органического генеза

стройствами ГМ, чем при невротических нарушениях (9,1% vs 0%,  $p < 0,05$ ).

### Заключение

Таким образом, формирование психопатологического состояния, возникающее как на функциональной, так и на органической основе, носит системный характер и сопровождается специфическими внутрицентрными перестройками. Эти перестройки находят отражение в организации структуры взаимодействия компонентов ЭЭГ и позволяют осуществлять компьютерную диагностику исследуемых форм психопатологии, а также контролировать развитие заболевания и эффективность лечения. Благодаря нейрофизиологическому методу исследования возможно выявить наличие эмоциональных нарушений, органических расстройств ГМ у ВИЧ-инфицированных больных.

Проведенное исследование выделило необходимость биопсихосоциального подхода в диагностической и лечебной работе с постепенным стиранием границ между различными дисциплинами, в частности между психиатрией, неврологией

и инфекционными болезнями, и важность комплексного отношения к больному с позиций инфекционных, психопатологических, нейробиологических, социальных факторов, а также факторов психологической адаптации.

Данные результаты необходимы для практической работы врача-инфекциониста и врача-психиатра. Электроэнцефалография является высокоинформативным и экономически выгодным методом исследования функционального состояния ЦНС. Результаты исследования дополняют клинический метод обследования больного, а также позволяют определить психопатологический синдром у ВИЧ-инфицированного больного, быстро сориентироваться в необходимости оказания психиатрической помощи, оценки тяжести состояния и врачу непсихиатрического профиля.

### Выводы

Расстройства приспособительных реакций и легкие когнитивные нарушения наблюдаются у 50% больных ВИЧ-инфекцией, не страдающих синдромами зависимости или злоупотребления ПАВ.

Выявилось соответствие между результатами клинического, экспериментально-психологического и нейрофизиологического методов.

Норма ЭЭГ определялась лишь у 16,1% из 62 обследованных больных.

У большинства пациентов (59,7%) определялась биоэлектрическая активность с преобладанием возбуждения в медиобазальных отделах и снижением активности коры головного мозга. У 41,9% больных были повышены процессы возбуждения ЦНС в виде усиления реакции на фотостимуляцию.

У больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами усиление тревоги проявлялось появлением медленных ритмов в лобных отведениях, усилением мощности бета-ритма в левой затылочной и в лобных областях ГМ. Для тревожных переживаний характерны неправильное распределение альфа-ритма, наличие пароксизмальных явлений в виде генерализованно распространенных одиночных медленных спайков. При нарастании уровня депрессив-

ных переживаний у ВИЧ-инфицированных больных с невротическими расстройствами возрастала амплитуда бета-ритма по всей конвексимальной поверхности.

На более поздних стадиях ВИЧ-инфекции, повышении вирусной нагрузки нарастала медленно-волновая активность в лобных отведениях, снижалась спектральная мощность альфа-ритма в затылочных отведениях.

Развитие психоорганического синдрома у больных ВИЧ сопровождается глубокой перестройкой биоэлектрической активности в передних отделах ГМ в виде нарастания мощности дельта-ритма в лобных отведениях.

Для невротических и связанных со стрессом психических расстройств по сравнению с органическими нарушениями скорее были характерны организованный и дезорганизованный с преобладанием альфа- и бета-активности типы ЭЭГ, в то время, как при психических расстройствах органической природы чаще отмечался десинхронный тип ЭЭГ.

## Литература

1	Беляков Н.А. Головной мозг как мишень для ВИЧ. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. — 2011. — 48с.	Belyakov N.A. The brain as a target for HIV. SPb.: Baltiyskiy meditsinskiy obrazovatel'nyy tsentr. 2011: 48 s. (In Rus.).
2	Бородкина О.И. Социальный контекст эпидемии ВИЧ/СПИДа в России // Журнал исследований социальной политики. — 2008. — Т.6, №2. — С.151-176.	Borodkina O.I. Social context of the HIV / AIDS epidemic in Russia. — Zhurnal issledovaniy sotsial'noy politiki. 2008; 6 (2): 151-176. (In Rus.).
3	Вирус иммунодефицита человека — медицина: Руководство для врачей / Под ред. Н.А.Белякова и А.Г.Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. — 2010. — 749с.	Human Immunodeficiency Virus — Medicine: A Guide for Doctors / Pod red. N.A.Belyakova i A.G.Rakhmanovoy. — SPb.: Baltiyskiy meditsinskiy obrazovatel'nyy tsentr. 2010: 749. (In Rus.).
4	ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В. В. Покровский, Т. Н. Ермак, В. В. Беляева, О. Г. Юрин; Под общ. Ред. В. В. Покровского. - 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР — МЕД. — 2003. — 488с.	HIV infection: clinic, diagnosis and treatment / V. V. Pokrovskiy, T.N. Yermak, V.V. Belyayeva, O.G. Yurin; Pod obshch. Red. V. V. Pokrovskogo. - 2-ye izd., ispr. i dop. — M.: GEOTAR — MED; 2003: 488. (In Rus.).
5	ВОЗ (2017). Всемирная организация здравоохранения. 10 ведущих причин смерти в мире. Информационный бюллетень. Июль 2017. URL: <a href="http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru/">http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru/</a> (дата обращения 11.01.2018).	WHO (2017). World Health Organization. 10 leading causes of death in the world. Informatsionnyy byulleten'. Iyul' 2017. URL: <a href="http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru/">http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru/</a> (data obrashcheniya 11.01.2018). (In Rus.).
6	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. - № 2. — С.6-21.	Gaysina 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 disorders // Luchevaya diagnostika i terapiya. — 2016; 2: 6-21. (In Rus.).
7	Гурская О.Е., Галичева Е.В., Гайсина А.В. и др. Электрофизиологические методы в диагностике субклинических когнитивных нарушений у ВИЧ-инфицированных больных // Журнал Инфектологии. — 2010. — Т.4, № 3. — С.80-88.	Gurskaya O.E., Galicheva E.V., Gaisina A.V. Electrophysiological methods in the diagnosis of subclinical cognitive impairment in HIV-infected patients // Zhurnal Infektologii. 2010; 4 (3): 80-88. (In Rus.).

8	Гурская О.Е., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В. и др. Особенности изменений функционального состояния головного мозга при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 1. — С.82–87.	Gurskaya O.E., Trofimova T.N., Rassokhin V.V. and others. Features of changes in the functional state of the brain in HIV-associated encephalopathy // <i>VICH-infektsiya i imunosupressii</i> . 2012; 4 (1): 82–87. (In Rus.).
9	Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека. — М.: Наука. — 1984. — 81с.	Zhirmunskaya E.A., Losev V.S. Description and classification of human electroencephalograms. M.: Nauka; 1984: 81. (In Rus.).
10	Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография / Л.Р. Зенков и др. // МЕДпресс-форм. — 2004. — С.219-225.	Zenkov L.R. Clinical electroencephalography / LR Zenkov et al. // <i>MEDpress-form</i> . 2004: 219-225. (In Rus.).
11	Лапин М.А., Алфимова М.В. ЭЭГ-маркеры депрессивных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. - 2014. - Т. 24. — С.81-89.	Lapin M.A., Alfimova M.V. EEG-markers of depressive disorders // <i>Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya</i> . 2014; 24 (4): 81-89. (In Rus.).
12	Халезова Н.Б., Незнанов Н.Г., Беляков Н.А. ВИЧ-инфекция и психические расстройства: современный взгляд на проблему // Медицинский академический журнал. — 2014. — Т.14. — №3. — С.14-32.	Khalezova N.B., Neznanov N.G., Belyakov N.A. HIV infection and mental disorders: a modern view of the problem // <i>Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal</i> . 2014; 14 (3): 14-32. (In Rus.).
13	Baldeweg T., Riccio M., Gruzelier J., Hawkins D., Burgess A.P., Irving G., Stygall J., Catt S., Catalan J.: Neurophysiological evaluation of Zidovudine in asymptomatic HIV-Infection: a longitudinal placebo-controlled study. <i>JNeuroSci</i> . 1995; 132:162-169. <a href="https://doi.org/10.1016/0022-510x(95)00140-w">https://doi.org/10.1016/0022-510x(95)00140-w</a>	Baldeweg T., Riccio M., Gruzelier J., Hawkins D., Burgess A.P., Irving G., Stygall J., Catt S., Catalan J.: Neurophysiological evaluation of Zidovudine in asymptomatic HIV-Infection: a longitudinal placebo-controlled study. <i>JNeuroSci</i> . 1995; 132:162-169. <a href="https://doi.org/10.1016/0022-510x(95)00140-w">https://doi.org/10.1016/0022-510x(95)00140-w</a>
14	Baldeweg T., Catalan J., Lovett E., Gruzelier J., Riccio M., Hawkins D.: Long-term Zidovudine reduces neurocognitive deficits in HIV-1 infection. <i>AIDS</i> . 1995; 9: 589-596. <a href="https://doi.org/10.1097/00002030-199506000-00010">https://doi.org/10.1097/00002030-199506000-00010</a>	Baldeweg T., Catalan J., Lovett E., Gruzelier J., Riccio M., Hawkins D.: Long-term Zidovudine reduces neurocognitive deficits in HIV-1 infection. <i>AIDS</i> . 1995; 9: 589-596. <a href="https://doi.org/10.1097/00002030-199506000-00010">https://doi.org/10.1097/00002030-199506000-00010</a>
15	Coburn K.L., Lauterbach E.C., Boutros N.N., Black K.J., Arciniegas D.B., Coffey C.E. The value of quantitative electroencephalography in clinical psychiatry: A Report by the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association // <i>J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.</i> — 2006. — Vol.18. — P.460–500. <a href="https://doi.org/10.1176/jnp.2006.18.4.460">https://doi.org/10.1176/jnp.2006.18.4.460</a>	Coburn K.L., Lauterbach E.C., Boutros N.N., Black K.J., Arciniegas D.B., Coffey C.E. The value of quantitative electroencephalography in clinical psychiatry: A Report by the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association // <i>J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.</i> 2006; 18: 460–500. <a href="https://doi.org/10.1176/jnp.2006.18.4.460">https://doi.org/10.1176/jnp.2006.18.4.460</a>
16	Elovaara I., Saar P., Valle S.L., et al. EEG in early HIV1 infection is characterized by anterior dysrhythmicity of low maximal amplitude // <i>Clin. Electroencephalogr.</i> — 1991. — Vol.22. — P.131–140. <a href="https://doi.org/10.1177/155005949102200303">https://doi.org/10.1177/155005949102200303</a>	Elovaara I., Saar P., Valle S.L., et al. EEG in early HIV1 infection is characterized by anterior dysrhythmicity of low maximal amplitude // <i>Clin. Electroencephalogr.</i> 1991; 22: 131–140. <a href="https://doi.org/10.1177/155005949102200303">https://doi.org/10.1177/155005949102200303</a>
17	Esslen M., Pascual-Marqui R.D., Hell D. et al. Brain areas and time course of emotional processing // <i>Neuroimage.</i> — 2004. — Vol.21. — P.1189–1203. <a href="https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.001">https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.001</a>	Esslen M., Pascual-Marqui R.D., Hell D. et al. Brain areas and time course of emotional processing // <i>Neuroimage</i> . 2004; 21 (4): 1189–1203. <a href="https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.001">https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.001</a>
18	Harold W.G., Konopka L.M. Quantitative Electroencephalography and HIV Disease—Where Do We Stand? // <i>US Infectious Disease.</i> — 2007. — № 1. — P.18–19.	Harold W.G., Konopka L.M. Quantitative Electroencephalography and HIV Disease—Where Do We Stand? // <i>US Infectious Disease</i> . 2007; 1: 18–19.

19	<a href="http://atripla.ru/hiv-info/stadii-vich-infekcii.html">http://atripla.ru/hiv-info/stadii-vich-infekcii.html</a> Электронный ресурс. Дата обращения 28.02.2018.	<a href="http://atripla.ru/hiv-info/stadii-vich-infekcii.html">http://atripla.ru/hiv-info/stadii-vich-infekcii.html</a> Elektronnyy resurs. Data obrashcheniya 28.02.2018. (In Rus.).
20	Kremer H., Lutz F.P., McIntosh R.C., Dévieux J.G., Ironson G. <i>Interhemispheric Asymmetries and Theta Activity in the Rostral Anterior Cingulate Cortex as EEG Signature of HIV-Related Depression: Gender Matters.</i> — Clin EEG Neurosci. — 2016. — Vol.47. — P.96-104. <a href="https://doi.org/10.1177/1550059414563306">https://doi.org/10.1177/1550059414563306</a>	Kremer H., Lutz F.P., McIntosh R.C., Dévieux J.G., Ironson G. <i>Interhemispheric Asymmetries and Theta Activity in the Rostral Anterior Cingulate Cortex as EEG Signature of HIV-Related Depression: Gender Matters.</i> Clin EEG Neurosci. 2016 Apr; 47(2): 96-104. <a href="https://doi.org/10.1177/1550059414563306">https://doi.org/10.1177/1550059414563306</a>
21	Nuwer M.R., Miller E.N., Visscher B.R., et al. <i>Asymptomatic HIV infection does not cause EEG abnormalities: Results from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) // Neurology.</i> — 1992. — Vol.42. — P.1214. <a href="https://doi.org/10.1212/wnl.42.6.1214">https://doi.org/10.1212/wnl.42.6.1214</a>	Nuwer M.R., Miller E.N., Visscher B.R., et al. <i>Asymptomatic HIV infection does not cause EEG abnormalities: Results from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) // Neurology.</i> 1992; 42: 1214. <a href="https://doi.org/10.1212/wnl.42.6.1214">https://doi.org/10.1212/wnl.42.6.1214</a>
22	Provladimir.ru Электронный журнал. Заведующая СПИД-Центром Татьяна Замковая: «Все чаще ВИЧ заражаются социально успешные люди». — О ВИЧ и работе владимирского СПИД-Центра. Интервью 20.12.2016. URL: <a href="https://provladimir.ru/news/intervyu/zaveduyushhaya-spid-centrom-tatyana-zamkovaya-vse-chashhe-vich-zarazhayutsya-socialno-uspeshnye-lyudi">https://provladimir.ru/news/intervyu/zaveduyushhaya-spid-centrom-tatyana-zamkovaya-vse-chashhe-vich-zarazhayutsya-socialno-uspeshnye-lyudi</a> (дата обращения 11.01.2018).	Provladimir.ru Electronic Journal. Head of the AIDS Center Tatyana Zamkova: «People who are socially successful get infected more and more often.» — About HIV and the work of the Vladimir AIDS Center. Interview on 12/20/2016. URL: <a href="https://provladimir.ru/news/intervyu/zaveduyushhaya-spid-centrom-tatyana-zamkovaya-vse-chashhe-vich-zarazhayutsya-socialno-uspeshnye-lyudi">https://provladimir.ru/news/intervyu/zaveduyushhaya-spid-centrom-tatyana-zamkovaya-vse-chashhe-vich-zarazhayutsya-socialno-uspeshnye-lyudi</a> (data obrashcheniya 11.01.2018). (In Rus.).
23	Samuelsson K., Pirskanenmatell R., Bremmer S., et al. <i>The nervous system in early HIV infection: a prospective study through 7 years // Eur. J. Neurol.</i> — 2006. — Vol.13. — P.283–291. <a href="https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01173.x">https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01173.x</a>	Samuelsson K., Pirskanenmatell R., Bremmer S., et al. <i>The nervous system in early HIV infection: a prospective study through 7 years // Eur. J. Neurol.</i> 2006; 13: 283–291. <a href="https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01173.x">https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01173.x</a>
24	Tinuper P., de Carolis P., Galeotti M. et al. <i>Electroencephalogram and HIV infection: a prospective study in 100 patients // Clin. Electroencephalogr.</i> — 1990. — Vol.21. — P.145–50. <a href="https://doi.org/10.1177/155005949002100310">https://doi.org/10.1177/155005949002100310</a>	Tinuper P., de Carolis P., Galeotti M. et al. <i>Electroencephalogram and HIV infection: a prospective study in 100 patients // Clin. Electroencephalogr.</i> 1990; 21: 145–50. <a href="https://doi.org/10.1177/155005949002100310">https://doi.org/10.1177/155005949002100310</a>

## Сведения об авторах

**Незнанов Николай Григорьевич** — доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ГБОУП ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П. Павлова». E-mail: [nezn@bekhterev.ru](mailto:nezn@bekhterev.ru)

**Халезова Надежда Борисовна** — кандидат медицинских наук доцент кафедры психиатрии и наркологии ГБОУП ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», врач-психиатр-нарколог СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе с СПИД и инфекционными заболеваниями». E-mail: [khalezo@gmail.com](mailto:khalezo@gmail.com)

**Хобейш Мария Александровна** — студент ГБОУП ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова». E-mail: [mariakhobeysh@mail.ru](mailto:mariakhobeysh@mail.ru)

**Захарова Наталия Георгиевна** — доктор медицинских наук, заведующая отделением клинической фармакологии и фармации СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе с СПИД и инфекционными заболеваниями». E-mail: [zaharovang@inbox.ru](mailto:zaharovang@inbox.ru)

**Киссин Михаил Яковлевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и наркологии ГБОУП ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова». E-mail: [kissin.m@yandex.ru](mailto:kissin.m@yandex.ru)