

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ИМ. Н.П. БЕХТЕРЕВОЙ РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

БАКУЛИНА
ЕКАТЕРИНА ГЕННАДЬЕВНА

КЛИНИКО-ЛУЧЕВЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ
ГОЛОВНОГО МОЗГА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Трофимова Татьяна Николаевна

Санкт-Петербург

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Эпидемиология ВИЧ-инфекции.....	15
1.2. Нейровизуализационные методы, используемые для оценки поражений головного мозга при ВИЧ-инфекции.....	17
1.3. Лучевая картина поражения центральной нервной системы при ВИЧ- инфекции.....	18
1.3.1. ВИЧ-энцефалопатия.....	18
1.3.2. Оппортунистические и сопутствующие заболевания головного мозга при ВИЧ-инфекции.....	20
1.4. Антиретровирусная терапия и ее влияние на лучевую картину поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции.....	29
1.4.1. Антиретровирусная терапия	29
1.4.2. Влияние антиретровирусной терапии на лучевую семиотику поражения центральной нервной системы	34
1.3.3. Лучевая диагностика синдрома восстановления иммунитета.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1. Дизайн исследования и общая характеристика клинического материала.....	48
2.2. Методы исследования	55
2.2.1. Лабораторно-инструментальные методы исследования	55
2.2.2. Лучевые методы исследования.....	57
2.2.3. Методы статистического анализа результатов исследования.....	66
ГЛАВА 3. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	69

ГЛАВА 4. ЛУЧЕВАЯ КАРТИНА ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ CD4-ЛИМФОЦИТОВ И ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ ПЛАЗМЫ КРОВИ	76
4.1 Лучевая картина поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции в зависимости от количества CD4-лимфоцитов крови	76
4.2 Лучевая картина поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции в зависимости от уровня вирусной нагрузки плазмы крови	87
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ЛУЧЕВУЮ СЕМИОТИКУ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ...	92
5.1 Оценка влияния статуса антиретровирусной терапии на лучевую картину поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции	92
5.2 Оценка влияния длительности антиретровирусной терапии на лучевую картину поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции.....	96
ГЛАВА 6. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА.....	109
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	127
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	143
ВЫВОДЫ.....	145
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	147
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	148
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	149
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	175

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АРВП – антиретровирусный препарат
- АР – антагонисты рецепторов
- АРТ – антиретровирусная терапия
- БВ – белое вещество
- ВИ – взвешенное изображение
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВЗВ – варицелла Зостер вирус
- ВН – вирусная нагрузка
- ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр
- ГЭБ – гемато-энцефалический барьер
- ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения
- ДТИ – диффузионно-тензорные изображения
- ИБ – иммунный блоттинг
- ИИ – ингибиторы интегразы
- ИКД – измеряемый коэффициент диффузии
- ИП – ингибиторы протеазы
- ИС – ингибиторы слияния входа вируса в клетку
- ИФА – иммуноферментный анализ
- Кл/мкл – клеток в микролитре
- Коп/мл – копий в миллилитре
- КТ – компьютерная томография
- МРС – магнитно-резонансную спектроскопию
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
- ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
- ОИ – оппортунистические инфекции
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ПЦР – полимеразно цепная реакция

ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СВИ – синдром восстановления иммунитета

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ASL – Arterial Spin Labeling – метод меченных артериальных спинов

CD4 – абсолютное число (клеток в микролитре) субпопуляции хелперов

CPE – Central nervous system penetration effectiveness

FLAIR – Fluid Attenuation Inversion-recovery

JC- вирус – вирус Джона Каннингема

MAC – Mycobacterium avium complex

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Эпидемия ВИЧ-инфекции продолжается в мире уже около 40 лет. Первые случаи заболевания в нашей стране были выявлены еще в начале 80-х годов (Покровский В.И., 1989; Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт., 2017). Быстрое начало и распространение инфекции в Российской Федерации привело к тому, что в 2000 году по темпам прироста новых случаев ВИЧ-инфекции Россия заняла первое место в мире. Санкт-Петербург и Ленинградская область относятся к регионам с высокой распространенностью этого заболевания (Беляков Н.А., Рахманова А.Г., 2010).

Головной мозг является органом-мишенью при ВИЧ-инфекции, и изменения метаболизма регистрируются уже на ранних бессимптомных стадиях заболевания (Milanini B., Allen I., Paul R. et al., 2020), сопровождаясь развитием когнитивного дефицита, способствуя инвалидизации пациентов (Farhadian S.F., Mistry H., Kirchwey T. et al., 2019). Новый этап развития эпидемии связан с широким внедрением антиретровирусной терапии (АРТ), благодаря которой пациенты стали жить дольше, и Всемирная организация здравоохранения рекомендует начинать лечение до развития выраженного иммунодефицита. АРТ существенно влияет на патофизиологические механизмы поражения центральной нервной системы (ЦНС), структуру вторичных изменений при ВИЧ-инфекции, течение оппортунистических инфекций (ОИ) и развитие нейрокогнитивных нарушений (Becker J.T., Maruca V., Kingsley L.A. et al., 2012; Caruana G., Vidili G., Serra P.A. et al., 2017; Трофимова Т.Н., Катаева Г.В., Е.А. Громова и соавт., 2018), которые характеризуются более мягкими формами и прогрессируют при неуспешной АРТ или ее прерывании (Hong S., Banks W.A., 2015). Вместе с тем, несмотря на АРТ, оппортунистические поражения головного мозга остаются одними из ведущих причин неблагоприятных исходов течения ВИЧ-инфекции. Лидирующие позиции стали занимать туберкулез и микст-инфекции, а такие

заболевания, как церебральный токсоплазмоз, первичная лимфома ЦНС и прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) на сегодняшний день характеризуют поздние стадии ВИЧ-инфекции (Беляков Н.А., Рассохин В.В., Колбин А.С. и соавт., 2019). Под влиянием АРТ изменяется и лучевая картина поражений головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных, что практически не изучено.

Внимание исследователей также привлекает синдром восстановления иммунитета (СВИ), который расценивается как парадоксальное ухудшение в клиническом статусе ВИЧ-инфицированного пациента, обусловленное восстановлением иммунного ответа на фоне проведения АРТ (Тищенко Т.В., Цыркунов В.М. 2017). СВИ, который развивается в период от нескольких дней до нескольких месяцев от начала АРТ, характеризуется высокой летальностью. Диагностика этого грозного осложнения, в том числе лучевая, изучена недостаточно и вызывает затруднение (Katchanov J., Branding G., Jefferys L., et al. 2016; Krey L., Raab P., Sherzay R. et al., 2019).

Степень разработанности темы

Проблеме ВИЧ-обусловленного поражения головного мозга посвящено множество работ, в том числе лучевых, изучена и описана лучевая семиотика оппортунистических и коинфекций, поражения, обусловленного непосредственно вирусом иммунодефицита (Brew V.J., 1993; Nagappa M., Sinha S., Taly A.V. et al., 2013; Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., 2010; Chang L., Shukla D.K. 2018; Brew V.J., Barnes S.L., 2019). Общепризнано, что наиболее важную роль в диагностике структурных изменений головного мозга при ВИЧ-инфекции играет МРТ. Особое внимание исследователи уделяют применению методов нейровизуализации для диагностики нарушений нейрокогнитивных, психологических и других функций ЦНС на разных стадиях ВИЧ-инфекции. При этом разработаны нейрорадиологические паттерны, сформированы диагностические подходы и предложены различные алгоритмы ведения пациентов (Рассохин В.В.,

Бузунова С.А., Врацких Т.В. и соавт., 2015; Беляков Н.А., Розенталь В.В., Рассохин В.В., Виноградова Т.Н., 2015; Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В., 2017). Вместе с тем, несмотря на установленное влияние АРТ на патофизиологию и клинические проявления процессов, происходящих в ЦНС, наблюдаемая при этом трансформация лучевой семиотики изучена недостаточно. Это касается влияния лечения, в том числе его длительности и регулярности, на лучевую картину поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции (Baker L.M., Paul R.H., Heaps-Woodruff J.M. et al., 2015; Громова Е.А., 2017; Caruana G., Vidili G., Serra P.A. et al., 2017; O'Connor E.E., Zeffiro T.A., Zeffiro T.A. 2018). Эффективная АРТ подразумевает под собой снижение вирусной нагрузки (ВН) в плазме крови с конкурентным повышением количества CD4-лимфоцитов крови. Связь этих показателей с нейрорадиологическими проявлениями ВИЧ-инфекции и вторичных инфекций неполно освещены в литературе (Wright P.W., Vaida F.F., Fernández R.J. et al., 2015; O'Connor E.E., Zeffiro T.A., Zeffiro T.A. 2018). Еще больший пробел связан с СВИ. Исследования, изучающие лучевую семиотику этого осложнения, представлены в единичных публикациях (Post M.J.D., Thurnher M.M., Clifford D.B. et al., 2013; Narvid J., Rehani B., Talbott J.F., 2016).

Цель исследования

Изучение частоты лучевых проявлений ВИЧ-обусловленного и оппортунистического поражения центральной нервной системы, а также оценка влияния антиретровирусной терапии на лучевую семиотику изменений головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов по данным магнитно-резонансной томографии.

Задачи исследования

1. Определить частоту поражения и лучевую семиотику поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов на современном этапе развития эпидемии
2. Изучить особенности лучевой картины поражений головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от иммунологического статуса и вирусной нагрузки
3. Оценить влияние приверженности больных к проводимой антиретровирусной терапии на течение воспалительных изменений головного мозга
4. Выявить наиболее характерные лучевые признаки синдрома восстановления иммунитета у больных на фоне антиретровирусной терапии
5. С учетом клинических проявлений и иммунного статуса пациента разработать алгоритм диагностики синдрома восстановления иммунитета по данным магнитно-резонансной томографии

Научная новизна исследования

Изучены особенности лучевой картины поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов на современном этапе развития ВИЧ-эпидемии в нашей стране.

Определена частота встречаемости лучевых проявлений при ВИЧ-обусловленных и вторичных инфекционных поражениях головного мозга в различных диапазонах уровня CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки в плазме крови.

Установлено, что со снижением уровня CD4 лимфоцитов и с увеличением вирусной нагрузки в плазме крови возрастает встречаемость острых воспалительных изменений в головном мозге, повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Впервые изучено влияние АРТ на формирование лучевой семиотики поражений головного мозга у ВИЧ-инфицированных, в том числе на лучевые проявления отдельных оппортунистических инфекций. Оценено влияние длительности и различного статуса антиретровирусной терапии (регулярный прием, прием менее 12 месяцев, перерыв в приеме АРТ, отсутствие терапии).

Впервые на большой группе пациентов, живущих с ВИЧ, сопоставлены результаты МРТ обследования с клиническими данными и данными лабораторного обследования с целью выявления синдрома восстановления иммунитета с вовлечением ЦНС. Дана описательная характеристика подгруппы пациентов со СВИ, определены особенности лучевой картины поражения головного мозга при данном синдроме.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлена частота инфекционного поражения головного мозга различной этиологии при ВИЧ-инфекции на современном этапе, а также выявлены характерные лучевые проявления при различных возбудителях оппортунистических инфекций.

Лучевая семиотика поражений головного мозга охарактеризована в зависимости от иммуносупрессии и вирусологической активности, проводимой АРТ, а также дополнена отличительными особенностями поражений при развертывании СВИ.

Подтверждено, что регулярное и длительное применение АРТ позволяет снизить частоту и тяжесть ВИЧ-обусловленного и вторичного инфекционного поражения головного мозга.

Показано, что выполнение МРТ головного мозга и контроль лабораторных показателей необходимы при проведении АРТ для контроля эффективности лечения и своевременного выявления СВИ.

Полученные результаты позволяют оптимизировать диагностику, а также облегчить интерпретацию МР-картины у ВИЧ-инфицированных больных в сложных диагностических случаях.

Внесен вклад в методологию обследования при первичных и вторичных поражениях головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов, в диагностику развития осложнений. Более глубокое понимание влияния иммунного статуса и АРТ на лучевую семиотику позволяет прогнозировать изменения с учетом подходов персонализированной медицины.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнялось в 4 этапа. На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме.

На втором этапе научной работы были проанализированы, интерпретированы и внесены в базу данных результаты МРТ-сканирования головного мозга 410 пациентов с ВИЧ-инфекцией, из них 213 человек составили проспективную когорту, а 197 пациентов – ретроспективную.

Третьим этапом диссертационного исследования была работа в архиве с историями болезни и амбулаторными картами пациентов. Результаты клинического и лабораторного обследования были зафиксированы в базе данных.

Четвертым этапом проводились клинико-лучевые сопоставления и статистическая обработка результатов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Лучевая семиотика поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции зависит от возбудителя вторичного инфекционного процесса, выраженности иммуносупрессии и степени виремии

2. Антиретровирусная терапия влияет на лучевую семиотику и частоту ВИЧ-обусловленного и вторичного инфекционного поражения головного мозга

3. Синдром восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов характеризуется атипичным паттерном поражения головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования основаны на детальном анализе данных, полученных современными методами нейровизуализации, а выполненные клиничко-лучевые сопоставления дают возможность комплексной оценки и адекватны задачам исследования. Современный методологический уровень исследования, адекватная статистическая обработка данных обеспечивают достоверность полученных выводов. Достоверность результатов исследования подтверждается так же полученными при статистическом анализе выборки низкими значениями уровня вероятности истинности нулевой гипотезы.

Апробация диссертационной работы проходила на межлабораторном заседании в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой Российской академии наук (протокол №1 от 02.03.2020). Основные положения диссертации были доложены и обсуждались на Международном научно-практическом симпозиуме «Центральная нервная система и ВИЧ-инфекция» (Санкт-Петербург, 2015г.), на Международном конгрессе «ВИЧ-инфекция. Вопросы диагностики, лечения, профилактики, прогноза» (Санкт-Петербург, 2015г.), на международном заседании национальных институтов здоровья NIH – RFBR Research Partnership: «Meeting to Identify Scientific Priorities for U.S.-Russia Research Collaboration in Prevention and Treatment of HIV/AIDS Co-Morbidities and Mentoring Workshop for Junior Investigators» (Санкт-Петербург, 2016г.), на III Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием (Санкт-Петербург, 2018г.), на IV Съезде национального общества нейрорадиологов (Москва, 2018г.), на XI

«Невском радиологическом форуме» (Санкт-Петербург, 2019г.), на семинаре «Нейрорадиология» региональной общественной организации «Санкт-Петербургское радиологическое общество» (2020г., Санкт-Петербург), на юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактики и лечения ВИЧ-инфекции» (Великий Новгород, 2020г.), на Европейском радиологическом конгрессе (ECR) (Вена, 2020), на XIV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2020» (Москва, 2020г.)

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором проведен анализ литературы по изучаемому вопросу, обоснованы цель и задачи исследования. Диссертант лично осуществлял планирование исследования, изучал анамнестические, клинические, лабораторные данные пациентов, интерпретировал результаты МРТ головного мозга. Автором сформирована база данных, проанализированы и обработаны результаты исследования, сформулированы выводы, основные положения, выносимые на защиту, практические рекомендации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 6 статей - в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Результаты диссертационной работы представлены в одной из глав монографии «Радиология и ВИЧ-инфекция».

Внедрение результатов исследования

Результаты настоящей работы используются в образовательных программах кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО

Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, внедрены в практическую работу кабинетов МРТ и отделений лучевой диагностики ФБГУН Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук, клиники «Скандинавия», Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, АНМО «Ставропольского краевого клинического консультативно-диагностического центра», рентгенологического отделения БУ «Сургутской окружной клинической больницы».

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 188 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 221 источник, приложения. Текст иллюстрирован 22 таблицами и 80 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология ВИЧ-инфекции

Позади уже почти 40 лет эпидемии СПИД, более 38 миллионов людей до сих пор живут с ВИЧ-инфекцией во всем мире, и ясно, что общемировая борьба с инфекцией далека от завершения. Профилактику и оказание помощи людям, живущим с ВИЧ, необходимо стратегически планировать и широко внедрять поведенческие, биомедицинские и конструктивные меры (Розенталь В.В., Беляков Н.А., Пантелеева О.В., 2010).

Масштабы эпидемии ВИЧ в России, как и в мире, внушают опасения. По состоянию на 30 июня 2020 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев выявления ВИЧ-инфекции в иммунном блоте среди граждан Российской Федерации составило 1 465 102 человека (по предварительным данным ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора). В России система эпидемиологического надзора начала складываться с момента диагностики первых случаев ВИЧ-инфекции среди российских граждан в 1987 году и совершенствовалась в последующие годы. В основу надзора помимо регистрации случаев СПИДа было положено скрининговое обследование на антитела к ВИЧ различных групп населения с последующим консультированием (Рахманова А.Г., 2004). Эпидемия ВИЧ-инфекции распространяется по стране неравномерно. В каждом из семи Федеральных округов в связи с географическим положением и социально-экономическими условиями входящих в его состав территорий распространение вируса имеет свои закономерности (Беляков Н.А., Рассохин В.В., Колбин А.С. и соавт., 2019).

В 1987 году в Санкт-Петербурге был выявлен первый случай инфицирования ВИЧ в Северо-западном Федеральном округе. Следующие десять лет распространение инфекции шло довольно медленно, заражение осуществлялось лишь половым путем. Уже в 1996 году ВИЧ-инфекция была диагностирована среди инъекционных наркоманов (Смольская Т.Т., Огурцова

С.В., 2011). Начиная с 2000 года, скорость распространения эпидемии заметно увеличилась. Больше половины случаев заражений уже приходилось на возрастной диапазон 20-29 лет, с преобладанием мужчин. Пик эпидемии в Санкт-Петербурге пришелся на 2001 год, когда было зарегистрировано 10 тысяч впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции, из которых 97,3% являлись потребителями инъекционных наркотиков. Начиная с 2007 года, отмечается постепенное увеличение удельного веса полового пути заражения, что говорит о выходе ВИЧ-инфекции из относительно изолированной среды наркоманов в общую популяцию (Ковеленов А.Ю., Загдын З.М., Баласанянц Г.С. и соавт., 2012). За период с 2001 по 2013 год произошел рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией в старших возрастных группах, что может быть обусловлено старением лиц, инфицированных в молодом возрасте (Дворак С.И., Крыга Л.Н., Виноградова Т.Н. и соавт., 2013). Также это может быть связано с тенденцией к росту продолжительности жизни людей, живущих с ВИЧ, в результате начала широкого и систематического применения АРТ, улучшением оказываемой пациентам медико-социальной помощи и психологической поддержки.

ВИЧ является нейротропным вирусом, так как способен инфицировать нервные клетки (Rojas-Celis V., Valiente-Echeverría F., Soto-Rifo R. et al., 2019). Нервная система стоит на втором месте после иммунной по частоте поражения при ВИЧ-инфекции, а головной мозг является органом-мишенью (Gray L.R., Brew V.J., Churchill M.J., 2016; Chang L., Shukla D.K., 2018). Можно выделить несколько основных групп патологических процессов в головном мозге при ВИЧ-инфекции: ВИЧ-обусловленные нейрокогнитивные расстройства, инфекционные процессы, опухолевые процессы, парадоксальные состояния на фоне АРТ. Поражение ЦНС одна из ведущих причин смерти у больных с прогрессирующими стадиями ВИЧ-инфекции и основная причина потери профессиональных навыков, трудоспособности и инвалидизации (Леонова О.Н., Степанова Е.В., Беляков Н.А., 2017).

1.2 Нейровизуализационные методы, используемые для оценки поражений головного мозга при ВИЧ-инфекции

Нейровизуализационные методы исследования широко используются в клинической и научной деятельности для изучения особенностей поражения ЦНС. В настоящее время большое внимание уделяется инновационным методикам (Ipser J.C., Brown G.G., Bischoff-Grethe A. et al., 2015; Watson C., Busovaca E., Foley J.M. et al., 2017; O'Connor E.E., Zeffiro T.A., Zeffiro T.A., 2018; Samboju V., Philippi C.L., Chan P. et al., 2018). Эти методы можно разделить в зависимости от того, что они характеризуют: структуры головного мозга, нейрохимические или нейрофизиологические процессы. Структурная нейровизуализация включает рентгеновскую компьютерную томографию (КТ), структурную МРТ, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), диффузионно-тензорные изображения (ДТИ), волнометрический анализ (Магонов Е.П., 2015). МРТ с внутривенным контрастированием является методом выбора при обследовании головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов (Трофимова Т.Н., Е.Г. Бакулина, В.В. Рассохин и др., 2015). КТ менее информативна по сравнению с МРТ, особенно если у пациента выявляются небольшие очаговые изменения в белом веществе головного мозга. ДТИ являются перспективным методом изучения целостности структуры белого вещества при нейродегенеративных заболеваниях (Ewers M., Sperling R.A., Klunk W.E. et al., 2011). МР-волнометрия дает представление о структурных изменениях зон интереса в головном мозге у ВИЧ-серопозитивных пациентов на основе измерения объема каждой (Магонов Е.П., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г. и соавт., 2014; Магонов Е.П., 2015). Химические и метаболические процессы в головном мозге характеризует магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) (Громова Е.А., Богдан А.А., Катаева Г.В. и соавт., 2016). МРС позволяет определить биохимические изменения тканей головного мозга и дает представление о звеньях цепи метаболизма от начальных проявлений инфекции до ее хронизации (Трофимова А.В., Трофимова Т.Н., Катаева Г.В. и

соавт., 2012). Методиками, раскрывающими патофизиологические процессы, например кровотока, являются перфузионно-взвешенные изображения (ПВИ) и методика меченых артериальных спинов (ASL) (Holt J.L., Kraft-Terry S.D., Chang L., 2012). Функциональная МРТ позволяет измерить гемодинамические изменения, возникающие в ответ на нейрональную активность головного мозга. Эта технология отлично подходит для изучения участков повышенной и пониженной нейрональной активности при выполнении определенных заданий или упражнений (Jiang X., Varasky R., Olsen H. et al., 2016). Каждая методика позволяет составить представление о процессах, протекающих в головном мозге и ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. Каждая из перечисленных технологий предлагает уникальный подход к изучению механизмов, лежащих в основе ВИЧ-инфекции с поражением ЦНС, и позволяет обеспечить мониторинг течения заболевания.

1.3 Лучевая картина поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции

1.3.1 ВИЧ-энцефалопатия

ВИЧ-энцефалопатия характеризуется атрофическими изменениями вещества мозга, которые при нейровизуализации выглядят как центральная атрофия (расширение внутренних ликворных пространств), периферическая (расширение наружных ликворных пространств), смешанная. Исследования, проводимые как до АРТ, так и после ее внедрения, сообщают о снижении объема серого вещества (Becker J.T., Maruca V., Kingsley L.A. et al., 2012). Исследователи описывают снижение толщины коры на уровне прецентральных извилин обеих гемисфер головного мозга (Магонов Е.П., 2015), что подтверждается морфологическими исследованиями (Трофимова А.В., 2011; Одинак М.М., Гайкова О.Н., Литвинцев Б.С. и соавт., 2013). Результаты нейрпатологических исследований показывают наличие макрофагов, микроглии и высоких

концентраций вирусных белков в базальных ганглиях (Berger J.R., Nath A., 1997). Сообщается о снижении объемов базальных ганглиев, особенно в хвостатых ядрах, которые отвечают за развитие деменции (Wright P.W., Pyakurel A., Vaida F.F. et al., 2016). Наблюдается связь между выраженностью атрофии и степенью виремии. Так выявлена зависимость выраженности общей атрофии головного мозга, снижения объема серого вещества и сопутствующего увеличения объема цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) от ВИЧ-серостатуса (O'Connor E.E., Zeffiro T.A., Zeffiro T.A., 2018). Церебральная атрофия развивается при ВИЧ-деменции даже на фоне приема терапии и в отсутствие клинической симптоматики.

Вторым наиболее частым проявлением ВИЧ-энцефалопатии является поражение белого вещества. Различают два лучевых паттерна: диффузное билатеральное симметричное повышение сигнала от белого вещества по типу «бабочки» и билатеральное рассеянное повышение сигнала от белого и серого вещества «пятнистого» типа (Thurnher M.M., Donovan Post M.J., 2008). Эти изменения не накапливают контрастное вещество и не оказывают объемного воздействия. Изменение сигнала на МРТ обусловлено демиелинизацией нервных волокон вследствие асептического воспаления и выделения большого количества цитокинов. Повышается содержание воды и сывороточных белков в веществе мозга, что в итоге приводит к потере миелина нервными волокнами. При морфологическом исследовании препаратов головного мозга пациентов, умерших с ВИЧ-инфекцией в стадию СПИД, выявляется резко выраженное поражение миелиновых оболочек, умеренное уменьшение плотности нейропиля, скопления лимфоцитов и макрофагов (Гайкова О.Н., Литвинцев Б.С., Трофимова А.В. и соавт., 2011; Одинак М.М., Гайкова О.Н., Литвинцев Б.С. и др., 2013). Очаговые изменения при ВИЧ-энцефалопатии не имеют патогномоничных признаков и при неизвестном анамнезе адекватная интерпретация очень трудна, особенно при небольшом размере и количестве очагов. На МРТ головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов часто выявляются неспецифические мелкие, диаметром до 5,0 мм, очаги повышенного МР-сигнала на T2-ВИ.

ВИЧ-инфицированные пациенты имеют повышенный риск возникновения ишемических инсультов (Effors R.V., Fletcher C.V., Gebo K. et al., 2008). Этому способствует эндотелиальная дисфункция в присутствии хронического воспаления, прием наркотических веществ, коагулопатии (ВИЧ-ассоциированная тромбоцитопения и гиперкоагуляция) и атерогенный эффект некоторых антиретровирусных препаратов (АРВП) (Guaraldi G., Zona S., Brothers T.D. et al., 2015).

1.3.2 Оппортунистические и сопутствующие заболевания головного мозга при ВИЧ-инфекции

У ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии СПИДа часто развиваются оппортунистические инфекции нервной системы. По данным отечественной литературы оппортунистическое поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных наблюдалось в 22% случаев (Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В., 2017). При этом наиболее часто встречались туберкулезный менингоэнцефалит (33,3%), токсоплазмоз (31,0%), цитомегаловирусная инфекция (7,3%), криптококковый менингит (5,5%), ПМЛ (0,9%).

Туберкулез центральной нервной системы является потенциально опасным для жизни состоянием. Его клинические и лучевые проявления могут имитировать другие инфекционные и неинфекционные неврологические состояния. Встречаются различные формы туберкулеза ЦНС, включающие менингит, туберкулому, милиарный туберкулез, абсцесс, церебрит и энцефалопатию (Rock R.V., Olin M., Baker C.A. et al., 2008). Менингит является наиболее распространенным проявлением туберкулеза ЦНС и в основном связан с гематогенным распространением микобактерий. Распространение в субарахноидальное пространство или в желудочковую систему может также произойти вторично в результате разрыва субпиального или субэпендимального очага (Bathla G., Khandelwal G., Maller V.G. et al., 2011). Контрастное усиление экссудата в базальных цистернах является наиболее распространенным, а также

относительно специфическим проявлением лептоменингеального туберкулеза на КТ и МРТ (Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В., 2017). Полученные результаты лучше оцениваются на постконтрастных МР изображениях. Parmar и соавторы продемонстрировали, что изображения в последовательности FLAIR могут иметь более высокую специфичность по сравнению с T1-ВИ с контрастным усилением при обнаружении лептоменингеального контрастирования (Parmar H., Sitoh Y.-Y., Anand P. et al., 2006). На более поздних стадиях возможно расширение субарахноидальных пространств. Аналогичная картина менингеального усиления может наблюдаться при других инфекционных менингитах, воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, саркоидоз или карциноматозный менингит.

Ишемический инфаркт является распространенным осложнением туберкулеза ЦНС, которое выявляется в основном в пределах базальных ганглиев или областей внутренней капсулы, и является результатом сдавления сосудов и окклюзии мелких перфорирующих сосудов (Dastur D.K., Manghani D.K., Udani P.M., 1995). В частности страдают лентикулостриарные и таламоперфорантные артерии. Туберкулезный менингит может также вызвать тромбоз дурального венозного синуса с последующим венозным инфарктом (Taheri M. Sanei, Karimi M.A., Naghathkhan H. et al., 2015). Вовлечение черепных нервов происходит вследствие сосудистой ишемии или расположения цистернальных порций нервов в базальных экссудатах (Sharma P., Garg R.K., Verma R. et al., 2011).

Очаговый туберкулезный церебрит встречается редко, имеет гипо- и гиперинтенсивный сигнал на T1- и T2-взвешенных изображениях соответственно, с очаговым паттерном контрастного усиления на постконтрастных изображениях (Burrill J., Williams C.J., Bain G. et al., 2007).

Туберкулома на МРТ имеет центральную зону высокой интенсивности сигнала на T2. Низкая интенсивность сигнала капсулы обусловлена слоем коллагенового фиброза с высокой концентрацией белка и низким содержанием воды. Вокруг наблюдается перифокальный отек (Bernaerts A., Vanhoenacker F.M., Parizel P.M. et al., 2013).

Туберкулезный абсцесс может быть, как единичным, так и множественным. Туберкулезный абсцесс отличается от туберкуломы более интенсивным сигналом на T2-взвешенных изображениях от его центральной некротической области. Постконтрастные изображения демонстрируют накопление в виде кольца, которое чаще выглядит тонким и равномерным (Taheri M. Sanei, Karimi M.A., Naghikhatkhah H. et al., 2015).

Казеозные твердые гранулемы обычно гипоинтенсивны на T1- и T2-взвешенных изображениях за счет грануляционной и глиальной ткани в центральном ядре, что приводит к большой плотности клеток. Контрастируются они гомогенно (Bathla G., Khandelwal G., Maller V.G. et al., 2011).

Милиарный туберкулез наблюдается в основном у пациентов с крайне ослабленным иммунитетом. Поскольку распространение является гематогенным, поражения обычно локализованы на границе кортикального и медуллярного вещества. На МРТ определяются мелкие (диаметром 2-3 мм) рассеянные очаги, которые могут не визуализироваться на бесконтрастной МРТ (Taheri M. Sanei, Karimi M.A., Naghikhatkhah H. et al., 2015).

Туберкулезная энцефалопатия обычно возникает у детей. Клинические проявления представлены судорогами, ступором и комой без менингеальных знаков или очагового неврологического дефицита. При нейровизуализации определяется тяжелый отек головного мозга. Потеря миелина в белом веществе может привести к гиперинтенсивности на T2-взвешенных МР-изображениях (Ahluwalia V.V., Dayananda Sagar G., Singh T.P. et al., 2013).

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия развивается у иммунокомпromетированных пациентов, в том числе ВИЧ-инфицированных, зараженных повсеместно распространенным полиомавирусом Джона Каннингема (JC). ПМЛ остается чрезвычайно редким осложнением этой инфекции у здоровых людей и почти всегда возникает в условиях иммуносупрессии (Abraham R.R., Anand A.K, Prasad R. et al., 2019). ПМЛ не единственное заболевание мозга, вызываемое вирусом JC. Другие расстройства, которые были описаны, включают гранулеклеточную нейропатию мозжечка и молниеносную энцефалопатию,

вовлекающую кортикальные пирамидные нейроны (Henry C., Jouan F., De T., 2013; Broucker Reoma L.B., Trindade C.J., Monaco M.C. et al., 2019).

Основным признаком ПМЛ является демиелинизация, которая проявляется как макроскопически, так и микроскопически. Демиелинизация может в редких случаях быть монофокальной, но обычно она протекает как многоочаговый процесс, что предполагает гематогенное распространение вируса (Choudhary S., Parashar M.K., Parashar N. et al., 2018). Потеря миелина может быть очень обширной, охватывая все полушарие, и может привести к атрофии пораженных структур. Обычно вовлекаются юстакортикально расположенные U-волокна, что является дифференциально-диагностическим признаком между ПМЛ и ВИЧ-энцефалопатией (Thurnher M.M., Donovan M.J., 2008). МРТ более чувствительна и выявляет гиперинтенсивные поражения на T2-ВИ и FLAIR. На T1-взвешенных изображениях эти поражения гипоинтенсивны. На DWI типична краевая рестрикция диффузии, соответствующая передней линии активной демиелинизации вокруг центральных зон некроза. Чаще всего поражаются лобные, теменные, височные доли, однако, можно также встретить изолированное или ассоциированное поражение базальных ганглиев и структур задней черепной ямки (Lopes C.C.B., Crivillari M., Prado J.C.M. et al., 2019).

Токсоплазмоз вызывается внутриклеточным простейшим *Toxoplasma gondii*, который встречается повсеместно во всем мире. Хронически инфицированные люди, у которых снижается клеточный иммунитет (например, пациенты с СПИДом), подвергаются риску реактивации скрытой инфекции. Церебральный токсоплазмоз обычно проявляется в виде множественных, реже одиночных поражений. Перифокальный отек и масс-эффект типичны для токсоплазмоза (Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В., 2017). Поражения представляют собой абсцессы, которые чаще располагаются в базальных ганглиях, кортикомедуллярной границе, перивентрикулярном белом веществе. На МРТ поражения обычно имеют высокую или смешанную интенсивность сигнала на T2-взвешенных и FLAIR, низкую на T1 изображениях. На диффузионно-взвешенных изображениях поражения могут демонстрировать повышение сигнала по

периферии. Однако ограничение диффузии в центральной части поражений, обнаруживаемое при гнойных абсцессах, встречается редко. На T1-взвешенных изображениях с контрастным усилением может наблюдаться паттерн эксцентричной «мишени» (Roche A.D., Rowley D., Brett F.M. et al., 2018). Характерный для нейротоксоплазмоза симптом концентричной «мишени» на T2-ВИ обусловлен гиперинтенсивным сигналом в некротическом центре, периферическим ободком гипоинтенсивного сигнала (гемосидерин), окруженного перифокальным отеком (Roche A.D., Rowley D., Brett F.M. et al., 2018). По данным МР-спектроскопии при токсоплазмозе наблюдаются патологические липидно-лактатные комплексы при одновременном снижении пиков основных метаболитов и отсутствием пика нейронального маркера NAA (Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В., 2017; Roche A.D., Rowley D., Brett F.M. et al., 2018).

Лимфома ЦНС, подобно токсоплазмозу, имеет склонность к вовлечению базальных ганглиев. При лимфоме поражения, как правило, несколько крупнее, чем при токсоплазмозе, и представлены одиночным очагом, тогда как при токсоплазмозе обычно множественными. При лимфоме наблюдается интенсивное контрастное усиление солидного компонента, тогда как при токсоплазмозе обычно имеется кольцевидное или узловое контрастирование очагов (Thurnher M.M., Donovan M.J., 2008). Токсоплазмоз имеет тенденцию к более облегченной диффузии, в то время как лимфома имеет тенденцию к более ограниченной диффузии в ядре поражения. Значения ИКД, превышающие в 1,6 раза таковые контралатерального нормального белого вещества, свидетельствуют в пользу токсоплазмоза. Сниженные значения ИКД или приблизительно равные таковым контралатерального белого вещества более характерны для лимфомы (Schroeder P.C., Post M.J., Oschatz E. et al., 2006). Снижение регионального объема кровенаполнения (relative cerebral blood volume - rCBV) в очагах поражения предполагает токсоплазмоз, тогда как при лимфоме он увеличивается в 1,3-1,5 раза по сравнению с контралатеральным нормальным белым веществом (Dibble E.H., Voxerman J.L., Baird G.L. et al., 2017). По данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с таллием лимфома демонстрирует

большее поглощение таллия по сравнению с церебральным токсоплазмозом (Lee G.T., Antelo F., A.A. Mlikotic, 2009). ПЭТ также может быть полезна для различения инфекционных и злокачественных процессов в головном мозге. Ввиду высокой частоты встречаемости токсоплазмоза головного мозга в клинической практике назначается эмпирическая терапия при подозрении на токсоплазмоз. Положительная динамика клинической и лучевой картины в течение двух-трех недель от начала терапии подтверждает диагноз (Беляков Н.А., Рахманова А.Г., 2010).

Грибковые поражения головного мозга чаще встречаются у пациентов с иммуносупрессией и протекают в виде менингита, эпидурального абсцесса или субдуральной эмпиемы, церебрита, абсцесса мозга и гранулематозного поражения. Нейровизуализационные методы не обнаруживают какой-либо специфичной лучевой картины этих поражений в зависимости от возбудителя. Исключением являются грибковые абсцессы, при которых, в отличие от бактериальных и туберкулезных, в центре поражения не наблюдается ограничения диффузии (Luthra G., Parihar A., Nath K. et al., 2007). Лучевой паттерн поражения ЦНС зависит от вида грибка: менингиты наиболее часто вызывают мелкие одноклеточные организмы как *Candida* и *Cryptococcus*, а церебриты, гранулемы и абсцессы – гифальные грибы, например *Aspergillus* (Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В., 2017).

Криптококковый менингит считается результатом реактивации скрытой инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом. По периваскулярным пространствам микроорганизмы распространяются в базальные ганглии, таламусы, средний мозг и мозжечок. Грибки обычно образуют кистозные скопления в пространствах Вирхова-Робина, вокруг глубоких пенетрирующих сосудов головного мозга и черепных нервов. На МРТ это проявляется в виде расширения пространств Вирхова-Робина без перифокальных изменений паренхимы головного мозга (Katchanov J., Branding G., Jefferys L. et al., 2016). Поражения чаще симметричные двусторонние, гиперинтенсивные на T2-ВИ, а на T1-ВИ сигнал от них несколько выше, чем цереброспинальной жидкости. В

дальнейшем расширенные периваскулярные пространства сливаются в псевдокисты, имеющие характерный вид «мыльных пузырей» (Mathur M., Johnson C.E., Sze G., 2012). При попадании грибковых микроорганизмов в паренхиму головного мозга развивается гранулематозное воспаление и формируется криптококкома. При МРТ на T2 ВИ криптококкомы имеют высокий сигнал, на T1-ВИ низкий, с кольцевидным или узловым типом контрастного усиления. На FLAIR-ИП сигнал от них выше, чем ЦСЖ, а на диффузионно-взвешенных изображениях наблюдается мозаичный паттерн (Thurnher M.M., Donovan M.J., 2008). По данным МР-спектроскопии по водороду, туберкулома и криптококкома имеют сходный с токсоплазмозом МР-спектр метаболитов, однако пик лактата при этом менее выражен (Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., 2010).

Головной мозг является одним из наиболее часто поражаемых органов-мишеней при аспергиллезе. Прямое распространение инфекции происходит из околоносовых пазух. На МРТ выявляется абсцесс с периферическим контрастным усилением, окруженный перифокальным воспалением в околоносовых пазухах, твердой мозговой оболочке. У пациентов с ослабленным иммунитетом на фоне ВИЧ церебральная инвазия чаще всего является результатом гематогенного распространения (Marzolf G., Sabou M., Lannes B. et al., 2016). Поражения чаще обнаруживаются в кортикально-медулярном соединении, белом веществе, базальных ядрах и таламусах в результате поражения кортикальных артерий более узкого диаметра (Koralnik I.J., Wuthrich C., Dang X. et al., 2005). Аспергиллезный абсцесс имеет две характерные особенности сигнала на МРТ. Во-первых, Miaux et al. (1995) описали центральный промежуточный сигнал на T2-взвешенных последовательностях, соответствующий коагулятивному грибковому некрозу, окруженный высоким гиперинтенсивным сигналом, соответствующим вазогенному отеку (Miaux Y., Ribaud P., Williams M. et al., 1995). Во-вторых, характерный симптом мишени на ДВИ и ИКД картах. Низкий сигнал на T2* в структуре поражений может быть результатом ферромагнитных отложений грибов (железо, марганец, магний, цинк), наличия метгемоглобина (в стенке

капсулы или в макрофагах), наличия свободных радикалов, продуцируемых макрофагами (Marzolf G., Sabou M., Lannes B. et al., 2016).

Поражение ЦНС при кандидозе обычно происходит путем гематогенной диссеминации. Для кандидоза головного мозга характерно формирование множественных микроабсцессов, также он может проявляться менингитами, менингоэнцефалитами (Hu H.L., Hu B., Chen H.Y. et al.). При контрастном исследовании определяется контрастирование капсулы абсцесса на фоне отека вещества головного мозга. При инвазии сосудов грибами рода *Candida* могут возникать тромбозы и васкулиты, а также формироваться микотические аневризмы. При тромбозе возможны инфаркты как ишемического, так и геморрагического характера. В результате разрыва микотической аневризмы могут наблюдаться субарахноидальные кровоизлияния (Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В., 2017).

У иммунокомпрометированных пациентов герпесвирусы различных типов часто выявляются в СМЖ, однако при этом далеко не всегда вызывают различные неврологические синдромы, такие как ретинит, миелит, энцефалит, мононеврит, полирадикулопатия, полинейропатия (Benjamin.A., Kelly M., Cohen D. et al., 2013). Наиболее часто у ВИЧ-инфицированных пациентов определяются цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус Эпштейна-Барр. Сочетанное поражение головного мозга ЦМВ и ВИЧ в виде микроскопических инфарктов коры головного мозга, вентрикулоэнцефалита с исходом в некротическое поражение черепных нервов и паравентрикулярной паренхимы часто наблюдается при СПИД-деменции (Palma P., Costa A., Duro R. et al., 2018). Поражение белого вещества при ЦМВ-инфекции развивается в исходе воспалительной реакции в субэпендимальном регионе и распространения инфекции на прилежащие астроциты белого вещества с инфекционной демиелинизацией. На МРТ у этих пациентов помимо кортикальной атрофии и поражения белого вещества можно обнаружить явления вентрикулита в виде накопления контрастного вещества и ограничения диффузии стенками желудочков (Seok J.H., Ahn K.J., Park H.J., 2011; Cho S.-M., Mays M., 2018). Повышение сигнала на ДВИ может сохраняться более месяца (Li D., van

Gaal S., 2018). У пациентов с вентрикулоэнцефалитом наблюдается более острое начало и быстро наступающий смертельный исход. Довольно сложно разграничить проявления ЦМВ и ВИЧ поражения ЦНС лишь на основе клинических и МР-данных. В случаях развития ЦМВ-ретинита отмечается накопление контрастного вещества в оболочках глазного яблока (Thurnher M.M., Donovan M.J., 2008).

ВИЧ-серопозитивные пациенты подвержены развитию такой сопутствующей инфекции как нейросифилис. Его характерными проявлениями являются васкулиты, инфаркты и гуммы (Ahbeddou N., El Alaoui Taoussi K., Ibrahim A. et al., 2018). Проявления раннего нейросифилиса также включают острый менингит, проявляющийся на МРТ в виде лептоменингеального контрастного усиления, которое может быть очаговым или диффузным. нейропатии черепно-мозговых нервов в виде их контрастного усиления при МРТ (Nagappa M., Sinha S., Taly A.V. et al., 2013). Сифилитические гуммы появляются в виде небольших единичных или множественных очагов, располагающихся в сером веществе или по оболочкам, гипоинтенсивных на T1-ВИ, гиперинтенсивных на T2-ВИ, имеющих высокий сигнал на ДВИ, с однородным контрастным усилением. Для гуммы типичен умеренный перифокальный отек (Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В., 2017). При МР-ангиографии можно увидеть очаговое сегментарное сужение сосудов (Behrouz R., Malek A.R., Chichkova R.I., 2011). Ишемические инсульты имеют преимущественно кортикальную и субкортикальную локализацию на любой сосудистой территории. При развитии острого энцефалита на T2-ВИ определяется гиперинтенсивный сигнал от мезотемпоральной области, проявления которого неотличимы от простого герпесного энцефалита (Chen J., Lee L., 2011). В исходе энцефалита могут наблюдаться остаточные атрофические церебральные изменения. ПЭТ позволяет проводить диагностику с опухолевыми поражениями благодаря отсутствию повышенного накопления [11C]метионина (Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В., 2017).

Пациенты с ВИЧ-инфекцией и вторичными заболеваниями ЦНС являются наиболее тяжелыми и диагностически сложными, для них характерна высокая летальность и высокий процент инвалидизации. Знание лучевых проявлений различных оппортунистических заболеваний ЦНС имеет важное значение для своевременной диагностики, снижения заболеваемости и смертности.

1.4 Антиретровирусная терапия и ее влияние на лучевую картину поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции

1.4.1 Антиретровирусная терапия

На современном этапе АРТ является неотъемлемой частью и одной из главных мер, на которых основывается стратегия лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Эффективная АРТ подразумевает под собой снижение вирусной нагрузки в плазме крови. Конкурентно повышается количество CD4-лимфоцитов крови, означающее, что активно реплицирующий вирус является главным фактором, приводящим к истощению иммунокомпетентных клеток. Супрессия репликации вируса и восстановление протективной функции иммунной системы не только увеличивают продолжительность жизни пациента с ВИЧ, но и улучшают ее качество.

По данным литературы применение АРТ позволило десятикратно уменьшить заболеваемость и смертность от оппортунистических и сопутствующих заболеваний ЦНС (Caruana G., Vidili G., Serra P.A. et al., 2017). Снижется частота летальных исходов от этих инфекций (Рассохин В.В., Беляков Н.А., Розенталь В.В. и соавт., 2014). Туберкулез занимает лидирующие позиции, чаще встречаются микст-инфекции. Менее, чем у трети пациентов с регулярным приемом АРТ развиваются оппортунистические инфекции головного мозга, а более, чем у половины ВИЧ-инфицированных с неврологической симптоматикой возбудители инфекций не выявляются (Haddow L.J., Dudau C., Chandrashekar H. et al., 2014). Соматическая патология теперь выходит на первый план (Беляков Н.А.,

Рассохина В.В., Степановой Е.В., 2014). В результате комбинации ВИЧ и антиретровирусной терапии чаще и раньше могут возникать коморбидные состояния (сердечно-сосудистые заболевания, диабет и пр.), обусловленные старением организма. У ВИЧ-инфицированных риск развития этих заболеваний выше, чем в популяции (Cole J.H., Underwood J., Caan M.W. et al., 2017).

Нейрокогнитивные расстройства остаются распространенными, но протекают более мягко (Caruana G., Vidili G., Serra P.A. et al., 2017), а ВИЧ-ассоциированная деменция встречается реже (Heaton R.K., Franklin D.R., Ellis R.J. et al., 2011). Также было обнаружено, что ряд первичных неврологических заболеваний, прогрессирующих благодаря высокой вирусной нагрузке, можно предотвратить, отсрочить или трансформировать в более легкие формы с помощью успешной АРТ (Ances B.M., Ortega M., Vaida F. et al., 2012; Clifford K.M., Samboju V., Sobigo Y. et al., 2017). Это ассоциируется с повышением целостности белого вещества (Heaps-Woodruff J.M., Wright P.W., Ances B.M. et al., 2016) и улучшением нейрокогнитивных функций (Joska J.A., Westgarth-Taylor J., Hoare J. et al., 2012). Некоторые авторы рекомендуют начинать АРТ на ранних стадиях ВИЧ, еще до клинических проявлений (Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M. et al., 2011).

Несмотря на успешное применение АРТ в клинической практике, пациенты с мягкими формами ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств остаются в группе риска по дальнейшему прогрессированию когнитивной дисфункции (Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M. et al., 2011). Причиной прогрессирования также может быть низкая активность АРТ в ЦНС, отдельные мутации вируса в ЦНС, сопутствующие заболевания (Monno L., Zimatore G.B., Di Stefano M. et al., 1999; Carroll A., B. Brew, 2017).

Несмотря на проводимую терапию полной эрадикации вируса не происходит, и резервуары ВИЧ остаются даже у пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой (Трофимова Т.Н., Бакулина Е.Г., Рассохин В.В. и соавт., 2019). Эволюция лекарственно резистентных вирусных штаммов может, в конце концов, ограничить преимущества АРТ. К тому же, вероятно, в будущем более

высокая выживаемость пациентов приведет к увеличению мутаций лекарственно резистентного ВИЧ с возникновением формы, абсолютно резистентной к большинству используемых препаратов, что в свою очередь обеспечит новую вспышку оппортунистических заболеваний.

В нашей стране ситуация после широкого и систематического внедрения АРТ мало изменилась в целом по сравнению с периодом до начала терапии. Можно высказать несколько точек зрения относительно причин этой картины: позднее назначение АРТ; низкая приверженность больных к лечению; назначение препаратов, трудно-проходящих через гематоэнцефалический барьер; эволюция лекарственно резистентных вирусных штаммов; сочетание этих и иных причин (Трофимова Т.Н., Бакулина Е.Г., Рассохин В.В. и соавт., 2015; Беляков Н.А., Рассохин В.В., Розенталь В.В. и соавт., 2019).

Главной задачей АРТ является максимальное подавление репликации ВИЧ в клетках инфицированного пациента вплоть до неопределяемого уровня вирусной нагрузки. Невозможность полного излечения объясняется неспособностью антиретровирусных препаратов уничтожить генетический материал вируса ВИЧ (Покровский В.В., 2013). Используемые в настоящее время препараты разделяются на классы в зависимости от точки их приложения: нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы интегразы (ИИ), ингибиторы слияния входа вируса в клетку (ИС), антагонисты рецепторов (АР) (Беляков Н.А., 2015).

На современном этапе АРТ схемы содержат минимум три противовирусных препарата. Адекватность подобранной схемы можно оценить, измеряя вирусную нагрузку. Выделяют схемы АРТ первого ряда, назначаемые пациентам, которые ранее не получали АРТ. Как правило она состоит из двух НИОТ и третьего препарата, которым может быть ННИОТ, ИИ или ИП, комбинированный с ритонавиром (усиленный ИП – ИП/г). Если используемая схема первого ряда оказывается неэффективной, то применяются схемы второго и последующего рядов. Схемы резерва (спасения) – нестандартные схемы, которые применяются

при неэффективности схем второго и последующих рядов. В них соединяют препараты разных групп, подобранные индивидуально, исходя из анализа резистентности вируса к АРТ и ранее проводимой терапии (Беляков Н.А., 2015). Кроме того, согласно российским рекомендациям, схемы делятся на предпочтительные, альтернативные и применяемые в особых случаях. Оптимальными по эффективности, безопасности, переносимости, удобству приема, экономичности считаются предпочтительные схемы. Альтернативные схемы уступают предпочтительным по какому-либо параметру либо менее изучены (Бобкова М.Р., 2016; Турсунов Р.А., Канестри В.Г., Симонова Е.Г. и соавт., 2018).

В качестве нуклеозидной основы в схемах предпочтительны комбинации препаратов тенофовир+ламивудин (TDF+3TC), или тенофовир+эмтрицитабин (TDF+FTC), или абакавир+эпивир (ABC+3TC). Третьим препаратом рекомендуется использовать эфавиренз (EFV). В альтернативных схемах третьим компонентом выступает невирапин (NVP), или долутегравир (DTG). Либо в качестве нуклеозидной основы берется абакавир с ламивудином (ABC+3TC) и третьим препаратом эфавиренз (EFV), либо невирапин (NVP), или долутегравир (DTG). В России разрешены к применению около 30 зарегистрированных отдельных и комбинированных антиретровирусных препаратов, что позволяет составить более сотни различных схем (Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт., 2017).

Развитие когнитивных нарушений в отсутствие определяемой вирусной нагрузки на периферии заставило задуматься о различной степени пенетрации антиретровирусных препаратов через ГЭБ. Антиретровирусные средства могут проникать через ГЭБ путем простой диффузии через мембраны клеток по градиенту концентрации, облегченной диффузии с помощью белков переносчиков и активного транспорта с затратой энергии (Bertrand L., Nair M., Toborek M., 2016). На способность препаратов диффундировать сквозь ГЭБ оказывают влияние такие свойства как ионизация молекулы, молекулярная масса, липофильность, способность связываться с белками плазмы. Высокая

молекулярная масса является препятствием для пассивного транспорта в отличие от липофильности, которая способствует ему. Связываясь с белками плазмы, антиретровирусный препарат становится неспособным к диффузии (Захарова Н.Г., Торопов С.Э., Пархоменко С.И. и соавт., 2014).

Был разработан метод оценки пенетрации антиретровирусных препаратов в ЦНС в виде оценочной шкалы эффективности (CNS penetration Effectiveness - CPE), которая разделяет режимы АРТ по их воздействию на ЦНС в зависимости фармакологических свойств лекарственных средств (молекулярной массы), доставки (концентрации лекарственного препарата в ЦСЖ) и неврологического исхода (концентрации ВИЧ в ЦСЖ) (Letendre S., Marquie-Beck J., Capparelli E. et al., 2008; Letendre S.L., Ellis R.J., Everall I. et al., 2009). АРВП с высокими оценками CPE позволяют максимально снизить количество копий ВИЧ в ЦСЖ, а также снижают выраженность нейрокогнитивных нарушений. Персистирующие в настоящее время мягкие формы когнитивного дефицита среди ВИЧ-серопозитивных пациентов оставляют открытым вопрос о том, влияет ли высокая CPE эффективность режимов АРТ на частоту более благоприятных неврологических исходов у ВИЧ-инфицированных, стабильно принимающих АРТ. Наряду с работами, подтверждающими лучшие исходы когнитивных нарушений у пациентов, получающих режимы АРТ с высокой оценкой CPE (Letendre S., Marquie-Beck J., Capparelli E. et al., 2008; Cysique L.A., Brew B.J., 2009; Smurzynski M., Wu K., Letendre S. et al., 2011), существует ряд исследований, не выявивших различий между режимами с высокой и низкой степенью проникновения через ГЭБ (Caniglia E.C., Cain L.E., Justice A. et al., 2014; Baker L.M., Paul R.H., Hears-Woodruff J.M. et al., 2015; Халезова Н.Б., Незнанов Н.Г., Хобейш А.А. и соавт., 2017). Также некоторые авторы демонстрируют потенциально неблагоприятные эффекты режимов АРТ с лучшим проникновением в ЦНС (Kahouadji Y., Dumurgier J., Sellier P. et al., 2013). Lazarus и соавторы выяснили, что назначение АРТ до развития СПИД ассоциирована с более высоким уровнем интеллектуального развития у детей, в то время как возраст начала терапии и CPE препаратов не влияли на нейрокогнитивный

дефицит (Lazarus J.R., Rutstein R., Lowenthal E., 2015). Современное состояние вопроса требует оценки и сравнения эффективности препаратов с различной степенью проникновения через ГЭБ у пациентов, принимающих терапию стабильно в течение длительного промежутка времени.

1.4.2 Влияние антиретровирусной терапии на лучевую семиотику поражения центральной нервной системы

Назначение высокоактивной антиретровирусной терапии позволяет остановить репликацию вируса, тем самым давая шанс иммунной системе на восстановление или реконституцию. Это в первую очередь отразилось на эпидемиологии вторичного поражения головного мозга. Такие заболевания как церебральный токсоплазмоз, первичная ЦНС лимфома, ПМЛ теперь чаще наблюдаются при выраженной иммуносупрессии, когда количество CD4-лимфоцитов ниже 100 кл/мл. Особый статус имеет синдром восстановления иммунитета, значительно осложняющий диагностику (Боева Е.В., Беляков Н.А., 2018; Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Боева Е.В. и соавт., 2018)

Несмотря на АРТ пациенты демонстрируют выраженные атрофические изменения головного мозга при сравнении с нормальными возрастными изменениями. Тяжелые формы ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств благодаря комбинированной АРТ теперь тоже встречаются реже и чаще выявляются на продвинутых стадиях ВИЧ (Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В., 2017). Это происходит, в первую очередь, за счет снижения тяжести и темпов нарастания атрофии белого вещества на фоне терапии. Методы нейровизуализации представляют собой неинвазивный способ изучения изменений головного мозга, ассоциированных с ВИЧ. Выраженность атрофии серого вещества коры и подкорковых структур имеет обратную связь с количеством CD4-лимфоцитов крови и преобладает у ВИЧ-серопозитивных с худшим иммунологическим статусом (Cardenas V.A., Meyerhoff D.J., Studholme C. et al., 2009). Вместе с тем, первые признаки атрофических изменений появляются

уже на ранних этапах инфицирования (Магонов Е.П., 2015; Гайсина А.В., Магонов Е.П., Громова Е.А. и соавт., 2016).

Продолжающиеся процессы повреждения головного мозга могут объяснять те неврологические симптомы, которые наблюдаются у пациентов, длительно находящихся на АРТ. Уменьшение объема вещества головного мозга при этом не носит диффузный характер, а имеет направленность на такие регионы как базальные ганглии, таламус, мозолистое тело и лобные доли (Cardenas V.A., Meyerhoff D.J., Studholme C. et al., 2009).

В мета-анализе нейроструктурных исследований различной давности у ВИЧ-инфицированных пациентов сообщается о различиях в полученных результатах в зависимости от этапа АРТ. С началом внедрения АРТ сообщалось о снижении общего объема головного мозга, базальных ганглиев, ЦСЖ, связанного с ВИЧ. В некоторых более поздних исследованиях не удалось продемонстрировать влияние статуса ВИЧ на объем этих структур (O'Connor E.E., Zeffiro T.A., Zeffiro T.A., 2018). Связь ВИЧ-инфицирования и объема структур головного мозга во всех тканевых компартментах, кроме серого вещества, со временем уменьшается. Авторы лишь предполагают, что широкое использование АРТ привело к снижению макроскопических нейроструктурных изменений. Также авторы предполагают, что более короткая продолжительность инфицирования до начала лечения может уменьшить связанную с ВИЧ атрофию головного мозга (O'Connor E.E., Zeffiro T.A., Zeffiro T.A., 2018). Однако, в другом исследовании пациентов на ранних стадиях ВИЧ, со сроком инфицирования менее двух лет, не употребляющих наркотики, без гепатитов, психических и неврологических нарушений, черепно-мозговых травм, инфицированных половым путем, с высокой комплаентностью, несмотря на получаемую АРТ, были выявлены атрофические изменения головного мозга (Магонов, Е.П., 2015; Громова Е.А., 2017). Все это оставляет открытым вопрос о том, какова связь АРТ и атрофических процессов, протекающих в ЦНС, имеет ли при этом значение длительность терапии.

Можно предположить, что методы нейровизуализации позволяют оценить эффективность использования лекарственных препаратов, проникающих через ГЭБ. Но, как и неврологические исследования, работы с использованием нейровизуализационных технологий демонстрируют противоречивые результаты. Одни исследования не показывают различий волнометрических данных у пациентов, принимающих препараты с высокой и низкой оценкой СРЕ (Hua X., C.P. Boyle, Harezlak J. et al., 2013). Baker и соавторы проводили МР-волнометрический анализ кортикальных и субкортикальных структур в двух группах ВИЧ-инфицированных, получающих препараты различной степени проницаемости ГЭБ, однако, достоверной разницы в обеих группах не получили (Baker L.M., Paul R.H., Hears-Woodruff J.M. et al., 2015). Другие работы выявляют негативные эффекты препаратов с высокой оценкой СРЕ (Gongvatana A., Schweinsburg B.C., Taylor M.J. et al., 2009). Следует отметить, что большая часть исследований включает пациентов, недавно начавших или сменивших режим АРТ.

Hanning и соавторы изучали патологические изменения МР-сигнала на T2ВИ в головном мозге ВИЧ-инфицированных на АРТ и пришли к выводу, что локализация и паттерн патологического МР-сигнала связаны со степенью иммуносупрессии, а именно с уровнем CD4 лимфоцитов плазмы крови (Hanning U., Husstedt I.W., Niederstadt T.U. et al., 2011). Скомпрометированный иммунный статус предрасполагает к прогрессированию патологических изменений в белом веществе головного мозга несмотря на проводимую АРТ. Ранние работы продемонстрировали, что лечение ВИЧ-инфекции с помощью АРТ и связанное с этим клиническое улучшение, характеризующееся увеличением числа клеток CD4 и уменьшением вирусной нагрузки, сопровождаются регрессией вызванных ВИЧ аномалий белого вещества по данным МРТ (Thurnher M.M., Schindler E.G., Thurnher S.A. et al., 2000). Недавние исследования показали, что ВИЧ-положительные пациенты без оппортунистических инфекций имеют более выраженные изменения белого вещества головного мозга по сравнению с ВИЧ-негативной

группой, несмотря на получаемую антиретровирусную терапию (Watson C., Busovaca E., Foley J.M. et al., 2017).

Результаты одновоксельной МР-спектроскопии также противоречивы — в части исследований наблюдается уменьшение и замедление развития функциональных нарушений в головном мозге (Громова Е.А., 2017). В то же время другие работы связи между терапией и улучшением метаболических маркеров в ЦНС не выявили (Tate D.F., Khedraki R., McCaffrey D. et al., 2011).

Активно изучается вопрос токсического воздействия АРТ на головной мозг. В первую очередь, это обусловлено с тем, что АРВП вызывают дисфункцию ГЭБ (Toborek M., Lee Y.W., Flora G. et al., 2005). У пациентов с ВИЧ, получающих АРТ, наблюдаются изменения в эндотелиальных клетках (Chwiki S., Campos M.M., McLaughlin M.E. et al., 2017). Различные комбинации АРВП могут действовать как клеточный стрессор, приводя к старению эндотелиальных клеток, о чем свидетельствует уменьшение пролиферации и увеличение маркеров воспаления (Cohen J., D'Agostino L., Tuzer F. et al., 2018). Токсическое воздействие АРТ на церебральные сосуды может быть усугублено хроническим воспалением, присутствующим в ГЭБ вследствие ВИЧ-инфекции. Также АРТ может вызывать изменения морфологии и функции митохондрий, что предполагает индукцию множества независимых токсических механизмов, особенно при комбинации разных классов антиретровирусных препаратов (Bertrand L., Velichkovska M., Toborek M., 2019).

Некоторые авторы пришли к выводу о токсическом влиянии АРТ на ЦНС, измеряя различные концентрации метаболитов мозга при МРС (Vigneswaran S., Rojas J.H., Garvey L. et al., 2015). Повреждение нервной ткани оценивалось с помощью нейровизуализации и различных нейропсихологических оценок. В другом исследовании сообщалось, что снижение когнитивных функций было связано с уменьшением метаболитов головного мозга в различных регионах независимо от подавления вируса (Gongvatana A., Schweinsburg B.C., Taylor M.J. et al., 2009). В отечественных исследованиях не удалось зафиксировать лучевых признаков токсического воздействия АРТ на головной мозг (Громова Е.А., 2017).

Несмотря на многочисленные работы, остается неясной роль АРТ в комплексной картине поражения вещества головного мозга. Последняя складывается из множества факторов, наиболее важные из которых возрастные изменения и заболевания сосудов головного мозга, прогрессирующие в ВИЧ-негативной популяции с возрастом, токсическое и стрессовое воздействие, ВИЧ-обусловленное поражение вещества головного мозга.

1.4.3 Лучевая диагностика синдрома восстановления иммунитета

Синдром восстановления иммунитета - это парадоксальное восстановление иммунитета, часто связанное с ВИЧ-инфекцией, которое инициируется нормализацией количества CD4+ Т-клеток и приводит к дисрегуляции иммунного ответа против инфекционного патогена (McCarthy M., Nath A., 2010). При назначении АРТ ВИЧ-инфицированным пациентам этот синдром может развиваться в период от нескольких дней до нескольких месяцев, редко лет, от начала приема АРТ (Post M.J.D., Thurnher M.M., Clifford D.B. et al., 2013). Несмотря на то, что парадоксальный воспалительный ответ чаще сопровождается умеренно выраженными симптомами и восстановлением пула иммунных клеток, его течение может быть молниеносным, с быстро наступающим летальным исходом. Частота развития СВИ у пациентов, начавших АРТ, составляет 10 - 32 % (Murdoch D.M., Venter W.D.F., Feldman C. et al., 2008; Sharma P., Garg R.K., Verma R. et al., 2011; Walker N.F., Scriven J., Meintjes G., 2015). Уровень заболеваемости и смертности в развивающихся странах выше, что вызывает беспокойство Всемирной организации здравоохранения (Sharma P., Garg R.K., Verma R. et al., 2011). Своевременное распознавание СВИ у пациентов на АРТ позволяет вовремя скорректировать терапию, улучшить исход данного состояния и предотвратить смерть от СВИ-ассоциированных ОИ (Post M.J.D., Thurnher M.M., Clifford D.B. et al., 2013).

Факторами риска развития синдрома реконституции иммунитета являются: прием впервые назначенной терапии, выраженная иммуносупрессия с низким

количеством CD4-лимфоцитов (<50 кл/мкл), высокие значения РНК ВИЧ до начала лечения, быстрое снижение вирусной нагрузки в ответ на терапию, повышение CD4 клеток после инициации антиретровирусной терапии и снижения вирусной нагрузки, наличие ОИ во время начала АРТ, возобновление терапии после перерыва, молодой возраст, мужской пол, генетические факторы, обуславливающие нарушение клиренса патогенов и вызывающие усиление иммунного ответа (Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Боева Е.В. и соавт., 2018)

Прием антиретровирусной терапии ведет к увеличению количества CD4-лимфоцитов, регенерации иммунной системы, что в свою очередь провоцирует интенсивный воспалительный ответ на присутствующие мертвые и латентные организмы, или же собственные антигены (Milanini B., Allen I., Paul R. et al., 2020). В первые две недели от начала терапии резко снижается вирусная нагрузка, а также возрастает пул циркулирующих CD8 клеток (Bowen L., Nath A., Smith B., 2018). Вдобавок перераспределение и распространение Т-клеток памяти из лимфоидной ткани приводит к повышению количества CD4-лимфоцитов (Sainz-de-la-Maza S., Casado J.L., Perez-Elias M.J. et al., 2016). Парадоксальный иммунный ответ можно объяснить быстрым реагированием Т-клеток памяти на антигенную стимуляцию (Milanini B., Allen I., Paul R. et al., 2020). По истечению полутора месяцев происходит пролиферация наивных Т-клеток из тимуса, которая может продолжаться до двух лет и поддерживать вторую фазу иммунной реконституции, тем самым продлевая течение СВИ.

Выделяют следующие варианты клинических проявлений СВИ:

- обострение вялотекущего заболевания после назначения АРТ;
- манифестация ранее пролеченных заболеваний после начала АРТ;
- проявление новых заболеваний с началом АРТ;
- гибель в течение первых месяцев с начала АРТ (Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Боева Е.В. и соавт., 2018)

Ниже представлены критерии диагностики СВИ, разработанные Френчем (2004 г.) и Робертсоном (2006 г.).

Критерии диагностики СВИ по Френчу (2004)

Диагноз СВИ является определенным при наличии у пациента 2 больших критериев (А+В) или 1 большого и 2 малых критериев.

Большие критерии:

А. Парадоксальное (атипичное) развитие оппортунистических инфекций и опухолей у пациентов с эффективной (иммунологически и вирусологически) АРТ, проявляющееся в виде:

- локализованного заболевания;
- избыточной воспалительной реакции;
- атипичной воспалительной реакции в пораженных тканях;
- прогрессирования органной дисфункции и ухудшения течения ранее существующих заболеваний после достоверного клинического улучшения на фоне этиологического лечения перед началом АРТ, исключая токсическое действие препаратов.

В. Значительное снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ (РНК ВИЧ) более чем в 10 раз от первоначального количества.

Малые критерии:

- повышение уровня CD 4 - лимфоцитов в крови после начала АРТ;
- усиление иммунного ответа;
- спонтанное излечение заболевания в условиях продолжения АРТ.

Критерии диагностики СВИ по Робетсону (2006)

Обязательные критерии:

- ухудшение течения воспалительных заболеваний;
- временная связь с началом АРТ;
- отличие клинических симптомов от ранее выявленных и перенесенных заболеваний или типичное течение перенесенного инфекционного заболевания до начала АРТ;
- значительное снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ (РНК ВИЧ) более чем в 10 раз от первоначальной концентрации.

Вспомогательные критерии:

- повышение уровня CD4- лимфоцитов в крови после начала АРТ (> 25 кл/мкл);

- подтвержденное по материалам биопсии гранулематозное воспаление или нетипичная избыточная воспалительная реакция в тканях.

Ассоциированными со СВИ агентами чаще всего являются *Cryptococcus*, *Candida*, *Mycobacterium tuberculosis*, JC-вирус (Walker N.F., Scriven J., Meintjes G., 2015; Gopal R., Rapaaka R.R., Kolls J.K. 2017). При синдроме иммунной реконституции могут поражаться любые органы, например, легкие, печень, лимфатические узлы, при этом ЦНС вовлекается не часто, однако, характеризуется высокой летальностью (Bahr N., Boulware D.R., Marais S. et al., 2013).

Инфильтрация CD8-лимфоцитами мягкой мозговой оболочки, периваскулярных пространств, сосудов и паренхимы является отличительным признаком поражения центральной нервной системы при СВИ (Post M.J.D., Thurnher M.M., Clifford D.V. et al., 2013). Клиническая картина разнообразна и зависит от ассоциированных ОИ и продолжительности заболевания (Riedel D.J., Pardo C.A., McArthur J. et al., 2006; Post M.J., Thurnher M.M., Clifford D.V. et al., 2013). Любой пациент, начавший прием АРТ в предшествующие 8 месяцев, с презентацией новых симптомов со стороны ЦНС или с прогрессирующей когнитивной дисфункцией, несмотря на хороший вирусологический контроль, должен быть обследован на СВИ.

Лучевая картина вовлечения ЦНС в СВИ характеризуется появлением нетипичных изменений сигнала на МРТ, обычно отличных от общеизвестной лучевой картины той или иной ОИ (Post M.J., Thurnher M.M., Clifford D.V. et al., 2013; Katchanov J., Branding G., Jefferys L. et al., 2016). Выявляется транзиторное повышение сигнала на T2-ВИ и FLAIR-ИП от паренхимы головного мозга с контрастным усилением, часто сопровождающееся масс-эффектом и ограничением диффузии (Narvid J., Rehani V., Talbott J.F., 2016). Достаточное количество упоминаний СВИ в литературе характеризуется многообразием лучевой картины данного состояния (Rb-Silva R., Nobrega C., Reiriz E. et al., 2017;

Wada N., Noguchi T., Aoki T. et al., 2017; Krey L., Raab P., Sherzay R. et al., 2019). В Таблице 1 представлены отличительные черты СВИ и ухудшения или рецидива оппортунистической инфекции (Tan I.L., Smith B.R., von Geldern G. et al., 2012).

Таблица 1 – Отличительная характеристика СВИ и ухудшения или рецидива оппортунистической инфекции

Отличительный признак	СВИ	Ухудшение или рецидив оппортунистической инфекции
1	2	3
Анамнез	Ухудшение связано с началом АРТ, чаще наблюдается у пациентов с хорошей приверженностью к терапии	Обычно не имеет связи с началом АРТ, чаще наблюдается у пациентов с плохой приверженностью к лечению
Уровень РНК ВИЧ плазмы крови	Снижается	Повышается
Уровень CD4-лимфоцитов крови	Повышается	Снижается
ЦСЖ профиль	Лимфоцитоз, повышение концентрации белка, часто стерильная культура	Менее выраженный лимфоцитоз, чем при СВИ, повышение концентрации белка, возможно снижение глюкозы, часто позитивная культура

Продолжение таблицы 1

1	2	3
Нейрорадиологические признаки	Ухудшение лучевой картины с перифокальным отеком и контрастным усилением	Также может наблюдаться ухудшение лучевой картины, однако перифокальный отек менее выражен, чем при

		СВИ, контрастное усиление
Лечение	Глюкокортикостероиды	Противомикробные препараты

Частота развития туберкулез-ассоциированного СВИ составляет 11%-45%, из них 12% приходится на ЦНС туберкулез-ассоциированный СВИ (Marais S., Pepper D.J., Marais V. et al., 2010). Для СВИ с вовлечением ЦНС характерно более позднее по сравнению с другими системами развитие: порядка 5-10 месяцев от начала АРТ. Появление новых симптомов происходит на фоне адекватной приверженности АРТ и противотуберкулезной терапии. Лучевая семиотика туберкулез-ассоциированного СВИ представлена достаточно широким комплексом изменений, включающих в случае вовлечения в процесс ЦНС появление признаков туберкулеза ЦНС, как правило, представленных менингитом и туберкуломами, или ухудшение лучевой картины (Post M.J., Thurnher M.M., Clifford D.V. et al., 2013). МР-картина туберкулезного менингита с развитием СВИ может характеризоваться выраженным контрастным усилением оболочек головного мозга, в первую очередь, в области базальных цистерн (Marais S., Pepper D.J., Marais V. et al., 2010; Marais S., Meintjes G., Lesosky M. et al., 2016). Другие авторы описывают появление и нарастание числа туберкулом, имеющих вид мелких очагов с центральной или периферической моделью контрастного усиления (Lanzafame M., Vento S., 2016). Наряду с вышеописанными лучевыми проявлениями СВИ при туберкулезе может манифестировать формированием нарастающих в динамике сливных зон измененного МР сигнала, формирующих картину лейкоэнцефалопатии (Post M.J., Thurnher M.M., Clifford D.V. et al., 2013).

При развитии ПМЛ-СВИ отмечается выраженная инфильтрация CD8 Т-лимфоцитами и макрофагами зон демиелинизации и воспалительной реакции. При стандартном МР-сканировании синдром иммунной реконституции характеризуется вовлечением серого вещества, усилением сигнала на T2 и FLAIR в зоне поражения как результат интерстициального отека, появление масс-эффекта и контрастного усиления. Ограничение диффузии в центре зоны

изменений на DWI также характерно для ПМЛ-СВИ (Tan K., Roda R., Ostrow L. et al., 2009). В ряде случаев парадоксальная реконституция патогенспецифического иммунного ответа может приводить к фульминантному течению ПМЛ, с выраженным увеличением размеров и числа очагов, интенсивным их контрастированием, признаками отека мозга (Post M.J.D., Thurnher M.M., Clifford D.B. et al., 2013). В этом случае патоморфологически выявляются два сосуществующих нейрпатологических процесса: включающих обострение JC инфекции и острой перивенозной лейкоэнцефалопатии. Выявляемые при МРТ зоны периваскулярного или краевого контрастного усиления топографически совпадают с локализацией наиболее выраженных воспалительных инфильтратов в веществе головного мозга (Narvid J., Rehani B., Talbott J.F., 2016).

Редко встречается токсоплазменный энцефалит на фоне СВИ, диагностика которого основана больше на клинических данных. Лучевая картина такового практически не отличается от токсоплазменной нейроинфекции вне иммунной реконституции (Martin-Blondel G., Alvarez M., Delobel P. et al., 2010).

Криптококковая инфекция часто ассоциирована с развитием СВИ, манифестирующего в ЦНС в виде криптококкового менингита или криптококкомы (Meysa D.B., Okurut S., Zziwa G. et al., 2019). У пациентов с известным в анамнезе криптококковым менингитом могут наблюдаться парадоксальное ухудшение самочувствия с головной болью, повышением внутричерепного давления, на фоне отрицательных результатов исследования ЦСЖ и снижающегося титра криптококкового антигена. Лучевая картина СВИ при криптококковой нейроинфекции имеет свои особенности. На менингит приходится до 70% случаев синдрома иммунной воспалительной реконституции при криптококкозе. При этом АРТ-ассоциированный криптококковый менингит отличает быстрое нарастание тяжести заболевания в течение нескольких дней по сравнению с 1-2 неделями подострого течения заболевания у пациентов, не получающих АРТ (Meysa D.B., Manabe Y.C., Boulware D.R. et al., 2016).

До начала терапии у ВИЧ-серопозитивных пациентов с криптококковым менингитом редко наблюдается лептоменингеальное усиление, так как не

происходит адекватного иммунного ответа. С назначением АРТ иммунная система восстанавливается, обеспечивая интенсивную воспалительную реакцию, в результате которой на КТ и МРТ можно выявить лептоменингеальное контрастное усиление в сочетании с сообщающейся гидроцефалией. Также отмечается линейное периваскулярное контрастное усиление в бороздах, вновь возникшее контрастирование мозговых оболочек или сосудистых сплетений, контрастирование расширенных периваскулярных пространств, вторичное вовлечение паренхимы головного мозга с рестрикцией диффузии и накоплением контрастного препарата паренхимой (Boulware D.R., Meya D.B., Bergemann T.L. et al., 2010). Возможно протекание процесса по типу менингоэнцефалита. СВИ также может манифестировать появлением диссеминированных в веществе головного мозга криптококком, интенсивно накапливающих контрастный препарат. Следует отметить, что отсутствие изменений сигнала от головного мозга на КТ и МРТ не исключают диагноза СВИ. По данным литературы характерным признаком СВИ является появление менингеально-паренхимальных фокусов накопления контраста – признак, не регистрировавшийся на этапе до внедрения АРТ. Фокусы определяются по конвекситальной поверхности больших полушарий головного мозга с прилежащим отеком и контрастным усилением паренхимы (Yin S., Xu Y., Huang J. et al., 2019). Другим индикатором СВИ на фоне криптококкоза является контрастирование расширенных пространств Вирхова-Робина (Post M.J.D., Thurnher M.M., Clifford D.B. et al., 2013).

ЦМВ-СВИ характеризуется возникновением витрита на фоне АРТ. Витрит возникает в результате антигенной стимуляции резидуальными протеинами и ЦМВ-антигенами воспалительной реакции в глазу после инициации антиретровирусной терапии (Post M.J., Thurnher M.M., Clifford D.B. et al., 2013). Поражение центральной нервной системы при ЦМВ-СВИ у ВИЧ-серопозитивных пациентов проявляется в виде ЦМВ-энцефалита, радикулита. Лучевая картина энцефалита на фоне иммунной реконституции вместо типичного вентрикулита или солитарного фокального поражения представлена распространенными мультифокальными участками с ограниченной диффузией и слабо выраженным очаговым или

периферическим контрастным усилением как супра- так и инфратенториально (Anderson A.M., Mosunjac M.B., Corey A.S. et al., 2011).

При всей своей кажущейся простоте СВИ представляет собой сложную диагностическую задачу в виду многообразия проявлений. Затрудняет задачу нейрорадиолога отсутствие высокочувствительных патогномичных лучевых признаков данного синдрома. СВИ крайне затруднительно диагностировать на основании одной лишь нейрорадиологической картины без обращения к клинико-лабораторной части истории болезни пациента. В вышеизложенной главе отражена лучевая картина иммунной реконституции при наиболее часто встречающихся инфекционных агентах. Множество возбудителей оппортунистических инфекций головного мозга обуславливает множество лучевых паттернов, наблюдаемых в ЦНС при разворачивании данного синдрома. Остается проблемой вопрос унификации нейрорадиологических проявлений СВИ, которые были бы применимы независимо от триггерного инфекционного антигена.

Таким образом, современный этап развития эпидемии имеет ряд особенностей, которые не могут не сказываться на лучевых проявлениях поражения ЦНС. Недостаточно исследований, в которых клиническая и лучевая картина поражения головного мозга при ВИЧ инфекции рассматривались бы с учетом влияния АРТ. Работы отечественных исследователей по этой теме представлены в ограниченном количестве (Магонов, Е.П., 2015; Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В., 2017; Громова Е.А., 2017; Трофимова Т.Н., Катаева Г.В., Громова Е.А. и соавт., 2018; Трофимова Т.Н., Бакулина Е.Г., Рассохин В.В. и соавт., 2019). Крайне интересным представляется проведение клинико-лучевых сопоставлений, учитывающих такие показатели тяжести течения ВИЧ как уровень CD4-лимфоцитов, вирусная нагрузка плазмы крови. Немногочисленные исследования освещают вопросы взаимосвязи распространенности и характера поражения головного мозга в зависимости от неврологического, клинического статуса, длительности, регулярности приема и проникновения АРВП через ГЭБ. Особого внимания заслуживает СВИ. Широкое внедрение АРТ привело к росту

встречаемости данного синдрома, в том числе с вовлечением головного мозга. Об этом свидетельствуют данные зарубежных исследований. Диагностика этого синдрома остается затруднительной из-за широкого разнообразия проявлений, мало изученной лучевой картины СВИ, неэффективного взаимодействия клинициста и рентгенолога, а также отсутствия стандартных алгоритмов диагностики и лечения данного состояния.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и общая характеристика клинического материала

В работе представлены данные наблюдения и обследования 410 ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов. Из них 213 человек составили проспективную когорту, которым была выполнена МРТ головного мозга в клиниках «Скандинавия» г. Санкт-Петербург. Ретроспективно проанализированы данные 197 пациентов, которым МРТ головного мозга была выполнена в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П.Боткина». Больные находились на лечении в поликлиническом и стационарном отделениях СПб ГБУЗ «Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», а также в СПб ГБУЗ «Клинической инфекционной больнице имени С.П.Боткина».

Критериями включения в исследование были наличие верифицированной ВИЧ-инфекции, неврологической симптоматики, заполненное пациентом информированное добровольное согласие, МРТ исследование головного мозга, проведенное в условиях внутривенного контрастирования. Критерием исключения послужили возраст менее 18 лет, наличие артефактов на МРТ изображениях, затрудняющих интерпретацию данных.

Клинические данные включали анамнез заболевания, в том числе эпидемиологический, результаты клинического осмотра с обследованием по системам и органам с привлечением специалистов (инфекциониста, эпидемиолога, невролога, психиатра, нарколога), оценку тяжести основного заболевания и выраженности клинических проявлений по стадиям, результаты инструментальных методов диагностики оппортунистических заболеваний (Таблица 2). Всем обследуемым проводились лабораторные исследования, включающие определение уровня CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки. Также были учтены регулярность, длительность, схемы проводимой АРТ.

В соответствии с целями и задачами исследования у больных был изучен спектр заболеваний головного мозга в зависимости от выраженности иммунодефицита и вирусологической нагрузки.

Методы исследования	Количество обследованных	
	Абс.	%
Сбор анамнеза заболевания, в том числе эпидемиологического. Объективный статус	410	100,0
Неврологический статус	410	100,0
Информация о длительности, регулярности приема АРТ	401	97,8
МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием	410	100,0
Определение вирусной нагрузки ВИЧ в крови	372	90,7
Определение CD4-лимфоцитов в крови	386	94,2
Анализ крови (мокроты, мочи, слюны) с определением возбудителей оппортунистических и коинфекций	348	84,9
Анализ ликвора с определением возбудителей оппортунистических и коинфекций	191	46,6
Посмертное секционное исследование	19	4,6

Средний возраст пациентов составил $38,5 \pm 8$ лет (Таблица 3). В группу вошли как больные с недавно выявленной ВИЧ-инфекцией, так и больные с длительным стажем инфицирования. Средняя длительность течения ВИЧ-инфекции составила $7,0 \pm 5$ лет. Среднее значение уровня CD4-лимфоцитов у обследованных ВИЧ-инфицированных составило 259,6 (min 0; max 1886) кл/мкл крови и $14,9 \pm 11\%$ относительное количество субпопуляции лимфоцитов. Среднее значение вирусной нагрузки было $\lg_{10} 3,3 \pm 2$ коп/мл, медиана вирусной нагрузки – $\lg_{10} 3,1$ коп/мл. В общей группе было 60% мужчин и 40% женщин. Большинство больных ВИЧ (337 человек, 82,2 %) находилось в стадии 4В по Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции. У 49,9% ВИЧ-инфицированных пациентов анамнез был отягощен приемом инъекционных наркотиков.

Таблица 3 – Общая характеристика исследуемых пациентов с ВИЧ-инфекцией

Показатель	Количество пациентов	Среднее значение	Медиана	Доверительный интервал
Возраст, лет	410	38,5±8	36,9	32,7-42,7
Длительность ВИЧ-инфекции, лет	410	7,0±6	6,0	1,5-11,5
Длительность АРТ, лет	315	2,1±3	0,6	0,0-3,0
CD4, кл/мкл	386	259,6 (min 0; max 1886)	170,0	49,0-411,0
CD4, %	369	14,9±11	13,0	6,0-22,0
ВН ВИЧ, lg коп/мл	372	3,3±2	3,1	1,6-5,2

Дизайн исследования включал разделение общей группы на подгруппы в зависимости от выявленных оппортунистических поражений головного мозга, от статуса регулярности и длительности приема АРТ, вирусной нагрузки плазмы крови, выраженности иммуносупрессии (Рисунок 1). В зависимости от приема антиретровирусной терапии пациенты были разделены на 4 подгруппы: пациенты, никогда не получавшие терапию на момент МРТ-исследования (86 человек); пациенты, сообщившие о регулярном приеме терапии (139 человек); пациенты, начавшие прием АРТ не более 12 месяцев назад (119 человек); пациенты, прервавшие терапию (57 человек). Следует отметить, что в подгруппе с регулярным приемом терапии и в подгруппе начавших терапию 35 пациентов (25,1% подгруппы) и 57 пациентов (47,9% подгруппы) соответственно никогда не меняли схему терапии и не прерывали терапию (Таблица 4).

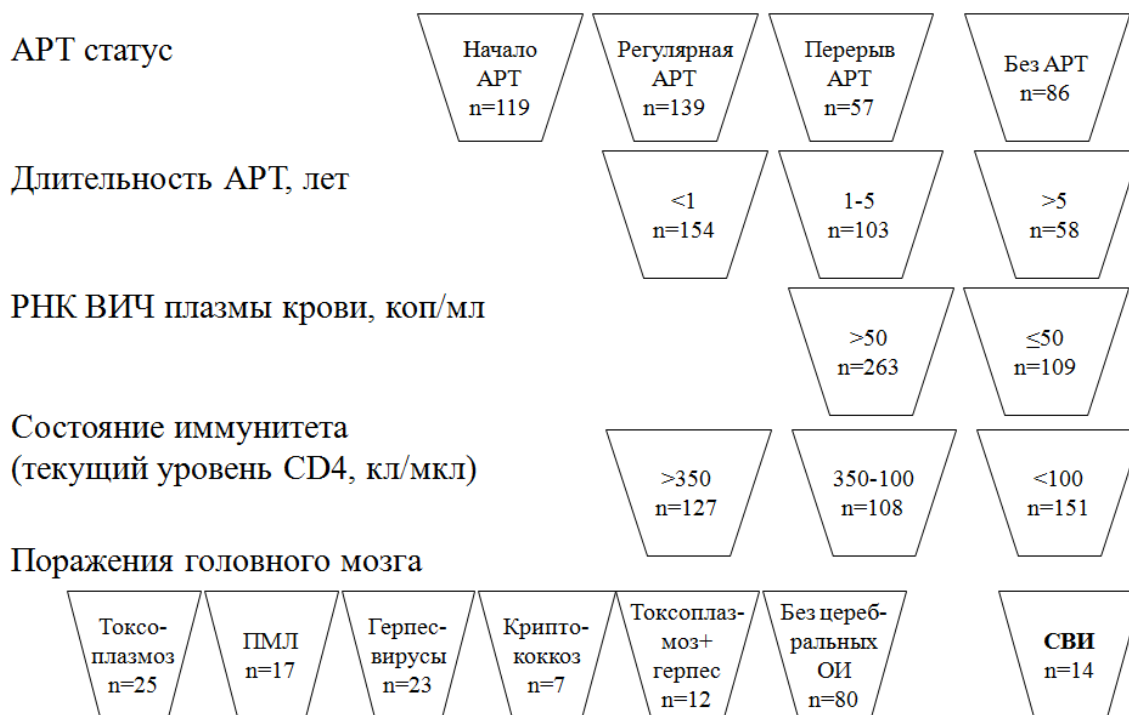


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Преобладающее большинство ВИЧ-инфицированных (278 человек, 67,8%) были включены в подгруппу приемом препаратов с высокой проникающей способностью и активностью в СМЖ: коэффициент 3 и 4 (Захарова Н.Г., Торопов С.Э., Пархоменко С.И. и соавт., 2014).

Если пациент когда-либо изменял схему ART, либо заменял один из препаратов, то учитывался тот АРВП, который принимался более длительный промежуток времени.

Таблица 4 – Статус приема АРТ исследуемых пациентов с ВИЧ-инфекцией,
n=410

Статус лечения на момент МРТ:	Всего пациентов		Никогда не меняли и не прерывали терапию, чел	Когда-либо получали препараты с коэффициентом проницаемости ГЭБ 3-4, чел
	Чел.	%		
Принимает	139	33,9	35	129
Начало (0-12мес)	119	29,0	57	103
Перерыв в приеме	57	13,9	0	46
Никогда не получал АРТ на момент первого МР-сканирования	86	21,0	-	-
Статус не известен	9	2,2	-	-

Учитывалась также длительность приема антиретровирусной терапии. Были выделены подгруппы: принимавшие АРТ менее 1 года (154 пациента, 48,9%), принимавшие АРТ от 1 года до 5 лет (103 человека, 32,7%), принимавшие АРТ более 5 лет (58 человек, 18,4%). Статистический анализ влияния длительности АРТ на лучевую картину поражения головного мозга мы проводили внутри подгрупп с одинаковым стажем ВИЧ-инфицирования, а именно до 5 лет (129 человек), от 5 до 10 лет (69 человек), более 10 лет длительности основного заболевания (117 человек) (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов на подгруппы для оценки влияния длительности АРТ на лучевую картину поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции с учетом стажа инфицирования

Длительность АРТ	Менее 1 года			От 1 года до 5 лет			Более 5 лет		
Длительность ВИЧ	До 5 лет	От 5 до 10 лет	Более 10 лет	До 5 лет	От 5 до 10 лет	Более 10 лет	До 5 лет	От 5 до 10 лет	Более 10 лет
Количество пациентов	88	29	37	41	22	40	0	18	40

Для оценки влияния АРТ на лучевую картину оппортунистического поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции были определены подгруппы АРТ: без АРТ, АРТ до 1 года, АРТ более 1 года. Также были сформированы подгруппы по оппортунистическому поражению головного мозга: без инфекции, герпетическая инфекция любого типа, криптококкоз, ПМЛ, токсоплазмоз, сочетание токсоплазмоза и герпетической инфекции головного мозга (Таблица 6).

Остальные оппортунистические инфекции не удалось сформировать в подгруппы, так как ввиду неполноты данных по каждой нозологии у пациентов получились лишь единичные случаи по приему АРТ, и корректный статистический анализ подгрупп с единичными случаями не представлялся возможным.

Выраженность иммуносупрессии оценивалась на основании уровня CD4 лимфоцитов в крови, таким образом, были выделены 3 группы пациентов с количеством CD4-клеток: от 350 и более кл/мкл (127 пациентов, 32,9%); от 100 и менее кл/мкл (151 пациент, 39,1%); в диапазоне от 101 до 349 кл/мкл (108 пациентов, 28,0%).

Таблица 6 – Разделение на подгруппы для оценки влияния длительности АРТ на лучевую картину оппортунистических инфекций головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов

Количество пациентов	Всего	Без АРТ	АРТ<1 г.	АРТ≥1 г.
Без церебральных оппортунистических заболеваний	80	11	32	37
Герпес	23	4	10	9
Криптококкоз	7	3	2	2
ПМЛ	17	1	13	3
Токсоплазмоз	25	3	14	8
Токсоплазмоз+герпес	12	-	9	3
Итого по группам	164	22	80	62

В зависимости от РНК ВИЧ плазмы крови, пациенты разделились на две подгруппы: с подавленной вирусной нагрузкой - РНК ВИЧ≤50коп/мл (109 пациентов), с неподдавленной вирусной нагрузкой - РНК ВИЧ>50коп/мл (263 пациента).

Отдельно была выделена группа ВИЧ-инфицированных с СВИ, куда вошли 14 пациентов, имеющих 4 и более положительных критериев диагноза (Боева Е.В., Беляков Н.А., 2018; Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Боева Е.В. и совт., 2018):

1. Выраженная иммуносупрессия в анамнезе
2. Необъяснимое ухудшение неврологического статуса в первые недели с момента начала или возобновления АРТ
3. Увеличение количества или стабильный уровень CD4-лимфоцитов в крови после начала или возобновления АРТ, несмотря на клиническое ухудшение состояния больного

4. Снижение вирусной нагрузки после начала или возобновления АРТ с признаками системного воспаления

5. Развитие оппортунистических и вторичных инфекций ЦНС с началом АРТ

Заключительный диагноз основывался на комплексном клинико-лабораторном и инструментальном обследовании, эффективности лечения и на динамическом контроле, а также результатах аутопсии.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Лабораторно-инструментальные методы исследования

Диагноз ВИЧ-инфекции у всех больных был подтвержден выявлением специфических антител к ВИЧ (и антигена p24) при серологическом исследовании крови в иммуноферментном анализе (ИФА). Для подтверждения специфичности реакции использовался метод иммунного блоттинга (ИБ). Все реакции проводились с использованием коммерческих тест систем как отечественного – «ДС-ИФА-ВИЧ-АГ/АТ-скрин» (ООО «НПО Диагностические системы», Н.Новгород), «КомбиБесть-ВИЧ-1,2 АГ/АТ (ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск), «ВИЧ-АГ/АТ-ИФА-Авиценна» и «ВИЧ 1,2+О-Блот Авиценна» (ООО МЦ «Авиценна, Санкт-Петербург), так и импортного производства – «Genscreen ULNRAHIVAg/Ab и «NewLovBLOT» («Bio-Rad», Франция), Architect HIVAg/AbCombo («Abbot», Германия), «Genetic SystemsHIV-1 Antigen» («Bio-Rad», Франция), «HIV CombiElecsys» («Roche diagnostics» США).

ИФА выявляет суммарные антитела к белкам ВИЧ. В основе ИФА лежит связывание иммобилизированных на микропланшетах вирусных антигенов с антителами больного с последующим выявлением комплекса антиген-антитело с помощью проявляющейся системы (конъюгата антивидовых антител с ферментом). Метод довольно специфичен (99%) и достаточно чувствителен (93-99%). Отрицательные результаты (в среднем это 5% случаев) приходится на

ранние сроки от момента инфицирования, когда антител в сыворотке крови еще мало, или на терминальные фазы болезни, когда организм уже не в состоянии синтезировать антитела в силу резкого истощения иммунной системы. Ложноположительные реакции встречаются в 0,02-0,5% случаев у больных с аутоиммунными заболеваниями, при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), когда происходит перекрестная реакция антител к ревматоидному фактору, вирусу Эпштейна-Барр или к молекулам главного комплекса гистосовместимости (Дементьева Н.Е., Крутицкая Л.И., Лисицина З.Н., 2010).

ИБ используется при диагностике ВИЧ-инфекции в качестве экспертного метода. ИБ позволяет определить антитела к отдельным белкам вируса, которые предварительно нанесены на нитроцеллюлозную мембрану (стрип).

Вирусную нагрузку (количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови) пациентам определяли на анализаторе m2000rt производства Abbott Biosystems (США) с использованием наборов «RealTime HIV-1» того же производителя, а также с помощью коммерческой тест-системы фирмы «Roche»-«Amplicor HIV-1 Monitor test», разрешенной к применению на территории России (в лаборатории РКИБ МЗ РФ).

Оценка иммунного статуса включала в себя определение общего количества лимфоцитов, определение относительного (процентного) и абсолютного числа (клеток в микролитре) субпопуляции хелперов (CD4). Исследования проводились методом трехцветного окрашивания с использованием набора антител «Tritest CD3/CD4/CD45» производства BD Biosciences (США) с применением программного обеспечения MultiSET на проточном цитофлюориметре BD FACSCount производства BD Biosciences (США) и EPICS XL (Coulter Corp., USA).

Также больным проводились анализ слюны и мочи на определение клеток, содержащих цитомегаловирус (ЦМВ); микроскопию мокроты на предмет обнаружения возбудителя туберкулеза, мочи на предмет обнаружения криптококков, общеклинический, биохимический, серологический анализ ликвора. Исследование маркеров вирусных гепатитов В и С могло включать определение ряда необходимых параметров (анти-НАV, HbsAg, HbeAg, HbcorAg,

анти-HCV, анти-HDV, при необходимости – молекулярно-биологические исследования на гепатит С – качественный тест и вирусная нагрузка). В число обязательных входили серологические исследования (методом ИФА) на токсоплазмоз, вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус ветряной оспы/опоясывающего герпеса – Варицелла Зостер вирус (ВЗВ), вирус герпеса человека 6 типа цитомегаловирусную инфекцию и инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна-Барр, по показаниям проводились также посевы крови, спинномозговой жидкости на бактериальную флору и грибы.

2.2.2 Лучевые методы исследования

Магнитно-резонансная томография выполнялась на томографах “Signa Echospeed” с величиной индукции магнитного поля 1.5 Тл General Electric (GE), “Discovery 750w” 3.0 Тл General Electric (GE), «200sp3» 3.0 Тл Toshiba, «Magnetom Espree» 1.5 Тл Siemens. В Таблице 7 показано количество пациентов, прошедших исследование на каждом аппарате, а также указан период проведения исследований.

Таблица 7 – Распределение пациентов в зависимости от характеристик томографов, n=410

MP-томограф	Количество пациентов (%)	Период исследования, гг
«Signa Echospeed» 1.5 Т General Electric (GE)	176 (42,9)	2012-2018
«Discovery 750w» 3.0 Тл General Electric (GE)	37 (9,0)	2017-2018
«200sp3» 3.0 Тл Toshiba	90 (22,0)	2015-2016

«Magnetom Espree» 1.5 Тл Siemens	107 (26,1)	2016-2018
-------------------------------------	------------	-----------

Использовалась приемная головная катушка в положении пациента лежа на спине. Обследование проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами. В Таблице 8 представлен обязательный протокол сканирования с указанием плоскостей сканирования и импульсных последовательностей. Факультативно, для визуализации микрокровоизлияний, микрокальцинатов, для проведения бесконтрастной перфузии были использованы дополнительные импульсные последовательности T2*, SWI (SWAN), ASL.

Таблица 8 – Протокол МРТ-сканирования головного мозга у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Импульсная последовательность	Плоскость сканирования
Быстрый поисковый скан (3Plane Loc)	аксиальная, сагиттальная, корональная
T2-взвешенное изображение	аксиальная
T2-взвешенное изображение	сагиттальная
Диффузионно-взвешенное изображение	аксиальная
FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) или аналог	аксиальная
T1-взвешенное изображение	аксиальная
T1-FLAIR или аналог	корональная
Внутривенное введение контрастного вещества	
Постконтрастное T1-взвешенное изображение	аксиальная
Постконтрастное T1-взвешенное изображение	корональная
Постконтрастное T1-взвешенное изображение	сагиттальная

Обследование больных начинали с применения быстрой поисковой программы (3Plane Loc) с получением ориентировочных срезов головного мозга в сагиттальной, аксиальной и корональной плоскостях. Эти изображения в

дальнейшем служили для ориентирования срезов диагностических изображений в других плоскостях. Использовали стандартные пакеты программ.

Начальный визуальный анализ состоял в выделении патологических изменений из окружающей ткани мозга на до- и постконтрастных изображениях. Затем делался вывод о характере изменений: учитывалось количество, размер, форма поражений, наличие перифокального отека, масс-эффекта в соответствии с Рисунками 2, 3, 4, 5.

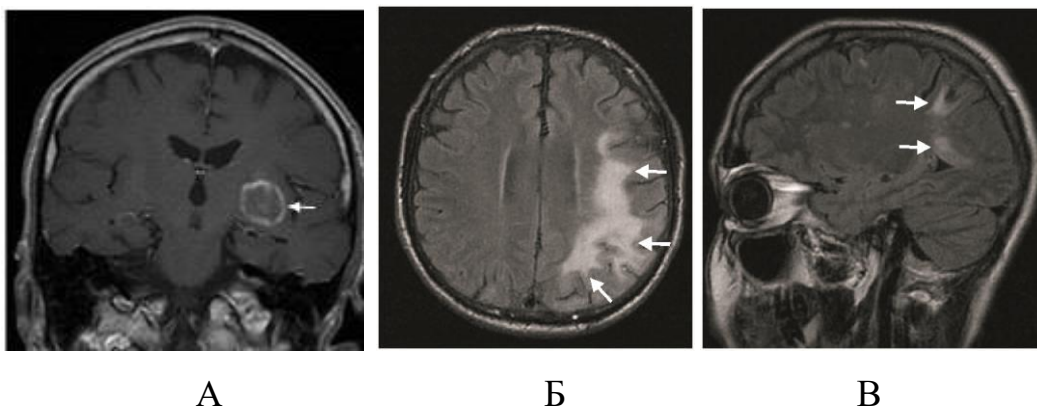


Рисунок 2 – Различная форма поражений (отмечена стрелками) у различных пациентов. А – T1 ВИ с контрастированием, овоидная форма, токсоплазмоз; Б – FLAIR, неправильная форма, ПМЛ; В – FLAIR, сочетание разных форм, криптококкоз

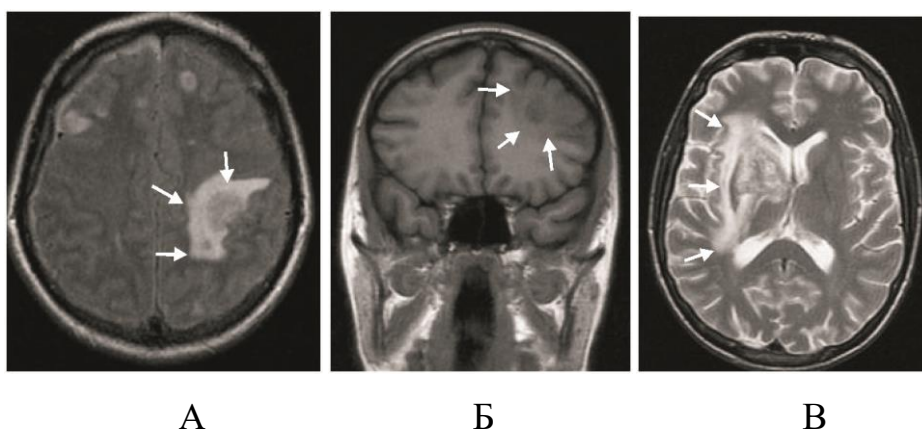


Рисунок 3 – Перифокальный отек (стрелки) у различных пациентов. А – FLAIR, токсоплазмоз; Б – T1 ВИ, токсоплазмоз; В – T2 ВИ, лимфома

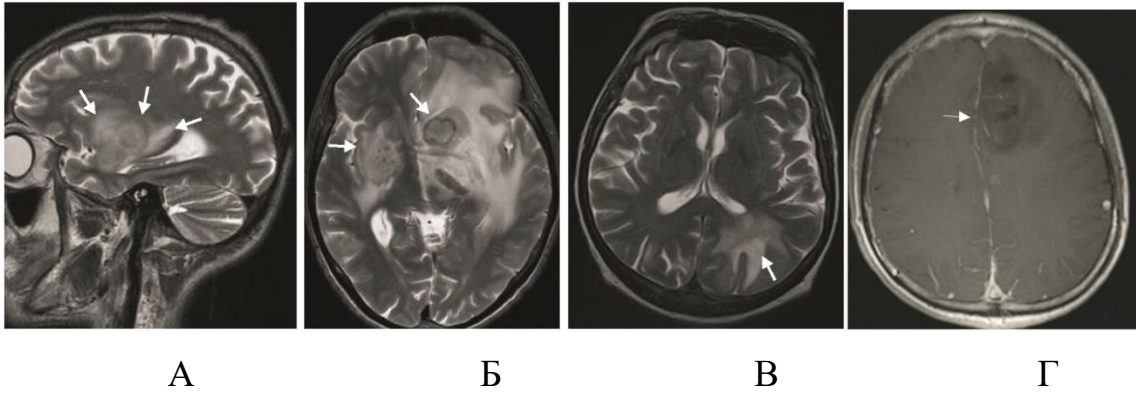


Рисунок 4 – Поражения (стрелки) с выраженным масс-эффектом у различных пациентов. А, Б – Т2 ВИ, токсоплазмоз, В – Т2 ВИ, ПМЛ, Г – Т1 ВИ с контрастированием, менингоэнцефалит неясной этиологии

По количеству очаговых изменений были выделены четыре подгруппы: без очаговых изменений (неспецифические сосудистые очаги не учитывались), с единичным очагом, с очаговыми изменениями в количестве от 2 до 4, более 5 очагов. Измерения патологических изменений в головном мозге производились по импульсной последовательности, в которой визуализация была наилучшей (чаще всего это был FLAIR) в одной из трех плоскостей сканирования, учитывался наибольший размер. Таким образом, по размеру мы выделили подгруппу с очагами менее 3,0см и подгруппу с очагами более 3,0см.

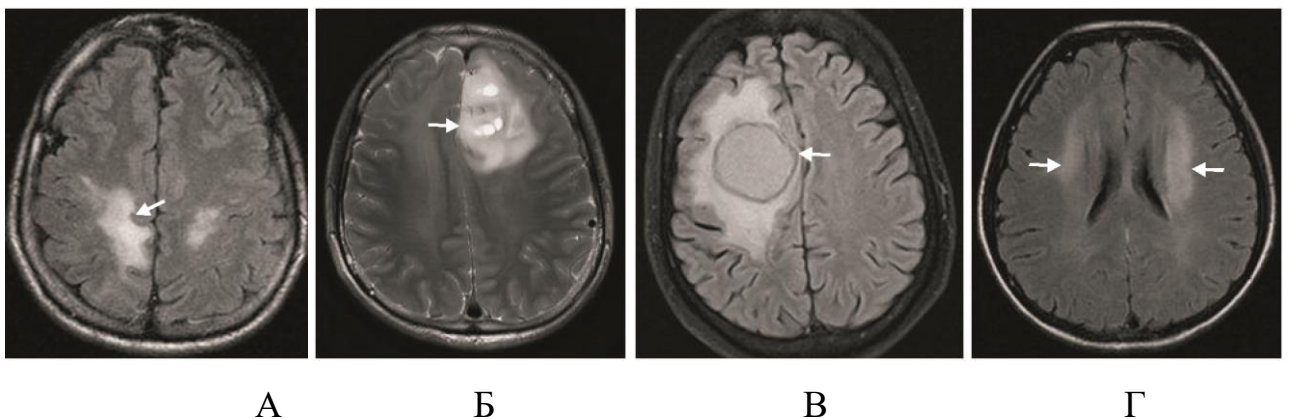
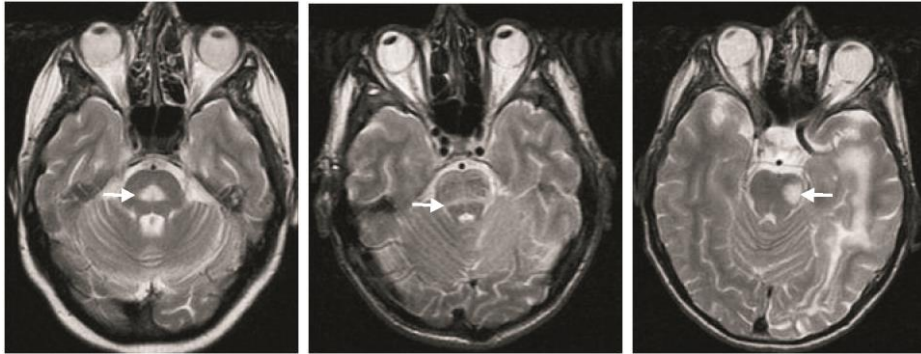


Рисунок 5 – Крупные (>3,0см) поражения (стрелки): А - FLAIR, ПМЛ, Б – Т2 ВИ, менингоэнцефалит неясной этиологии, В – FLAIR, туберкулома, Г – FLAIR, ВИЧ-энцефалопатия

Каждый из выделенных патологических очагов характеризовался по анатомическому расположению: субтенториально (ножки мозга, Варолиев мост, мозжечок, продолговатый мозг), супратенториально (в лобных теменных, височных, затылочных долях, в подкорковых структурах) (Рисунки 6, 7, 8, 9).

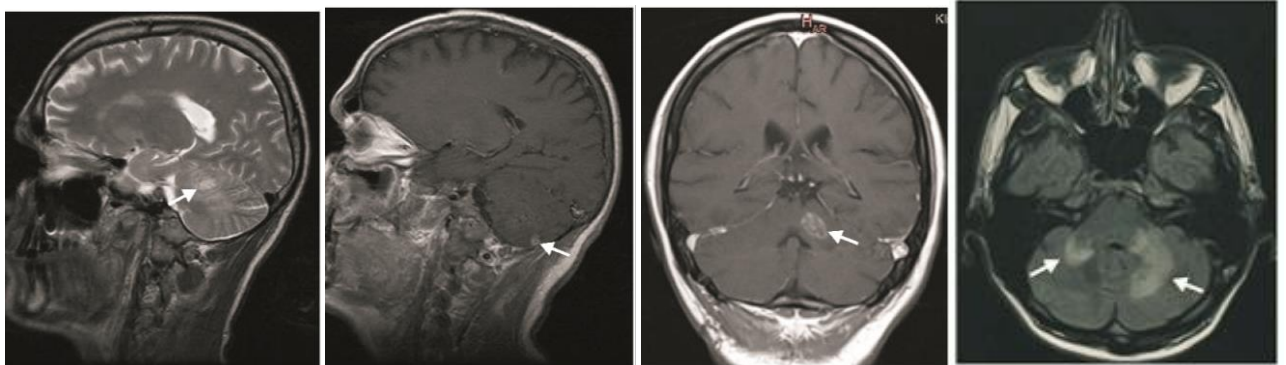


А

Б

В

Рисунок 6 – Поражение моста (стрелки) у различных пациентов (Т2 ВИ). А – нейроинфекция неуточненной этиологии, Б – ПМЛ, селективная дегенерация понтоцереbellарных трактов, В – ЦМВ в сочетании с токсоплазмозом (с вовлечением моста и левой височной доли)



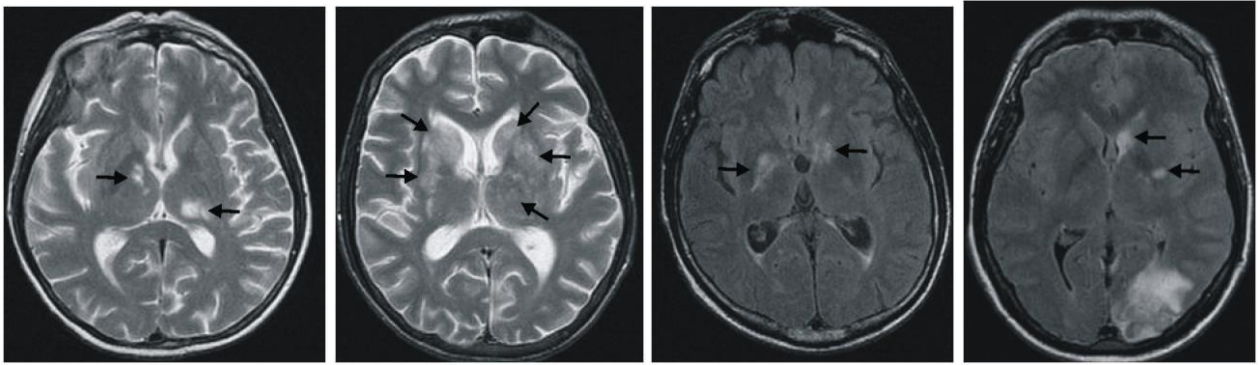
А

Б

В

Г

Рисунок 7 – Поражение мозжечка (стрелки) у различных пациентов. А – Т2 ВИ, токсоплазмоз, Б – Т1 ВИ с контрастированием, туберкулез, В – Т1 ВИ с контрастированием, токсоплазмоз, Г – FLAIR, ПМЛ



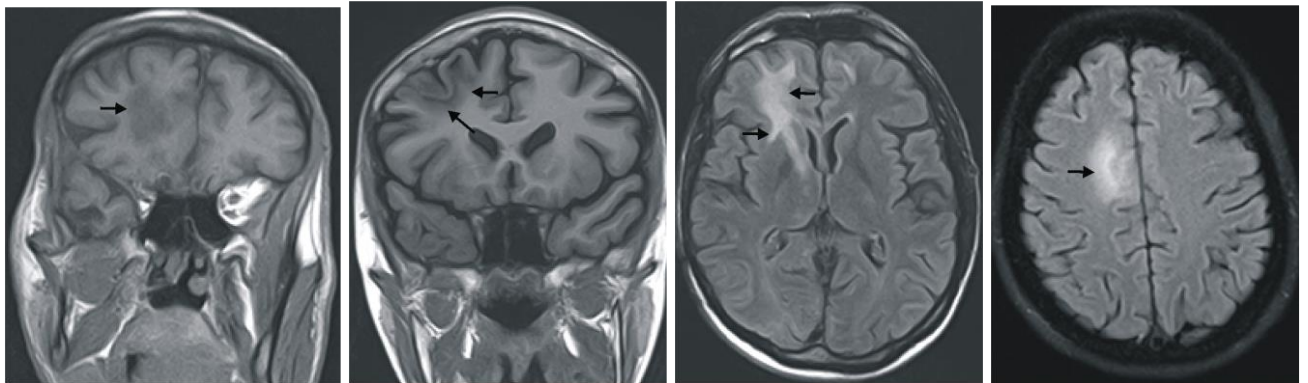
А

Б

В

Г

Рисунок 8 – Поражение подкорковых структур (стрелки) у различных пациентов. А, Б – Т2 ВИ, криптококкоз, В – FLAIR, криптококкоз, Г – FLAIR, ПМЛ



А

Б

В

Г

Рисунок 9 – Поражение лобных долей (стрелки) у различных пациентов А – Т1 ВИ, энцефалит неясной этиологии, Б – Т1 FLAIR, ПМЛ, В, Г – FLAIR, ПМЛ

Поражения характеризовались различным паттерном накопления парамагнетика в соответствии с Рисунком 10.

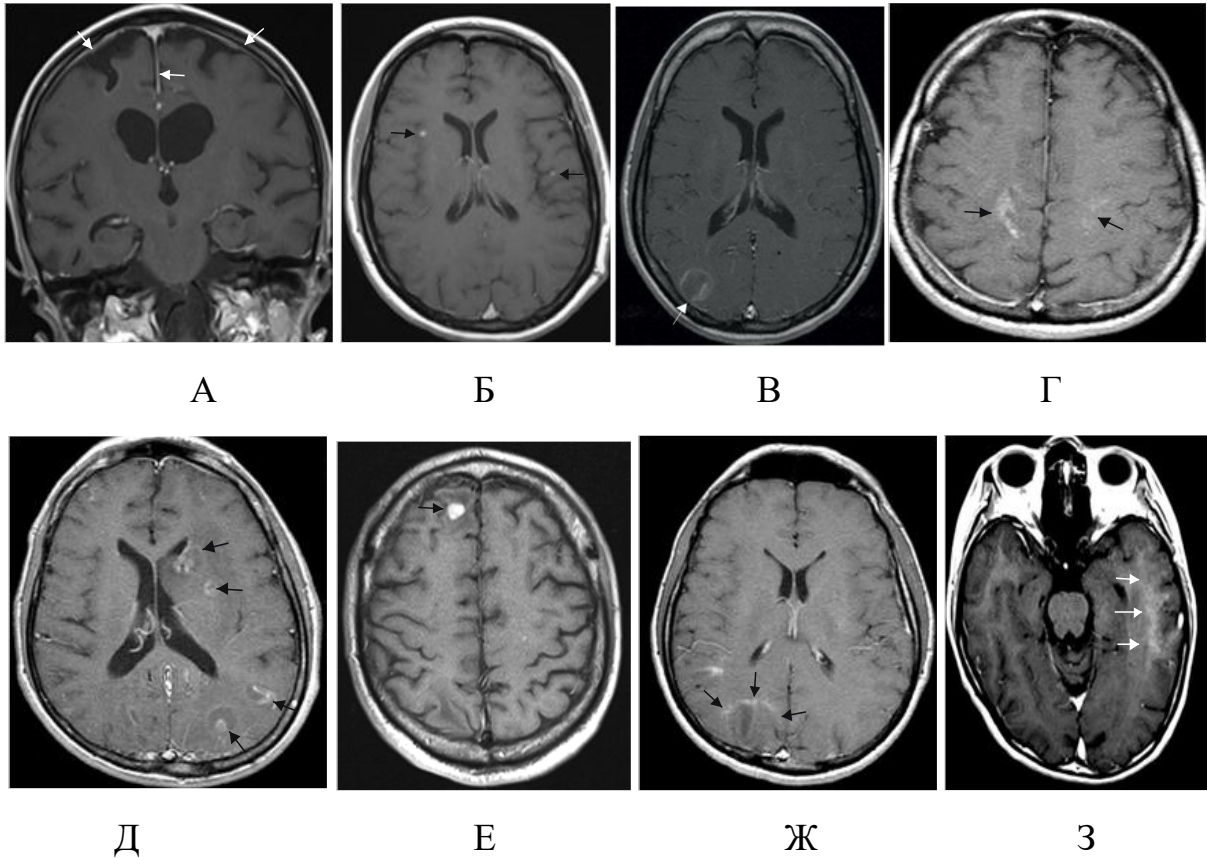


Рисунок 10 – Типы контрастирования (стрелки), T1 ВИ с контрастированием. А – пахименингеальное, менингит, Б- узловое, туберкулез, В – кольцевидное, абсцесс, Г – периваскулярное, атипичная ПМЛ, Д – кольцевидное, токсоплазмоз, Е – узловое, нейроинфекция неясной этиологии, Ж – краевое, атипичная ПМЛ, З – периваскулярное, атипичная ПМЛ

Учитывалось наличие в зоне поражения артефактов магнитной восприимчивости в виде расплывания изображения (“blooming artifact”), который в большинстве случаев был обусловлен присутствием гемосидерина или микрокальцинатов (Haaske E.M., Mittal S., Wu Z., 2009) в соответствии с Рисунком 11.

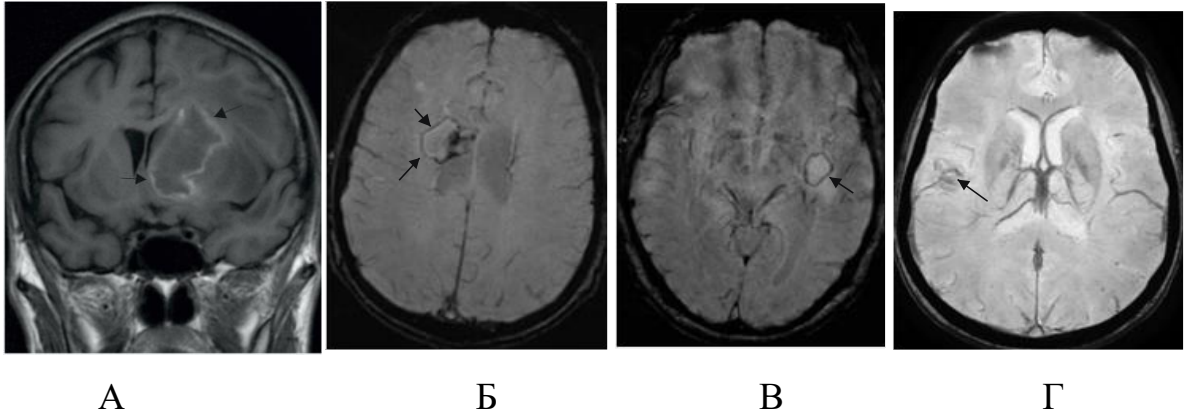


Рисунок 11 – Продукты распада гемоглобина (стрелки) в области поражений у четырех различных пациентов. А – Т1 ВИ, токсоплазмоз, Б – SWI, токсоплазмоз, В – SWI, туберкулез, Г – SWI, туберкулез

На заключительном этапе оценивались оболочки мозга, внутренние и наружные ликворные пространства. Внутренние ликворные пространства считались расширенными, если один из количественных показателей был за пределами нормальных значений, а именно: ширина III желудочка была более 7,0мм (Meese W., Kluge W., Grumme T. et al., 2008); индекс передних рогов был более 0,3 (Томс А.К., Нолл Е., Китчен Н.Д. et al., 2011); индекс III желудочка был менее 30,0 (Орлов Ю.А., 1995).

Индекс передних рогов рассчитывался по формуле

$$I_1 = A/B,$$

где I_1 - индекс передних рогов,

А – максимальная ширина лобных рогов боковых желудочков в мм,

В – максимальный внутренний диаметр черепа в мм на уровне pars centralis.

Индекс III желудочка (Шлатенбрандта-Нюрнбергера) рассчитывался по формуле

$$I_2 = B/Б,$$

где I_2 - индекс III желудочка,

В – максимальный внутренний диаметр черепа в мм на уровне pars centralis,

Б - ширина III желудочка в мм.

Проведение измерений показано на Рисунке 12.

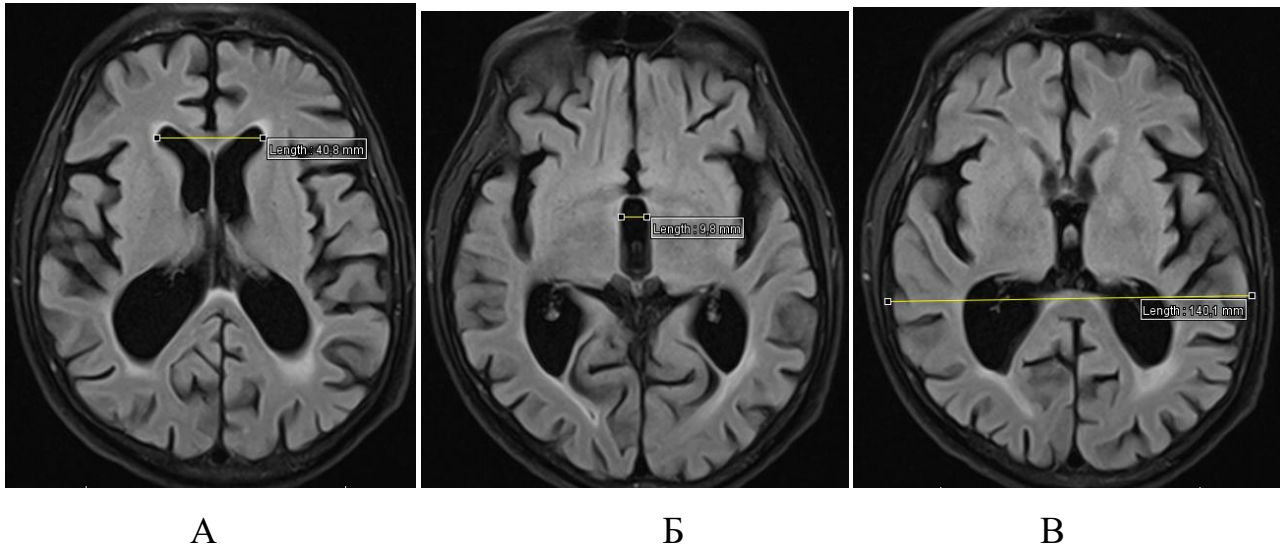
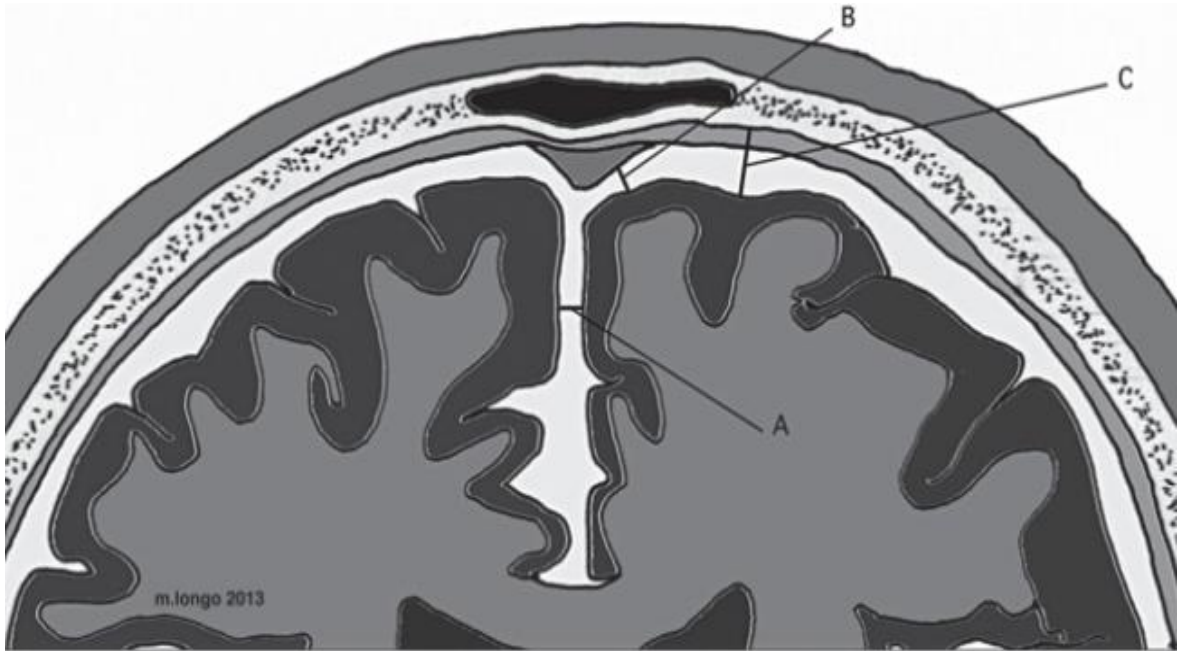


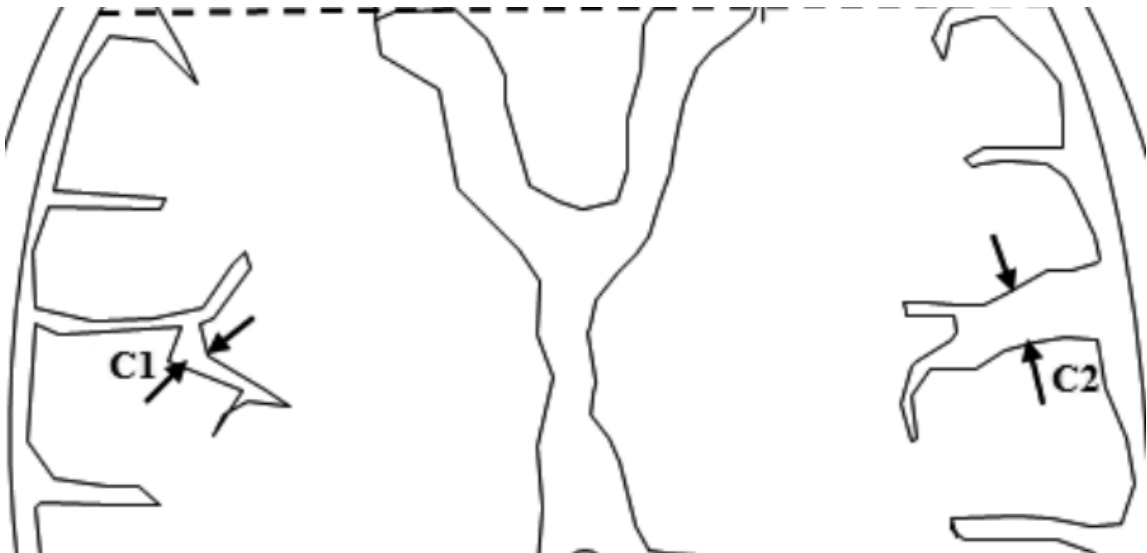
Рисунок 12 – Измерение передних рогов боковых желудочков, третьего желудочка, максимального внутреннего диаметра черепа. А - максимальная ширина лобных рогов боковых желудочков (А), Б – ширина третьего желудочка (Б), В - максимальный внутренний диаметр черепа (В)

Наружные ликворные пространства оценивались в соответствии с Рисунком 13. В коронарной плоскости проводились измерения ширины кранио-кортикального расстояния, межполушарной щели, синокортикальной ширины (Marino M.A., Morabito R., Vinci S. et al., 2014). В акиальной лоскости измерялась ширина Сильвиевых борозд (Son S., Yoo C.J., Lee S.G. et al., 2013).

В заключении делалось предположение об этиологическом факторе выявленных изменений, проводилось сравнение с предыдущим МРТ.



а)



б)

Рисунок 13 – а) Измерение наружных ликворных пространств: А – межполушарная щель, В – сино-кортикальная ширина, С – кранио-кортикальная ширина; б) Измерение Сильвиевых борозд: С1 и С2 – максимальная ширина Сильвиевых борозд справа и слева

2.2.3 Методы статистического анализа результатов исследования

Исходными данными для статистического анализа служили клинико-анамнестические и лабораторные данные: возраст, длительность заболевания, тип

течения заболевания, регулярность и длительность приема АРТ, уровень CD4-лимфоцитов, вирусная нагрузка, исследование на оппортунистические и коинфекции, результаты МРТ-сканирования.

Для статистической обработки исходных данных применялась программная система Statistica for Windows V11.0 Serie 0112 (SN AXA207F396330FA-5). Массив исходных данных исследования состоял из более 110 показателей, полученных у 410 пациентов.

Для описательной статистики количественных показателей использовались среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значение при ненормальном распределении. Для качественных показателей рассчитывались абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачам работы группах и подгруппах.

Сопоставление частотных характеристик (статус АРТ, диапазоны длительности АРТ, лучевые признаки и др.) качественных показателей, в том числе классический анализ таблиц сопряженности при двумерном формировании групп (комплекс инфекций и АРТ) проводился с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера.

Сравнение количественных параметров (возраст, уровень CD4 лимфоцитов, вирусная нагрузка и др.) в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Вальда, медианного χ^2 и модуля ANOVA (Юнкеров В.И., 2005; Боровиков В.П., 2013; Трухачева Н.В., 2013).

Визуальное представление полученных результатов в виде таблиц, графиков, построение столбиковых и круговых диаграмм для отображения частотных характеристик происходило в системе Microsoft Office и Statistica for Windows.

Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения мы представили в форме «Box & Whisker Plot», когда на одном поле при различных группировках на основе качественных критериев отражены среднее значение, ошибка среднего и стандартное отклонение для указанного параметра.

Критерием статистической достоверности получаемых выводов явилась общепринятая в медицине величина $P < 0,05$ (Юнкеров В.И., 2005; Боровиков В.П., 2013; Трухачева Н.В., 2013). Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий формулировался тогда, когда имелись одинаковые результаты по всему комплексу применявшихся критериев.

Наблюдения в подгруппе СВИ были классифицированы методом построения деревьев решений, так как размер выборки сравнительно невелик и все предикторы категориальные. С целью увеличения целевой переменной в исходные данные были добавлены 7 пациентов с вероятным СВИ, имевшие не менее трех положительных критериев включения в подгруппу. Были выбраны следующие установки алгоритма – полный перебор вариантов для одномерных ветвлений по методу C&RT, критерий согласия=мера Джини, априорные вероятности – оцениваемые, цены ошибок классификации – равные, правило останова – минимизация неправильной классификации (prune on misclassification error) (Модели 1-4) или прямая остановка (Fact) с условием останова, определенным как “доля неклассифицированных = 0,05” (Модель 5). Все модели строились с проведением процедуры 10-блочной кросс-валидации (CV). Receiver operating characteristic (ROC) анализ был выполнен для моделей, и площади под кривыми ROC были сравнены. Площадь под кривой ROC, равная 1,0, указывает на идеальную дискриминацию, тогда как площадь в 0,5 указывает на отсутствие дискриминации (Fawcett T., 2004). Как правило, область под кривой ROC 0,70 или более считается клинически полезной прогностической моделью (Zou K.H., Hall W.J., Shapiro D.E., 1997).

Глава 3. ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Основываясь на результатах МРТ сканирования головного мозга были обнаружены признаки ВИЧ-обусловленного, а также текущего или перенесенного оппортунистического поражения головного мозга у 269 пациентов (65,6%). Заместительное расширение ликворных пространств встретилось у 317 (77,3%) пациентов, а в 110 случаях (26,8%) не сопровождалось признаками инфекционного поражения головного мозга. Отсутствие лучевых признаков патологических изменений в головном мозге наблюдалось у 31 пациента (7,6%) (Таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика поражения головного мозга в группе пациентов с ВИЧ, n=410

Лучевая семиотика поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции	Количество наблюдений	
	Абс.	%
Признаки ВИЧ-обусловленного, а также текущего или перенесенного оппортунистического поражения головного мозга	269	65,6
Расширение ликворных пространств без признаков инфекционного поражения головного мозга	110	26,8
Отсутствие лучевых признаков поражения головного мозга	31	7,6

У 143 пациентов (34,9%) в перивентрикулярном (от 3,0мм до 13,0мм от границы желудочков) и глубококом (не доходя 4,0мм до кортикомедуллярной границы) белом веществе головного мозга наблюдались мелкие (до 3,0мм) неспецифические очаги по типу лейкоареоза (округлой или овальной формы, имеющие повышенный сигнал на T2-ВИ и T2-FLAIR, изо-слабо гипоинтенсивные на T1-ВИ, не накапливающие контрастный препарат), которые, как правило, обусловлены заболеваниями мелких сосудов головного мозга (Kim T.K., Chang K.H., Kim C.J. et al., 1995; Fazekas F., Schmidt R., Scheltens P., 1998).

ВИЧ-энцефалопатия может выступать одной из причин таких изменений, ускоряя процессы преждевременного старения. Однако, мы не включили эти очаги в подгруппу ВИЧ-обусловленного поражения головного мозга и не учитывали их при статистической обработке результатов этой категории. Неспецифические очаги встречались как изолированно, так и в сочетании с заместительной гидроцефалией.

У 269 (65,6%) ВИЧ-инфицированных были обнаружены патологические изменения МР-сигнала от вещества или оболочек головного мозга, укладывающиеся в картину ВИЧ-обусловленного и оппортунистического (в том числе перенесенного) поражения головного мозга, наиболее отчетливо дифференцируемые на T2-FLAIR и T2 ВИ. Так у 200 (48,8%) были выявлены очаговые изменения МР-сигнала, преимущественно в белом веществе головного мозга. Диффузные изменения МР-сигнала от белого вещества головного мозга были зарегистрированы у 62 человек (15,1%).

Отдельно была выделена подгруппа с крупными (>3,0см) размерами поражений (72 пациента, 17,5%) в соответствии с Рисунком 14.

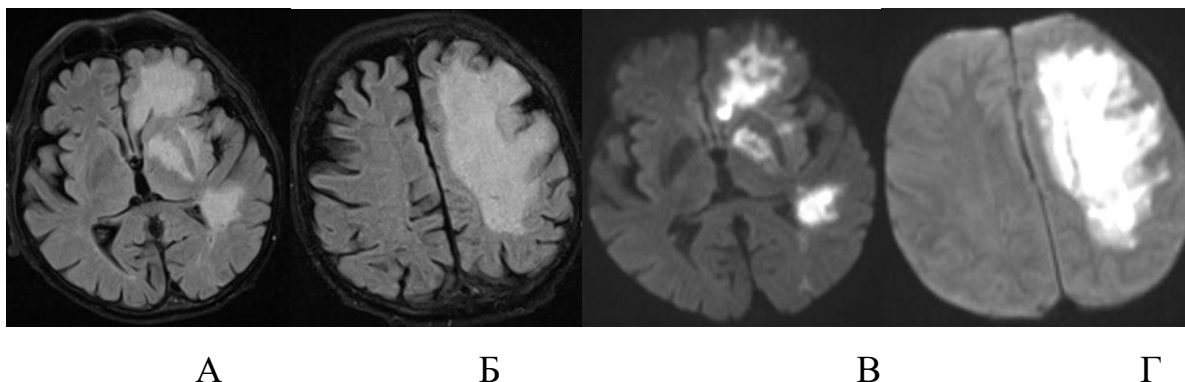


Рисунок 14 – Пациент Н., 59 лет, умерший (И/б 26991). На секции: крупноочаговый полиомавирусный лейкоэнцефалит некротического типа с преимущественным поражением белого вещества левого полушария головного мозга. Отек-набухание ткани головного мозга. На МРТ выявляется сливное асимметричное поражение белого вещества левой гемисферы с вовлечением U-волокон. А,Б – FLAIR, В,Г – ДВИ

В зависимости от количества выявленных изменений были сформированы три подгруппы: с единичным очагом (19 пациентов, 4,6%), с очаговыми изменениями в количестве от 2 до 4 (51 пациент, 12,4%), 5 и более очагов (130 пациентов, 31,7%). Многоочаговое поражение (5 и более очагов) показано на Рисунке 15.

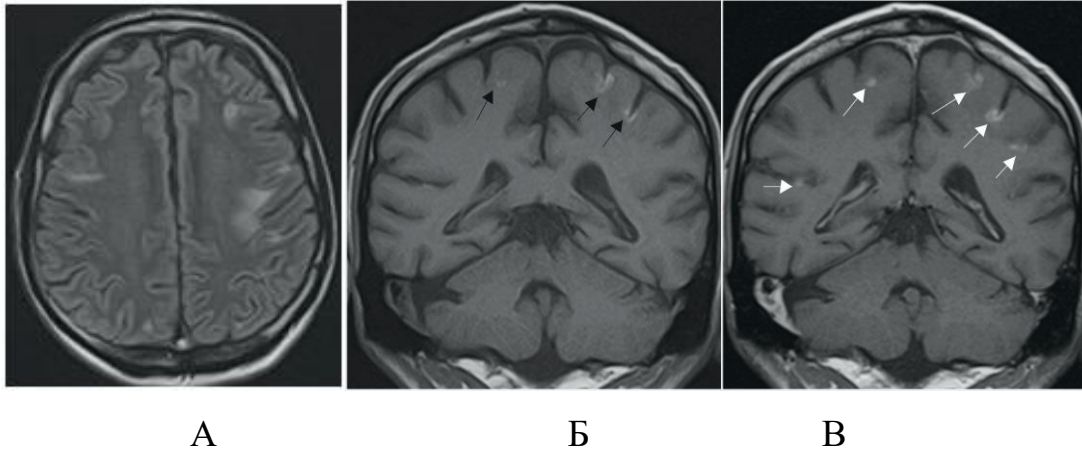


Рисунок 15 – Пациент П., 35 лет, токсоплазмоз головного мозга (И/б 24825). А – FLAIR, Б - T1 ВИ, Г – T1 ВИ с контрастированием: многоочаговое поражение головного мозга с высоким МР-сигналом на нативных T1 ВИ в структуре очагов (черные стрелки), с накоплением контрастного вещества очагами (белые стрелки)

Чаще всего патологические изменения МР-сигнала локализовались в лобных долях головного мозга (197 наблюдений, 48,0%) и теменных долях (164 наблюдения, 40,0%), немного реже вовлекались базальные ядра (132 наблюдения, 32,2%), субтенториальные структуры (102 наблюдения, 24,9%) и височные доли (93 наблюдения, 22,7%). Наиболее редко были вовлечены затылочные доли (78 наблюдений, 19,0%) в соответствии с Рисунком 16.

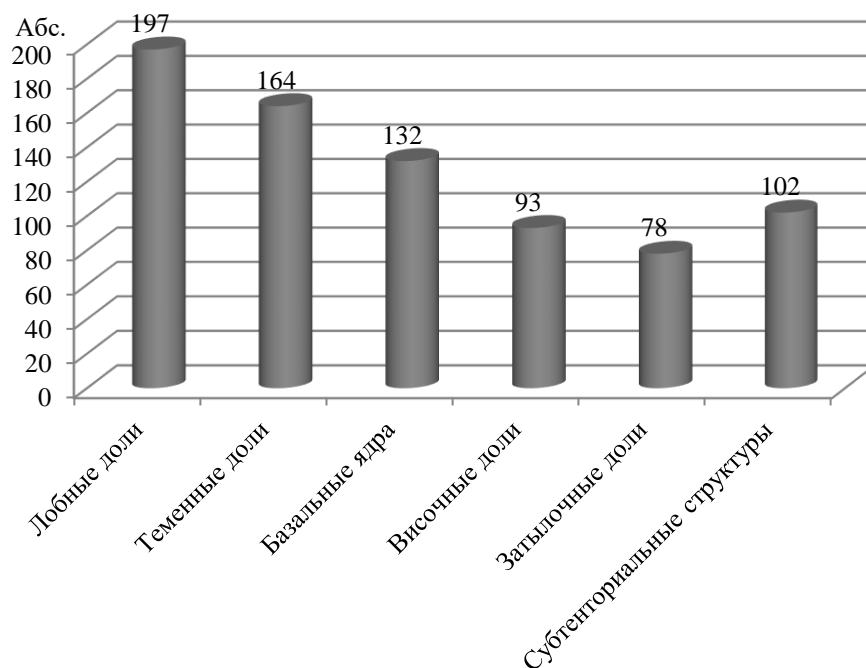


Рисунок 16 – Вовлеченность структур мозга в патологический процесс при поражении ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов, n=410

Чаще всего поражения располагались субкортикально (188 наблюдений, 45,9%) и перивентрикулярно (161 наблюдение, 39,3%), в 93 случаях (22,7%) во внутренней или наружной капсуле, в 70 случаях (17,1%) в мозолистом теле, с вовлечением U-волокон у 31 пациента (7,6%). У 77 ВИЧ-инфицированных (18,8%) поражения локализовались в таламусах, у 72 (17,6%) в чечевицеобразном ядре, у 42 (10,2%) в хвостатом ядре. Из субтенториальных структур чаще вовлечен был мозжечок (76 наблюдений, 18,5%), ножки мозга (42 наблюдения, 10,2%), реже были задействованы Варолиев мост (41 наблюдение, 10,0%) и продолговатый мозг (11 наблюдений, 2,7%) в соответствии с Рисунком 17. Поражение субтенториальных структур у пациента с ПМЛ показано на Рисунке 18.



Рисунок 17 – Локализация поражений головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов, n=410

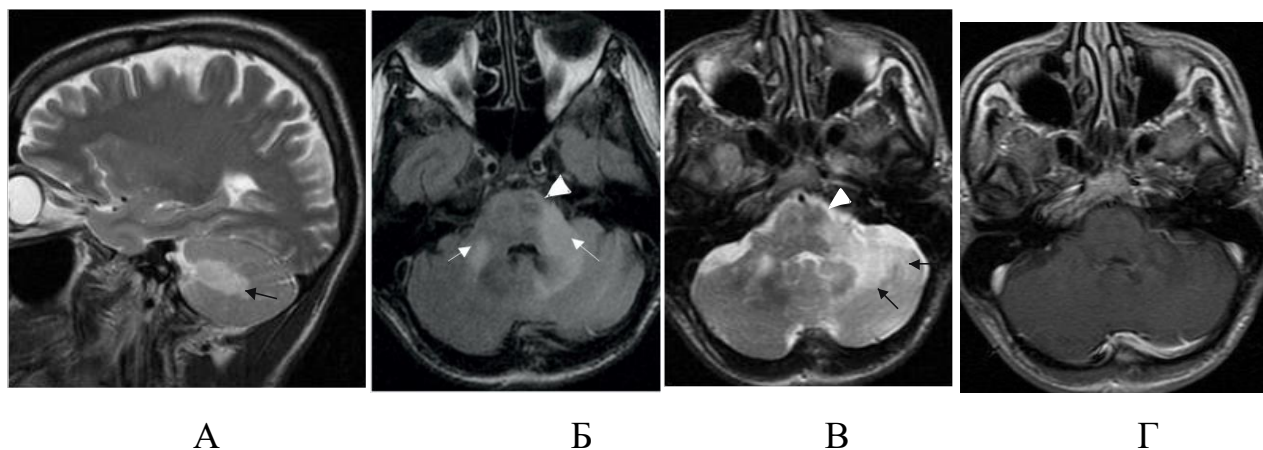


Рисунок 18 – Пациент П., 36 лет, ПМЛ (И/б 814). А, В – T2 ВИ, Б – FLAIR, Г – T1 ВИ с контрастированием: в средних ножках мозжечка (белые стрелки), более слева, с распространением на левую половину моста (головка стрелки) и левую гемисферу мозжечка (черные стрелки) отмечается зона изменений, характерных для ПМЛ, без накопления контрастного вещества

Накопление контрастного препарата в зоне патологических изменений мы наблюдали у 111 пациентов (27,1%), оболочками мозга у 57 исследуемых (13,9%).

Был выявлен широкий спектр оппортунистических заболеваний и коинфекций с поражением головного мозга в общей группе (261 человек, 63,6%) в соответствии с Рисунком 19. Это свидетельствует о высокой вовлеченности ЦНС

в патологический процесс при ВИЧ-инфекции в настоящее время, в том числе на фоне АРТ.

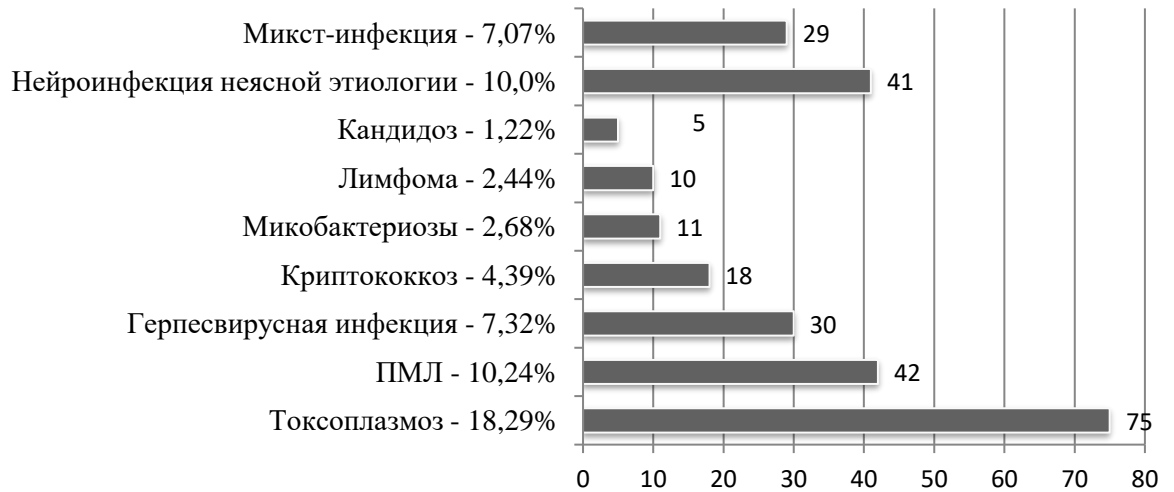


Рисунок 19 – Оппортунистические заболевания и коинфекции с поражением ЦНС, выявленные лабораторно-инструментальными методами, n=261

У ВИЧ-инфицированных пациентов были выявлены и подтверждены лабораторно и инструментально такие заболевания ЦНС как токсоплазмоз (75 человек, 18,29%), ПМЛ (42 человека, 10,24%), криптококкоз (18 человек, 4,39%), лимфома (10 человек, 2,44%), микобактериозы (11 человек, 2,68%): туберкулез (10 человек, 2,44%), атипичный микобактериоз, вызванный *m.avium* (1 человек, 0,24%); кандидоз (5 человек, 1,22%), герпесвирусные инфекции (30 человек, 7,32%): вирус Эпштейна-Барр (13 человек, 3,17%), цитомегаловирус (ЦМВ) (10 человек, 2,44%), вирус герпеса 6 типа (2 человека, 0,49%), вирус герпеса 3 типа варицелла зостер (ВЗ) (2 человека, 0,49%), вирус простого герпеса (ПГ) (3 человека, 0,73%). Микст-инфекцию ЦНС мы наблюдали у 29 пациентов (7,07%). 41 человек (10,0%) составили группу с неясной этиологией нейроинфекции.

Наиболее характерными лучевыми проявлениями токсоплазмоза были множественные поражения с перифокальным отеком (93,3%), масс-эффектом (60,0%), кольцевидным накоплением контрастного вещества (81,3%). ПМЛ чаще характеризовалась сливной демиелинизацией без накопления контрастного вещества (88,1%). Герпес-вирусные инфекции сопровождались развитием

энцефалитов (43,3%), при ЦМВ – венитрикулитов (10,0%), ретинитов (10,0%). Лучевая картина криптококкоза была представлена менингитами (38,9%), криптококкомами, накапливающим контрастное вещество (27,8%), а также псевдокистами в периваскулярных пространствах (55,6%). При туберкулезе наиболее часто встречались менингиты в сочетании с туберкуломами (30,0%), абсцессами (20,0%), рассеянными очагами на границе кортикального и медуллярного вещества с узловым или кольцевидным накоплением контрастного вещества (50,0%). У единственного пациента с МАС-инфекцией в проекции базальных ганглиев визуализированы множественные гранулемы с перифокальным отеком и интенсивным узловым накоплением контрастного вещества. При лимфоме наблюдались солидные образования (100,0%) с ограничением диффузии и накоплением контрастного вещества чаще в проекции базальных ядер. Кандидоз выявлялся лабораторно и не имел специфичных проявлений на МРТ. При микст-инфекции и нейроинфекции неясной этиологии чаще определялись множественные поражения с признаками нарушения ГЭБ (82,8% и 75,6% соответственно).

Таким образом, большинство ВИЧ-инфицированных, прошедших МРТ головного мозга, имели расширение ликворных пространств. В 26,8% случаев оно не сочеталось с другими изменениями в головном мозге. Более, чем у трети пациентов были обнаружены неспецифические очаговые изменения в головном мозге, характерные для лейкоареоза. Больше, чем у половины пациентов были выявлены морфологические изменения головного мозга, которые сопровождались оппортунистическими заболеваниями и коинфекциями. Они были представлены очаговыми и диффузными поражениями головного мозга. Чаще всего выявлялись множественные очаги. Признаки активности инфекционного процесса в виде нарушения ГЭБ присутствовали у 41,0% пациентов. Наиболее часто структурные изменения локализовались в лобных и теменных долях, реже всего в стволовых структурах.

Глава 4. ЛУЧЕВАЯ КАРТИНА ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ CD4-ЛИМФОЦИТОВ И ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

4.1 Лучевая картина поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции в зависимости от количества CD4-лимфоцитов крови

При сравнении частоты встречаемости лучевых признаков в подгруппах с различной степенью иммуносупрессии было выявлено, что в подгруппе с уровнем $CD4 \geq 350$ достоверно реже ($p < 0,05$) встречалось расширение внутренних ликворных пространств (63 пациента, 49,6% подгруппы), а из всех 235 пациентов с МР-признаками внутренней гидроцефалии у 100 человек (42,6%) уровень CD4-клеток был ниже 100 кл/мл. Это отражено на Рисунке 20. МР-картина расширения наружных и внутренних ликворных пространств представлена на Рисунке 21.

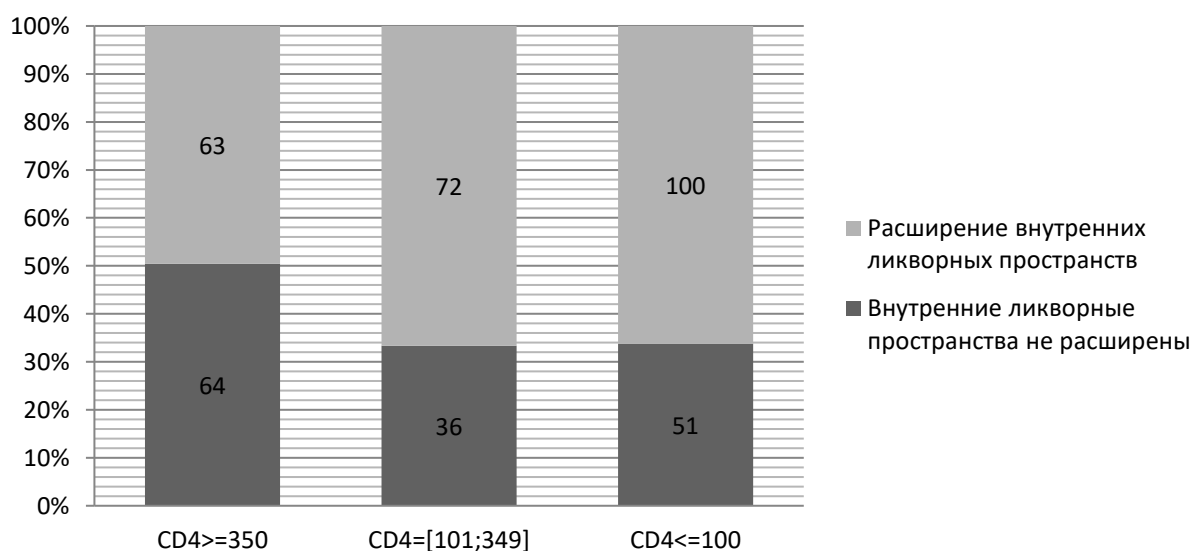


Рисунок 20 – Расширение внутренних ликворных пространств в зависимости от иммуносупрессии ($p < 0,05$)

Анализ количественных значений показателей расширения желудочковой системы показал достоверные ($p < 0,05$) различия ширины III желудочка и индекса

III желудочка в группах с различной степенью иммуносупрессии в соответствии с Рисунками 22 и 23.

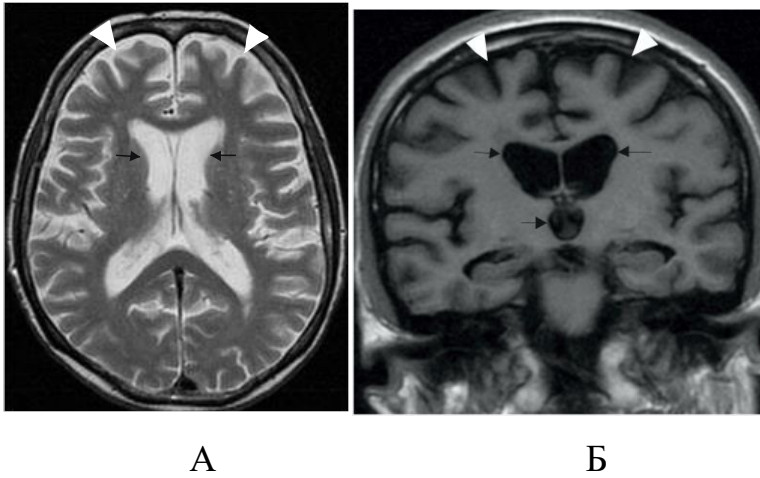


Рисунок 21 – Пациент Ж., 39л., ВИЧ-энцефалопатия (И/б 1406). А – T2 ВИ, Б – T1 FLAIR. Расширение наружных (головки стрелок) и внутренних ликворных пространств (черные стрелки)

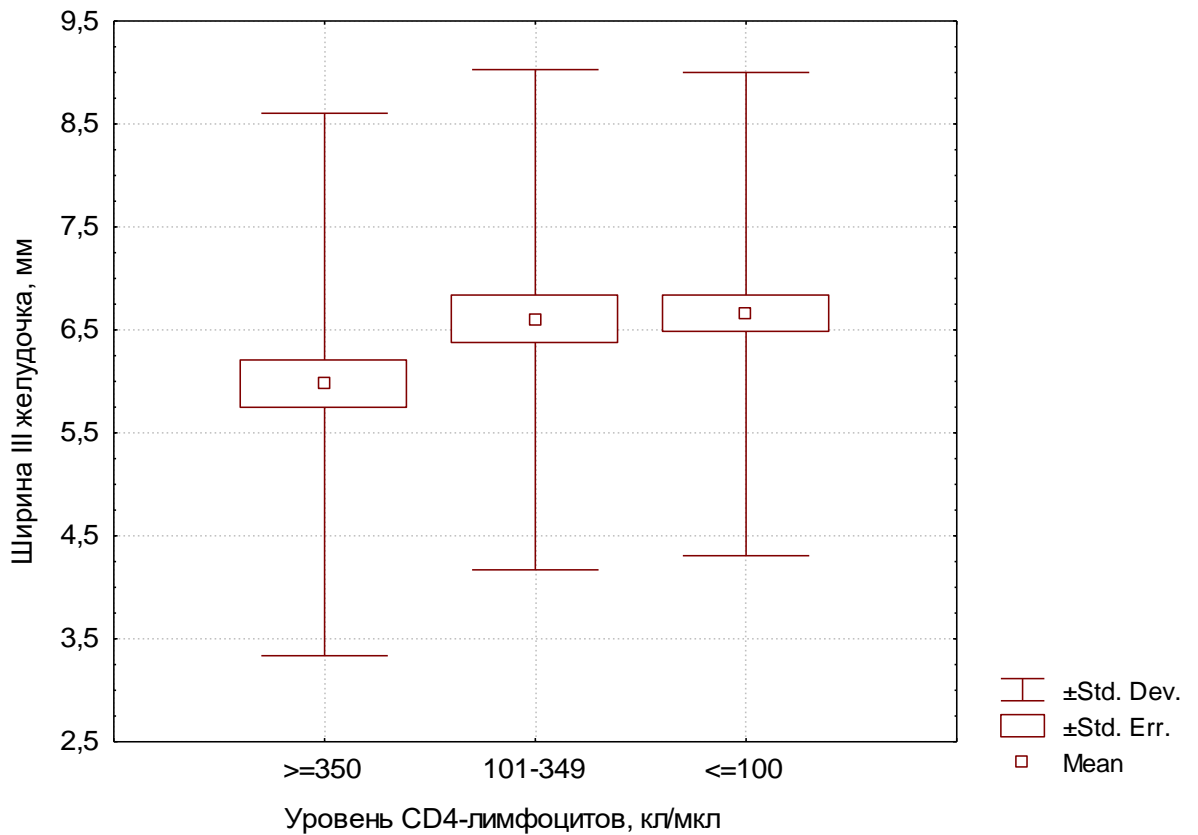


Рисунок 22 – Показатели ширины III желудочка в подгруппах с различным уровнем CD4 лимфоцитов плазмы крови ($p < 0,05$)

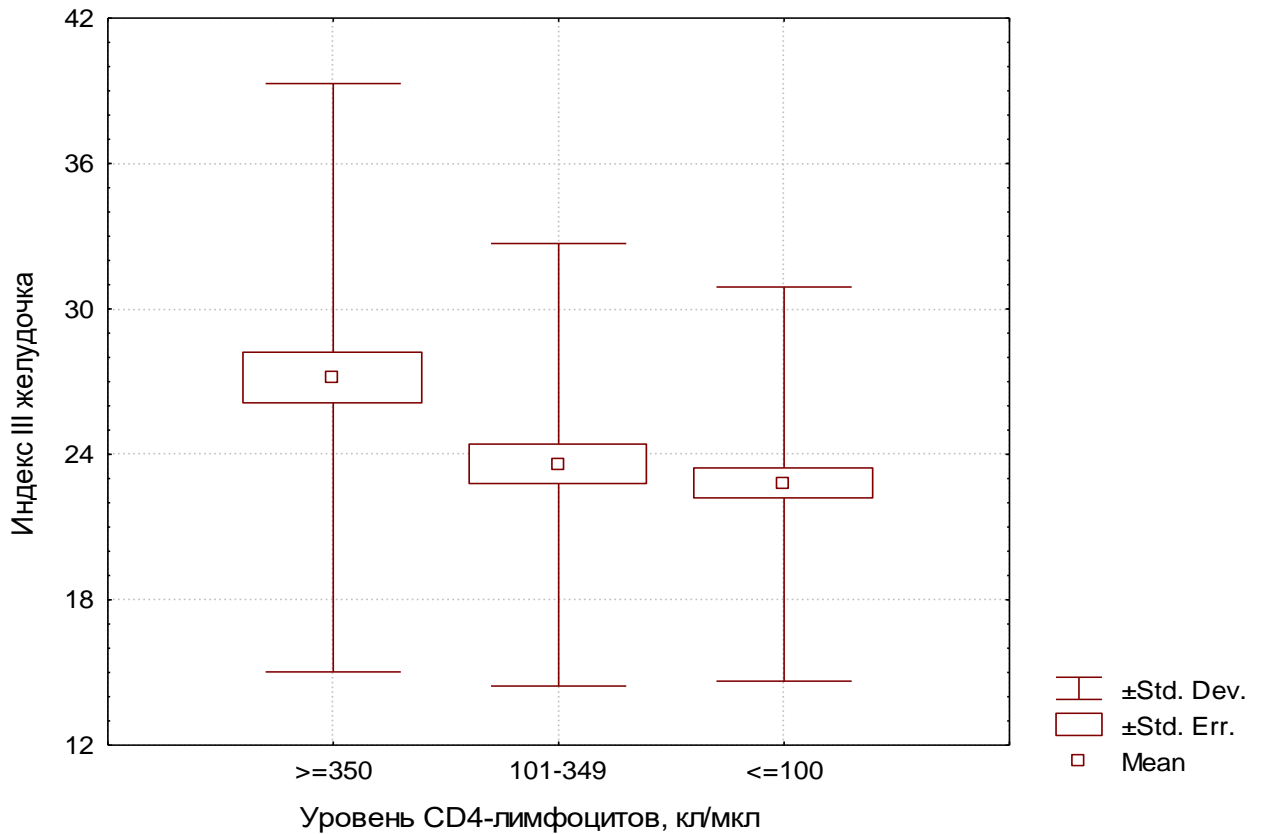


Рисунок 23 – Показатели индекса III желудочка в подгруппах с различным уровнем CD4 лимфоцитов плазмы крови ($p < 0,01$)

Так среднее значение ширины III желудочка в подгруппе с $CD4 \geq 350$ кл/мкл составило $6,0 \pm 2,6$ мм, что было достоверно ниже, чем в подгруппе с $CD4 \leq 100$ кл/мкл ($6,7 \pm 2,4$ мм, $p = 0,022$). Среднее значение индекса III желудочка в подгруппе с $CD4 \geq 350$ кл/мкл ($27,2 \pm 12,1$) было достоверно выше, чем в подгруппах с CD4 от 101 до 349 кл/мкл ($23,6 \pm 9,1$, $p = 0,005739$) и с $CD4 \leq 100$ кл/мкл ($22,8 \pm 8,1$, $p = 0,000258$).

Достоверно чаще мы встречали патологические изменения МР-сигнала от вещества и оболочек мозга в подгруппах с иммуносупрессией $CD4 < 350$ кл/мкл (77 человек, 71,3%) и $CD4 \leq 100$ кл/мкл (108 человек, 71,5%), а реже всего наблюдали в подгруппе с $CD4 \geq 350$ кл/мкл (66 человек, 52,0%, $p < 0,001$).

Изменения очагового характера встретились более, чем у половины подгруппы с выраженной иммуносупрессией $CD4 \leq 100$ кл/мкл (86 пациентов, 57,0%), а в группе с $CD4 \geq 350$ кл/мкл встретились лишь у 47 человек (37%,

$p < 0,001$). На рисунке 24 представлены очаговые изменения, вызванные МАС-инфекцией, у пациента с выраженной иммуносупрессией.

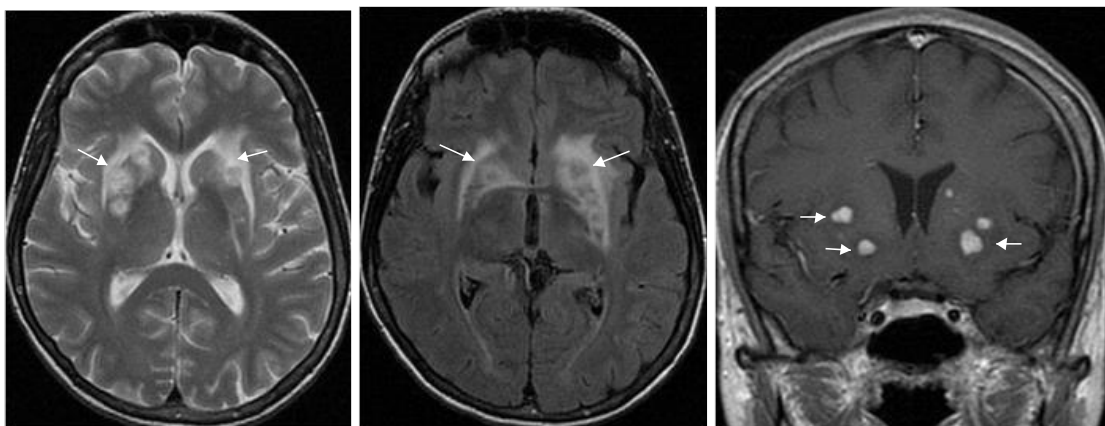


Рисунок 24 – Пациент К., 34года., генерализованная *Mycobacterium avium* complex (МАС) инфекция (положительные посеы крови и ликвора) на фоне выраженной иммуносупрессии (CD4 - 78 кл/мкл) (А/к ДЗ-934). А – Т2 ВИ, Б – FLAIR, В - Т1 ВИ с контрастированием. В проекции базальных ганглиев выявлены множественные очаги (белые стрелки) с перифокальным отеком и интенсивным узловым накоплением контрастного вещества

По размеру выявленных изменений значимые отличия получились у пациентов с крупными ($>3,0$ см) поражениями головного мозга, которые реже всего мы находили в подгруппе с $CD4 \geq 350$ кл/мкл (9 человек, 7%) в соответствии с Рисунком 25. Тогда как при нарастании иммуносупрессии этот признак встретился у 24,0% и у 21,2% испытуемых подгрупп с CD4 от 101 до 349 кл/мкл и с $CD4 \leq 100$ кл/мкл соответственно ($p < 0,001$).

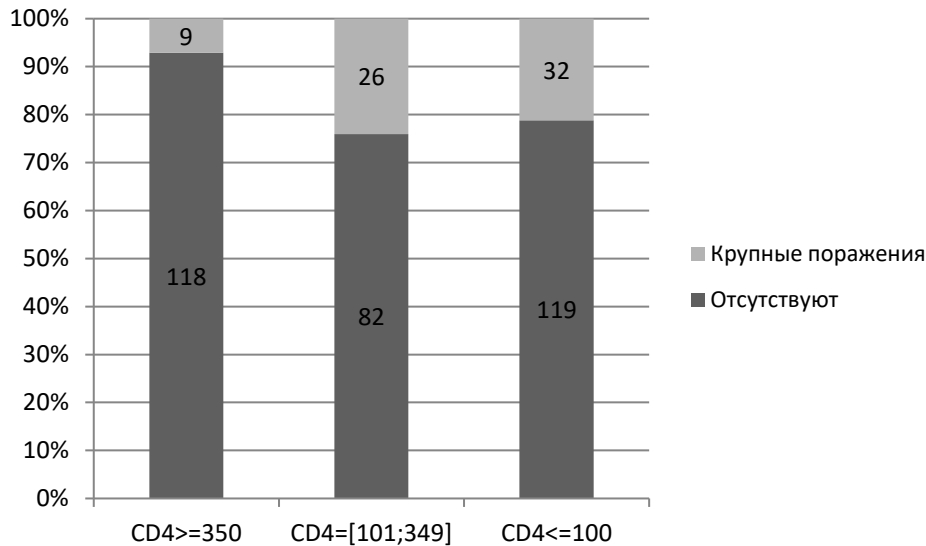


Рисунок 25 – Крупные (>3,0см) поражения белого вещества головного мозга в зависимости от от иммуносупрессии ($p < 0,001$)

Как видно из Рисунка 26 количество очаговых поражений изменяется в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов плазмы крови ($p < 0,05$). Так у пациентов с $CD4 \geq 350$ кл/мкл наибольшую часть составляют наблюдения, где очаговых изменений выявлено не было (80 человек, 63,0%). В подгруппе с $CD4 \leq 100$ кл/мкл, наоборот, у большей части были обнаружены очаговые поражения, причем наибольшую долю составили очаги в количестве 5 и более (57 наблюдений, 37,8%).

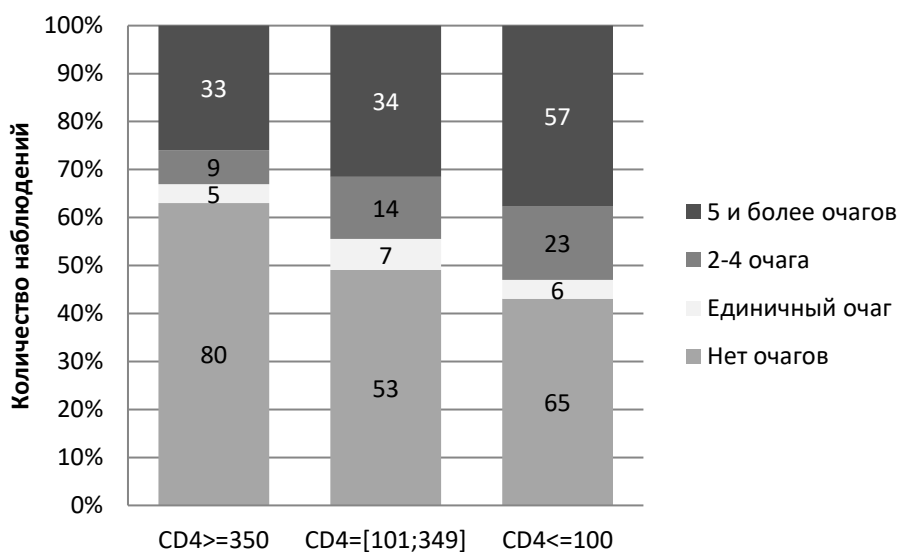


Рисунок 26 – Количество очаговых изменений в группах с различной степенью иммуносупрессии ($p < 0,05$)

Единичные очаги по трем группам распределились приблизительно одинаково. Частота выявления очагов в количестве 2-4 увеличивалась с нарастанием иммуносупрессии и у 9 пациентов (7,1%) встретилась при $CD4 \geq 350$ кл/мкл, у 14 (13,0%) – при $CD4$ от 101 до 349 кл/мкл, и у 23 пациентов (15,2%) с $CD4 \leq 100$ кл/мкл. Единичное очаговое поражение продемонстрировано на исунке 27.

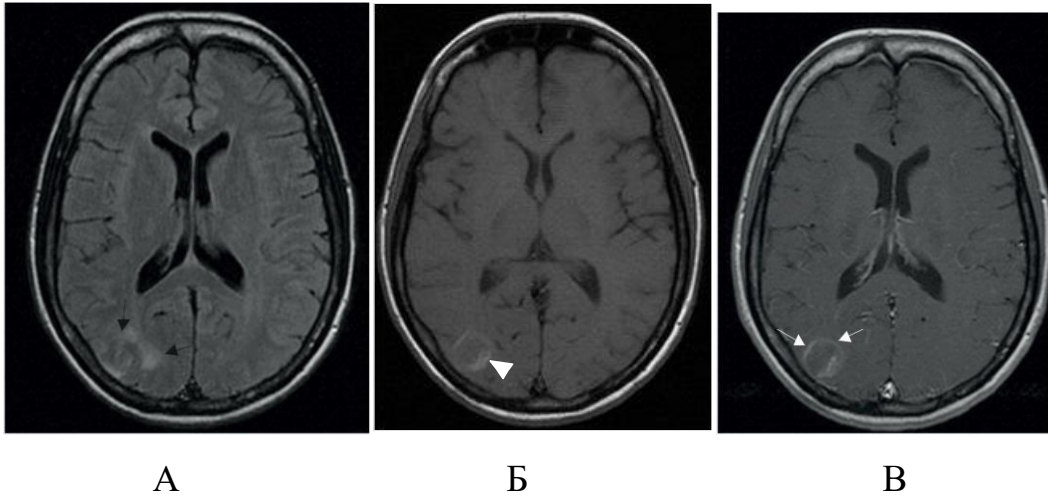


Рисунок 27 – Пациент С., 36 лет, токсоплазмоз головного мозга (И/б 26044). А – FLAIR, Б – T1 ВИ, В - T1 ВИ с контрастированием: в правой височно-затылочной области определяется единичное очаговое поражение с перифокальным отеком (черные стрелки), отложением продуктов деградации крови по капсуле (головка стрелки) и кольцевидным накоплением контрастного вещества (белые стрелки)

Учитывалась также локализация поражений в соответствии с Рисунками 28, 29,30. В базальных ганглиях и субтенториальных структурах изменения выявлялись чаще в группе с $CD4 \leq 100$ кл/мкл – 64 пациента (42,4%) и 51 пациент (33,8%) соответственно, в то время как в подгруппе с $CD4 \geq 350$ кл/мкл эти два признака обнаруживались у 23 (18,1%) и у 16 (12,6%) пациентов соответственно ($p < 0,01$).

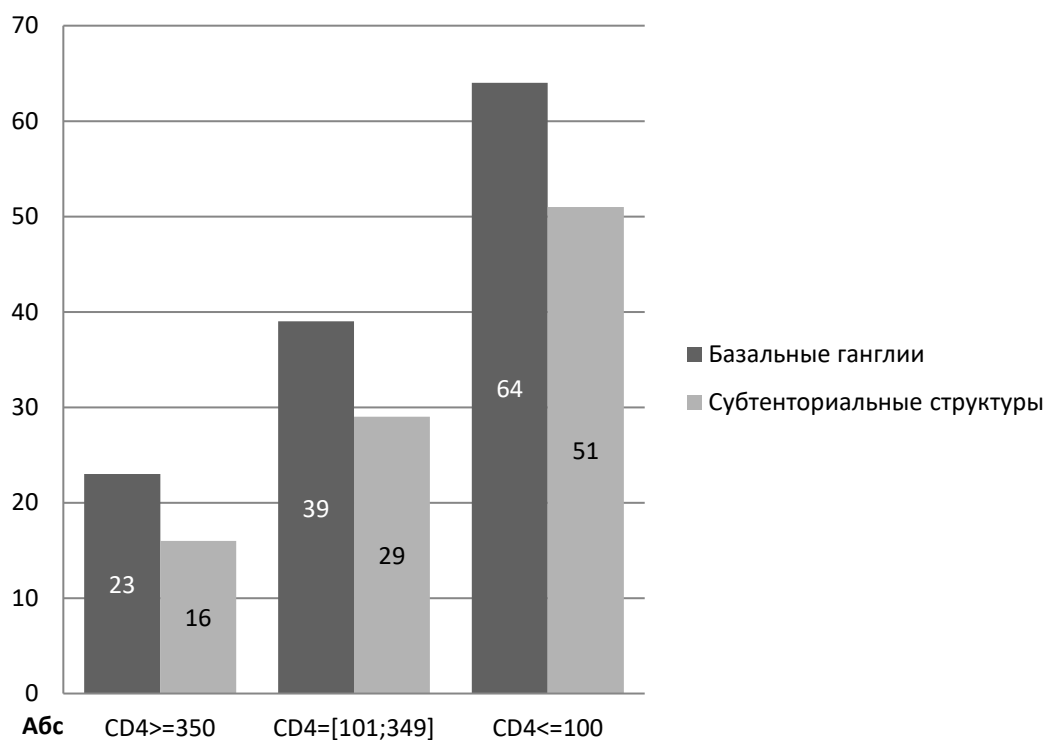


Рисунок 28 – Локализация поражений головного мозга в зависимости от степени иммуносупрессии ($p < 0,01$)

Достоверной оказалась более частая вовлеченность хвостатых ядер (26 человек, 17,2%), внутренней или наружной капсулы (46 человек, 30,5%) и таламусов (43 человека, 28,5%) при выраженной иммуносупрессии ($p < 0,01$).

Субтенториальные поражения были разделены в зависимости от расположения, выявив значимые отличия в подгруппах с различной выраженностью иммунодефицита только при вовлечении мозжечка и продолговатого мозга. В подгруппе с $CD4 \leq 100$ кл/мкл достоверно ($p < 0,001$) чаще встречались поражения мозжечка (42 пациента, 27,8%), тогда как в подгруппах $CD4 \geq 350$ кл/мкл – у 12 (9,5%), при $CD4$ от 101 до 349 кл/мкл - у 18 пациентов (16,7%). Изменения в продолговатом мозге были найдены всего у 10 пациентов, причем 2 из них (1,9%) были с уровнем $CD4$ от 101 до 349 кл/мкл, а 8 пациентов (5,3%) были с $CD4 \leq 100$ кл/мкл ($p < 0,05$).

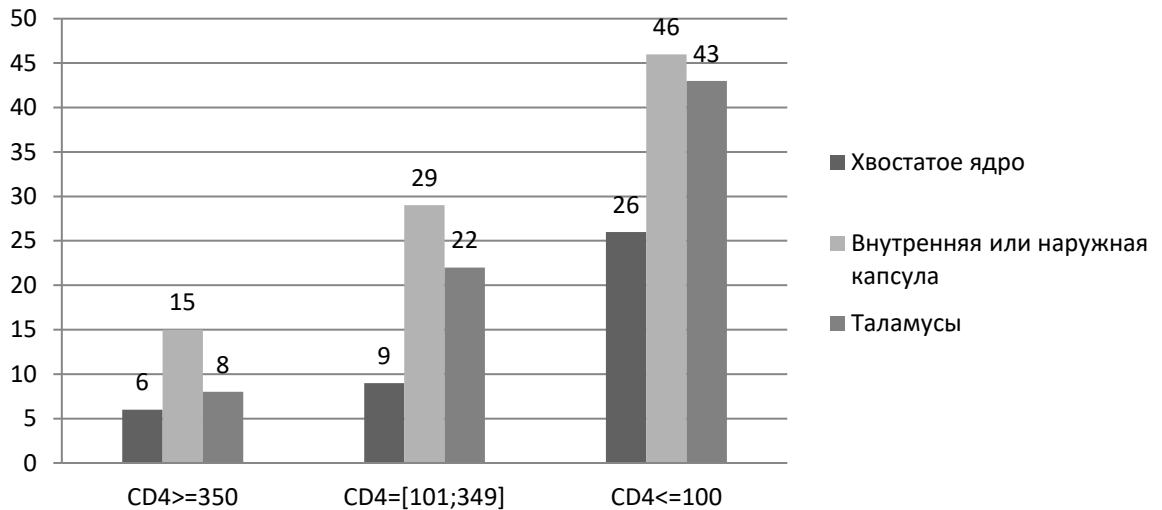


Рисунок 29 – Вовлеченность подкорковых структур ($p < 0,01$)

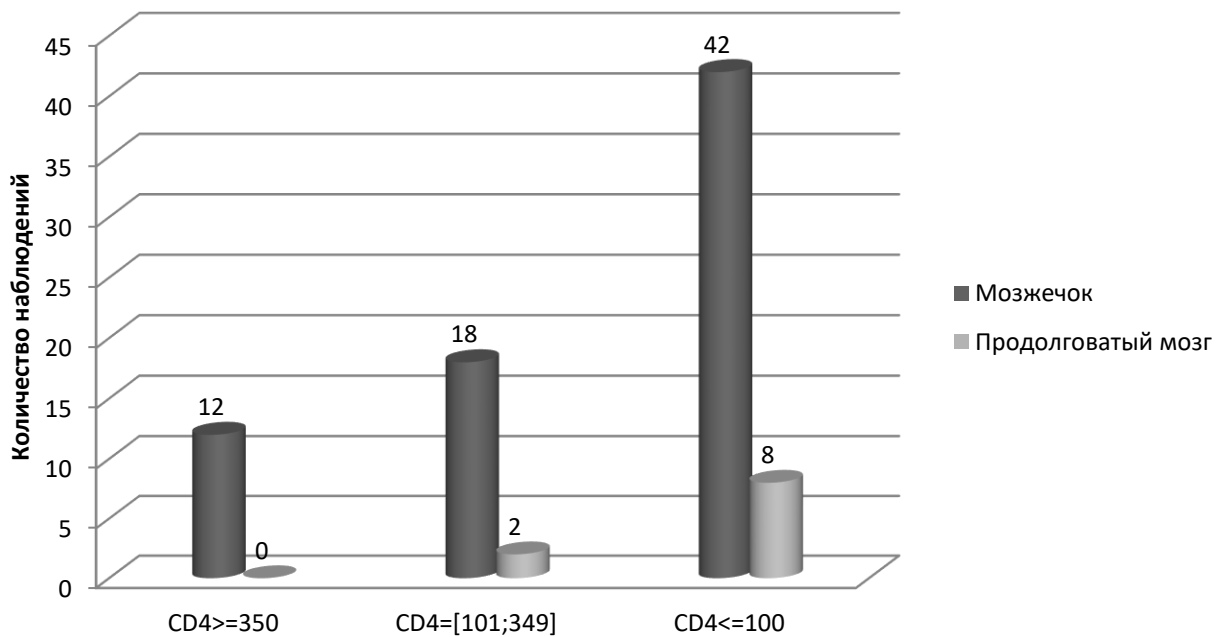


Рисунок 30 – Вовлеченность субтенториальных структур ($p < 0,05$)

Достоверные результаты ($p < 0,001$) были получены при исследовании формы поражений в соответствии с Рисунком 31. Оказалось, что овоидная форма была более характерна для подгрупп с $CD4 \geq 350$ кл/мкл (21 наблюдение, 16,5%) и с $CD4 \leq 100$ кл/мкл (34 наблюдения, 22,5%). Неправильная форма выявленных изменений головного мозга чаще нам встретилась в подгруппе CD4 от 101 до 349 кл/мкл (42 наблюдения, 38,8%). У ряда пациентов одновременно присутствовали как овоидные, так и неправильные формы поражений, причем наибольшее

количество таких наблюдений принадлежало подгруппе с $CD4 \leq 100$ (30 человек, 19,9%).

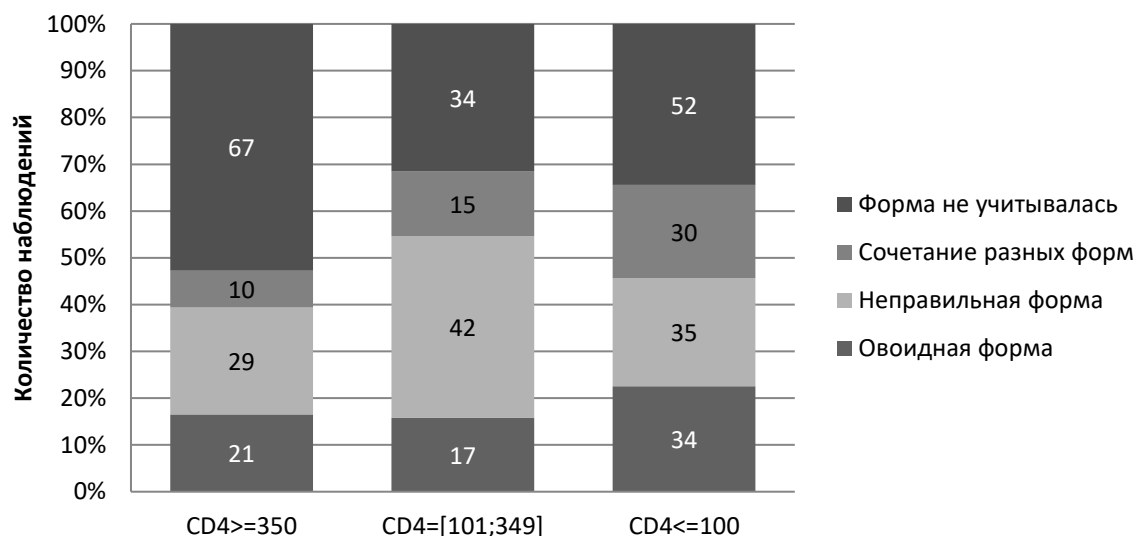


Рисунок 31 – Форма поражений головного мозга в зависимости от степени иммуносупрессии ($p < 0,001$)

Перифокальный отек наблюдался преимущественно в подгруппе $CD4 \leq 100$ кл/мкл (46 наблюдений, 30,46%), тогда как масс-эффект сопровождал очаговые изменения примерно одинаково в подгруппах $CD4$ от 101 до 349 кл/мкл и $CD4 \leq 100$ кл/мкл ($p < 0,01$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Перифокальный отек и масс-эффект в зависимости от степени иммуносупрессии

Лучевой признак	CD4 ≥ 350	CD4 = [101; 349]	CD4 ≤ 100
1	2	3	4
Перифокальный отек, n	9	15	46
%	7,08%	13,89%	30,46%
Без перифокального отека, n	118	93	105
%	92,91%	86,11%	69,54%

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4
Масс-эффект, n	2	14	18
%	1,57%	12,96%	11,90%
Без масс-эффекта, n	125	94	133
%	98,43%	87,04%	88,08%

На Рисунке 32 представлено поражение головного мозга при лимфоме с перифокальным отеком и масс-эффектом

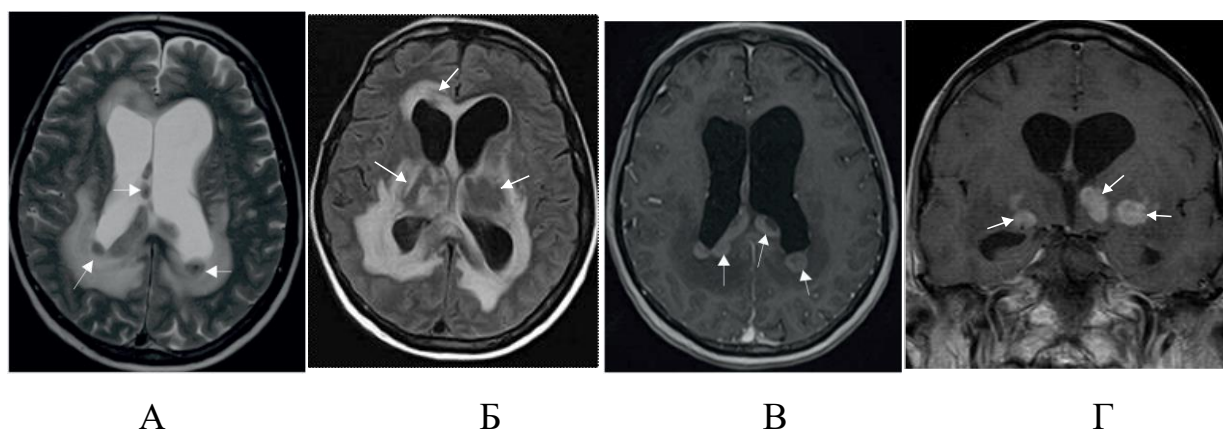


Рисунок 32 – Пациент А., 67 лет, лимфома головного мозга (И/б 24542). А – T2 ВИ, Б – FLAIR, В, Г - T1 ВИ с контрастированием: в веществе большого мозга, а также в проекции базальных ядер и таламусов с обеих сторон определяются множественные образования (белые стрелки), окруженные выраженным перифокальным отеком, интенсивно накапливающие контрастное вещество

На Рисунке 33 видно, что с падением CD4 клеток плазмы крови проницаемость ГЭБ значительно повышается. Самым распространенным оказался кольцевидный паттерн контрастного накопления, и частота его регистрации возрастала более, чем в два раза от одной подгруппы к другой при нарастании иммуносупрессии. Таким образом, если в подгруппе $CD \geq 350$ кл/мкл этот паттерн встретился в 7 случаях, то при $CD \leq 100$ кл/мкл был зарегистрирован у 41 пациента ($p < 0,001$). Аналогичная связь наблюдалась в подгруппах с узловым контрастированием ($p < 0,01$). По накоплению оболочками и другим паттернам контрастирования результаты не были статистически значимыми.

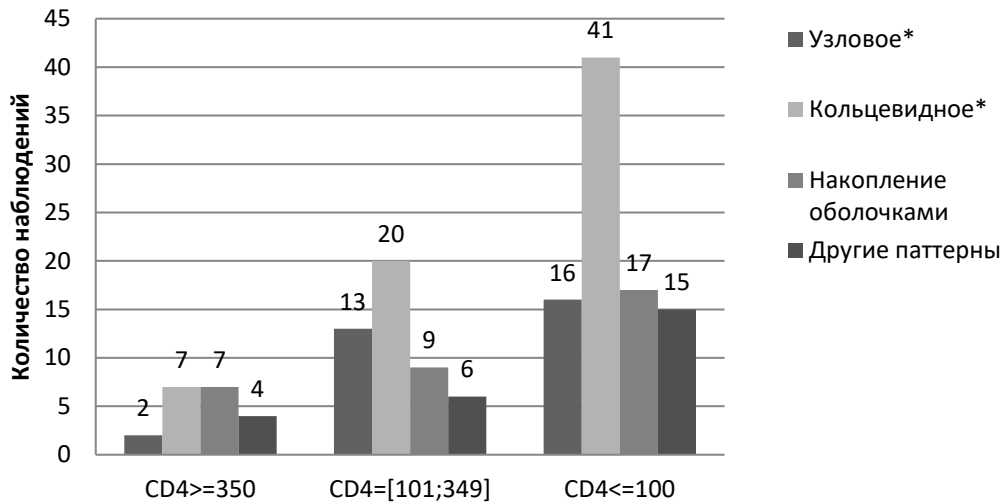


Рисунок 33 – Типы патологического накопления контрастного препарата в головном мозге в зависимости от степени иммуносупрессии (* – $p < 0,05$)

В отдельный признак было вынесено наличие продуктов распада гемоглобина или кальция в области изменений, что регистрировалось на SWI(SWAN) и T2* последовательностях в соответствии с Рисунком 34. Этот признак достоверно реже встречался в подгруппах $CD \geq 350$ кл/мкл (6 наблюдений, 4,7%) и CD4 от 101 до 349 кл/мкл (7 наблюдений, 6,5%) по сравнению с подгруппой $CD4 \leq 100$ кл/мкл (27 наблюдений, 17,9%) ($p < 0,001$).

Токсоплазмоз головного мозга наблюдался у 45 пациентов при уровне $CD4 \leq 100$ кл/мкл (29,8%), что было достоверно ($p < 0,001$) чаще, чем при CD4 от 101 до 349 кл/мкл (20 наблюдений, 18,5%) и при $CD \geq 350$ кл/мкл (8 наблюдений, 6,3%).

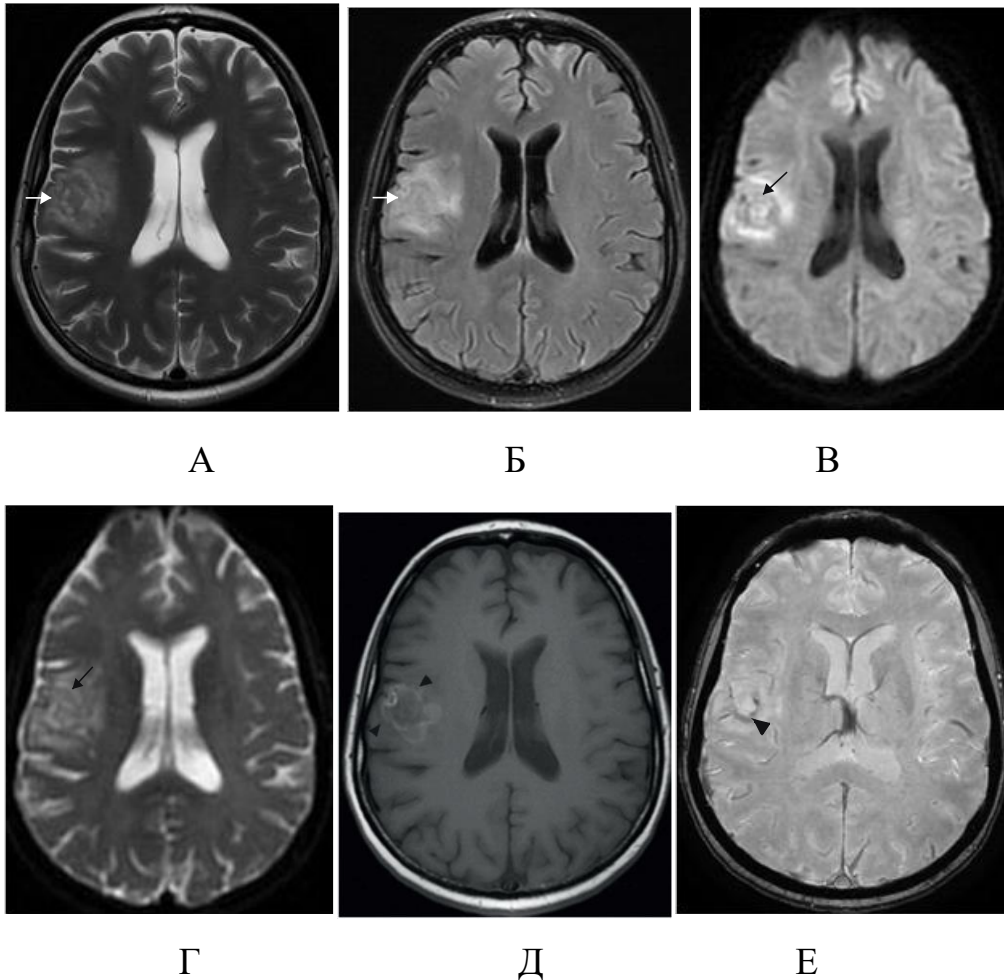


Рисунок 34 – Пациент С., 37 лет (И/б 1313). Токсоплазмоз головного мозга. А — T2 ВИ; Б — T2 FLAIR; В – ДВИ, Г – ИКД, Д —T1 ВИ, Е - SWI демонстрируют очаговое поражение головного мозга с перифокальным отеком (белые стрелки), отсутствие ограничения диффузии в центральной части поражения (черные стрелки), с отложением продуктов деградации гемоглобина в структуре (головки стрелок)

4.2 Лучевая картина поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции в зависимости от уровня вирусной нагрузки плазмы крови

Изучая лучевую картину изменений ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов, мы обнаружили зависимость некоторых лучевых признаков от вирусной нагрузки ВИЧ плазмы крови. Так диффузные изменения МР-сигнала, представленные на Рисунке 35, встречались достоверно ($p < 0,05$) чаще у пациентов с подавленной вирусной нагрузкой (46 наблюдений, 17,5%), чем в

другой подгруппе с РНК ВИЧ ≤ 50 коп/мл (9 наблюдений, 8,3%). Это отражено на Рисунке 35.

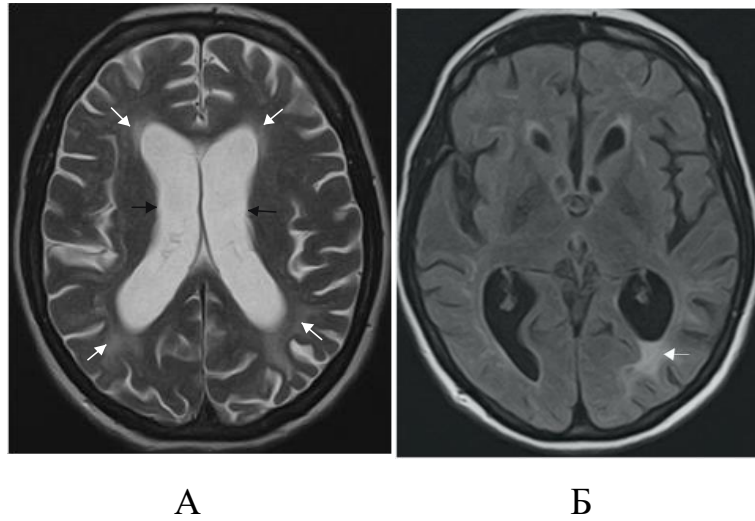


Рисунок 35 – Пациент К., 42 г., ВИЧ-энцефалопатия (И/б 2713). А – T2 ВИ, Б – FLAIR. Расширение внутренних ликворных пространств (черные стрелки), симметричные диффузные изменения сигнала от белого вещества теменных долей как проявление ВИЧ-энцефалопатии (белые стрелки)

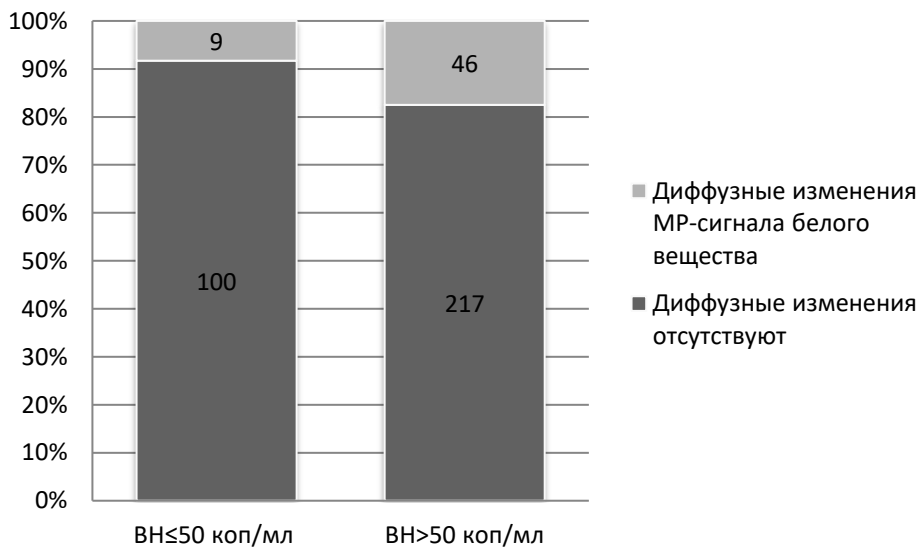


Рисунок 36 – Диффузные изменения белого вещества головного мозга в зависимости от вирусной нагрузки плазмы крови ($p < 0,05$)

Также в подгруппе с неподавленной вирусной нагрузкой мы выявили крупные ($> 3,0$ см) поражения у 54 пациентов (20,5%), и это было статистически значимо ($p < 0,05$) в сравнении с другой подгруппой (12 человек, 11,0%) в соответствии с Рисунком 37.

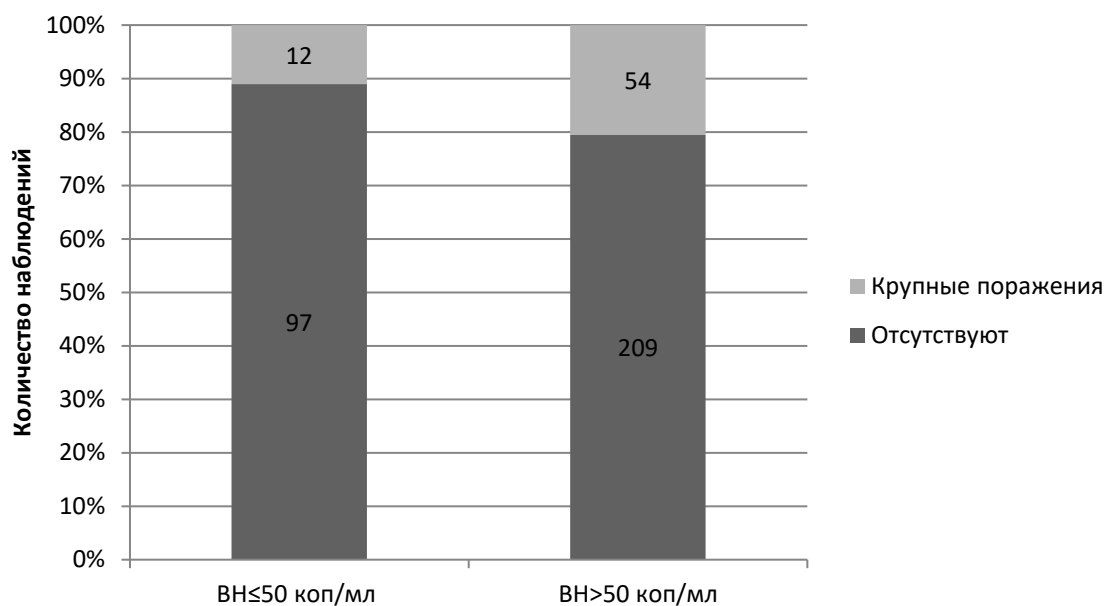


Рисунок 37 – Крупные (>3,0см) поражения головного мозга в зависимости от вирусной нагрузки плазмы крови ($p < 0,05$)

Изучая локализацию поражений и вовлеченность различных структур в зависимости от вирусной нагрузки, статистически значимые результаты были получены только для мозжечка в соответствии с Рисунком 38. Его поражения встретились у 56 пациентов (21,3%) в подгруппе с РНК ВИЧ > 50 коп/мл, и это было достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в подгруппе с подавленной вирусной нагрузкой (13 пациентов, 11,9%).

Перифокальный отек также встречался достоверно чаще ($p < 0,01$) в подгруппе с РНК ВИЧ > 50 коп/мл, где мы наблюдали 59 случаев (22,4%). В подгруппе с подавленной вирусной нагрузкой плазмы крови нам встретились всего 10 пациентов (9,2%) с перифокальным отеком вокруг очаговых изменений (Таблица 11).

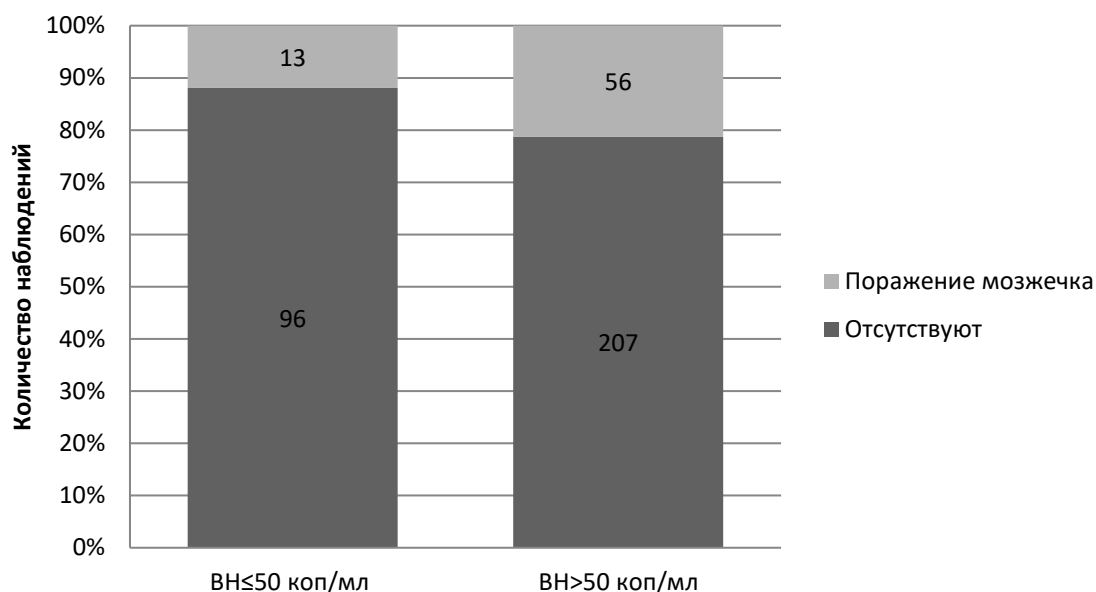


Рисунок 38 – Поражение мозжечка в зависимости от вирусной нагрузки плазмы крови ($p < 0,05$)

Таблица 11 – Перифокальный отек в зависимости от вирусной нагрузки плазмы крови ($p < 0,01$)

Лучевой признак	ВН ≤ 50 коп/мл	ВН > 50 коп/мл
Без перифокального отека, n	99	204
%	90,80%	77,60%
Перифокальный отек, n	10	59
%	9,20%	22,40%

В подгруппе с подавленной вирусной нагрузкой церебральный токсоплазмоз был выявлен у 15 человек (13,8%), тогда как при вирусной нагрузке более 50 коп/мл он встретился достоверно чаще – у 58 человек (22,0%) ($p < 0,05$).

Таким образом, низкий уровень CD4 лимфоцитов (<350 кл/мкл) имел значимую связь с расширением внутренних ликворных пространств ($p < 0,05$) (с индексом и шириной III желудочка), с лучевыми признаками ВИЧ-

обусловленного и оппортунистического поражения головного мозга: множественные очаги ($p < 0,05$), крупные поражения ($p < 0,001$), неправильная форма очаговых изменений ($p < 0,001$), перифокальный отек ($p < 0,01$), масс-эффект ($p < 0,01$), накопление контрастного вещества в структуре поражений ($p < 0,01$), отложение продуктов распада гемоглобина и кальция в структуре очагов ($p < 0,001$). Поражения в базальных ганглиях и субтенториальных структурах наблюдались чаще с прогрессированием иммуносупрессии ($p < 0,01$). У пациентов с неподавленной вирусной нагрузкой мы чаще наблюдали диффузные изменения белого вещества головного мозга ($p < 0,05$), крупные поражения ($p < 0,05$), вовлечение мозжечка ($p < 0,05$), перифокальный отек ($p < 0,01$). Достоверная связь с иммуносупрессией и вирусемией из всех оппортунистических заболеваний и коинфекций была получена только для токсоплазмоза головного мозга ($p < 0,05$), частота встречаемости которого достигала 30 % в подгруппе с уровнем CD4 лимфоцитов менее 100 кл/мкл.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ЛУЧЕВЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

5.1 Оценка влияния статуса антиретровирусной терапии

При регулярном приеме терапии срединные значения индекса III желудочка оказались достоверно выше по сравнению с остальными подгруппами, что свидетельствует о менее выраженном расширении III желудочка у ВИЧ-инфицированных, не пропускающих и не прерывающих АРТ ($p < 0,05$) (Рисунок 39).

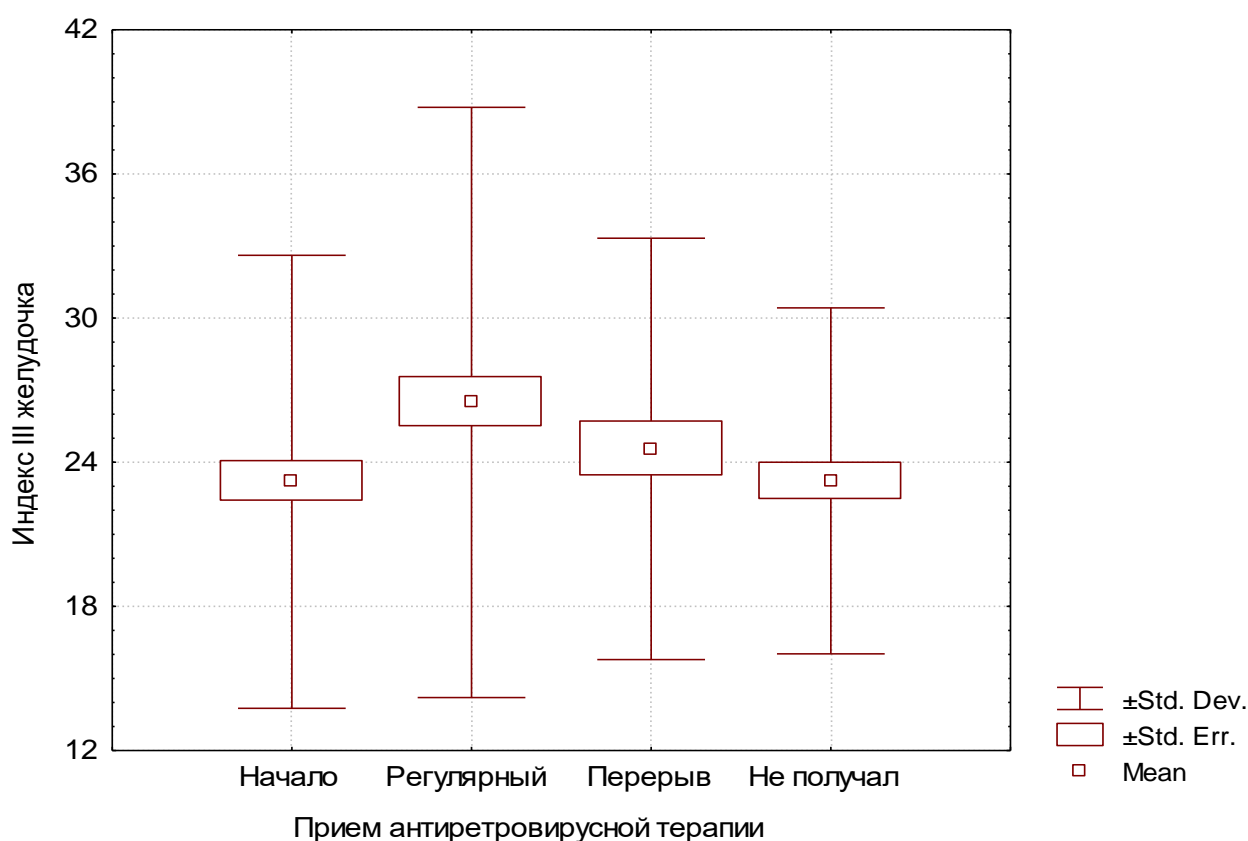


Рисунок 39 – Показатели индекса III желудочка в подгруппах с различным статусом приема АРТ ($p < 0,05$)

При оценке влияния статуса АРТ на размер поражений головного мозга, выяснилось, что реже всего крупные ($> 30,0\text{мм}$) изменения головного мозга

встречались у пациентов, сообщивших о регулярном приеме терапии ($p < 0,01$) в соответствии с Рисунком 40.

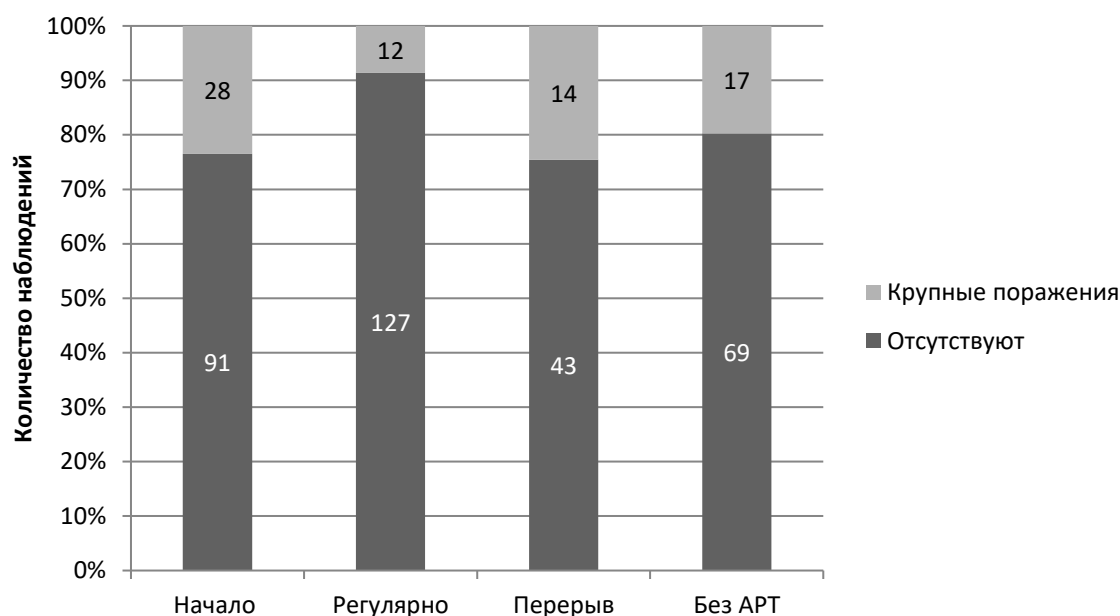


Рисунок 40 – Крупные (>30,0мм) поражения вещества головного мозга в зависимости от АРТ статуса ($p < 0,01$)

Поражение хвостатых ядер достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдалось в подгруппе пациентов, прервавших АРТ (12 человек, 21,0%), а реже всего у ВИЧ-инфицированных с регулярным приемом терапии (9 пациентов, 6,5%) в соответствии с Рисунком 41.

Было обнаружено, что при регулярном приеме АРТ перифокальный отек вокруг поражений в головном мозге встречается достоверно реже (17 пациентов, 12,2%, $p < 0,05$). Наиболее часто он выявлялся в подгруппе начавших терапию (31 пациент, 26,0%) в соответствии с Рисунком 42.

Достоверно чаще ($p < 0,05$) кольцевидный тип контрастирования, представленный на Рисунке 43, встречался в подгруппах прервавших (17 пациентов, 29,8%) и начавших (26 пациентов, 21,9%) антиретровирусную терапию. В подгруппе без АРТ кольцевидный паттерн выявлялся у 15 человек

(17,4%), а в подгруппе с регулярным приемом терапии у 16 пациентов (11,5%) в соответствии с Рисунком 44.

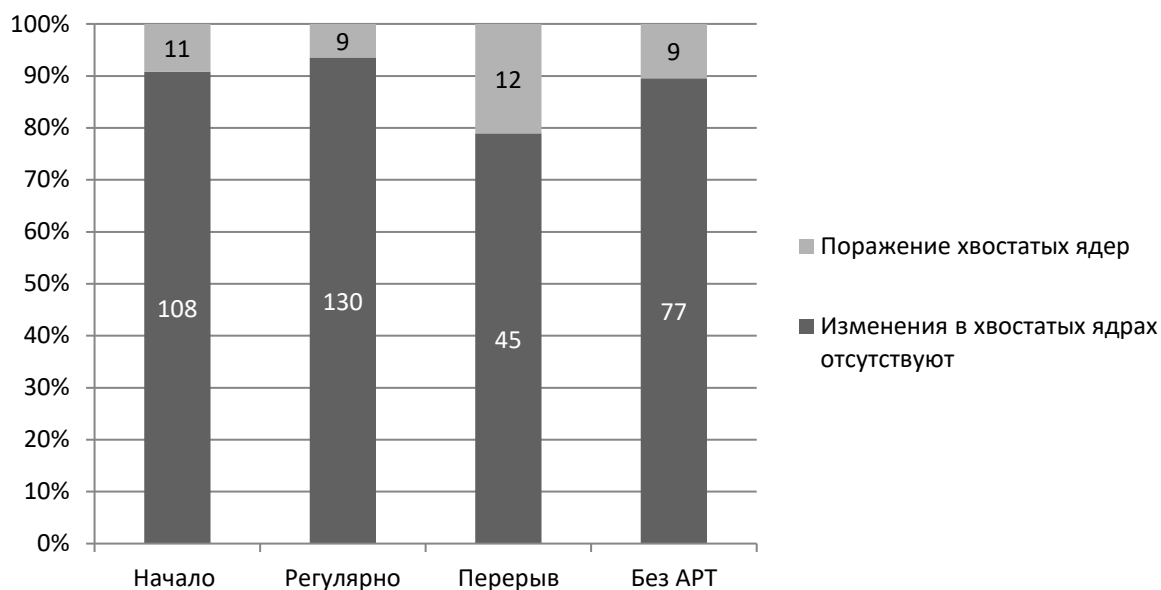


Рисунок 41 – Поражение хвостатых ядер в зависимости от АРТ статуса ($p < 0,05$)

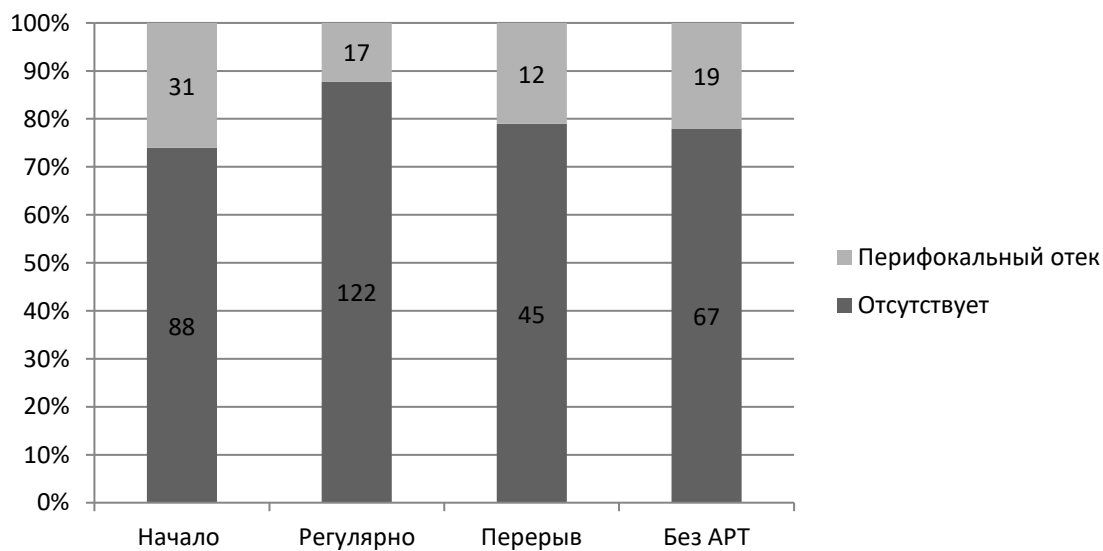


Рисунок 42 – Перифокальный отек в зависимости от АРТ статуса ($p < 0,05$)

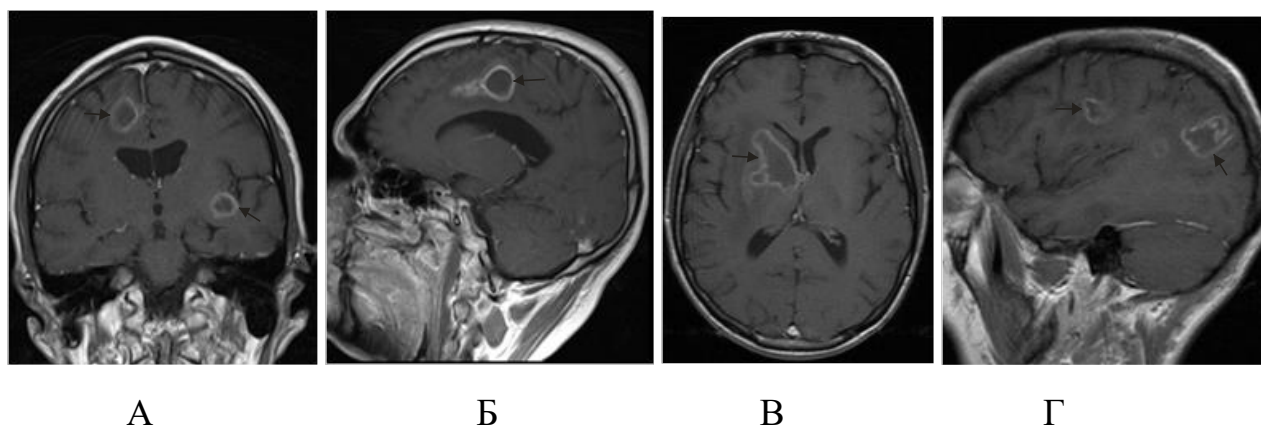


Рисунок 43 – Кольцевидный тип контрастирования поражений (черные стрелки), T1 ВИ с контрастированием. А, Б – туберкулез головного мозга, В, Г – токсоплазмоз головного мозга

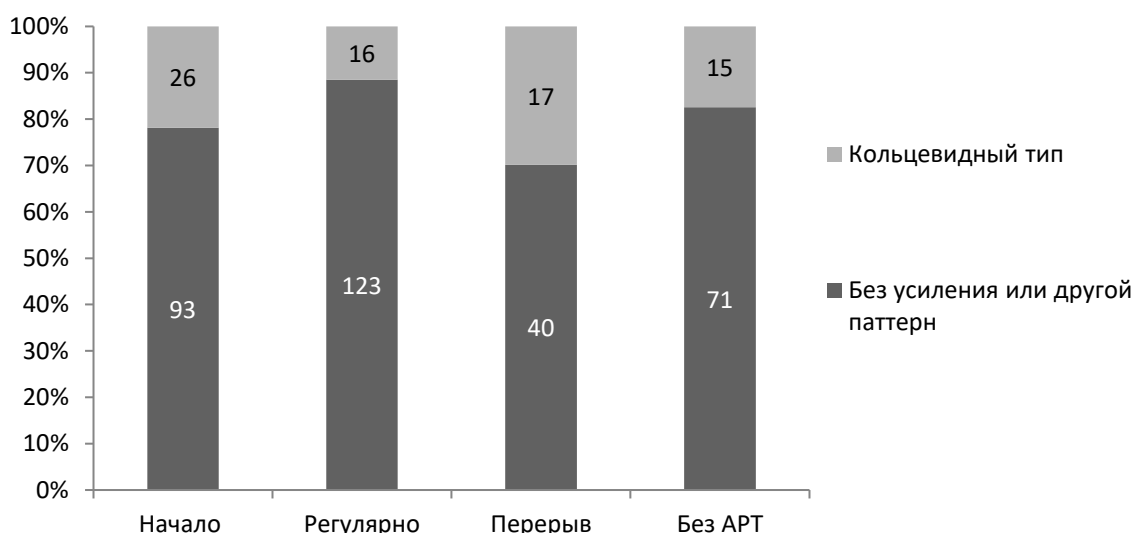


Рисунок 44 – Кольцевидный тип контрастного усиления в зависимости от АРТ статуса ($p < 0,05$)

5.2 Оценка влияния длительности антиретровирусной терапии

Длительность АРТ также влияла на лучевую картину поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов. Для того, чтобы исключить влияние длительности ВИЧ-инфекции на полученные результаты, по длительности принимаемой терапии мы разбили общую группу на подгруппы по стажу ВИЧ-инфекции и проанализировали внутри каждой влияние длительности АРТ на лучевые признаки. Было выяснено, что патологические изменения МР-сигнала от

вещества и оболочек мозга достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлялись у пациентов с приемом АРТ менее 1 года (108 человек, 70,1%) и в подгруппе с длительностью приема АРТ от 1 до 5 лет (71 пациент, 68,9%), по сравнению с подгруппой с приемом терапии более 5 лет (30 пациентов, 51,7%). При анализе внутри подгрупп с одинаковой длительностью ВИЧ-инфекции достоверная связь ($p < 0,001$) данного признака с длительностью АРТ была получена лишь в подгруппе со стажем ВИЧ инфекции более 10 лет (Таблица 12). При этом более длительный прием терапии соответствовал более редкой встречаемости патологических изменений МР-сигнала от вещества и оболочек головного мозга.

Таблица 12 – Патологические изменения МР-сигнала от вещества и оболочек мозга в зависимости от длительности АРТ внутри подгрупп с разным стажем инфицирования ВИЧ

Стаж ВИЧ	Длительность АРТ	Патологические изменения МР-сигнала от вещества и оболочек мозга	
		отсутствуют	наблюдаются
ВИЧ до 5 лет	До 1 года	34	54
	%	38,64%	61,36%
	1-5 лет	9	32
	%	21,95%	78,05%
	Более 5 лет	0	0
	%	---	---
ВИЧ от 5 до 10 лет	До 1 года	7	22
	%	24,14%	75,86%
	1-5 лет	12	10
	%	54,55%	45,45%
	Более 5 лет	7	11
	%	38,89%	61,11%
P<0,001 ВИЧ более 10 лет	До 1 года	5	32
	%	13,51%	86,49%
	1-5 лет	11	29
	%	27,50%	72,50%
	Более 5 лет	21	19
	%	52,50%	47,50%

У пациентов, более 5 лет принимающих АРТ, достоверно реже ($p < 0,05$) встречались диффузные изменения МР-сигнала от белого вещества головного мозга (3 пациента, 5,2%), чем в подгруппах с приемом от 1 года до 5 лет (14 человек, 13,6%) и с приемом АРТ менее 1 года (31 человек, 20,1%). При анализе внутри подгрупп с одинаковой длительностью ВИЧ-инфекции достоверная связь данного признака с длительностью АРТ не была получена.

Вовлечение лобных долей реже ($p < 0,05$) происходило в подгруппе с приемом АРТ более 5 лет (21 пациент, 36,2%), чем в остальных подгруппах в соответствии с рисунком 45.

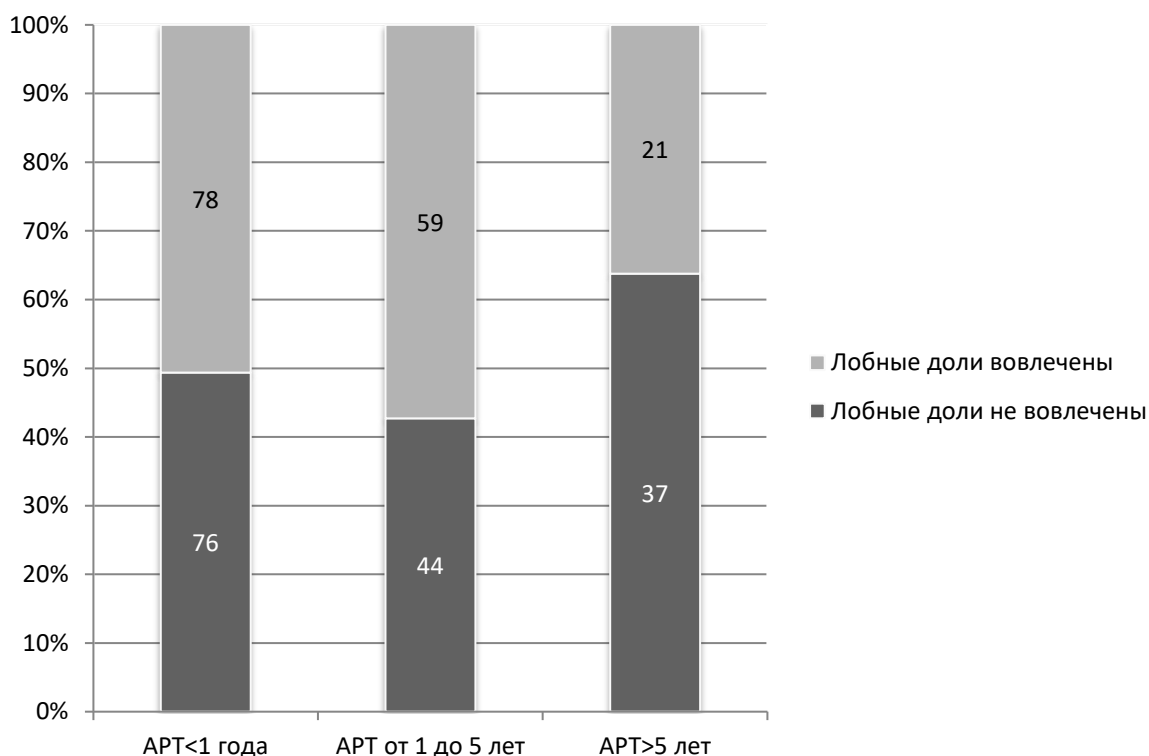


Рисунок 45 – Вовлеченность лобных долей в зависимости от длительности АРТ ($p < 0,05$)

При сравнении вовлеченности лобных долей внутри групп с одинаковой длительностью инфицирования общая картина несколько отличалась: достоверно связь с длительностью с АРТ была обнаружена только внутри подгруппы со стажем ВИЧ более 10 лет ($p < 0,05$). В этой подгруппе реже всего изменения МР-сигнала в лобных долях встречались у пациентов с приемом АРТ более 5 лет (13

человек, 32,5%) , однако наиболее частая вовлеченность лобных долей больших полушарий оказалась в подгруппе с длительностью приема антиретровирусных препаратов от 1 до 5 лет – 26 пациентов (65,0%)(Таблица 13).

Таблица 13 – Вовлеченность лобных долей в зависимости от длительности АРТ внутри подгрупп с разным стажем инфицирования ВИЧ

Стаж ВИЧ	Длительность АРТ	Вовлечение лобных долей	
		отсутствует	наблюдается
ВИЧ до 5 лет	До 1 года	47	41
	%	53,41%	46,59%
	1-5 лет	15	26
	%	36,59%	63,41%
	Более 5 лет	0	0
	%	---	---
ВИЧ от 5 до 10 лет	До 1 года	13	16
	%	44,83%	55,17%
	1-5 лет	15	7
	%	68,18%	31,82%
	Более 5 лет	10	8
	%	55,56%	44,44%
P<0,05 ВИЧ более 10 лет	До 1 года	16	21
	%	43,24%	56,76%
	1-5 лет	14	26
	%	35,00%	65,00%
	Более 5 лет	27	13
	%	67,50%	32,50%

Вовлеченность области базальных ядер в патологический процесс у пациентов с приемом АРТ более 5 лет (9 пациентов, 15,5%) значительно уступала таковой при непродолжительном приеме препаратов в соответствии с Рисунком 46: от 1 года до 5 лет (38 человек, 36,9%) и менее 1 года (59 человек, 38,3%) ($p < 0,01$). На Рисунке 47 продемонстрировано поражение в области базальных ядер.

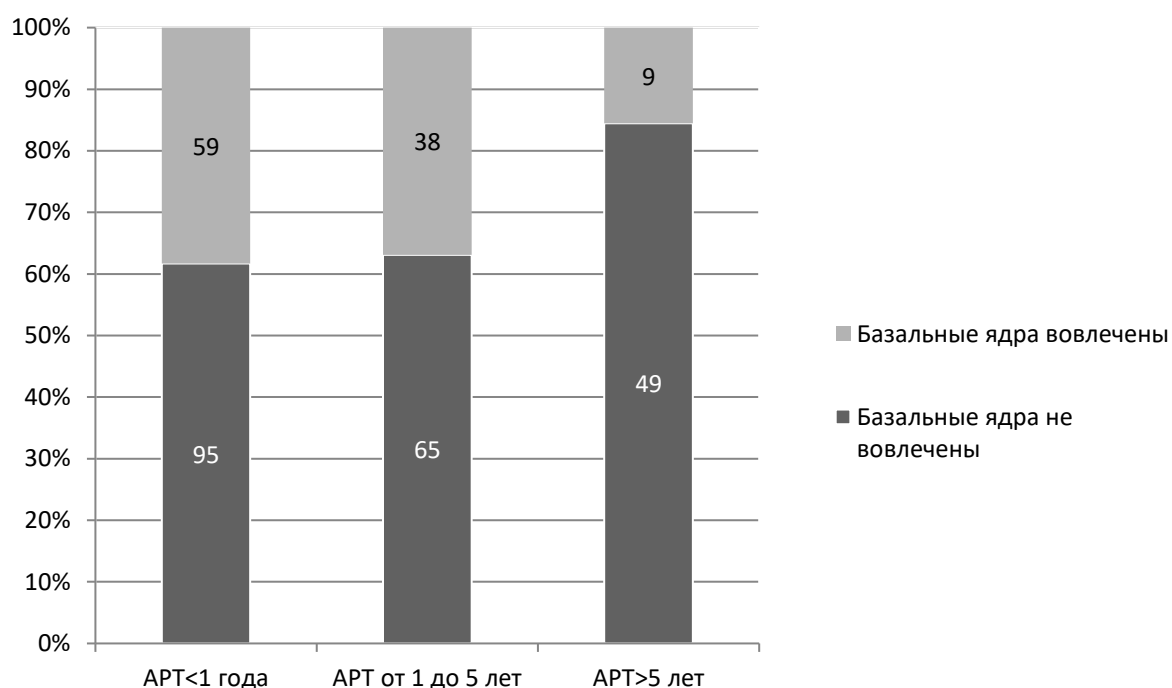


Рисунок 46 – Вовлеченность базальных ядер в зависимости от длительности АРТ ($p < 0,01$)

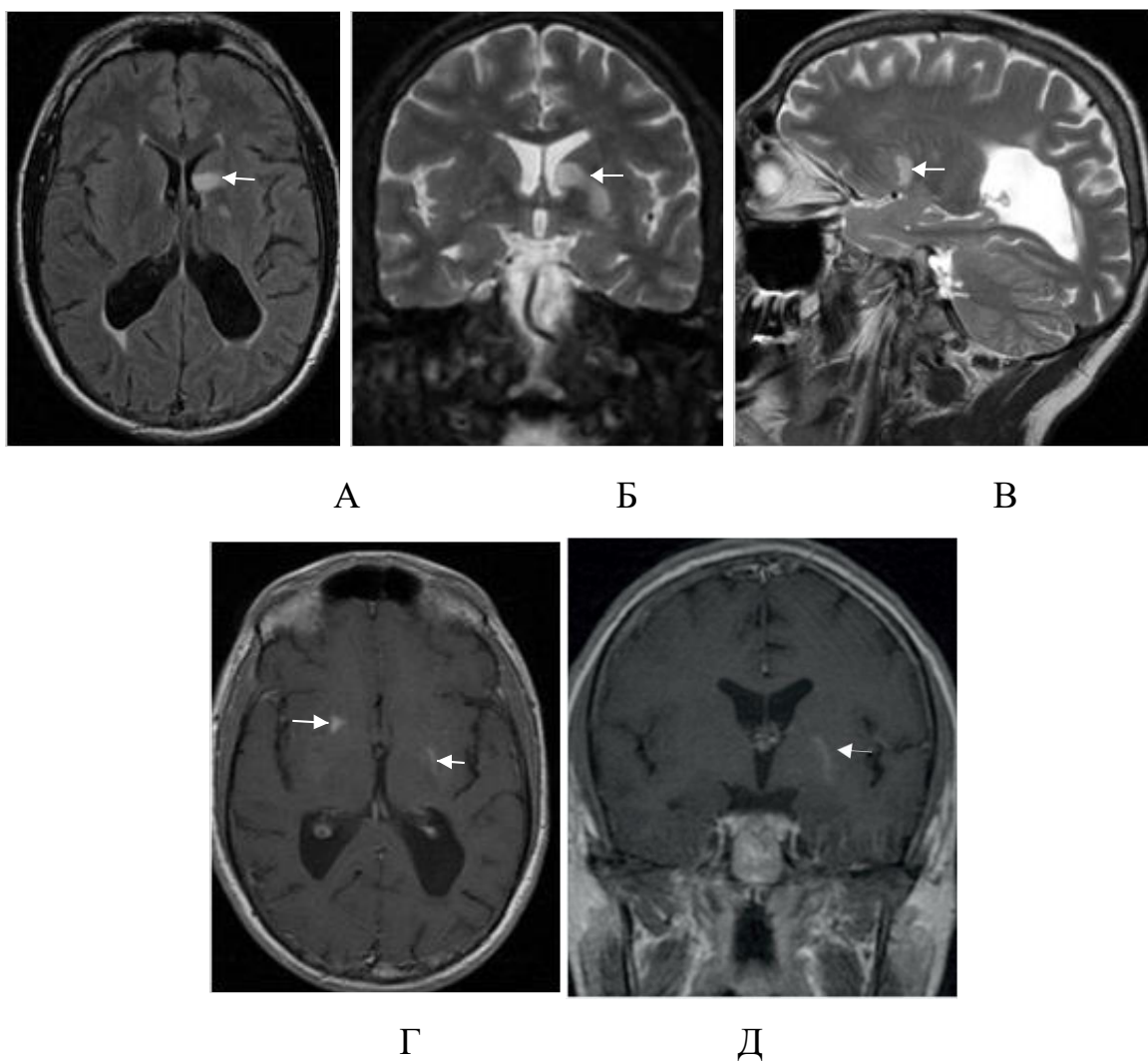


Рисунок 47 – Пациент, 39 лет, вирусный энцефалит с определением варицелла Зостер в ликворе (И/б 662). А –FLAIR, Б, В –Т2 ВИ, Г, Д - Т1 ВИ с контрастированием: многоочаговое поражение, наиболее крупный очаг (белые стрелки) визуализируется на уровне заднего края хвостатого ядра и распространяется вниз и латерально вдоль внутренней капсулы. Накопление парамагнетика происходит единичными очагами в правой лобной доле и в левой теменной доле

При внутригрупповом анализе достоверные результаты были получены только для подгруппы с длительностью ВИЧ-инфекции более 10 лет ($p < 0,01$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Вовлеченность базальных ганглиев в зависимости от длительности АРТ внутри подгрупп с разным стажем инфицирования ВИЧ

Стаж ВИЧ	Длительность АРТ	Вовлечение базальных ганглиев	
		отсутствует	наблюдается
ВИЧ до 5 лет	До 1 года	63	25
	%	71,59%	28,41%
	1-5 лет	23	18
	%	56,10%	43,90%
	Более 5 лет	0	0
	%	---	---
ВИЧ от 5 до 10 лет	До 1 года	14	15
	%	48,28%	51,72%
	1-5 лет	17	5
	%	77,27%	22,73%
	Более 5 лет	16	2
%	88,89%	11,11%	
P<0,01 ВИЧ более 10 лет	До 1 года	18	19
	%	48,65%	51,35%
	1-5 лет	25	15
	%	62,50%	37,50%
	Более 5 лет	33	7
%	82,50%	17,50%	

Достоверные различия ($p < 0,01$) были получены по вовлеченности таламусов, которая была наибольшей у пациентов, принимающих терапию менее 1 года (36 человек, 23,4%), наименьшей у принимавших терапию более 5 лет (3 человека, 5,2%) в соответствии с Рисунком 48. Аналогичные результаты были получены внутри подгрупп с различным стажем инфицирования (Таблица 15).

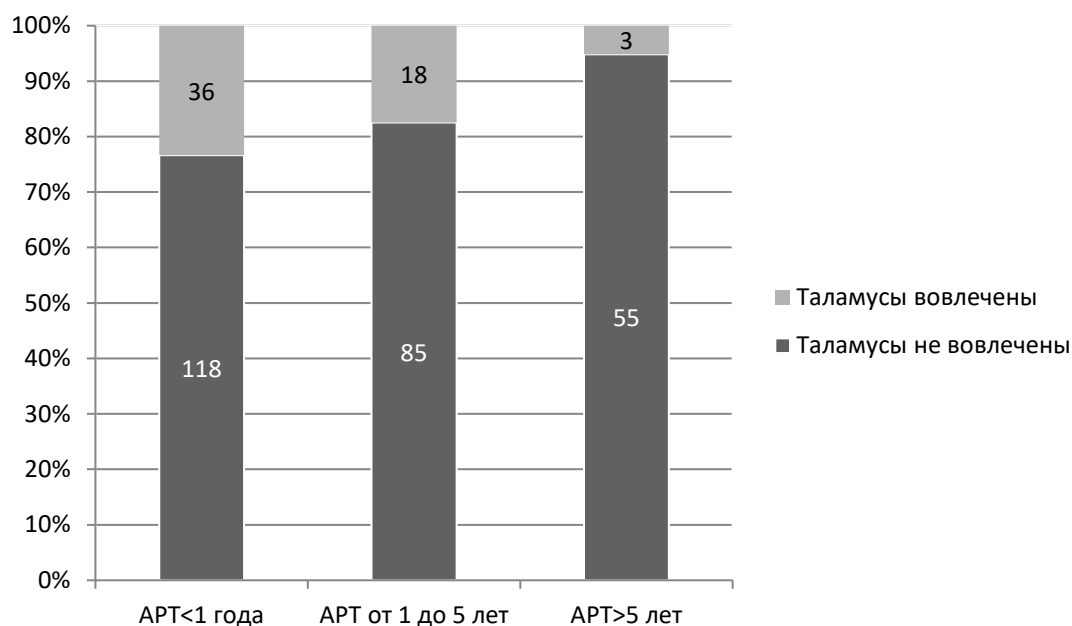


Рисунок 48 – Вовлеченность таламусов в зависимости от длительности АРТ ($p < 0,01$)

Таблица 15 – Вовлеченность таламусов в зависимости от длительности АРТ внутри подгрупп с разным стажем инфицирования ВИЧ

Стаж ВИЧ	Длительность АРТ	Вовлечение таламусов	
		отсутствует	наблюдается
ВИЧ до 5 лет	До 1 года	74	14
	%	84,09%	15,91%
	1-5 лет	31	10
	%	75,61%	24,39%
	Более 5 лет	0	0
	%	---	---
P<0,01 ВИЧ от 5 до 10 лет	До 1 года	19	10
	%	65,52%	34,48%
	1-5 лет	21	1
	%	95,45%	4,55%
	Более 5 лет	18	0
	%	100,00%	0,00%
P<0,05 ВИЧ более 10 лет	До 1 года	25	12
	%	67,57%	32,43%
	1-5 лет	33	7
	%	82,50%	17,50%
	Более 5 лет	37	3
	%	92,50%	7,50%

У пациентов с приемом терапии АРТ более 5 лет мы значительно реже ($p<0,001$) наблюдали патологическое накопление контрастного препарата веществом или оболочками мозга (4 пациента, 6,9%), чем в других двух подгруппах. Чаще всего нарушение ГЭБ наблюдалось у пациентов с длительностью терапии менее 1 года (56 человек, 36,4%) в соответствии с Рисунком 49.

Была выявлена достоверная связь внутри подгрупп пациентов с длительностью ВИЧ от 5 до 10 лет ($p<0,01$) и более 10 лет ($p<0,001$) между длительностью приема терапии и патологическим накоплением контрастного препарата веществом и оболочками мозга. При этом чем меньше был стаж приема противовирусного лечения, тем чаще мы наблюдали нарушение ГЭБ и реакцию оболочек мозга (Таблица 16).

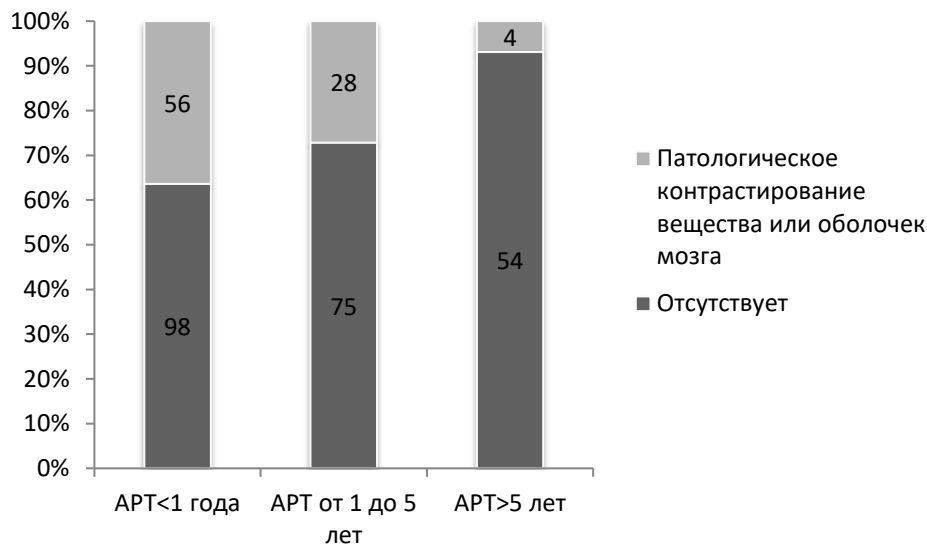


Рисунок 49 – Патологическое контрастирование вещества или оболочек мозга в зависимости от длительности АРТ ($p<0,001$)

Таблица 16 – Патологическое накопление контрастного препарата веществом и оболочками мозга в зависимости от длительности АРТ внутри подгрупп с разным стажем инфицирования ВИЧ

Стаж ВИЧ	Длительность АРТ	Патологическое накопление контрастного препарата веществом и оболочками мозга	
		отсутствует	наблюдается
ВИЧ до 5 лет	До 1 года	62	26
	%	70,45%	29,55%
	1-5 лет	27	14
	%	65,85%	34,15%
	Более 5 лет	0	0
	%	---	---
P<0,01 ВИЧ от 5 до 10 лет	До 1 года	17	12
	%	58,62%	41,38%
	1-5 лет	18	4
	%	81,82%	18,18%
	Более 5 лет	18	0
	%	100,00%	0,00%
P<0,001 ВИЧ более 10 лет	До 1 года	19	18
	%	51,35%	48,65%
	1-5 лет	30	10
	%	75,00%	25,00%
	Более 5 лет	36	4
	%	90,00%	10,00%

Достоверные различия были получены по кольцевидному паттерну накопления контрастного препарата ($p < 0,01$). Среди ВИЧ-инфицированных с длительностью АРТ более 5 лет этот тип контрастного усиления мы наблюдали лишь у 2 пациентов (3,5%), тогда как в двух других подгруппах значительно чаще (Рисунок 50).

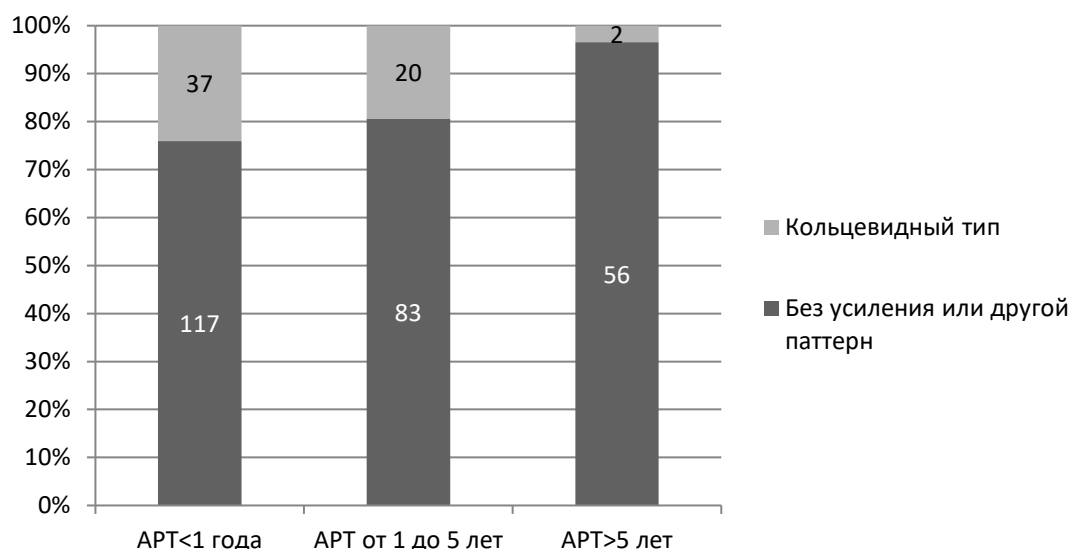


Рисунок 50 – Кольцевидный тип контрастного усиления в зависимости от длительности АРТ ($p < 0,01$)

При анализе внутри подгрупп с различным стажем инфицирования аналогичная связь ($p < 0,05$) была обнаружена у пациентов с длительностью ВИЧ-инфекции более 5 лет (Таблица 17).

Таблица 17 – Кольцевидный тип контрастного усиления в зависимости от длительности АРТ внутри подгрупп с разным стажем инфицирования ВИЧ

Стаж ВИЧ	Длительность АРТ	Кольцевидный тип контрастного усиления	
		отсутствует	наблюдается
1	2	3	4
ВИЧ до 5 лет	До 1 года	72	16
	%	81,82%	18,18%
	1-5 лет	31	10
	%	75,61%	24,39%
	Более 5 лет	0	0
	%	---	---
$P < 0,05$ ВИЧ от 5 до 10 лет	До 1 года	21	8
	%	72,41%	27,59%
	1-5 лет	19	3
	%	86,36%	13,64%
	Более 5 лет	18	0
	%	100,00%	0,00%

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4
P<0,01 ВИЧ более 10 лет	До 1 года	24	13
	%	64,86%	35,14%
	1-5 лет	33	7
	%	82,50%	17,50%
	Более 5лет	38	2
	%	95,00%	5,00%

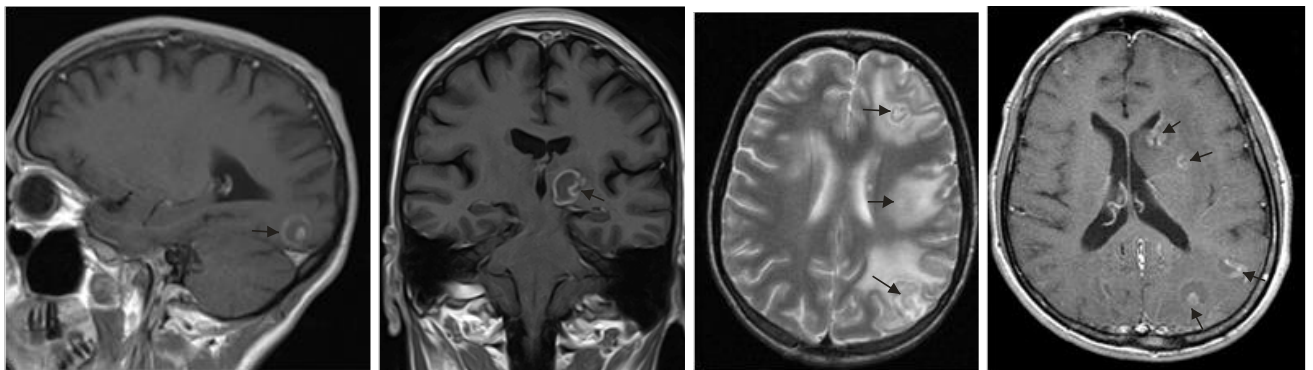
Церебральный токсоплазмоз наиболее часто выявлялся в подгруппе принимавших АРТ менее 1 года и встретился в 43 случаях (27,9%), а реже всего у пациентов с приемом АРТ более 5 лет (3 случая, 5,2%); в подгруппе с приемом антиретровирусных препаратов от 1 до 5 лет церебральный токсоплазмоз был диагностирован у 19 пациентов (18,5%) ($p<0,01$). Внутри подгрупп с различным стажем инфицирования также была выявлена достоверная связь частоты встречаемости церебрального токсоплазмоза от длительности приема антиретровирусных препаратов у пациентов, живущих с ВИЧ более 5 лет. При этом прием АРТ менее 1 года соответствовал более частой встречаемости данной оппортунистической инфекции, а наиболее длительный прием – более редкой (Таблица 18).

Таблица 18 – Церебральный токсоплазмоз в зависимости от длительности АРТ внутри подгрупп с разным стажем инфицирования ВИЧ

Стаж ВИЧ	Длительность АРТ	Церебральный токсоплазмоз	
		отсутствует	наблюдается
1	2	3	4
ВИЧ до 5 лет	До 1 года	69	19
	%	78,41%	21,59%
	1-5 лет	32	9
	%	78,05%	21,95%
	Более 5лет	0	0
	%	---	---
P<0,05 ВИЧ от 5 до 10 лет	До 1 года	20	9
	%	68,97%	31,03%
	1-5 лет	18	4

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4
	%	81,82%	18,18%
	Более 5 лет	18	0
	%	100,00%	0,00%
P<0,01 ВИЧ более 10 лет	До 1 года	22	15
	%	59,46%	40,54%
	1-5 лет	34	6
	%	85,00%	15,00%
	Более 5 лет	37	3
	%	92,50%	7,50%



А

Б

В

Г

Рисунок 60 – Церебральный токсоплазмоз у различных пациентов (характерные поражения показаны стрелками). А, Б, Г – Т1 ВИ с контрастированием, В – Т2 ВИ

При сравнении частотных характеристик категориальных лучевых признаков при различных вариантах инфекций с учетом АРТ было обнаружено, что очаговые изменения головного мозга достоверно чаще ($p < 0,001$) встречались у пациентов с криптококкозом при АРТ менее 1 года (2 пациента, 100%), при ПМЛ без АРТ (1 пациент, 100%) токсоплазмозе без АРТ (3 пациента, 100%), а также у пациентов с сочетанием герпеса и токсоплазмоза при АРТ более 1 года (3 человека, 100%). Диффузные изменения у пациентов с криптококкозом, токсоплазмозом и герпетической инфекцией головного мозга реже наблюдались на фоне приема АРТ ($p < 0,001$). Перифокальный отек достоверно чаще наблюдался у пациентов с токсоплазмозом без АРТ (3 пациента, 100%) ($p < 0,01$). Масс-эффект был характерен для пациентов с токсоплазмозом независимо от АРТ

($p < 0,01$). Нарушение ГЭБ значимо чаще встречалось у пациентов с токсоплазмозом без АРТ (3 пациента, 100%) и у пациентов с сочетанием токсоплазмоза и герпеса, получавших АРТ менее 1 года (9 пациентов, 100%)($p < 0,01$). Краевое ограничение диффузии достоверно чаще выявлялось у пациентов с ПМЛ, получавших АРТ менее 1 года (6 пациентов, 46,2%) ($p < 0,01$).

Таким образом, ВИЧ-инфицированные, регулярно принимающие АРТ, достоверно реже демонстрировали расширение желудочковой системы ($p < 0,05$), острые воспалительные изменения и признаки оппортунистических заболеваний: крупные поражения ($p < 0,01$), перифокальный отек ($p < 0,05$), кольцевидное контрастное усиление в структуре поражений ($p < 0,05$). Длительный прием АРТ (более 5 лет) позволяет снизить частоту вовлечения лобных долей ($p < 0,05$), базальных ядер($p < 0,01$), таламусов ($p < 0,01$). Лучевые признаки острого инфекционного процесса в головном мозге (накопление контрастного препарата веществом и оболочками мозга, кольцевидный паттерн контрастирования) достоверно реже ($p < 0,01$) встречались у пациентов с более длительным приемом терапии. Токсоплазмоз является наиболее частой оппортунистической инфекцией ЦНС и диагностируется у 18,3% ВИЧ-инфицированных с неврологической симптоматикой. Встречаемость церебрального токсоплазмоза достоверно возрастает при вирусемии более 50 коп/мл ($p < 0,05$), при значениях CD4 ниже 100кл/мкл достигает 30%, но снижается при приеме АРТ более 1 года ($p < 0,01$). У пациентов с токсоплазмозом головного мозга без АРТ достоверно чаще ($p < 0,01$) наблюдались острые воспалительные изменения: очаговые изменения, перифокальный отек и масс-эффект, контрастное усиление поражений ($p < 0,01$). У пациентов с ПМЛ, начавших АРТ, достоверно чаще ($p < 0,01$) наблюдались явления острой демиелинизации.

ГЛАВА 6. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА

Отдельно была выделена группа ВИЧ-инфицированных с синдромом восстановления иммунитета с вовлечением ЦНС, включавшая 14 пациентов (3,4%). Это были преимущественно мужчины (9 человек, 64,3%). Средний возраст составил $40,9 \pm 8,6$ лет. Средняя длительность ВИЧ инфекции была $6,4 \pm 6,0$ лет. Два пациента возобновили АРТ после длительного перерыва, остальные начали прием антиретровирусной терапии менее 12 месяцев назад. Средняя длительность АРТ без учета перерывов составила $0,7$ (min 0; max 4,8) лет. Ассоциированными с СВИ состояниями были: ПМЛ (9 пациентов), криптококкоз (2 пациента), туберкулез (2 пациента), ВИЧ-энцефалит (1 пациент). В Приложении дана краткая характеристика подгруппы СВИ.

Несмотря на то, что подгруппа разнородная по ассоциированным состояниям, при сопоставлении клинической, лабораторной и лучевой картины удалось выделить общее: клиническое ухудшение, изменение лучевой картины и лабораторных показателей в виде снижения вирусемии и увеличения количества CD4-лимфоцитов. Лучевая картина имела атипичные черты и не совпадала с лабораторными данными. По данным нейровизуализации МРТ-картина при развитии СВИ наиболее часто (64,3%) соответствовала острой демиелинизации (Рисунки 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72). При этом у 2 пациентов отмечалось краевое ограничение диффузии (Рисунки 70, 71). Нетипичным лучевым проявлением ПМЛ у 3 пациентов было нарушение проницаемости ГЭБ в области демиелинизации, представленное такими паттернами как периваскулярное, краевое, узловое контрастирование (Рисунки 66,67,69). Нарушение ГЭБ и воспалительные изменения оболочек мозга наблюдались и при других ассоциированных с СВИ состояниях, таких как криптококкоз (Рисунки 61, 73), туберкулез (Рисунки 62, 63), ВИЧ-энцефалит (Рисунок 74). Другими признаками воспаления вещества головного мозга были перифокальный отек (Рисунки 62,63) и масс-эффект (Рисунки 68, 70). При исследовании цереброспинальной жидкости

культура не выявлялась, у 3 пациентов наблюдались признаки серозного менингита, в 1 случае с обнаружением антител к возбудителю (Рисунок 61).

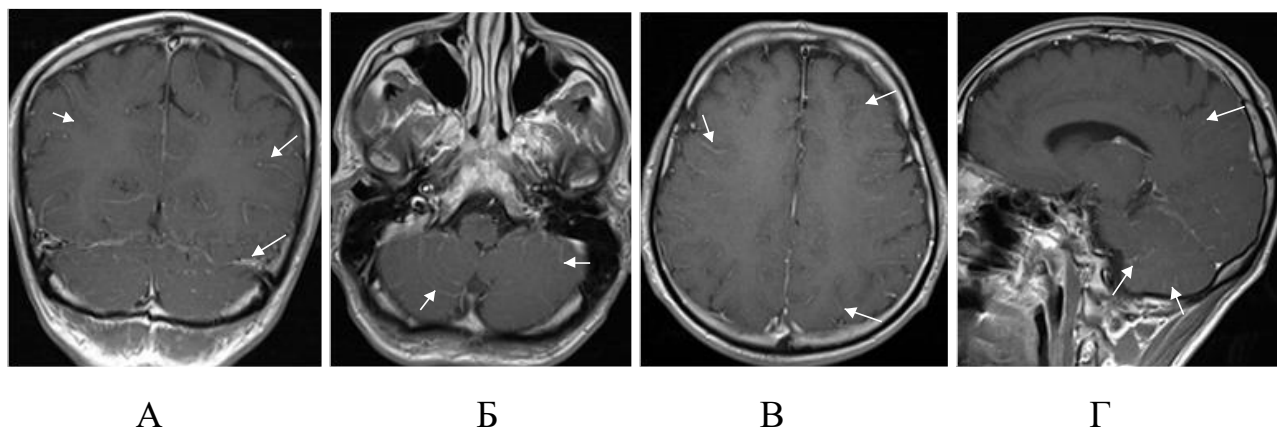


Рисунок 61 – Пациент Т., 41 год (И/б 28085). Криптококкоз головного мозга, СВИ. В анамнезе криптококковый менингоэнцефалит. Старт АРТ 18.10.2017г, с уровнем CD4-71кл/мкл (6%), вирусемией 83111коп/мл. В декабре отмечалось ухудшение неврологического статуса, появление менингеальных знаков, заторможенность на фоне роста уровня CD4-105кл/мкл (9%), снижения РНК ВИЧ крови до неопределяемой. В ЦСЖ выявлены антитела к криптококку, культура не выделена. МРТ от 12.12.2017г.: А, Б, В, Г - T1 ВИ с контрастированием. Отмечается лептоменингеальное контрастирование (стрелки)

Наблюдение пациентов в динамике показало, что ухудшение неврологического статуса сопровождается генерализацией процесса в головном мозге по данным МРТ. Так, у 3 пациентов с СВИ отмечалось увеличение размеров или количества старых очагов, либо появление новых (Рисунки 67, 68, 73). Эти изменения развивались несмотря на проводимую АРТ и улучшение лабораторных показателей.

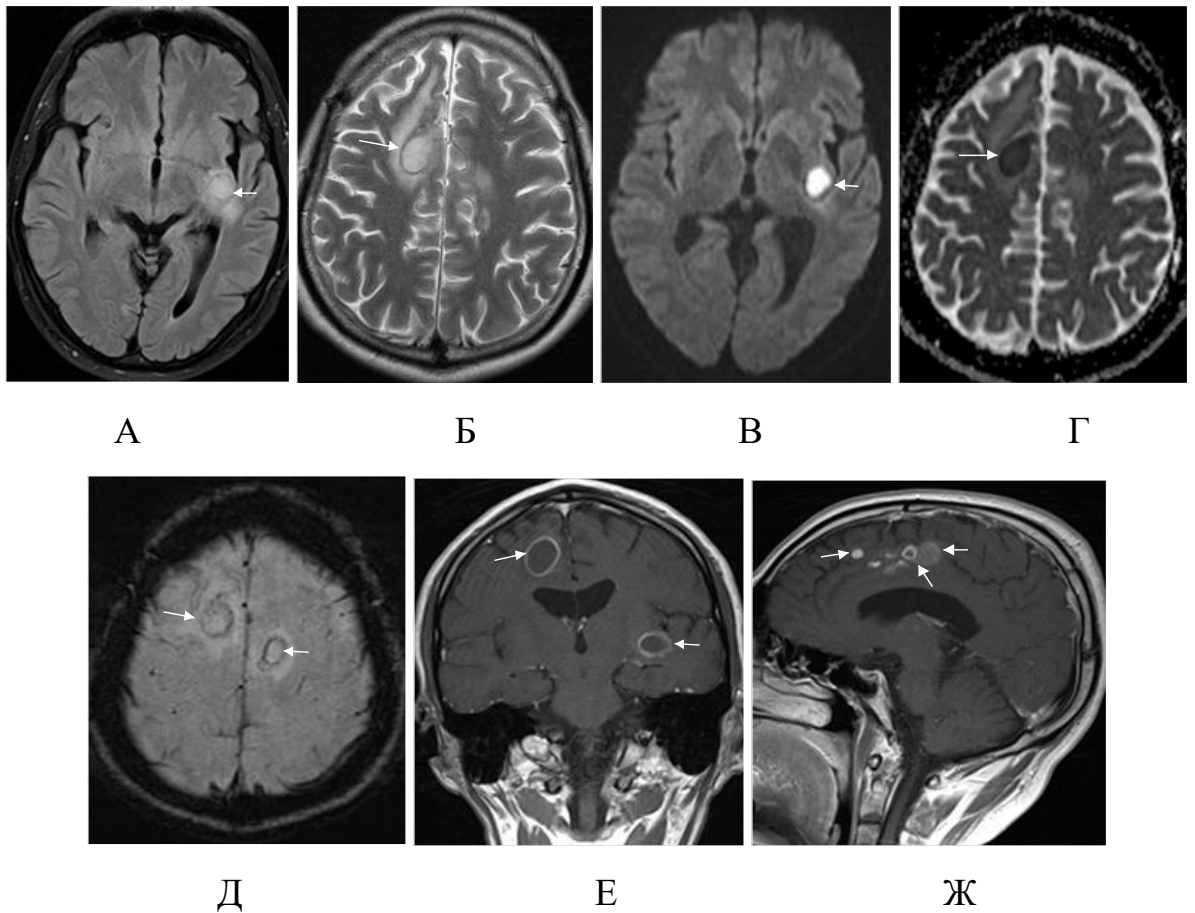


Рисунок 62 – Пациент И., 32 года (И/б 23879). Туберкулез головного мозга, СВИ. В анамнезе генерализованный туберкулез. Старт АРТ 15.05.2017, на момент инициации терапии CD4-42кл/мкл (4%), вирусная нагрузка 5853792 коп/мл. Ухудшение состояния 05.09.2017г с появлением пареза нижних конечностей. CD4 - 87кл/мкл (6%), вирусная нагрузка <50 коп/мл. МРТ от 13.11.2017: А - T2 ВИ, Б - T2 FLAIR, В – ДВИ с b-фактором 1000, Г – ИКД , Д – SWI, Е,Ж - T1 ВИ с контрастированием демонстрируют множественные туберкулезные абсцессы (стрелки) с рестрикцией диффузии внутри капсулы, кольцевидным и узловым накоплением контрастного вещества, перифокальным отеком

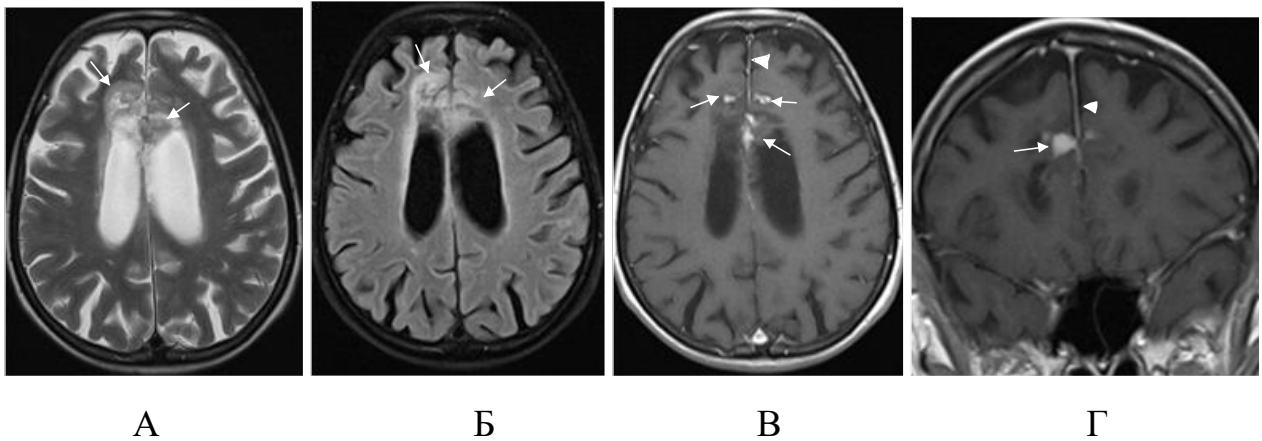


Рисунок 63 – Пациент К., 42 года (И/б 21403). Генерализованный туберкулез. Туберкулезный менингоэнцефалит, СВИ. Начало АРТ 09.10.2017г, на фоне которого отмечался рост CD4 с 46 до 49 кл/мкл и падение вирусной нагрузки с 1664540 до 2001 коп/мл. С ноября наблюдалось ухудшение общего состояния и неврологической симптоматики (психозы, нарушение поведения), совпадающее с отрицательной динамикой на МРТ головного мозга. На МРТ от 06.01.2018г: А – T2 ВИ, Б - FLAIR, В, Г – T1 ВИ с контрастированием демонстрируют мультифокальное поражение в кортикальных отделах обеих лобных долей (стрелки) с умеренным перифокальным отеком, с накоплением контрастного вещества и реактивными изменениями прилежащей твердой мозговой оболочки (головки стрелок)

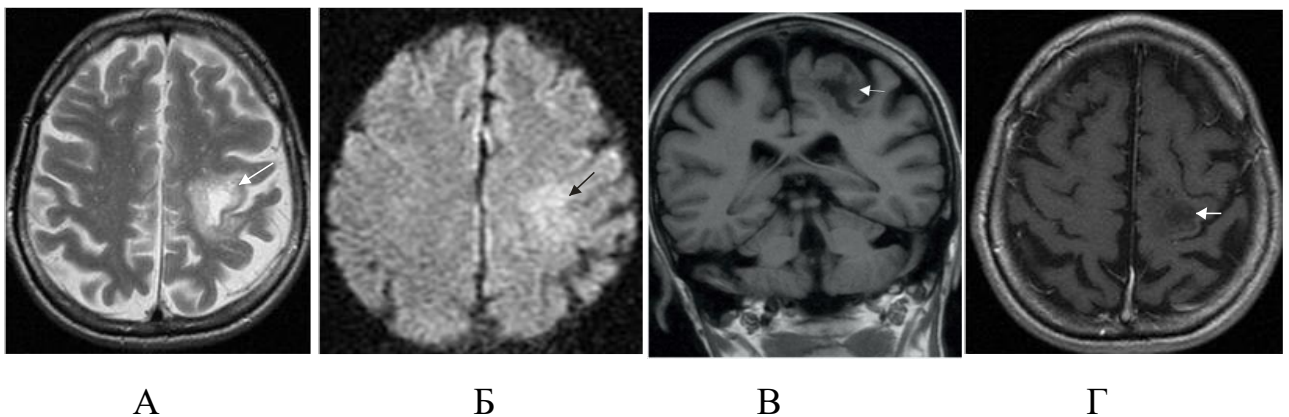


Рисунок 64 – Пациент В., 44 года (И/б 651). ПМЛ, СВИ. Старт АРТ 28.02.2016. С марта 2016 появились шаткость походки, дефицит в правых конечностях, онемение в левой руке. Снижение вирусной нагрузки с 840859 коп/мл до неопределяемой и увеличение количества клеток с 125 кл/мкл до 144 кл/мкл. Выполнена люмбальная пункция, возбудители не выявлены. На МРТ: А – T2 ВИ, Б – ДВИ с b-фактором 1000, В- T1 FLAIR, Г – T1 ВИ с контрастированием демонстрируют зону патологической интенсивности МР-сигнала на границе левых лобной и теменной долей (стрелки) с повышением сигнала на ДВИ, без накопления контрастного вещества

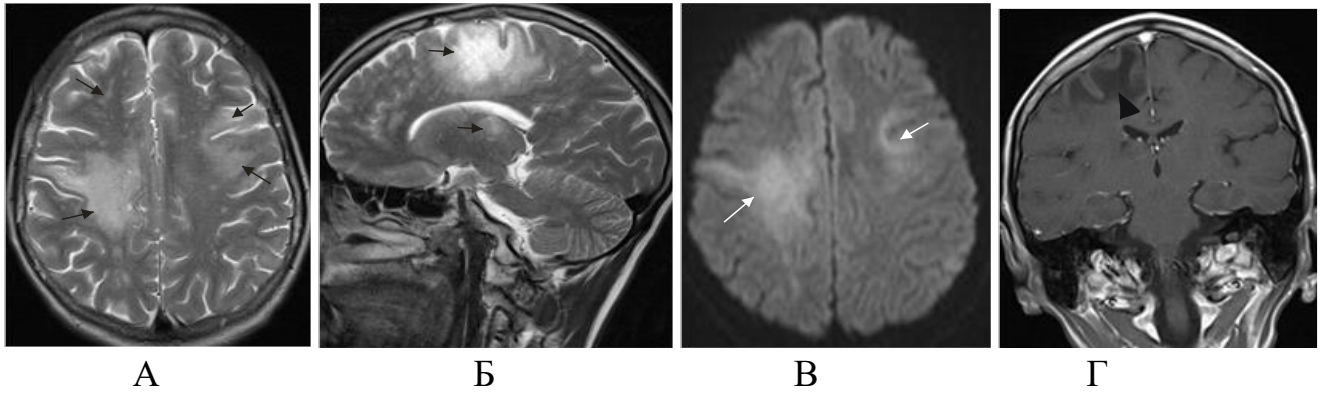


Рисунок 65 – Пациент К., 43 года (И/б 25231). ПМЛ, СВИ. Возобновление АРТ 03.11.2017 после длительного перерыва. С 12.11.2017 отмечалось прогрессирование очаговой неврологической симптоматики и когнитивных нарушений с временной реакцией на глюкокортикостероиды. За 20 дней произошло снижение вирусной нагрузки с 13768483 коп/мл до 65684 коп/мл и увеличение количества клеток с 3 кл/мкл до 5 кл/мкл. Смерть наступила 23.11.2017, патологоанатомическое заключение: мультифокальный лейкоэнцефалит с преимущественным поражением лобных и теменных долей, отек головного мозга. На МРТ: А, Б – Т2 ВИ, В – ДВИ, Г – Т1 ВИ с контрастированием демонстрируют множественное сливное поражение лобных и теменных долей (черные стрелки) с вовлечением U-волокон и распространением на область базальных ганглиев, с повышением сигнала на DWI в зоне изменений (белая стрелка), без накопления контрастного препарата (головка стрелки)

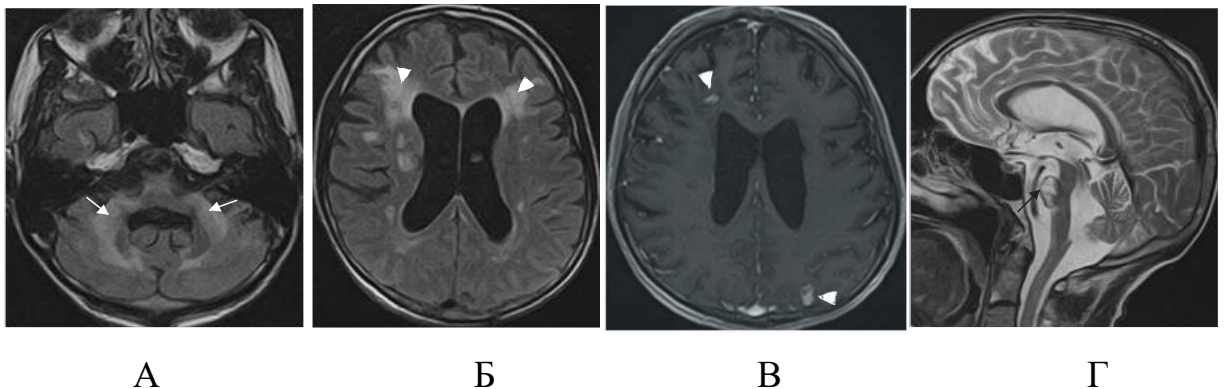


Рисунок 66 – Пациент Н., 43 года (И/б 2036). Церебральный токсоплазмоз, ПМЛ, СВИ. Начало АРТ 26.01.2018. На момент инициации АРТ CD4-28кл/мкл (2%), вирусная нагрузка 550372 коп/мл. В мае 2018 неврологический регресс: появилась слабость в левой ноге, руке. Снижение вирусной нагрузки до неопределяемой и увеличение CD4 до 97 кл/мкл. На МРТ от 08.08.2018г: А, Б - FLAIR, В – Т1 ВИ с контрастированием, Г – Т2 ВИ. Определяются диффузные изменения мозжечка по типу лейкоэнцефалопатии как проявление ПМЛ (белые стрелки). МР признаки многоочагового поражения головного мозга с нарушением ГЭБ (головки стрелок). МР признаки зоны кистозно-глиозных изменений Варолиево моста, наиболее вероятно, как последствия перенесенного ОНМК (черная тонкая стрелка)

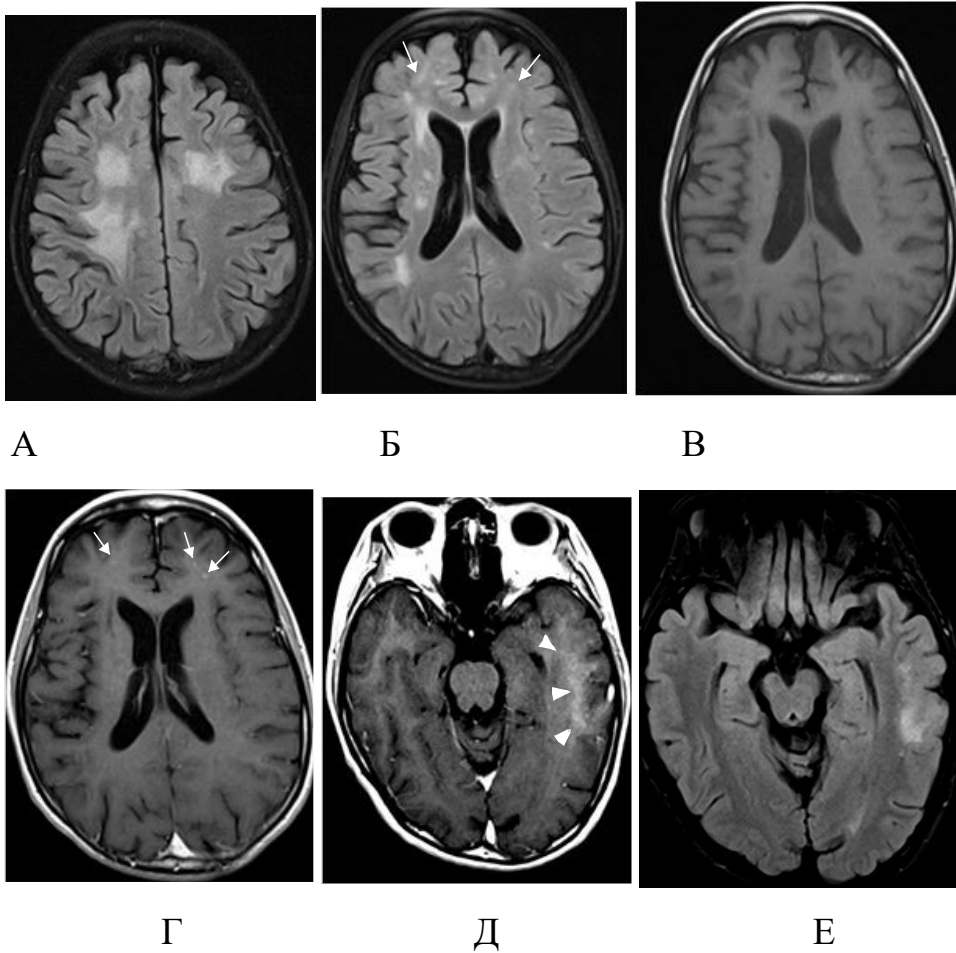


Рисунок 67 – Пациент П., 36 лет (И/б 24268). ПМЛ, СВИ. Последствия перенесенного церебрального токсоплазмоза от 2015 в виде спастического левостороннего гемипареза. Начало АРТ 03.06.2017г. На 03.07.2017г. CD4-113кл/мкл (20%), вирусная нагрузка 40коп/мл. В сентябре появилось прогрессирование когнитивного дефицита, нарушение речи. При исследовании ликвора возбудитель не выявлен. CD4-145кл/мкл (17%) от 19.10.2017г. На МРТ: А, Б, Е – FLAIR с жироподавлением, В – T1 ВИ, Г, Д – T1 ВИ с контрастированием: появление новых очагов в лобных долях, накапливающих контрастное вещество (стрелки), также появление периваскулярного контрастирования в левой височной доле (головки стрелок)

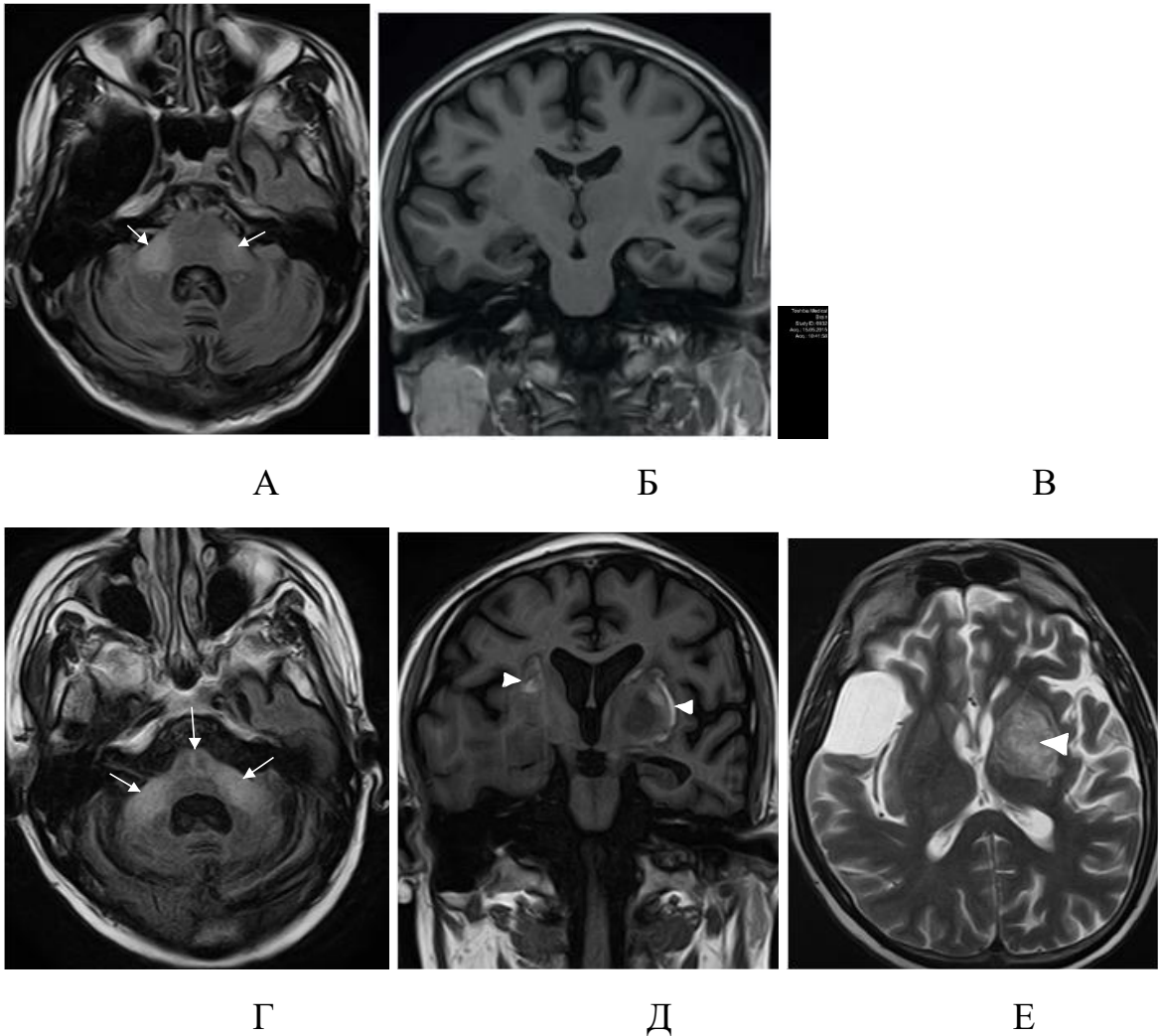


Рисунок 68 – Пациент П., 30 лет (И/б 820). Энцефалит смешанной этиологии (ВИЧ, токсоплазменный, ЦМВ) с пирамидно-мозжечковой симптоматикой, выраженным когнитивным дефицитом, ПМЛ, СВИ. Арахноидальная киста правой височной доли. Психоорганический синдром. 30.08.2015 начало АРТ, CD4=8 кл/мкл (1%), ВН=637934 коп/мл. Неврологическое ухудшение в сентябре 2015г. с прогрессированием пирамидно-мозжечковой симптоматики, нарушением функций тазовых органов. CD4=14 кл/мкл (1%), ВН=72 коп/мл. В посеве ликвора возбудитель не выявлен. На МРТ: А, Г – FLAIR, Б, Д – T1 ВИ, В, Е – T2 ВИ выявляется отрицательная динамика на контрольной МРТ через 4 месяца (Г,Д,Е) по сравнению первичным сканированием (А,Б,В) в виде появления мультифокальных изменений в базальных ганглиях (головки стрелок) с умеренным масс-эффектом, увеличение размеров зоны демиелинизации в мозжечке с вовлечением моста (белые стрелки)

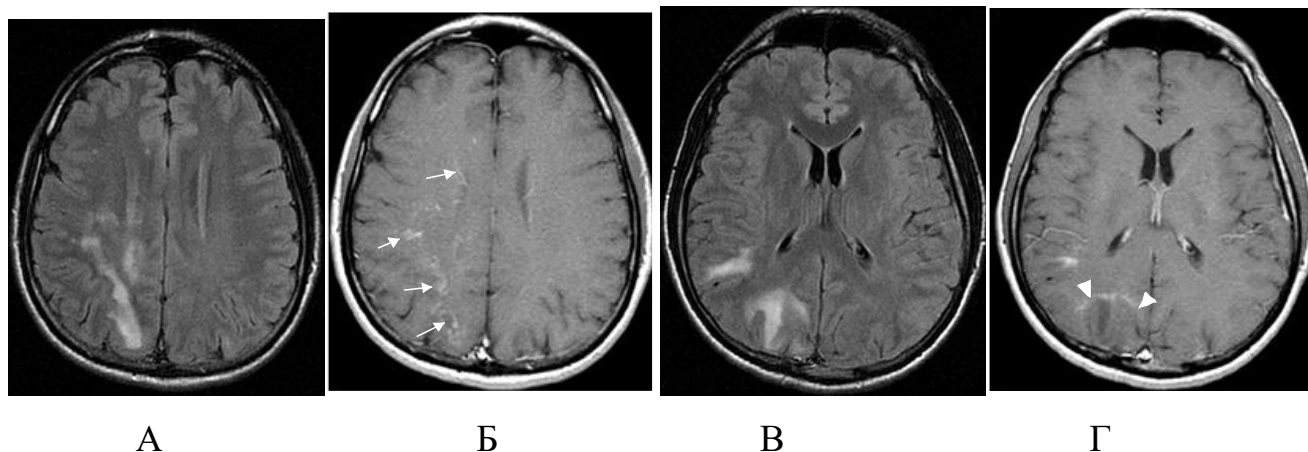


Рисунок 69 – Пациент П, 36 лет (И/б 564). ПМЛ, СВИ. Начало АРТ в октябре 2012г. CD4=87 кл/мкл (6%), ВН=91423 коп/мл. Продолжающееся клиническое и неврологическое ухудшение несмотря на проводимую АРТ. МРТ от 03.12.2012г: А, В – FLAIR, Б, Г – T1 ВИ с контрастированием выявляют атипичные паттерны контрастирования участков острой демиелинизации: периваскулярное контрастирование в правой лобно-теменной области (стрелки), краевое контрастирование в правой затылочной области (головки стрелок). CD4=98 кл/мкл (5%), ВН=64 коп/мл (декабрь 2012)

На основании полученных результатов были сформулированы МРТ критерии СВИ с вовлечением ЦНС:

- 1) увеличение количества или размеров поражений (отрицательная МРТ динамика);
- 2) появление или изменение паттерна контрастирования – периваскулярное, краевое, узловое, лептоменингеальное;
- 3) краевое ограничение диффузии;
- 4) перифокальный отек или масс-эффект.

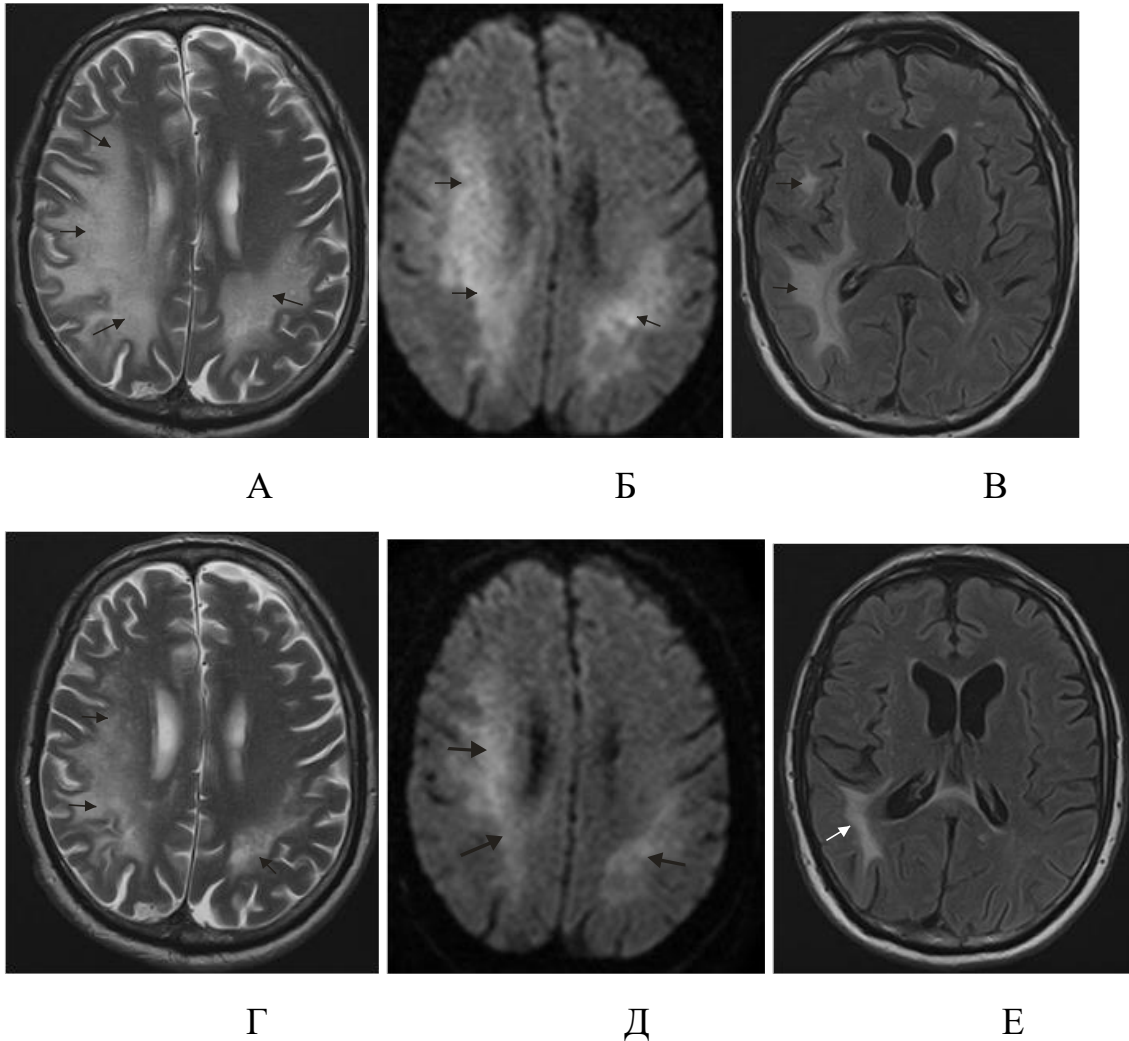
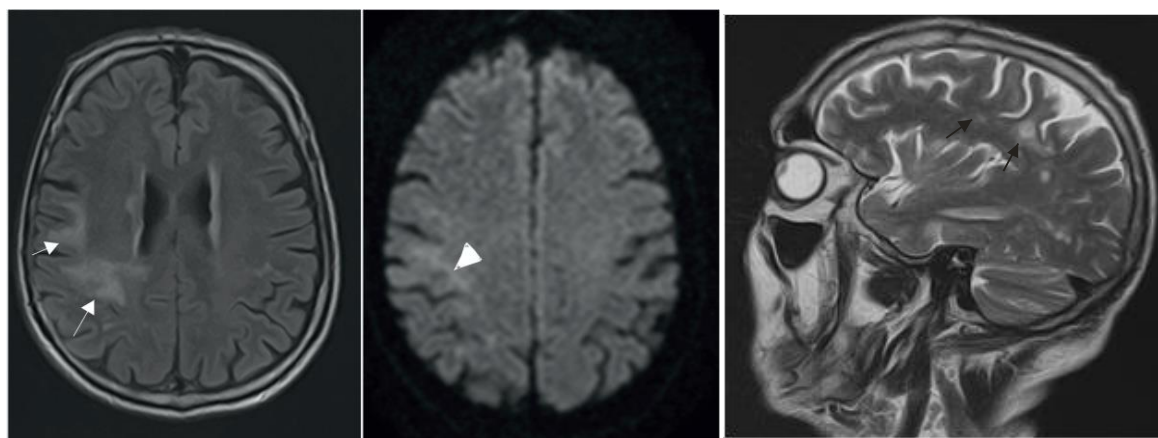


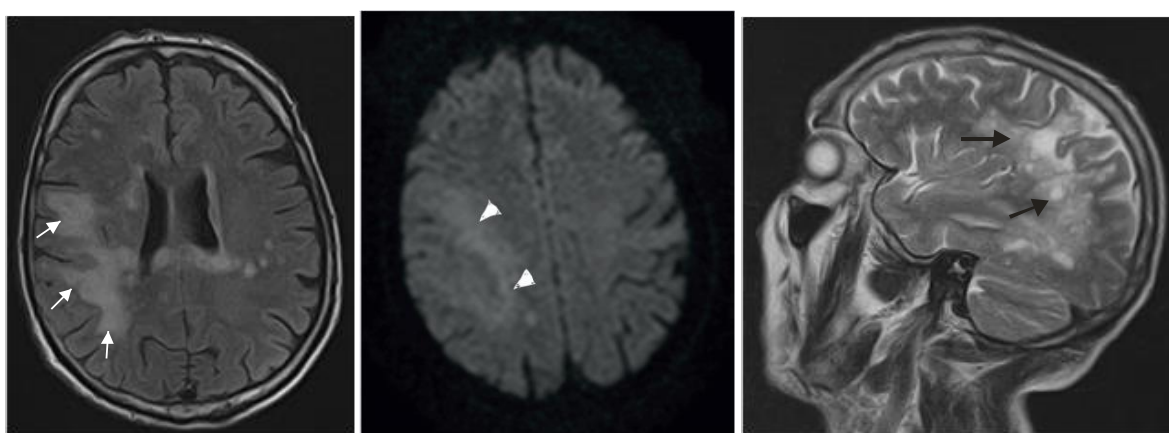
Рисунок 70 – Пациент С., 55 лет (И/б 2562). ПМЛ, СВИ, осложненная спастическим тетрапарезом, когнитивные нарушения. Старт АРТ в январе 2017г. CD4=174 кл/мкл (15%), ВН=808 коп/мл . Ухудшение с апреля 2017 в виде слабости, головной боли, появления левостороннего гемипареза. CD4=202 кл/мкл (15%), ВН=23 коп/мл. В ЦСЖ обнаружен ВИЧ (100 коп/мл). МРТ: А, Г – T2 ВИ, Б, Д – ДВИ с b-фактором 1000, В, Е – FLAIR. МР-картина сливных диффузно-очаговых изменений вещества головного мозга (стрелки) с минимальным масс-эффектом справа, характерная для прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Обращает внимание краевое ограничение диффузии. После отмены АРТ и начала терапии глюкокортикостероидами отмечается стабилизация неврологического статуса. На МРТ в динамике через 1,5 месяца (Г,Д,Е) несколько регрессировал отек в правой гемисфере мозга по сравнению с первичным сканированием (А,Б,В)



А

Б

В



Г

Д

Е

Рисунок 71 – Пациент Т., 61 год (И/б 15862). ПМЛ, СВИ. Начало АРТ 03.04.2017г. CD4=115 кл/мкл (11%), ВН=290214 коп/мл. Ухудшение неврологического статуса (левосторонний гемипарез, судороги). При исследовании ЦСЖ - серозный менингит. В июне 2017г. CD4=121 кл/мкл (11%), ВН=808. На МРТ: А, Г – FLAIR, Б, Д – ДВИ с b-фактором 1000, В, Е – T2 ВИ. Выявляется краевое ограничение диффузии (головки стрелок) вокруг зоны изменений в правой теменной доле (стрелки). Увеличение зоны структурных изменений на контрольной МРТ (Г,Д,Е) через два месяца после первичного исследования (А,Б,В)

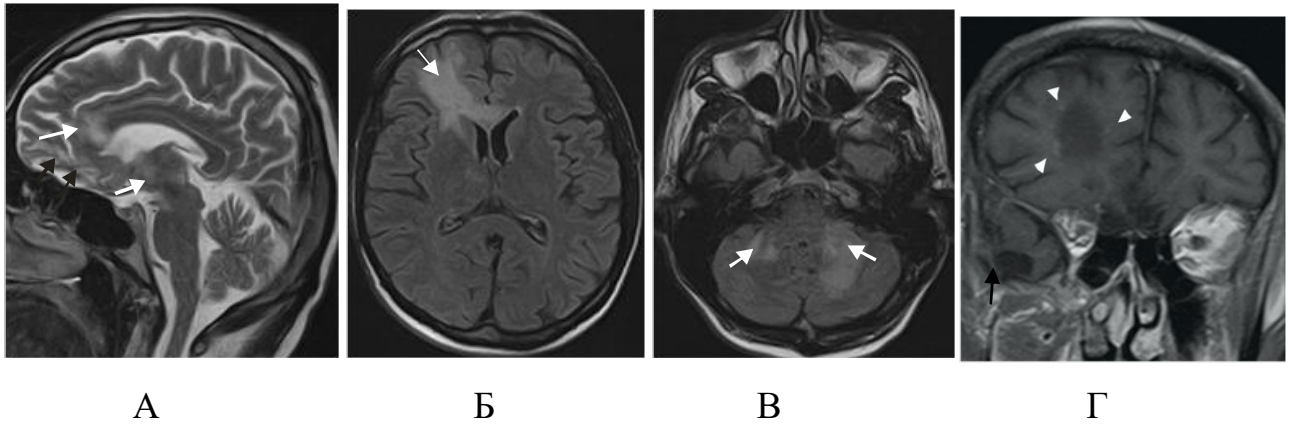


Рисунок 72 – Пациент У., 41 год (И/б 1728). ПМЛ, СВИ. Начало АРТ в январе 2017г. Отмечается ухудшение 18.06.17, когда появилось затруднение речи, нарушение координации движений, свист в правом ухе. 18.06.2017г CD4=69 кл/мкл (6%), ВН=65коп/мл, 13.07.2017 CD4=81 кл/мкл (6%), ВН<50коп/мл. На МРТ от 17.07.2017: А – T2 ВИ, Б, В – FLAIR, Г – T1 ВИ с контрастированием. МР-картина многоочагового сливного поражения головного мозга (белые стрелки), соответствующая ПМЛ. Отмечается точечное накопление контрастного вещества по типу периваскулярного контрастирования по краю поражения в правой лобной доле (головки стрелок). МР картина зон кистозно-глиозных изменений в базальных отделах обеих лобных долей, в правой височной доле — наиболее вероятно, посттравматические и послеоперационные изменения

Статистический анализ включал данные 68 ВИЧ-инфицированных пациентов с неврологической симптоматикой в возрасте от 23 до 65 лет, которые были разделены на 2 группы – те, кому впервые назначена АРТ (n=19) и те, кто постоянно получает терапию (n=49). Наблюдения были классифицированы методом построения деревьев решений (Рисунки 75,76, 77, 78, 79, 80). Категориальными предикторами были выбраны: VAART - прием АРТ (0 – начало, 1- регулярный прием), MRI - МРТ в динамике (1-отрицательная, 0 - без динамики или положительная), M_ef - масс-эффект или перифокальный отек (0-нет, 1-да), N_upt - узловое накопление (0-нет, 1-да), Peri - периваскулярное контрастирование (0-нет, 1-да), Marg - краевое контрастирование (0-нет, 1-да), Lepro - лептоменингеальное контрастирование (0-нет, 1-да), Marg_dif – краевое ограничение диффузии (0-нет, 1-да).

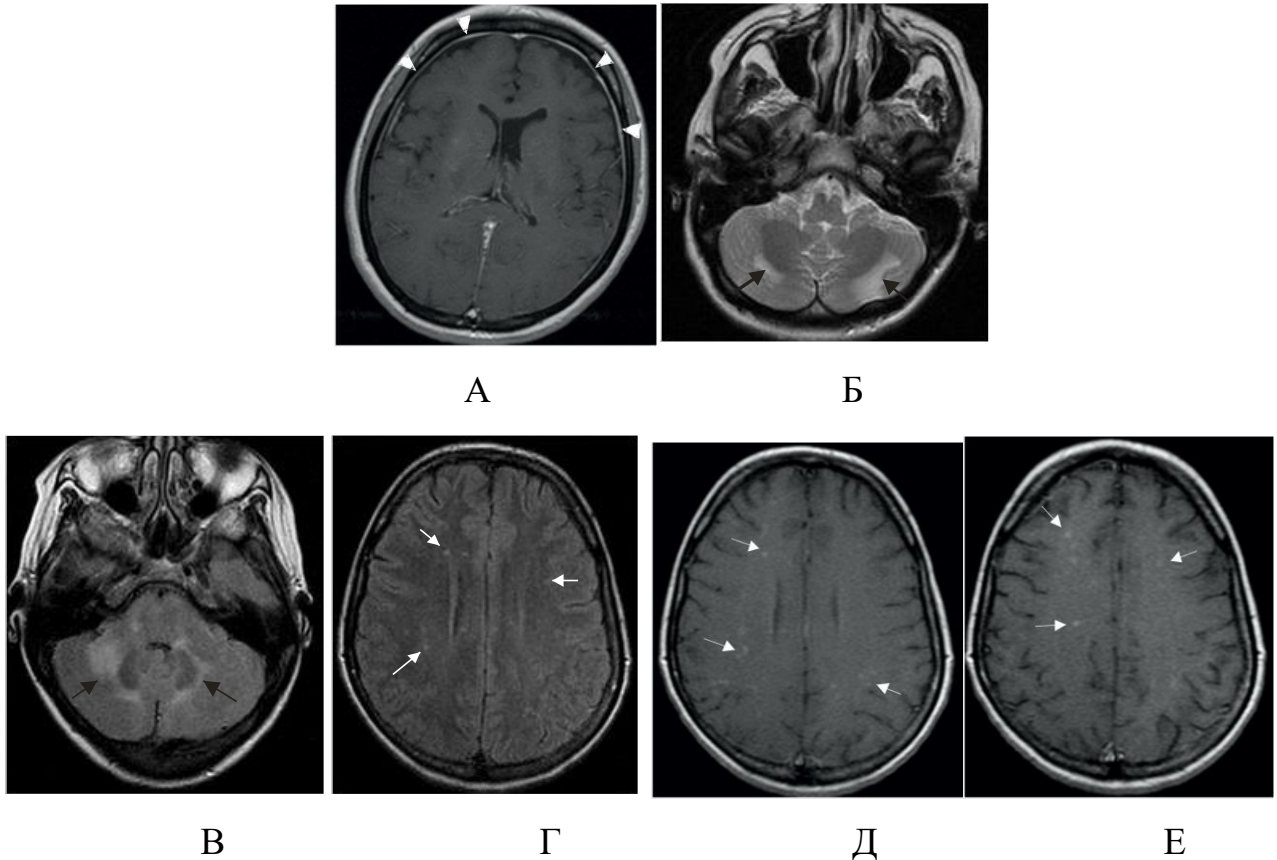


Рисунок 73 – Пациент Г., 33 года (А/к ДЗ-864). Криптококкоз головного мозга, СВИ. Острое ухудшение с декабря 2013г в виде появления диплопии, дизартрии, динамической и статико-локомоторной атаксии, когнитивный дефицит легкой степени. 10.01.2014 г CD4=100 кл/мкл (12%), ВН=615146коп/мл. Начало АРТ. Несмотря на проводимую противокриптококковую терапию и АРТ отмечается прогрессирование неврологической симптоматики. 29.05.2014г CD4=105ккл/мкл (10%), ВН<50коп/мл. Неоднократно повторно выполнялась люмбальная пункция: февраль, март, апрель 2014 - ПЦР на обнаружение возбудителей в ликворе отрицательная, серозный менингит. На МРТ: А, Д, Е - T1 ВИ с контрастированием, Б - T2 ВИ, В, Г – FLAIR. Отмечаются диффузные изменения белого вещества обеих гемисфер мозжечка (черные стрелки). Воспалительные изменения оболочек головного мозга (головки стрелок). На МРТ в динамике через 3 месяца (В,Г,Д,Е) в субкотрикальных отделах белого вещества обеих лобных долей появились мелкие очаги накапливающие контрастное вещество, более отчетливо на отсроченных изображениях (белые стрелки). При первоначальном сканировании (А,Б) эти очаги не определялись

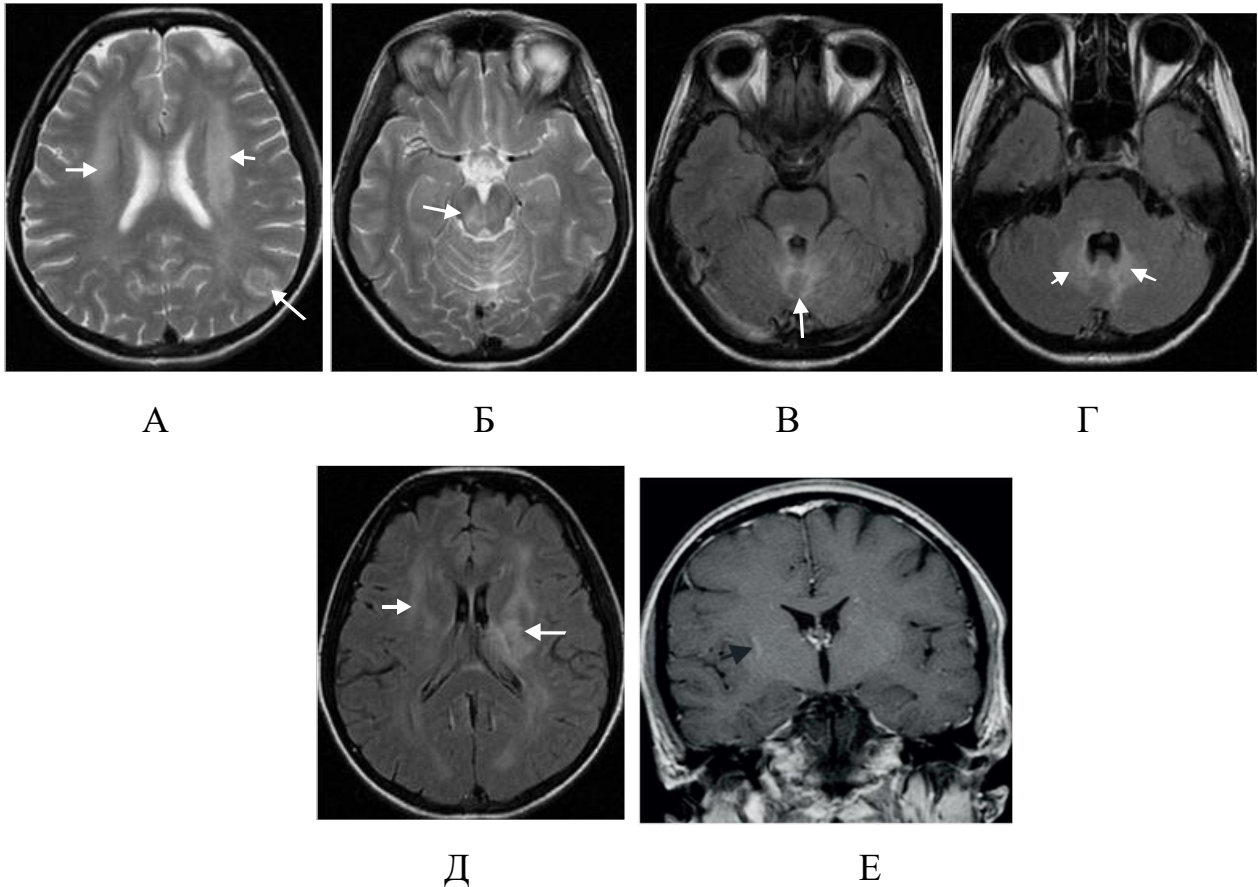


Рисунок 74 – Пациент К., 36 лет. ВИЧ-энцефалит с развитием СВИ. Начало АРТ в марте 2013г. CD4=10 кл/мкл (2%), ВН=46804коп/мл. С апреля прогрессирование неврологической симптоматики (головные боли, заторможенность, потеря памяти) на фоне снижения вирусной нагрузки, и стабилизации уровня CD4 лимфоцитов. На МРТ от 10.06.2013: А, Б - T2 ВИ, В, Г, Д – FLAIR, Е– T1 ВИ с контрастированием. Выявлено многоочаговое поражение головного мозга (белые стрелки) с нисходящим распространением преимущественно вдоль трактов от перивентрикулярных отделов белого вещества с обеих сторон (U-образные волокна интактны), с вовлечением стволовых структур (больше справа), до мозжечка - поражены дентальные ядра, червь. Выявленные изменения не накапливают контрастное вещество (исключение составляет область колена правой внутренней капсулы, где визуализируется участок избирательного изменения интенсивности сигнала после внутривенного контрастирования – черная стрелка)

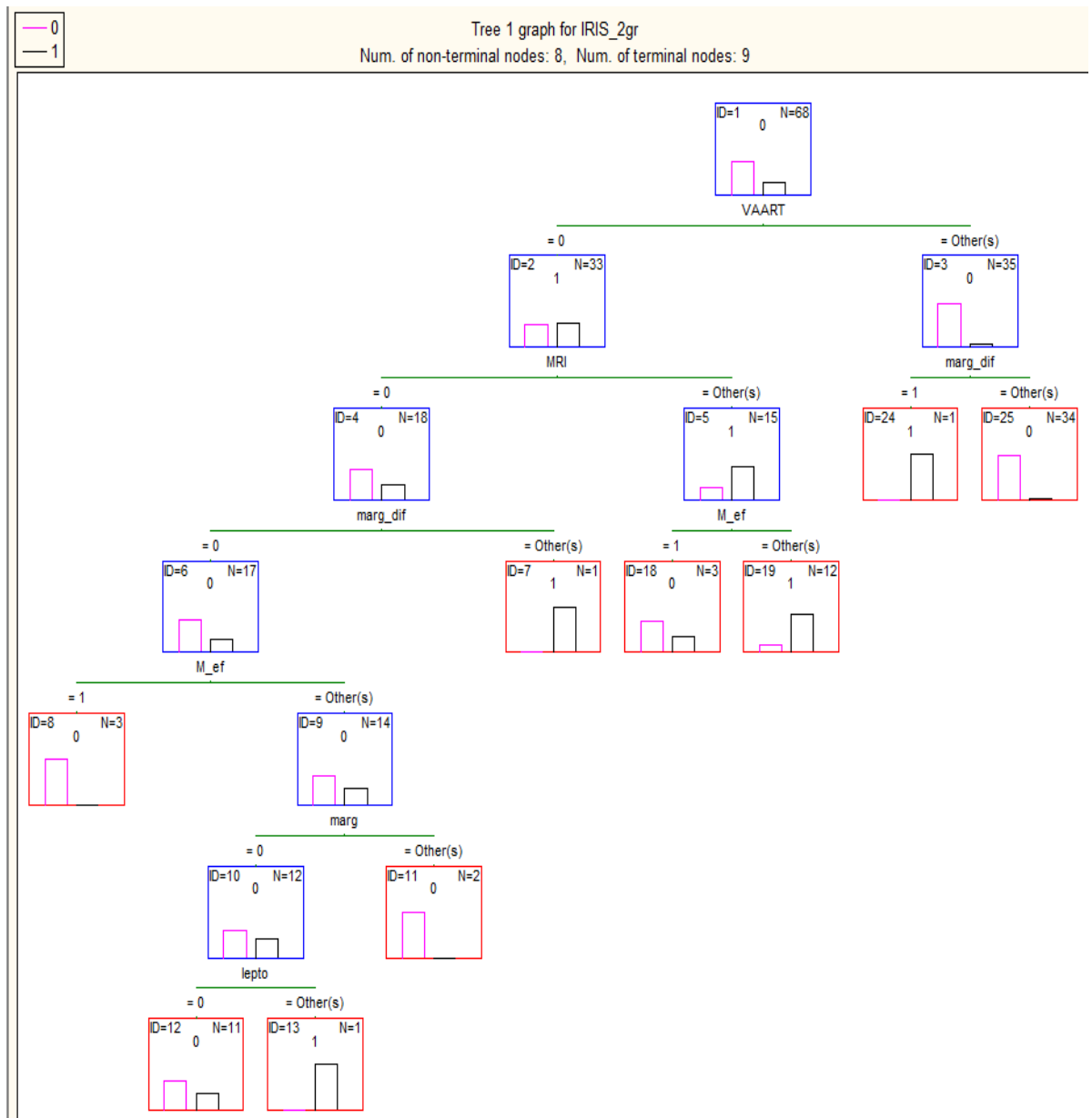


Рисунок 75 - Дерево решений, Модель 1. Здесь и далее на Рисунках 76, 77, 78 каждая ветвь дерева, идущая от внутреннего узла, отмечена предикатом расщепления (условием проверки), который относится лишь к одному атрибуту расщепления данного узла. Характерная особенность предикатов расщепления состоит в том, что каждая запись использует уникальный путь от корня дерева только к одному узлу-решению. Модель № 4 не попала в анализ, так как не удовлетворяла критериям качества деревьев классификации

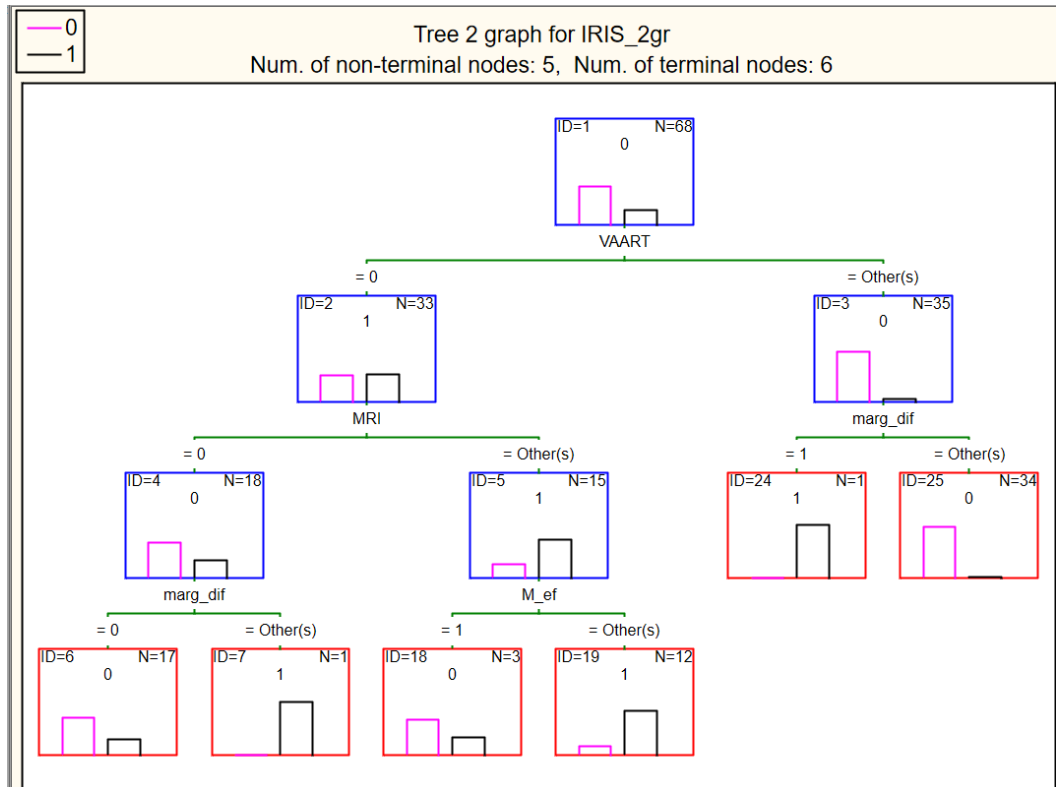


Рисунок 76 - Дерево решений, Модель 2

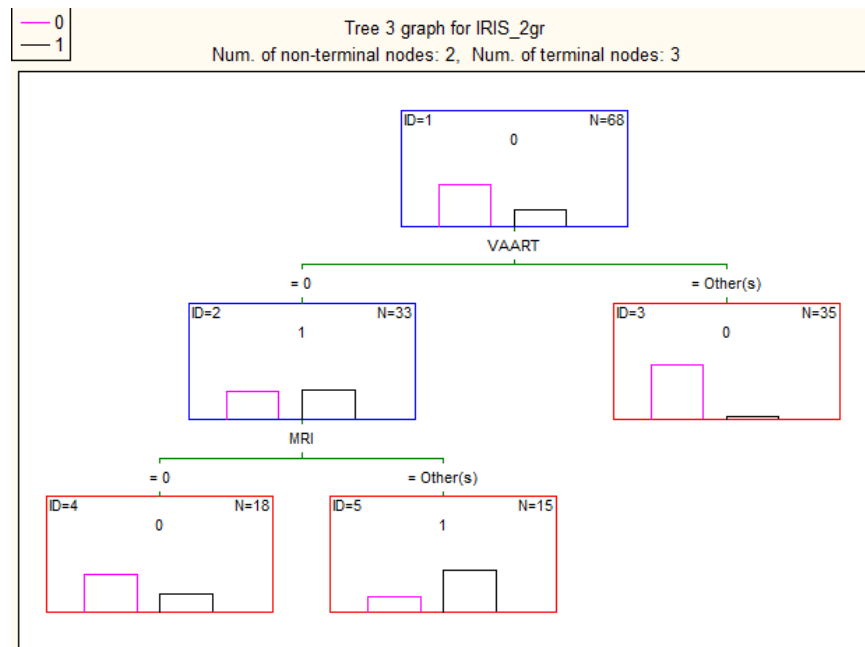


Рисунок 77 - Дерево решений, Модель 3

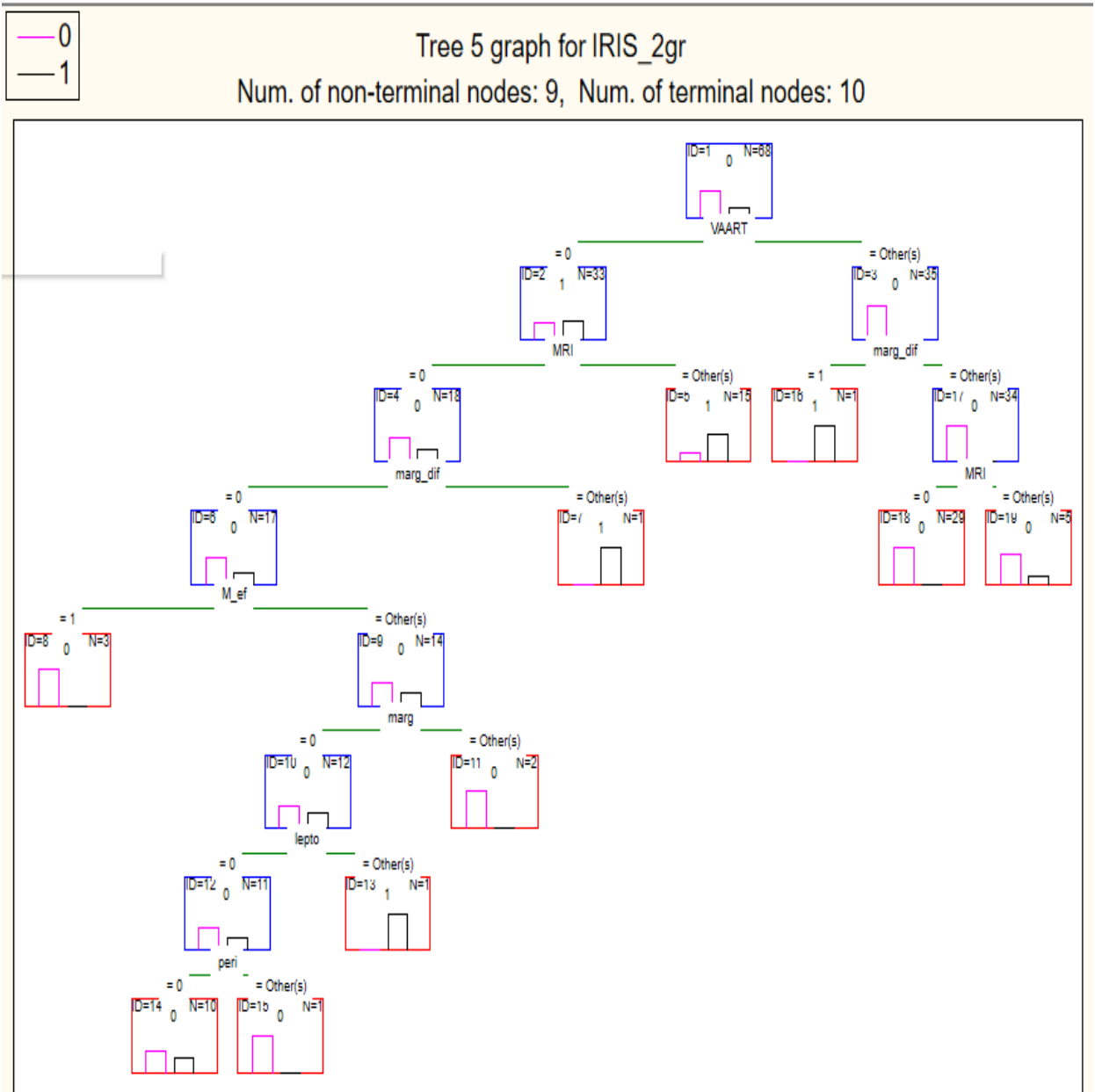


Рисунок 78 - Дерево решений, Модель 5

При использовании критерия максимизации AUC - площади под ROC-кривой лучшей можно считать Модель №5, где AUC = 0,818 (Рисунок 79). Эта модель в отличие от других учитывает все заданные категориальные предикторы за исключением узлового накопления контрастного вещества. Также Модель №5 обладает лучшей чувствительностью (SE=0,900), специфичностью (SP=0,737) и точностью (TN=0,737) предсказания СВИ (Таблица 19). Следует отметить, что все

представленные модели имеют значения AUC, характеризующими их качество как хорошее (Рисунок 79).

Таблица 19 – Сравнительная характеристика прогностической ценности моделей

Model	Specificity	False Positive Rate= 1 – Specificity	Sensitivity= True Positive Rate	AUC	TP	TN
1	0,684	0,315	0,887	0,786	0,959	0,684
2	0,632	0,368	0,87	0,751	0,959	0,631
3	0,579	0,421	0,849	0,714	0,918	0,579
5	0,737	0,263	0,9	0,818	0,918	0,737

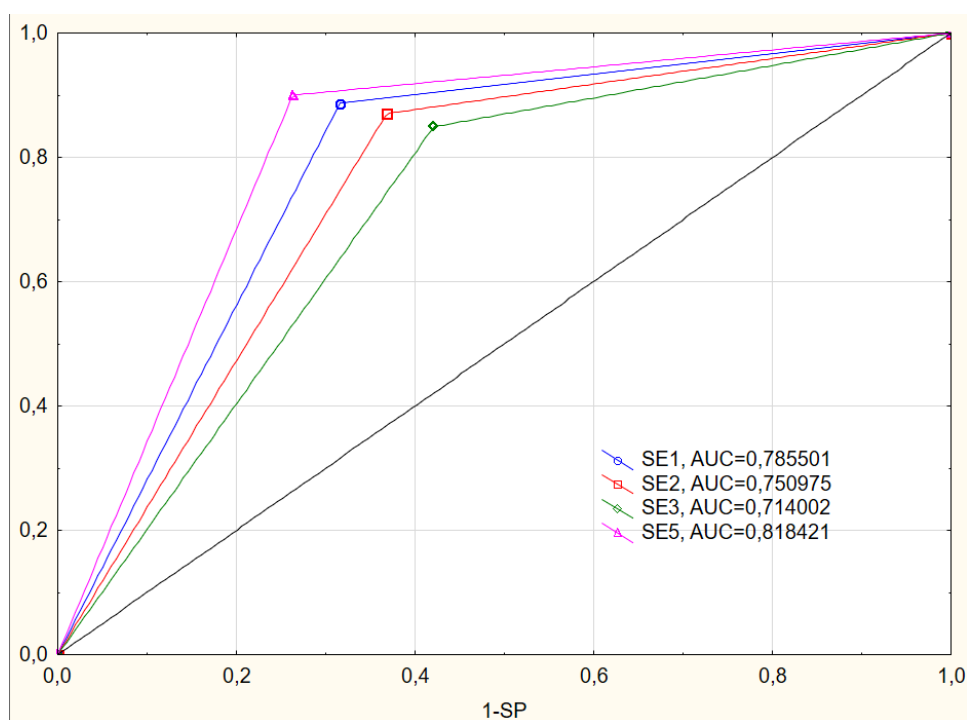


Рисунок 79 – Сопоставление ROC-кривых сравниваемых моделей

В настоящем исследовании была оценена диагностическая эффективность МРТ-критериев для диагностики СВИ в когорте ВИЧ-положительных пациентов,

начавших АРТ менее 12 месяцев назад с клиническими проявлениями синдрома восстановления иммунитета. Наши результаты предполагают, что комбинированная оценка таких МРТ-критериев, как появление или изменение модели постконтрастного усиления (периваскулярное, периферическое, лептоменингеальное, узловое), краевая рестрикция диффузии, перифокальный отек или масс-эффект, отрицательная МРТ-динамика, предлагает лучшую точность прогноза. Прогностическая Модель №5, учитывающая начало АРТ менее 12 месяцев назад, вышеперечисленные МРТ-критерии кроме узлового накопления контрастного вещества, имела наибольшую прогностическую ценность.

Таким образом, наиболее часто (64,3%) развитие СВИ имело характеристики ПМЛ, а лучевая картина соответствовала острой демиелинизации. Паттерны СВИ специфичны для каждого заболевания, которое на фоне СВИ будет принимать свой уникальный облик при нейровизуализации, но есть и общие лучевые черты. К ним относится появление новых очагов или увеличение размеров поражений на фоне регулярной АРТ, краевая рестрикция диффузии, перифокальный отек или масс-эффект, появление или изменение паттерна контрастирования – периваскулярное, периферическое, лептоменингеальное, узловое.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Длительное течение ВИЧ с хроническими воспалительными изменениями в ЦНС приводит к повреждению мозга, как правило, с явлениями демиелинизации, глиоза, разрежения нервной ткани (Paul R., Cohen R., Navia B. et al. 2002). В результате хронического воспаления развиваются атрофические изменения, которые даже после широкого внедрения АРТ по-прежнему более выражены у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с неинфицированными ВИЧ людьми независимо от возраста (Громова Е.А., Богдан А.А., Котомин И.А. и соавт., 2014; Corrêa D.G., Zimmermann N., Tukamoto G. et al., 2016). Это косвенно подтверждают и результаты настоящей работы, выявив общую атрофию головного мозга по данным структурной МРТ более, чем у половины участников. Распространенность нейрокогнитивных расстройств, ассоциированных с ВИЧ, по данным целого ряда исследований остается постоянной (~ 40%) несмотря на АРТ (Langford D., Marjé-Beck J., de Almeida S. et al., 2006; Antinori A., Arendt G., Becker J.T. et al., 2007; Heaton R.K., Clifford D.B., Franklin D.R. et al., 2010; Heaton R.K., Franklin D.R., Ellis R.J. et al., 2011). Продолжающееся присутствие нейрокогнитивного дефицита на этапе широкого внедрения АРТ может быть результатом различных факторов, включая необратимые повреждения до начала терапии; стойкую компартментализацию вируса в центральной нервной системе, антиретровирусную токсичность или хроническое вяло текущее воспаление в ЦНС. В настоящее время современные методы волюметрического анализа позволяют выявлять существенное уменьшение объема вещества головного мозга, сопровождающее иммуносупрессию при ВИЧ, раньше структурной МРТ (Магонов Е.П., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г. и соавт., 2014). Авторы, как правило, отмечают нарастание выраженности изменений при снижении уровня CD4-лимфоцитов в виде уменьшения объема белого и серого вещества, увеличения объемов желудочков и ликворных пространств, увеличения объема измененного белого вещества (Cohen R.A., Harezlak J., Schifitto G. et al., 2010; Benjamin.A., Kelly M., Cohen D. et al., 2013; O'Connor E.E., Zeffiro T.A., Zeffiro T.A., 2018). В

настоящем исследовании у пациентов с более выраженной иммуносупрессией достоверно чаще выявлялось расширение внутренних ликворных пространств. Обнаруженная достоверная связь между этими показателями подтверждает, что прогрессирующая иммуносупрессия и атрофия вещества головного мозга являются параллельными процессами с общими патофизиологическими предпосылками. Регулярный прием АРТ в нашей работе был достоверно ассоциирован с меньшей степенью расширения внутренних ликворных пространств.

Со снижением текущего уровня CD4-лимфоцитов и увеличением РНК ВИЧ плазмы крови в настоящей работе достоверно увеличивалась частота встречаемости структурных изменений в головном мозге, регистрируемых на МРТ. С другой стороны, длительный прием АРТ (более 5 лет) приводил к значимому снижению структурных изменений головного мозга.

Локализация поражений головного мозга зависела от выраженности иммуносупрессии и вiremии. Так с уменьшением количества клеток CD4 в крови достоверно увеличивалась частота поражения субтенториальных структур. Мозжечок был вовлечен значимо чаще при неподавленной РНК ВИЧ и низком уровне CD4 лимфоцитов. Вовлечение структур задней черепной ямки, в том числе изолированное, часто наблюдается при ПМЛ, частота которой с внедрением АРТ снизилась в меньшей степени по сравнению с другими оппортунистическими заболеваниями ЦНС (Bag A., Cure J., Chapman P. et al., 2010; Mudau A., Suleman F.E., Schutte C.M. et al., 2017). Нарушения равновесия и походки, атаксия как проявления нарушенной функции мозжечка часто встречаются у ВИЧ-серопозитивных индивидуумов. Спектр возможных причин поражения мозжечка в связи с ВИЧ-инфекцией широк. Обсуждалась возможность первичной атрофии мозжечка у ВИЧ-серопозитивных пациентов после исключения других возможных основных причин (Kwakwa H.A., Ghobrial M.W., 2001). ВИЧ-ассоциированный изолированный мозжечковый синдром, в отсутствие идентифицируемых инфекционных, токсических и опухолевых агентов, как начальное проявление инфекции, был описан несколькими авторами (Puertas I.,

Jimenez-Jimenez F.J., Gomez-Escalonilla C. et al., 2003; Elsheikh B.H., Maher W.E., Kissel J.T., 2010). Кроме того поражение мозжечка могут вызывать инфекции, такие как токсоплазмоз, ЦМВ, ВЗВ, а также ПМЛ (Anand K.S., Wadhwa A., Garg J., 2014). Дисфункция мозжечка может быть обусловлена и JC-ассоциированной гранулярно-клеточной нейронопатией (Koralnik I.J., Wuthrich C., Dang X. et al., 2005). Рост частоты поражения мозжечка по сравнению с предшествующим периодом опубликованных клинических случаев наводит на мысль о несколько более частом его вовлечении с началом применения АРТ (Sousa A., Santos P., Fernandes C. et al., 2015; Mudau A., Suleman F.E., Schutte C.M. et al., 2017). Этиология и патомеханизм изолированной атрофии мозжечка в некоторых случаях не определены, что осложняется тем фактом, что по большому счету, это достаточно редкое явление в гетерогенной популяции пациентов с различной степенью иммуносупрессии. Следовательно, существуют различные механизмы, которые могут работать как изолированно, так и синхронно.

Вовлеченность базальных ядер в нашей работе значимо возростала при нарастании иммуносупрессии. Похожие результаты были получены Hanning et al (2011): ими была также выявлена связь измененного МР-сигнала в базальных ядрах с низким текущим уровнем CD4 лимфоцитов плазмы крови (Hanning U., Husstedt I.W., Niederstadt T.U. et al., 2011). Раннее вовлечение и последующее продолжительное воздействие ВИЧ на базальные ядра несомненно и доказано многими исследователями (Meltzer C.C., Wells S.W., Becher M.W. et al., 1998). Уменьшение объема базальных ганглиев, в частности хвостатого ядра, регистрировалось исследователями на этапе до внедрения АРТ и сопровождалось развитием деменции (Hestad K., McArthur J.H., Dal Pan G.J. et al., 1993). Brew и соавторы показали, что белки ВИЧ обнаруживаются в самых высоких концентрациях именно в бледном шаре, хвостатом ядре и глубоком белом веществе (Joska J.A., Westgarth-Taylor J., Hoare J. et al., 2012). Это связано с тем, что эндотелиальные клетки капилляров головного мозга человека подвержены заражению ВИЧ, что определяет нарушение гематоэнцефалического барьера. В первую очередь ГЭБ становится проницаемым в базальных ганглиях. На этапе

АРТ метаболические исследования обнаруживают гиперметаболизм на ранних стадиях ВИЧ инфекции с последующим гипометаболизмом по мере прогрессирования заболевания (Трофимова А.В., Трофимова Т.Н., Катаева Г.В. и соавт., 2012). Таким образом, увеличение вовлеченности базальных ядер и субтенториальных структур в совокупности с прогрессированием иммуносупрессии может быть лучевым признаком, характеризующим возрастание активности воспалительных процессов в этих структурах.

Нам не удалось найти литературных сведений о связи локализации поражений с длительностью терапии, которую мы достоверно получили по отношению к лобным долям, базальным ядрам и таламусам. В одной из зарубежных работ было отмечено, что наибольший объем измененного белого вещества с повышенным МР-сигналом на T2-ВИ был в лобных долях, однако длительность принимаемой терапии не учитывалась (Watson C., Busovaca E., Foley J.M. et al., 2017).

В текущей работе было выявлено, что нерегулярный прием АРТ сопровождался более частым поражением хвостатых ядер. Можно связать это с высокой репликацией ВИЧ именно в этой структуре головного мозга в отсутствие адекватной АРТ. Исследования Kumar et al. (2007) подтверждают гипотезу, выявив наиболее высокие значения вирусной нагрузки именно в хвостатых ядрах (Kumar A.M., Borodowsky I., Fernandez B. et al., 2007). Продолжающиеся, несмотря на АРТ, атрофические изменения базальных ганглиев, регистрируемые исследователями, тоже косвенно свидетельствуют о высокой репликации ВИЧ именно в этих структурах (Ances B.M., Ortega M., Vaida F. et al., 2012).

В нашей работе с прогрессированием иммуносупрессии достоверно чаще встретились очаги, а также крупные поражения, достоверно связанные также и с нарастанием вiremии. Подобные изменения у ВИЧ серопозитивных пациентов обусловлены, как правило, оппортунистическим инфицированием. По данным исследования CHARTER высокая вiremия была ассоциирована с высокой частотой оппортунистического поражения (Jernigan T.L., Archibald S.L., Fennema-Notestine C. et al., 2011). Регулярный прием АРТ был достоверно связан с более

редкой встречаемостью крупных поражений и означает, в первую очередь, снижение частоты оппортунистического инфицирования. Наиболее распространенные диагнозы, связанные с крупными очаговыми поражениями были прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, токсоплазмоз, герпесвирусные менингоэнцефалиты и туберкулез. Еще самые ранние исследования на этапе до АРТ с использованием методов нейровизуализации показали, что структурные изменения головного мозга в основном обусловлены оппортунистическими инфекциями и ВИЧ-энцефалопатией (Levy R.M., Bredesen D.E., 1988), а прием АРТ приводит к снижению частоты вторичного инфицирования ЦНС при ВИЧ (Jernigan T.L., Archibald S.L., Fennema-Notestine C. et al., 2011).

По мере прогрессирования иммуносупрессии и вiremии достоверно чаще определяются лучевые признаки, свидетельствующие об активном воспалительном процессе в головном мозге, в том числе перифокальный отек, масс-эффект, контрастирование вещества и оболочек мозга. Это обусловлено несостоятельностью иммунного ответа в центральной нервной системе с воспалительной реакцией Т-клеток, иммунной активацией паренхимы мозга, повышением количества микроглиальных клеток, выбросом цитокинов, повышением проницаемости ГЭБ (Thurnher M.M., Donovan M.J., 2008; Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., 2010). Реже всего перифокальный отек встречался у комплаентных пациентов, приверженных к терапии, что подтверждает способность АРТ снижать активность воспалительных процессов в ЦНС. Перифокальный отек типичен для вторичного поражения головного мозга, включающего первичную лимфому ЦНС, токсоплазмоз, туберкулез и другие инфекции (Mendez O.A., Koshy A.A., 2017; Giovane R.A., Lavender P.D., 2018; Raquet C., Yudin M.H., 2018).

Контрастирование вещества и оболочек мозга у ВИЧ-инфицированных в большинстве случаев обусловлено вторичным поражением (Bicanic T., Harrison T.S., 2004; Thurnher M.M., Donovan M.J., 2008; Vinnard C., Macgregor R.R., 2009; Mathur M., Johnson C.E., Sze G., 2012). При развитии СВИ также может

наблюдаться контрастное усиление вследствие гиперреакции иммунной системы с продукцией провоспалительных цитокинов (Gopal R., Raraka R.R., Kolls J.K. 2017). В нашей работе кольцевидный и узловой тип контрастного усиления встретился достоверно чаще при нарастании иммуносупрессии, что в первую очередь характерно для токсоплазмоза и туберкулеза головного мозга (Bernaerts A., Vanhoenacker F.M., Parizel P.M. et al., 2013), но также встречается при инфекционном поражении другой этиологии (Luthra G., Parihar A., Nath K. et al., 2007). В подгруппах с нерегулярным приемом АРТ и у начавших терапию пациентов встречаемость кольцевидного паттерна контрастирования была достоверно выше. Это говорит о необходимости регулярного приема терапии ВИЧ-инфицированными пациентами. Другие паттерны, а также накопление контрастного препарата оболочками мозга мы обнаруживали реже, в том числе периваскулярный и краевой типы накопления, по данным литературы более характерные для СВИ (Narvid J., Rehani B., Talbott J.F., 2016).

Использование таких последовательностей как SWI, T2* у пациентов с токсоплазмозом позволило ряду авторов выявить у преобладающего большинства (до 93%) артефакты магнитной восприимчивости в структуре поражений (Revel M.P., Gray F., Brugieres P., 1992; Miaux Y., Ribaud P., Williams M. et al., 1995; Bhagavati S., Choi J., 2009; Benson J.C., Cervantes G., Baron T.R. et al., 2018). Остро возникшие некротические очаги токсоплазменных поражений приводят к лизису стенок мелких артериол с фокальной их деструкцией, тромбозом мелких капилляров, венул и артериол вследствие васкулита. Однако, не только токсоплазмоз приводит к появлению микрогеморрагий в структуре поражений. Повреждение стенок сосудов с подобными изменениями зарегистрировано при лимфоме ЦНС (Chang L., Cornford M.E., Chiang F.L., 1995). В текущем исследовании артефакты магнитной восприимчивости встретились также и при туберкулезе головного мозга. Таким образом, наличие продуктов деградации гемоглобина, вероятно, сопровождает оппортунистическое поражение ЦНС при ВИЧ-инфекции и правомерно встречается чаще при прогрессировании иммуносупрессии.

Диффузные изменения МР-сигнала белого вещества головного мозга, регистрируемые нами чаще при высокой вирусемии, скорее всего являются проявлением ВИЧ-энцефалопатии. Данные крупного кросс-секционного исследования с клинико-нейропатологическими сопоставлениями свидетельствуют о сильной связи между ВИЧ-энцефалопатией и вирусной нагрузкой плазмы крови (Everall I., Vaida F., Khanlou N. et al., 2009). Связь выявленных изменений обусловлена, по всей вероятности, высокой вирусной репликацией, в том числе в ЦНС, а также каскадом воспалительных реакций в паренхиме головного мозга в ответ на инфицирование. Наличие ВИЧ в СМЖ приводит к воспалительным изменениям, что подтверждается повышенным уровнем неоптерина ЦСЖ и цитокинов (Nightingale S., Michael B.D., Fisher M. et al., 2016). Вирус иммунодефицита человека может независимо размножаться во внесосудистых компартментах, например, в центральной нервной системе, что приводит к несоответствию РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости и плазме крови (Rawson T., Muir D., Mackie N.E. et al., 2010). В одной из работ была выявлена связь между диссонансом вирусной нагрузки и диффузными изменениями сигнала белого вещества по результатам магнитно-резонансной томографии (Kugathasan R., Collier D.A., Haddow L.J. et al., 2017). Диффузные аномалии сигнала белого вещества встречаются чаще обычного в ВИЧ-инфицированной популяции (Heaps-Woodruff J.M., Wright P.W., Ances B.M. et al., 2016). Однако литературные данные варьируют, и многие авторы не получили достоверной связи РНК ВИЧ плазмы крови с диффузными изменениями на МРТ (Watson C., Busovaca E., Foley J.M. et al., 2017). В то же время отсутствие регистрируемой РНК ВИЧ в плазме крови не означает отсутствие репликации вируса в ЦНС. При высокой вирусемии вероятность проникновения ВИЧ в ЦНС и его размножения там гораздо выше.

Ряд исследований не выявил связи между изменениями МР-сигнала белого вещества мозга и тяжестью течения заболевания, включающей такие показатели как длительность заболевания, длительность АРТ, уровень CD4-лимфоцитов (Haddow L.J., Dudaу C., Chandrashekar H. et al., 2014; Bornstein R.A., Chakeres D., Brogan M. et al., 1992). Однако стоит заметить, что одним из критериев

исключения в этих исследованиях было оппортунистическое поражение головного мозга, в отличие от настоящего исследования. Авторы ставили задачами определить клиническую значимость измененного МР-сигнала белого вещества головного мозга по сравнению с серонегативной группой контроля. Связь абнормального МРТ сигнала головного мозга с иммунологическим статусом в нашем исследовании обусловлена в первую очередь оппортунистическим инфицированием ЦНС.

Современные методы лечения ВИЧ позволяют успешно подавлять репликацию ВИЧ, снижая значения вирусной РНК в плазме до неопределяемых уровней у большинства приверженных пациентов. Тем не менее, данные литературы свидетельствуют о том, что подавление вируса не предотвращает прогрессирующего повреждения головного мозга (Clifford K.M., Samboju V., Cobigo Y. et al., 2017). Как показало настоящее исследование, лейкоареоз отмечался у трети пациентов, несмотря на сравнительно молодой средний возраст пациентов, что может свидетельствовать об ускорении процессов старения ЦНС на фоне ВИЧ-инфекции и согласуется с данными литературы (Cole J.H., Underwood J., Caan M.W. et al., 2017; Zahr N.M., 2018).

РНК ВИЧ как плазмы крови так и СМЖ обнаруживается в больших количествах при наличии оппортунистического поражения ЦНС (Ahbeddou N., El Alaoui Taoussi K., Ibrahim A. et al., 2018). Причем диссонанс между плазменным и ликворным уровнем РНК ВИЧ в пользу последнего часто наблюдается при инфекционном поражении ЦНС с активацией макрофагов: туберкулезный менингит, криптококковый менингит и нейротоксоплазмоз (Marais S., Meintjes G., Lesosky M. et al., 2016; Samboju V., Philippi C.L., Chan P. et al., 2018). В настоящем исследовании не было статистически значимой связи РНК ВИЧ в СМЖ с другими показателями, что, возможно, обусловлено небольшим размером подгруппы с данными об РНК ВИЧ в ликворе, а также выше сказанным. В отношении нейроинфекций с уровнем РНК ВИЧ плазмы крови был достоверно связан лишь нейротоксоплазмоз.

Влияние ВИЧ на структурные изменения в головном мозге зависит, не только от проводимой АРТ и ею обусловленных вирусемии и иммуносупрессии, но также опосредовано изменениями режима проводимой терапии, приверженности пациента к ней, индивидуальной ее эффективностью. Мы не нашли никакой связи лучевой картины с приемом АРВП с высоким коэффициентом проницаемости через гематоэнцефалический барьер. Литературные данные по этому вопросу противоречивы: некоторые работы, подобно нашей, не обнаружили никакой связи лучевых признаков с оценкой СРЕ принимаемых препаратов (Revel M.P., Gray F., Brugieres P., 1992; Kugathasan R., Collier D.A., Haddow L.J. et al., 2017). Однако ряд других исследователей в своих работах обнаружили, что уровень РНК ВИЧ в СМЖ зависит от способности препаратов проникать в ЦНС (Rawson T., Muir D., Mackie N.E. et al., 2010; Canestri A., Lescure F.X., Jaureguiberry S. et al., 2010). Влияние антиретровирусных препаратов на вирусную нагрузку в ЦНС также обсуждалось в исследовании, показывающем, что ВИЧ-инфицированные лица, которые принимали разные комбинации АРТ даже за 3 месяца до смерти имели значительно более низкую вирусную РНК во фронтальной коре и других областях мозга по сравнению с теми, кто не принимал АРТ (Langford D., Marqie-Beck J., de Almeida S. et al., 2016; Hears-Woodruff J.M., Wright P.W., Ances B.M. et al., 2016). Однако, исследователями не было выявлено разницы в вирусной РНК в СМЖ между субъектами, которые принимали единственный антиретровирусный препарат, проникающий в ЦНС и теми, кто принимал два препарата с высокой оценкой СРЕ. Эти результаты также указывают на невозможность предсказать эффект АРТ на концентрацию РНК ВИЧ в ЦНС у ВИЧ-инфицированных.

Следует отметить, что в настоящей работе учитывались только наличие в принимаемых схемах АРТ препаратов с высокой пенетрацией в ЦНС. При этом мы не производили подсчет по шкале СРЕ для всей принимаемой схемы. Это было связано с частой сменой режимов АРТ у большинства пациентов, что происходило по разным причинам (неэффективность, нежелательные реакции, самостоятельное прерывание терапии пациентами, отсутствие возможности отследить приверженность). Именно поэтому мы не оценивали и влияние

различных режимов терапии на лучевую картину поражения головного мозга. Наиболее приемлемым для нас было изучение общей картины поражения головного мозга с учетом факта отсутствия или приема АРТ, с уточнением длительности и приверженности.

Частота встречаемости оппортунистических инфекций в различных странах с внедрением АРТ снизилась, однако цифры варьируют в зависимости от региона и экономического развития страны. Данные систематического обзора и мета анализа показали, что в течение первого года АРТ риск всех ОИ снизился до <2% за небольшим исключением (Low A., Gavriilidis G., Larke N., 2016). Наибольший эффект от АРТ был замечен в течение первого года лечения в отношении орального кандидоза, церебрального токсоплазмоза, пневмоцистной пневмонии. После первого года лечения было дальнейшее снижение риска для легочного и внелегочного туберкулеза, а также менее значимое снижение риска заболеваемости для других ОИ. Было немного исследований, предоставляющих данные о долгосрочных эффектах АРТ, где наблюдалось прогрессивное снижение риска возникновения ОИ в течение первых 2-3 лет АРТ (Lawn S.D., Harries A.D., Williams B.G. et al., 2011; Benjamin.A., Kelly M., Cohen D. et al., 2013).

Лучевые признаки ВИЧ-опосредованного и оппортунистического поражения головного мозга продолжают вносить существенный вклад в лучевую семиотику нейроСПИДа. Эпидемиологический анализ полученных данных выявил лидеров вторичного инфицирования ЦНС, а именно токсоплазмоз, герпесвирусные инфекции и ПМЛ. Данные отечественной литературы также определяют церебральный токсоплазмоз как наиболее распространенную ОИ ЦНС при ВИЧ (Перегудова А.Б., 2013). По данным различных исследователей, токсоплазмоз головного мозга диагностируют у 3 - 10% больных ВИЧ-инфекцией (Смольская Т.Т., Огурцова С.В., 2011; Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и соавт., 2016). А при снижении количества CD4-лимфоцитов в крови менее 100 кл/мкл частота заболевания увеличивается до 20-35% (Рассохин В.В., Беляков Н.А., Розенталь В.В. и соавт., 2014). Заболеваемость токсоплазмозом в мире

значительно различается на разных континентах и в отдельных странах и варьируется от 20 до 75% (Howlett W.P., 2019). На Африканском континенте и в европейских странах частота токсоплазмоза среди больных СПИДом составляет 25% - 50% (Benson J.C., Cervantes G., Baron T.R. et al., 2018)

Герпесвирусные инфекции, такие как ЦМВ, ВЭБ, ВЗВ, распространены в контексте ВИЧ и могут вызывать менингиты и энцефалиты у ВИЧ-инфицированных людей. Поражение, обусловленное ВЭБ, чаще манифестирует лимфомой, а ЦМВ чаще является причиной энцефалита, радикулита или ретинита. Обнаружение РНК герпес вирусов в СМЖ не всегда сопровождается активно протекающим менингитом или энцефалитом (Benjamin.A., Kelly M., Cohen D. et al., 2013).

Встречаемость ПМЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов в развитых странах до АРТ составляла 2–4% (Choudhary S., Parashar M.K., Parashar N. et al., 2018) и снизилась менее значительно по сравнению с другими ОИ ЦНС после начала широкого и систематического применения АРТ (d'Arminio Monforte A., Cinque P., Mocroft A. et al., 2004).

Из всех зарегистрированных нами ОИ достоверная связь с длительностью терапии была получена лишь для церебрального токсоплазмоза. Высокую встречаемость церебрального токсоплазмоза на МРТ можно объяснить типичной специфичной лучевой картиной этой инфекции. Перифокальный отек, масс-эффект и кольцевидное контрастирование являются патогномоничными лучевыми признаками токсоплазменного поражения ЦНС (Kumar A.M., Borodowsky I., Fernandez B. et al., 2007; Nagappa M., Sinha S., Taly A.V. et al., 2013), а в отсутствии АРТ при церебральном токсоплазмозе встречаются достоверно чаще. Положительная прогностическая ценность лучевого диагноза токсоплазмоза составляет 100%, если множественные поражения возникают в сочетании с масс-эффектом, контрастным усилением и локализацией в базальных ганглиях или таламусе (Steinmetz H., Arendt G., Hefter H. et al., 1995; Martin-Blondel G., Alvarez M., Delobel P. et al., 2010). Таким образом, накопление контрастного препарата (чаще кольцевидное), перифокальный отек с масс-

эффектом, локализация поражений в базальных ганглиях или таламусах в эпидемиологическом контексте были высокопредсказуемы для церебрального токсоплазмоза. С появлением АРТ заболеваемость церебральным токсоплазмозом снизилась, однако по-прежнему он остается самым важным вторичным заболеванием у больных ВИЧ-инфекцией, протекающим с поражением ЦНС, а встречаемость церебрального токсоплазмоза среди ВИЧ-инфицированных людей в Санкт-Петербурге остается высокой. Статистически достоверной связи с иммуносупрессией, вирусной нагрузкой для других нейроинфекций мы не получили. Однако было выявлено, что длительный прием АРТ приводит к меньшей выраженности воспалительных изменений в головном мозге при наиболее часто встречающихся ОИ.

Несмотря на применение АРТ в нашей стране встречаемость оппортунистических заболеваний головного мозга по-прежнему остается достаточно высокой. В нашей работе картина получилась в целом очень похожа на таковую до АРТ, где значительную долю в структуре поражения ЦНС занимали нейроинфекции, а значительная часть пациентов не имела окончательного неврологического диагноза (Рассохин В.В., Беляков Н.А., Розенталь В.В. и соавт., 2012, 2014, 2015). Однозначно определить причины повторяемости картины до и после АРТ невозможно, при этом имеется целый ряд предположений. Для начала стоит отметить, что направление на МРТ исследование головного мозга неврологом или инфекционистом предполагает наличие неврологической симптоматики и поражения ЦНС, а значит, сужает когорту испытуемых, отсекая начальные стадии. Вот почему большинство ВИЧ-инфицированных пациентов в нашем исследовании находилось на стадии вторичных заболеваний. Картина могла бы отличаться, включи мы начальные стадии ВИЧ инфекции, однако, сделать это было невозможно по объективным причинам, указанным выше. Также немаловажным фактором является формирование высокой приверженности к АРТ, которая зависит от множества причин (Mueller S., Wilke T., Gorasso V. et al., 2018; Mbengue M.A.S., Sarr S.O., Diop A. et al., 2019).

Развитие СВИ является грозным осложнением проводимой терапии и характеризуется высокой летальностью. Наибольшая смертность по данным литературы наблюдается от СВИ с развитием криптококкового менингита (Bowen L., Nath A., Smith B., 2018). СВИ с развитием криптококкового менингита может характеризоваться менингеальными или паренхиматозными поражениями, а также протекать в виде лептоменингита, что подтверждают и полученные нами результаты (Bicanic T., Harrison T.S., 2004; Katchanov J., Blechschmidt C., Nielsen K. et al., 2015; Dibble E.H., Voxerman J.L., Baird G.L. et al., 2017). В одном случае ЦНС-СВИ, ассоциированного с криптококком, мы наблюдали лептоменингеальное усиление, во втором – признаки менингита с последующей диссеминацией очагов в паренхиме головного мозга.

Что касается СВИ, ассоциированного с туберкулезом, заболеваемость считается низкой по сравнению с другими ОИ (Post M.J., Thurnher M.M., Clifford D.V. et al., 2013). Чрезмерный воспалительный ответ на антигены *M.tuberculosis* у пациентов с парадоксальным иммунным ответом приводит к ухудшению лучевой картины, включая появление туберкулезных абсцессов, туберкулом, менингита и гидроцефалии (Pepper D.J., Marais S., Maartens G. et al., 2009; Marais S., Pepper D.J., Marais B. et al., 2010). В нашем исследовании в одном случае наблюдался туберкулезный менингоэнцефалит, а в другом туберкулезные абсцессы, что подтверждает зарубежные данные (Lanzafame M., Vento S., 2016). Большинство авторов подчеркивают частичное совпадение лучевой семиотики между туберкулезом ЦНС и СВИ, ассоциированным с туберкулезом. Marais и соавторы отмечают, что частота лучевых признаков, о которых сообщалось в литературе, включая базальный менингит, гидроцефалию, туберкуломы и инфаркты, приблизительно одинакова между ВИЧ-инфицированными без или с СВИ и ВИЧ-негативными пациентами с туберкулезным менингитом (Marais S., Pepper D.J., Marais B. et al., 2010).

ПМЛ-СВИ при ВИЧ-инфекции встречается чаще у тех, кто недавно начал антиретровирусную терапию, а нередко и в течение первых 8 недель после начала терапии (Robertson J., Meier M., Wall J. et al., 2006; Tan K., Roda R., Ostrow L. et al.,

2009). Появление контрастирования характерно для ПМЛ-СВИ (Henry C., Jouan F., De T., 2013; Sainz-de-la-Maza S., Casado J.L., Perez-Elias M.J. et al., 2016). При этом наблюдается усиление по периферии зоны поражения или в виде точечных областей усиления внутри самого поражения. Первый паттерн, вероятно, обусловлен проникновением и распространением макрофагов по краю поражения, в то время как усиление по типу узла, вероятно, представляют периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, состоящие в основном из клеток CD8 лимфоцитов (Vendrely A., Bienvenu B., Gasnault J. et al., 2005; Ipser J.C., Brown G.G., Bischoff-Grethe A. et al., 2015). Этим можно объяснить также краевое ограничение диффузии, которое достоверно чаще наблюдалось у пациентов с ПМЛ с длительностью АРТ менее 1 года.

В нашем исследовании МР-картина СВИ характеризовалась отрицательной динамикой, сопровождающейся ухудшением неврологического статуса. У большинства пациентов со СВИ выявленные МР-изменения укладывались в картину ПМЛ. В литературе описаны случаи одновременного спонтанного развития СВИ и ПМЛ, что может объяснить более частую встречаемость паттерна воспалительной демиелинизации (Abraham R.R., Anand A.K., Prasad R. et al., 2019; Krey L., Raab P., Sherzay R. et al., 2019).

СВИ может возникать и в отсутствие ОИ, при этом клинические проявления очень разнообразны и включают головные боли, тошноту, нарушения слуха, слабость, нарушения речи, дезориентацию, атаксию. Клиническая картина может быть обусловлена развитием энцефалита, демиелинизирующего поражения или острой ишемии (Johnson T.P, Nath A., 2014). Патогенез до конца не известен, но особая роль отводится постоянному высвобождению протеина Tat из ВИЧ-инфицированных клеток, а также инфильтрации CD8 + лимфоцитами паренхимы мозга и периваскулярных пространств. Кроме того, возникает реактивный астроцитоз, активация микроглии, повреждение аксонов и потеря миелина (Gray F., Lescure F.X., Adle-Biassette H. et al., 2013).

Множество исследователей находятся в поисках патогномоничных признаков синдрома иммунной реконституции ЦНС на основе традиционной

методики МРТ. Несмотря на разнообразие ассоциированных с СВИ состояний, обнаруживаются общие черты – атипичные лучевые паттерны, противоречивость лучевой картины и лабораторного профиля пациентов. Такие МРТ критерии как появление новых очагов или увеличение размеров старых очагов, краевая рестрикция диффузии, появление или изменение модели постконтрастного усиления – периваскулярное, периферическое, лептоменингеальное, узловое, перифокальный отек или масс-эффект, наблюдаемые на фоне начала АРТ менее 12 месяцев назад у ВИЧ-инфицированных пациентов с неврологической симптоматикой имеют высокую чувствительность в отношении СВИ.

Настоящее исследование подводит к важному выводу о том, что оценка опытного нейрорадиолога является неотъемлемым звеном диагностического алгоритма в дифференциальном поиске синдрома восстановления иммунитета с вовлечением центральной нервной системы. Безусловно, данные нейроизуализации самостоятельно, без клинической картины и лабораторных данных, не могут быть использованы для постановки диагноза СВИ, но, несомненно, вносят свою лепту в формирование представлений о больном. На основании полученных данных был разработан дифференциально-диагностический алгоритм, учитывающий результаты инструментального и лабораторного обследования, представленный на Рисунке 80.

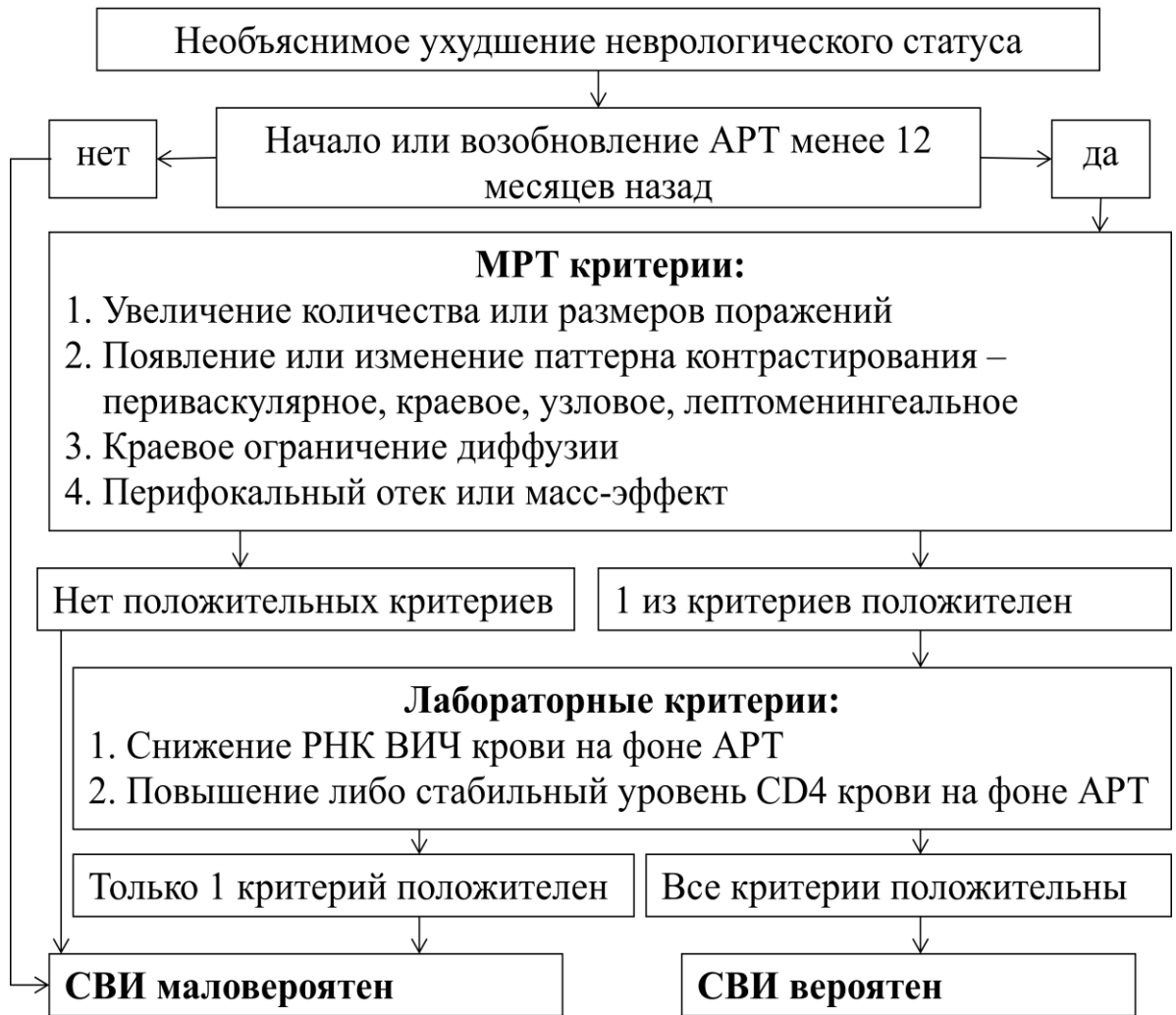


Рисунок 80 – Алгоритм диагностического поиска при подозрении на СВИ

СВИ, по-видимому, диагностируется реже, чем имеет место. Эта точка зрения подтверждается ростом летальных исходов на фоне АРТ на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции, что регистрируется в последние годы в нашей стране по мере эволюции эпидемии (Азовцева О.В., Богачёва Т.Е., Вебер В.Р. и соавт., 2018; Боева Е.В., Беляков Н.А., 2018) Необходимо расширение показаний и условий для проведения радиологических исследований головного мозга при подозрении на СВИ или появлении психоневрологических нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как во всем мире, так и в нашей стране эпидемия ВИЧ-инфекции продолжает набирать обороты с прогрессивным увеличением количества инфицированных. На сегодня единственным эффективным способом лечения ВИЧ является антиретровирусная терапия, которая немало повлияла на эпидемию и трансформировала ее. В результате развития заболевания страдают различные органы и системы, среди которых особое место занимает ЦНС ввиду более высокой инвалидизации и летальности. Современные методы лечения позволяют успешно подавлять репликацию ВИЧ, снижая значения вирусной РНК в плазме до неопределяемых уровней у большинства приверженных пациентов. Тем не менее, данные литературы свидетельствуют о том, что подавление вируса не предотвращает прогрессирующего повреждения головного мозга (Clifford К.М., Samboju V., Sobigo Y. et al., 2017). У преобладающего большинства ВИЧ-инфицированных больных были выявлены атрофические изменения, имеющие достоверную связь с выраженностью иммуносупрессии и приверженностью к АРТ.

Несмотря на широкое внедрение АРТ немалую долю в структуре поражений головного мозга при ВИЧ занимают оппортунистические заболевания. Эпидемиологический анализ полученных данных выявил лидеров вторичного инфицирования ЦНС, а именно токсоплазмоз, герпесвирусные инфекции и ПМЛ. Встречаемость оппортунистических инфекций головного мозга увеличивается с нарастанием вирусной нагрузки плазмы крови и падением уровня CD4-лимфоцитов в результате ВИЧ-инфекции. С ухудшением лабораторных показателей нарастает выраженность воспалительных изменений вещества головного мозга, а также склонность к генерализации процесса. Наиболее уязвимыми структурами при этом являются базальные ядра и мозжечок. Эффективная антиретровирусная терапия, начатая у ВИЧ-инфицированных пациентов, изменяет лучевую картину поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции, влияет на эпидемиологию и радиологические проявления

оппортунистических инфекций головного мозга. Высокая приверженность и длительный прием антиретровирусных препаратов уменьшает выраженность воспалительных изменений вещества головного мозга.

Несмотря на многочисленные преимущества АРТ у ВИЧ-инфицированных больных ее прием может вызывать такое опасное осложнение как синдром восстановления иммунитета, характеризующийся высокой летальностью при вовлечении ЦНС. Наиболее часто СВИ ассоциирован с ПМЛ, демонстрируя лучевые признаки острой демиелинизации мозгового вещества. Иммунная реконституция, возникающая на фоне различных оппортунистических заболеваний и коинфекций и, невзирая на разнообразие их проявлений, имеет общие черты. Атипичность МРТ картины в совокупности с неврологическим прогрессированием на фоне улучшения лабораторных показателей в отсутствии выявляемых возбудителей инфекций, наблюдается в каждом отдельном случае СВИ.

Информированность и настороженность специалистов, работающих с ВИЧ-инфицированными больными, в отношении данного синдрома, знание ключевых аспектов клинической, лабораторной, лучевой картины, а также разработанный алгоритм позволят увеличить выявляемость и снизить летальность этого грозного осложнения.

МРТ является методом выбора при поражении головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных и должна проводиться у всех пациентов с неврологической симптоматикой или выраженной иммуносупрессией.

ВЫВОДЫ

1. При ВИЧ-инфекции даже на фоне антиретровирусной терапии более, чем у половины (63,6%) больных диагностируются СПИД-индикаторные заболевания и коинфекции с поражением головного мозга: токсоплазмоз (18,3%); прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (10,2%); криптококкоз (4,4%); лимфома (2,4%); микобактериозы (2,7%), в том числе туберкулез (2,4%); герпесвирусные инфекции (7,3%), включая вирус Эпштейна-Барр (3,2%) и цитомегаловирус (2,4%); кандидоз (1,2%); микст-инфекции (7,1%); нейроинфекция неясной этиологии (10,0%).

Токсоплазмоз является наиболее частой оппортунистической инфекцией головного мозга (18,3%) у ВИЧ-инфицированных пациентов с неврологической симптоматикой: встречаемость при значениях CD4 ниже 100кл/мкл достигает 30%, достоверно возрастает при виремии более 50 коп/мл ($p < 0,05$) и снижается при приеме АРТ более 1 года ($p < 0,01$).

2. Изменения головного мозга зависят от вида инфекционного возбудителя, вирусной активности и выраженности иммуносупрессии. С нарастанием виремии у больных на фоне ВИЧ-обусловленной иммуносупрессии наблюдается более частое вовлечение мозжечка ($p < 0,05$), а также возрастает частота встречаемости оппортунистических инфекций с признаками генерализации процесса: при уровне CD4 менее 100 кл/мкл достоверно чаще встречаются крупные поражения ($p < 0,001$), множественные очаговые изменения ($p < 0,05$) с неправильными очертаниями ($p < 0,001$), с перифокальным отеком ($p < 0,01$), с нарушением гематоэнцефалического барьера ($p < 0,01$); у пациентов с вирусной нагрузкой более 50 коп/мл достоверно чаще выявляются диффузные изменения ($p < 0,05$) и крупные поражения ($p < 0,05$) с перифокальным отеком ($p < 0,01$).

3. У преобладающего большинства ВИЧ-инфицированных больных (77,3%) выявляется расширение ликворных пространств, в 26,8% случаев имеющее изолированный характер. Расширение желудочковой системы,

ассоциированное с уровнем CD4-лимфоцитов и приверженностью к АРТ, достоверно реже встречается при уровне CD4 более 350 кл/мкл ($p < 0,05$) и регулярном приеме АРТ ($p < 0,05$).

4. Высокая приверженность больных к АРТ приводит к снижению выраженности воспалительных изменений в веществе головного мозга: частоты встречаемости крупных поражений ($p < 0,01$), перифокального отека ($p < 0,05$), кольцевидного типа контрастирования ($p < 0,05$). Длительный прием АРТ позволяет снизить проницаемость ГЭБ ($p < 0,001$), уменьшить частоту вовлечения лобных долей ($p < 0,05$), базальных ядер ($p < 0,01$), таламусов ($p < 0,01$).

5. Синдром восстановления иммунитета с вовлечением центральной нервной системы выявляется у 3,4% пациентов и наиболее часто ассоциируется с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией (64,3%). Он характеризуется увеличением количества или размеров поражений головного мозга (отрицательная МРТ динамика), появлением или изменением паттерна контрастирования (периваскулярное, краевое, узловое, лептоменингеальное), краевым ограничением диффузии, перифокальным отеком или масс-эффектом на фоне положительной динамики лабораторных показателей (уровень CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокая вирусная нагрузка более 50 коп/мл и низкий уровень CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл являются показанием для проведения МРТ головного мозга даже при отсутствии неврологической симптоматики.
2. Очаговые поражения с выраженным перифокальным отеком по данным МРТ при уровне CD4-лимфоцитов ниже 100 кл/мкл требуют исключения вторичных заболеваний, прежде всего церебрального токсоплазмоза.
3. Перед началом АРТ, возобновлением или сменой схемы лечения целесообразно выполнение МРТ головного мозга для исключения инфекционного поражения, а также возможности последующего контроля эффективности лечения и своевременного выявления синдрома восстановления иммунитета.
4. Отрицательная динамика по данным МРТ, появление нетипичного лучевого паттерна, сопровождающегося контрастным усилением, а в частности картина острой демиелинизации, определяют необходимость исключения синдрома восстановления иммунитета.
5. Критериями в пользу СВИ у больных являются атипичность лучевой картины на фоне начала АРТ менее 12 месяцев назад или ее возобновления, ухудшения неврологического статуса, снижения вирусной нагрузки и повышения CD4-лимфоцитов крови

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представляется перспективным дальнейшее проспективное исследование особенностей лучевой семиотики поражения головного мозга в зависимости от применяемых антиретровирусных препаратов (пенетрирующих и не пенетрирующих ГЭБ), а также схем лечения. При этом особое внимание должно быть уделено анализу влияния приверженности больных к антиретровирусной терапии на формирование лучевой картины. Эти данные позволят создать реестр пациентов с длительным динамическим наблюдением на фоне АРТ, отражающий схемы и группы препаратов (с подсчетом баллов по оценочной шкале эффективности пенетрации СРЕ), приверженность к терапии, иммунный статус. Такой подход обеспечит разработку предикторов ответа на проводимую терапию, учитывающих особенности каждого пациента, поскольку формулировка окончательного клинического диагноза и подбор оптимальных схем антиретровирусных препаратов должен базироваться на индивидуальных отличиях и рассматриваться в рамках персонализированной медицины. Представляет несомненный научный и практический интерес дальнейшее изучение лучевых проявлений синдрома восстановления иммунитета с увеличением количества наблюдений и расширением групп в зависимости от состояний, ассоциированных с данным синдромом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азовцева, О.В. Анализ основных причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных / О.В. Азовцева, Т.Е. Богачёва, В.Р. Вебер и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 84-91.
2. Беляков, Н.А. Вирус иммунодефицита человека – медицина / под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 752 с.
3. Беляков, Н.А. Диагностика и механизмы поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции / Н.А. Беляков, Т.Н. Трофимова, В.В. Рассохин // Мед. академ. журн. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 56-67.
4. Беляков, Н.А. Современное звучание проблемы синдрома восстановления иммунитета на фоне АРВТ / Н.А. Беляков, Т.Н. Трофимова, Е.В. Боева и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 14-27. – Режим доступа: 10.22328/2077-9828-2018-10-2-14-27.
5. Беляков, Н.А. Эпидемиология вич-инфекции. место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, В.В. Розенталь и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 7-26.
6. Беляков, Н.А. ВИЧ-инфекция и центральная нервная система : медицинский тематический архив / под ред. Н.А. Белякова, В.В. Розенталя, В.В. Рассохина, Т.Н. Виноградовой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2015. – 368 с.
7. Беляков, Н.А. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания : медицинский тематический архив / под ред. Н.А. Белякова, В.В. Рассохина, Е.В. Степановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. – 368 с.
8. Беляков, Н.А. Эпидемиологическая, клиническая и финансовая составляющие результатов многолетней антиретровирусной терапии пациентов с ВИЧ-инфекцией / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, А.С. Колбин и

- соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 7-19. – Режим доступа: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-7-19.
9. Бобкова, М.Р. Генетическое разнообразие вирусов иммунодефицита человека и антиретровирусная терапия / М.Р. Бобкова // Терапевт. арх. – 2016. – Т. 88, № 11. – С. 103-111. – Режим доступа: 10.17116/terarkh20168811103-111.
 10. Боева, Е.В. Синдром восстановления иммунитета при ВИЧ-инфекции / Е.В. Боева, Н.А. Беляков // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 139-149.
 11. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Технология и методология современного анализа данных / В.П. Боровиков. – М.: «Горячая линия-Телеком», 2013. – 288 с.
 12. Гайкова, О.Н. Изменения коры и белого вещества головного мозга у умерших с сочетанием наркомании и ВИЧ-инфекции / О.Н. Гайкова, Б.С. Литвинцев, А.В. Трофимова и соавт. // Лучевая диагностика и терапия. – 2011. – Т. 2, № 1. – С. 72-77.
 13. Гайсина, А.В. Патологические механизмы ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств / А.В. Гайсина, Е.П. Магонов, Е.А. Громова и соавт. // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – № 2. – С. 6-21.
 14. Громова, Е.А. Метаболические изменения в головном мозге у ВИЧ-инфицированных пациентов по данным позитронно-эмиссионной томографии с 2-18f-фтордезоксид-глюкозой и протонной Магнитно-резонансной спектроскопии : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03 / Громова Е.А. – СПб., 2017. – 152 с.
 15. Громова, Е.А. Особенности функционального состояния структур головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов / Е.А. Громова, А.А. Богдан, Г.В. Катаева и соавт. // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – № 1. – С. 41-48.
 16. Дворак, С.И. Медико-социальные особенности «старения» эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге / С.И. Дворак, Л.Н. Крыга, Т.Н. Виноградова и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 82-89.

17. Дементьева, Н.Е. Этапы лабораторной диагностики и организации мониторинга ВИЧ-инфекции / Н.Е. Дементьева, Л.И. Крутицкая, З.Н. Лисицина // Вирус иммунодефицита человека – медицина / под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – С. 489-522.
18. Захарова, Н.Г. Особенности назначения высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным больным с нарушением функции центральной нервной системы / Н.Г. Захарова, С.Э. Торопов, С.И. Пархоменко и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 28-39. – Режим доступа: 10.22328/2077-9828-2014-6-1-28-39.
19. Клиническое состояние, иммуносупрессия и вирусная активность у пациентов с ВИЧ-инфекцией / О.Н. Леонова, Е.В. Степанова, В.В. Рассохин и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 54-68. – Режим доступа: 10.22328/2077-9828-2018-10-2-54-68.
20. Ковеленов, А.Ю. Особенности распространения ВИЧ-инфекции в Ленинградской области / А.Ю. Ковеленов, З.М. Загдын, Г.С. Баласанянц и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 81-86.
21. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, Т.Н. Трофимова и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 9-25. – Режим доступа: 10.22328/2077-9828-2016-8-3-9-25.
22. Лекарственные средства для лечения ВИЧ-инфекции : каталог и руководство для врачей / под ред. акад. РАН Н.А. Белякова. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2015. – 90 с.
23. Леонова, О.Н. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией / О.Н. Леонова, Е.В. Степанова, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 55-62.
24. Магонов, Е.П. Автоматическая сегментация МРТ-изображений головного мозга: методы и программное обеспечение / Е.П. Магонов, Л.Н. Прахова,

- А.Г. Ильвес и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 73-77. – Режим доступа:10.22328/2077-9828-2014-6-3-73-77.
25. Магонов, Е.П. Комплексная магнитно-резонансная морфометрия очаговых и атрофических изменений головного мозга (на примере рассеянного склероза и ранних стадий ВИЧ-инфекции) : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Магонов Е.П. – СПб., 2015. – 167 с.
26. Одинак, М.М. Морфологические изменения головного мозга при ВИЧ-инфекции на фоне наркомании / М.М. Одинак, О.Н. Гайкова, Б.С. Литвинцев и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 65-75.
27. Орлов, Ю.А. Гидроцефалия / Ю.А. Орлов. – Киев, 1995. – 75 с.
28. Перегудова, А.Б. Токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией: особенности клиники и диагностики : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09 / Перегудова А.Б. – М., 2013. – 23 с.
29. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД : нац. руководство / ред. В.В. Покровский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.
30. Покровский, В.В. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией / В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко и соавт. // Эпидемиология и инфекц. болезни.– 2017. – № 6, прил. – С. 1-80.
31. Покровский, В.И. ВИЧ-инфекция или СПИД? / В.И. Покровский // Терапевт. арх. – 1989. – № 11. – С. 3-6.
32. Рассохин, В.В. Вторичные и соматические заболевания при ВИЧ-инфекции / В.В. Рассохин, Н.А. Беляков, В.В. Розенталь и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 7-18. – Режим доступа: 10.22328/2077-9828-2014-6-1-7-18.
33. Рассохин, В.В. Проблема старения и инвалидизации вич-инфицированных пациентов / В.В. Рассохин, С.А. Бузунова, Т.В. Врацких и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 7-15. – Режим доступа: 10.22328/2077-9828-2015-7-1-7-15.
34. Рахманова, А.Г. ВИЧ-инфекция / А.Г. Рахманова. – СПб., 2004. – 696 с.

35. Розенталь, В.В. Подходы к прогнозированию эпидемии ВИЧ-инфекции / В.В. Розенталь, Н.А. Беляков, О.В. Пантелеева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 7-14.
36. Смольская, Т.Т. Обзор состояния эпидемии ВИЧ-инфекции в Северо-Западном Федеральном округе РФ в 1987-2009 гг. / Т.Т. Смольская, С.В. Огурцова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 27-36.
37. Тищенко, Т.В. Воспалительный синдром восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов : клинико-морфологические аспекты / Т.В. Тищенко, В.М. Цыркунов // Здоровоохранение (Минск). – 2017. – № 10. – С. 5-11.
38. Трофимова, А.В. Метаболические изменения в веществе головного мозга при ВИЧ-инфекции по данным 3Т МР спектроскопии / А.В. Трофимова, Т.Н. Трофимова, Г.В. Катаева и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 129-130.
39. Трофимова, А.В. Метаболические характеристики нейрокогнитивных расстройств у ВИЧ-инфицированных пациентов / Е.А. Громова, А.А. Богдан, И.А. Котомин и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 104-106.
40. Трофимова, Т.Н. ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные нарушения: диагностика, выявление причин и эффективность терапии / Т.Н. Трофимова, Г.В. Катаева, Е.А. Громова и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 7-24. – Режим доступа: [10.22328/2077-9828-2018-10-4-7-24](https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-4-7-24).
41. Трофимова, Т.Н. Многоликая нейрорадиология ВИЧ-инфекции / Т.Н. Трофимова, Н.А. Беляков // Лучевая диагностика и терапия. – 2010. – Т. 1, № 3. – С. 3.
42. Трофимова, Т.Н. Радиология и ВИЧ-инфекция / Т.Н. Трофимова, Н.А. Беляков, В.В. Рассохин. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2017. – 352 с.

43. Трофимова, Т.Н. Лучевая семиотика поражений головного мозга при ВИЧ-инфекции с учетом иммунного статуса и антиретровирусной терапии / Т.Н. Трофимова, Е.Г. Бакулина, В.В. Рассохин и соавт. // Тихоокеанский мед. журн. – 2019. – № 3. – С. 60-66. – Режим доступа: <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.60–66>.
44. Трофимова, Т.Н. Поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов. Клинико-лабораторные и радиологические сопоставления / Т.Н. Трофимова, Е.Г. Бакулина, В.В. Рассохин и соавт. // Мед. акад. журн. – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 31-38.
45. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева. – М.: ГОЭТАР-МЕдиа, 2013. – 384 с.
46. Турсунов, Р.А. Антиретровирусная терапия – новая эпоха профилактики ВИЧ-инфекции / Р.А. Турсунов, В.Г. Канестри, Е.Г. Симонова и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 37-46. – Режим доступа: 10.22328/2077-9828-2018-10-1-37-46.
47. Халезова, Н.Б. Проблема терапии ВИЧ-инфекции у больных эндогенными психическими расстройствами / Н.Б. Халезова, Н.Г. Незнанов, А.А. Хобейш и соавт. // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ : Междунар. науч.-практ. конф. – СПб., 2017. – С. 196-204.
48. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекции для адъюнктов и аспирантов / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВМА, 2005. – 266 с.
49. Abraham, R.R. Does this HIV-positive patient have progressive multifocal leukoencephalopathy or PML-immune reconstitution inflammatory syndrome? / R.R. Abraham, A.K. Anand, R. Prasad et al. // J. Family Med. Prim. Care. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 751-753.
50. Ahbeddou, N. Stroke and syphilis: A retrospective study of 53 patients / N. Ahbeddou, K. El Alaoui Taoussi, A. Ibrahim et al. // Rev. Neurol. (Paris). – 2018. – Vol. 174, № 5. – P. 313-318.

51. Ahluwalia, V.V. MRI spectrum of CNS tuberculosis / V.V. Ahluwalia, G. Dayananda Sagar, T.P. Singh et al. // *J. Indian Acad. Clin. Med.* – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 83-90.
52. Almutairi, B.M. Invasive aspergillosis of the brain: radiologic-pathologic correlation / B.M. Almutairi, T.B. Nguyen, G.H. Jansen et al. // *Radiographics.* – 2009. – Vol. 29. – P. 375-379.
53. Anand, K.S. A case of cerebellar ataxia associated with HIV infection / K.S. Anand, A. Wadhwa, J. Garg // *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care.* – 2014. – Vol. 5. – P. 409-410.
54. Ances, B.M. Independent effects of HIV, aging, and HAART on brain volumetric measures / B.M. Ances, M. Ortega, F. Vaida et al. // *J. Acquir Immune Defic Syndr.* – 2012. – Vol. 59. – P. 469-477.
55. Anderson, A.M. Simultaneous typical and extraordinary imaging findings of AIDS-associated cytomegalovirus encephalitis / A.M. Anderson, M.B. Mosunjac, A.S. Corey et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 307. – P. 174-177.
56. Antinori, A. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders / A. Antinori, G. Arendt, J.T. Becker et al. // *Neurology.* – 2007. – Vol. 69, № 18. – P. 1789-1799.
57. Bag, A. Virus Infection of the Brain / A. Bag, J. Cure, P. Chapman et al. // *AJNR.* – 2010. – Vol. 31, № 9. – P. 1564-1576. – Режим доступа: [10.3174/ajnr.A2035](https://doi.org/10.3174/ajnr.A2035).
58. Bahr, N. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome / N. Bahr, D.R. Boulware, S. Marais et al. // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2013. – Vol. 15, № 6. – P. 583-593. – Режим доступа: [10.1007/s11908-013-0378-5](https://doi.org/10.1007/s11908-013-0378-5).
59. Baker, L.M. The Effect of Central Nervous System Penetration Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy on Neuropsychological Performance and Neuroimaging in HIV Infected Individuals / L.M. Baker, R.H. Paul, J.M. Heaps-Woodruff et al. // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2015. – Vol. 10. – P. 487. – Режим доступа: [10.1007/s11481-015-9610-4](https://doi.org/10.1007/s11481-015-9610-4).
60. Bathla, G. Manifestations of cerebral tuberculosis / G. Bathla, G. Khandelwal, V.G. Maller et al. // *Singapore Med. J.* – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 124-131.

61. Becker, J.T. Multicenter AIDS Cohort Study. Factors affecting brain structure in men with HIV disease in the post-HAART era / J.T. Becker, V. Maruca, L.A. Kingsley et al. // *Neuroradiology*. – 2012. – Vol. 54. – P. 113-121.
62. Behrouz, R. Meningo-Vascular Syphilis: Revisiting An Old Adversary / R. Behrouz, A.R. Malek, R.I. Chichkova // *Practical Neurology*. – 2011. – P. 32-37.
63. Benjamin, L.A. Detection of herpes viruses in the cerebrospinal fluid of adults with suspected viral meningitis in Malawi / L.A. Benjamin, M. Kelly, D. Cohen et al. // *Infection*. – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 27-31.
64. Benson, J.C. Imaging features of neurotoxoplasmosis: A multiparametric approach, with emphasis on susceptibility-weighted imaging / J.C. Benson, G. Cervantes, T.R. Baron et al. // *Eur. J. Radiol. Open*. – 2018. – Vol. 5. – P. 45-51.
65. Berger, J.R. HIV dementia and the basal ganglia / J.R. Berger, A. Nath // *Intervirology*. – 1997. – Vol. 40. – P. 122-131. – Режим доступа:10.1159/000150539.
66. Bernaerts, A. Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings / A. Bernaerts, F.M. Vanhoenacker, P.M. Parizel et al. // *Eur. Radiol*. – 2003. – Vol. 12. – P. 1876-1890.
67. Bertrand, L. Cerebral Vascular Toxicity of Antiretroviral Therapy / L. Bertrand, M. Velichkovska, M. Toborek // *J. Neuroimmune Pharmacol*. – 2019. – Epub ahead of print.
68. Bertrand, L. Solving the blood-brain barrier challenge for the effective treatment of HIV replication in the central nervous system / L. Bertrand, M. Nair, M. Toborek // *Curr. Pharm. Des*. – 2016. – Vol. 22. – P. 5477-5486.
69. Bhagavati, S. Frequent hemorrhagic lesions in cerebral toxoplasmosis in AIDS patients / S. Bhagavati, J. Choi // *J. Neuroimaging*. – 2009. – Vol. 19. – P. 169.
70. Bicanic, T. Cryptococcal meningitis / T. Bicanic, T.S. Harrison // *Br. Med. Bull*. – 2004. – Vol. 72. – P. 99-118.
71. Boban, J. Neurometabolic Remodeling in Chronic Hiv Infection: a Five-Year Follow-up Multi-Voxel MRS Study / J. Boban, M.M. Thurnher, S. Brkic et al.

- // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 19799. – Режим доступа: [10.1038/s41598-019-56330-0](https://doi.org/10.1038/s41598-019-56330-0).
72. Bornstein, R.A. Magnetic resonance imaging of white matter lesions in HIV infection / R.A. Bornstein, D. Chakeres, M. Brogan et al. // *J. Neuropsychiatry Clin Neurosci.* – 1992. – Vol. 4. – P. 174-178.
73. Boulware, D.R. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study / D.R. Boulware, D.B. Meya, T.L. Bergemann et al. // *PloS. Med.* – 2010. – Vol. 7. – P. e1000384.
74. Bowen, L. CNS immune reconstitution inflammatory syndrome / L. Bowen, A. Nath, B. Smith // *Handb Clin Neurol.* – 2018. – Vol. 152. – P. 167-176. – Режим доступа: [10.1016/b978-0-444-63849-6.00013-x](https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63849-6.00013-x).
75. Brew, B.J. HIV-1 related neurological disease / B.J. Brew // *J. Acquired. Immune Defic. Syndr.* – 1993. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. S10-S15.
76. Brew, B.J. The impact of HIV central nervous system persistence on pathogenesis / B.J. Brew, S.L. Barnes // *AIDS.* – 2019. – Vol. 33, Suppl. 2. – P. S113-S121. – Режим доступа: [10.1097/QAD.0000000000002251](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002251).
77. Burrill, J. Tuberculosis: a radiologic review / J. Burrill, C.J. Williams, G. Bain et al. // *Radiographics.* – 2007. – Vol. 27, № 5. – P. 1255-1273. – Режим доступа: [10.1148/rg.275065176](https://doi.org/10.1148/rg.275065176).
78. Canestri, A. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy / A. Canestri, F.X. Lescure, S. Jaureguiberry et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50. – P. 773-778.
79. Caniglia, E.C. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions / E.C. Caniglia, L.E. Cain, A. Justice et al. // *Neurology.* – 2014. – Vol. 10 – P. 1212.
80. Cardenas, V.A Evidence for ongoing brain injury in human immunodeficiency virus-positive patients treated with antiretroviral therapy / V.A. Cardenas,

- D.J. Meyerhoff, C. Studholme et al. // *J. Neurovirol.* – 2009. – Vol. 15, № 4. – P. 324-333.
81. Carroll, A. HIV-associated neurocognitive disorders: recent advances in pathogenesis, biomarkers, and treatment / A. Carroll, B. Brew // *F1000Res.* – 2017. – Vol. 6. – P. 312. – Режим доступа: [10.12688/f1000research.10651.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.10651.1).
82. Caruana, G. The burden of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) in post-HAART era: a multidisciplinary review of the literature / G. Caruana, G. Vidili, P.A. Serra et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci.* – 2017. – Vol. 21, Iss. 9. – P. 2290-2301.
83. Chang, L. Handb Imaging studies of the HIV-infected brain / L. Chang, D.K. Shukla // *Clin. Neurol.* – 2018. – Vol. 152. – P. 229-264. – Режим доступа: [10.1016/B978-0-444-63849-6.00018-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63849-6.00018-9).
84. Chang, L. Radiologic-pathologic correlation: cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS / L. Chang, M.E. Cornford, F.L. Chiang // *Am. J. Neuroradiol.* – 1995. – Vol. 16. – P. 1653-1663.
85. Chen, J. Posterior placoid chorioretinitis: An unusual ocular manifestation of syphilis / J. Chen, L. Lee // *Clin. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 669-673.
86. Cho, S.-M. Restricted diffusion MRI lesions in HIV-associated CMV encephalitis / S.-M. Cho, M. Mays // *Neurohospitalist* . – 2018. – Vol. 8. – P. 3-4.
87. Choudhary, S. AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy-really rare in India: A case report and review of literature / S. Choudhary, M.K. Parashar, N. Parashar et al. // *Indian J. Sex Transm. Dis. AIDS.* – 2018. – Vol. 39, № 1. – P. 55-58. – Режим доступа: [10.4103/ijstd.IJSTD_4_15](https://doi.org/10.4103/ijstd.IJSTD_4_15).
88. Chwiki, S. Adverse effects of antiretroviral therapy on liver hepatocytes and endothelium in HIV patients: an ultrastructural perspective / S. Chwiki, M.M. Campos, M.E. McLaughlin et al. // *Ultrastruct Pathol.* – 2017. – Vol. 41. – P. 186-195.
89. Clifford, K.M. Progressive Brain Atrophy Despite Persistent Viral Suppression in HIV Patients Older Than 60 Years / K.M. Clifford, V. Samboju, Y. Cobigo et al.

- // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2017. – Vol. 76, № 3. – P. 289-297. – Режим доступа:10.1097/ QAI.0000000000001489.
90. Cohen, J. HIV antiretroviral therapy drugs induce premature senescence and altered physiology in HUVECs / J. Cohen, L. D'Agostino, F. Tuzer et al. // *Mech. Ageing Dev.* – 2018. – Vol. 175. – P. 74-82.
 91. Cohen, M.S. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy / M.S. Cohen, Y.Q. Chen, M. McCauley et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 493-505.
 92. Cohen, R.A. Effects of nadir CD4 count and duration of human immunodeficiency virus infection on brain volumes in the highly active antiretroviral therapy era / R.A. Cohen, J. Harezlak, G. Schifitto et al. // *J. Neurovirol.* – 2010. – Vol. 16. – P. 25-32.
 93. Cole, J.H. Increased brain-predicted aging in treated HIV disease / J.H. Cole, J. Underwood, M.W. Caan et al. // *Neurology.* – 2017. – Vol. 88, № 14. – P. 1349-1357.
 94. Corrêa, D.G. Longitudinal assessment of subcortical gray matter volume, cortical thickness, and white matter integrity in HIV-positive patients / D.G. Corrêa, N. Zimmermann, G. Tukamoto et al. // *J. Magn. Reson Imaging.* – 2016. – Vol. 44, № 5. – P. 1262-1269.
 95. Cysique, L.A. Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS: a review / L.A. Cysique, B.J. Brew // *Neuropsychol Rev.* – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 169-185.
 96. d'Arminio Monforte, A. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort / A. d'Arminio Monforte, P. Cinque, A. Mocroft et al. // *Ann. Neurol.* – 2004. – Vol. 55. – P. 320-328.
 97. Dastur, D.K. Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis / D.K. Dastur, D.K. Manghani, P.M. Udani // *Radiol. Clin. North Am.* – 1995. – Vol. 33, № 4. – P. 733-752.
 98. Dibble, E.H. Toxoplasmosis versus lymphoma: Cerebral lesion characterization using DSC-MRI revisited / E.H. Dibble, J.L. Boxerman, G.L. Baird et al. // *Clin.*

- Neurol. Neurosurg. – 2017. – Vol. 152. – P. 84-89. – Режим доступа:10.1016/j.clineuro.2016.11.023.
99. Effors, R.B. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research direction / R.B. Effors, C.V. Fletcher, K. Gebo et al. // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 47. – P. 542-553.
100. Elsheikh, B.H. Elsheikh, B.H. Cerebellar atrophy associated with human immunodeficiency virus infection / B.H. Elsheikh, W.E. Maher, J.T. Kissel // Arch. Neurol. – 2010. – Vol. 5. – P. 634-635.
101. Everall, I. Cliniconeuropathologic correlates of human immunodeficiency virus in the era of antiretroviral therapy / I. Everall, F. Vaida, N. Khanlou et al. // J. Neurovirol. – 2009. – Vol. 15, № 5-6. – P. 360-370. – Режим доступа:10.3109/13550280903131915.
102. Ewers, M. Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia / M. Ewers, R.A. Sperling, W.E. Klunk et al. // Trends Neurosciences. – 2011. – Vol. 34, № 8. – P. 430-442.
103. Farhadian, S.F. Markers of CNS Injury in Adults Living With HIV With CSF HIV Not Detected vs Detected <20 Copies/mL / S.F. Farhadian, H. Mistry, T. Kirchwey et al. // Open Forum Infect. Dis. – 2019. – Vol. 6, № 12. – P. ofz528. – doi:10.1093/ofid/ofz528.
104. Fawcett, T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers / T. Fawcett // Mach. Learn. – 2004. – Vol. 31. – P. 1–38.
105. Fazekas, F. Pathophysiologic Mechanisms in the Development of Age-Related White Matter Changes of the Brain / F. Fazekas, R. Schmidt, P. Scheltens // Dementia Geriatric Cognitive Disorders. – 1998. – Vol. 9, Suppl. 1. – P. 2.
106. French, M.A. Immune restoration disease after antiretroviral therapy / M.A. French, P. Price, S.F. Stone // AIDS. – 2004. – Vol. 18, № 12. – P. 1615-1627.
107. Giovane, R.A. Central Nervous System Infections / R.A. Giovane, P.D. Lavender // Prim. Care. – 2018. – Vol. 45, № 3. – P. 505-518.

108. Gongvatana, A. White matter tract injury and cognitive impairment in human immunodeficiency virus-infected individuals / A. Gongvatana, B.C. Schweinsburg, M.J. Taylor et al. // *J. Neurovirol.* – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 187-195.
109. Gopal, R. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary pathogens / R. Gopal, R.R. Rapaka, J.K. Kolls // *Eur. Respir. Rev.* – 2017. – Vol. 26, № 143. – P. e160042.
110. Gray, F. Encephalitis with infiltration by CD8+ lymphocytes in HIV patients receiving combination antiretroviral treatment / F. Gray, F.X. Lescure, H. Adle-Biassette et al. // *Brain. Pathol.* - 2013. – Vol.23, №5. – P.525–33.
111. Gray, L.R. Strategies to target HIV-1 in the central nervous system / L.R. Gray, B.J. Brew, M.J. Churchill // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – 2016. – Vol. 11, № 4. – P. 371-375.
112. Guaraldi, G. Aging with HIV vs. HIV seroconversion at older age: a diverse population with distinct comorbidity profiles / G. Guaraldi, S. Zona, T.D. Brothers et al. // *PLoS One* – 2015. – Vol. 10. – P. e0118531.
113. Haacke, E.M. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications. Part 1 / E.M. Haacke, S. Mittal, Z. Wu // *Am. J. Neuroradiol.* – 2009. – Vol. 30. – P. 19-30.
114. Haddow, L.J. Cross-sectional study of unexplained white matter lesions in HIV positive individuals undergoing brain magnetic resonance imaging / L.J. Haddow, C. Dudau, H. Chandrashekar et al. // *AIDS Patient Care STDs.* – 2014. – Vol. 28. – P. 341-349.
115. Hanning, U. Cerebral signal intensity abnormalities on T2-weighted MR images in HIV patients with highly active antiretroviral therapy. Relationship with clinical parameters and interval changes / U. Hanning, I.W. Husstedt, T.U. Niederstadt et al. // *Acad. Radiol.* – 2011. – Vol. 18. – P. 1144-1150.
116. Heaps-Woodruff, J.M. The impact of human immune deficiency virus and hepatitis C coinfection on white matter microstructural integrity / J.M. Heaps-Woodruff, P.W. Wright, B.M. Ances et al. // *J. Neurovirol.* – 2016. – Vol. 22. – P. 389-399.

117. Heaton, R.K. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors / R.K. Heaton, D.R. Franklin, R.J. Ellis et al. // *J. Neurovirol.* – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 3-16.
118. Heaton, R.K. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study / R.K. Heaton, D.B. Clifford, D.R. Franklin et al. // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75, № 23. – P. 2087-2096.
119. Henry, C. JC virus granule cell neuronopathy: A cause of infectious cerebellar degeneration / C. Henry, F. Jouan, T. De Broucker // *J. Neurol. Sci.* – 2015. – Vol. 354, № 1-2. – P. 86-90.
120. Hestad, K. Regional brain atrophy in HIV-1 infection: association with specific neuropsychological test performance / K. Hestad, J.H. McArthur, G.J. Dal Pan et al. // *Acta Neurol. Scand.* – 1993. – Vol. 88. – P. 112-118.
121. Holt, J.L. Neuroimaging studies of aging HIV-1-infected brain / J.L. Holt, S.D. Kraft-Terry, L. Chang // *J. Neurovirol.* – 2012. – Vol. 18, № 4. – P. 291-302.
122. Hong, S. Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications / S. Hong, W.A. Banks // *Brain Behav. Immun.* – 2015. – Vol. 45. – P. 1-12.
123. Howlett, W.P. Neurological disorders in HIV in Africa: a review / W.P. Howlett // *Afr. Health Sci.* – 2019. – Vol. 19, № 2. – P. 1953-1977.
124. Hu, H.L. Clinical value of cranial MRI in the diagnosis and treatment of central nervous system candidiasis / H.L. Hu, B. Hu, H.Y. Chen et al. // *CJCP.* – 2014. – Vol. 16, Iss. 8. – P. 834-839. – Режим доступа: [10.7499/j.issn.1008-8830.2014.08.013/](https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2014.08.013/)
125. Hua, X. Disrupted cerebral metabolite levels and lower nadir CD4+ counts are linked to brain volume deficits in 210 HIV-infected patients on stable treatment / X. Hua, C.P. Boyle, J. Harezlak et al. // *NeuroImage Clin.* – 2013. – Vol. 3. – P. 132-142.
126. Ipser, J.C. Translational Methamphetamine AIDS Research Center (TMARC) Group. HIV infection is associated with attenuated frontostriatal intrinsic

- connectivity: a preliminary study / J.C. Ipser, G.G. Brown, A. Bischoff-Grethe et al. // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 203-213. – Режим доступа: [10.1017/S1355617715000156](https://doi.org/10.1017/S1355617715000156).
127. Jernigan, T.L. Clinical factors related to brain structure in HIV: the CHARTER study / T.L. Jernigan, S.L. Archibald, C. Fennema-Notestine et al. // *J. Neurovirol.* – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 248-257.
128. Jevtović, D.J. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy / D.J. Jevtović, D. Salemović, J. Ranin et al. // *HIV Med.* – 2005. – Vol. 6, № 2. – P. 140-143.
129. Jiang, X. Behavioral and neuroimaging evidence for impaired executive function in «cognitively normal» older HIV-infected adults / X. Jiang, R. Barasky, H. Olsen et al. // *AIDS Care.* – 2016. – Vol. 28, № 4. – P. 436-440.
130. Johnson, T.P. New insights into immune reconstitution inflammatory syndrome of the central nervous system / T.P. Johnson, A. Nath // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. 572–578.
131. Joska, J.A. Neuropsychological outcomes in adults commencing highly active antiretroviral treatment in South Africa: a prospective study / J.A. Joska, J. Westgarth-Taylor, J. Hoare et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 12. – P. 39.
132. Kahouadji, Y. Cognitive function after several years of antiretroviral therapy with stable central nervous system penetration score / Y. Kahouadji, J. Dumurgier, P. Sellier et al. // *HIV Med.* – 2013. – Vol. 14, № 5. – P. 311-315. – Режим доступа: [10.1111/j.1468-1293.2012.01052.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2012.01052.x).
133. Katchanov, J. Cryptococcal meningoencephalitis relapse after an eightyear delay: an interplay of infection and immune reconstitution / J. Katchanov, C. Blechschmidt, K. Nielsen et al. // *Int. J. STD AIDS.* – 2015. – Vol. 26. – P. 912-914.
134. Katchanov, J. Neuroimaging of HIV-associated cryptococcal meningitis: comparison of magnetic resonance imaging findings in patients with and without

- immune reconstitution / J. Katchanov, G. Branding, L. Jefferys et al. // *Int. J. STD AIDS*. – 2016. – Vol. 27. – P. 110-117.
135. Kim, T.K. Intracranial tuberculoma: comparison of MR with pathologic findings / T.K. Kim, K.H. Chang, C.J. Kim et al. // *Am. J. Neuroradiology*. – 1995. – Vol. 16, № 9. – P. 1903-1908.
136. Koralnik, I.J. JC virus granule cell neuronopathy: a novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leukoencephalopathy / I.J. Koralnik, C. Wuthrich, X. Dang et al. // *Ann. Neurol*. – 2005. – Vol. 57. – P. 576-580.
137. Krey, L. Severe Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) and Spontaneous Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) in an Immunocompetent Patient / L. Krey, P. Raab, R. Sherzay et al. // *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1188. – Режим доступа: [10.3389/fimmu.2019.01188](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01188).
138. Kugathasan, R. Diffuse White Matter Signal Abnormalities on Magnetic Resonance Imaging Are Associated With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Escape in the Central Nervous System Among Patients With Neurological Symptoms / R. Kugathasan, D.A. Collier, L.J. Haddow et al. // *Clin. Infect. Dis*. – 2017. – Vol. 64, № 8. – P. 1059-1065.
139. Kumar, A.M. Human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in different regions of human brain: quantification using real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction / A.M. Kumar, I. Borodowsky, B. Fernandez et al. // *J. Neurovirol*. – 2007. – Vol. 13. – P. 210-224.
140. Kwakwa, H.A. Primary cerebellar degeneration and HIV / H.A. Kwakwa, M.W. Ghobrial // *Arch. Intern. Med*. – 2001. – Vol. 12. – P. 1555-1556.
141. Langford, D. The HIV Neurobehavioral Center (HNRC) group Relationship of antiretroviral treatment to postmortem brain tissue viral load in human immunodeficiency virus infected patients / D. Langford, J. Marqie-Beck, S. de Almeida et al. // *J. NeuroVirol*. – 2006. – Vol. 12. – P. 100-107.
142. Lanzafame, M. Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome / M. Lanzafame, S. Vento // *J. Clin. Tuberculosis Other Mycobacterial Dis*. – 2016. – Vol. 3. – P. 6-9.

143. Lawn, S.D. Antiretroviral therapy and the control of HIV-associated tuberculosis. Will ART do it? / S.D. Lawn, A.D. Harries, B.G. Williams et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15. – P. 571-581.
144. Lazarus, J.R. Cognitive outcome in HIV-infected youth / J.R. Lazarus, R. Rutstein, E. Lowenthal // *HIV Med.* – 2015. – Vol. 16. – P. 355-361.
145. Lee, G.T. Cerebral Toxoplasmosis / G.T. Lee, F. Antelo, A.A. Mlikotic // *Radiographics.* – 2009. – Vol. 29, № 4. – P. 1200-1205.
146. Letendre, S. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system / S. Letendre, J. Marquie-Beck, E. Capparelli et al. // *Arch. Neurology.* – 2008. – Vol. 65, № 1. – P. 65-70.
147. Letendre, S.L. Neurologic complications of HIV disease and their treatment / S.L. Letendre, R.J. Ellis, I. Everall et al. // *Top HIV Med.* – 2009. – Vol. 17, № 2. – P. 46-56.
148. Levy, R.M. Central nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency syndrome / R.M. Levy, D.E. Bredesen // *J. Acquir Immune Defic Syndr.* – 1988. – Vol. 1. – P. 41-64.
149. Li, D. Cytomegalovirus encephalitis radiographically mimicking lateral medullary stroke / D. Li, S. van Gaal // *Neurol. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 8, № 6. – P. e37-e39.
150. Lopes, C.C.B. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a challenging diagnosis established at autopsy / C.C.B. Lopes, M. Crivillari, J.C.M. Prado et al. // *Autops Case Rep.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. e2018063. – doi:10.4322/acr.2018.063.
151. Low, A. Incidence of Opportunistic Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Adults in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Low, G. Gavriilidis, N. Larke // *HIV/AIDS.* – 2016. – Vol. 63. – P. 1595-1594.
152. Luthra, G. Comparative evaluation of fungal, tubercular and pyogenic brain abscesses with conventional and diffusion MR imaging and proton MR

- spectroscopy / G. Luthra, A. Parihar, K. Nath et al. // *Am. J. Neuroradiol.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1332-1338.
153. Marais, S. Interleukin-17 mediated differences in the pathogenesis of HIV-1-associated tuberculous and cryptococcal meningitis / S. Marais, G. Meintjes, M. Lesosky et al. // *AIDS.* – 2016. – Vol. 30. – P. 395-404.
154. Marais, S. HIV-associated tuberculous meningitis: diagnostic and therapeutic challenges / S. Marais, D.J. Pepper, B. Marais et al. // *Tuberculosis (Edinb).* – 2010. – Vol. 90. – P. 364-374.
155. Marino, M.A. Benign external hydrocephalus in infants. A single centre experience and literature review / M.A. Marino, R. Morabito, S. Vinci et al. // *Neuroradiol J.* – 2014. – Vol. 27, № 2. – P. 245-250. – Режим доступа:10.15274/NRJ-2014-10020.
156. Martin-Blondel, G. Toxoplasmic encephalitis IR IS in HIV-infected patients: a case series and review of the literature / G. Martin-Blondel, M. Alvarez, P. Delobel et al. // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* – 2010. – Vol. 8. – P. 691.
157. Marzolf, G. Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Aspergillosis: Imaging and Pathological Correlations / G. Marzolf, M. Sabou, B. Lannes et al. // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 4. – P. e0152475.
158. Mathur, M. Fungal infections of the central nervous system / M. Mathur, C.E. Johnson, G. Sze // *Neuroimaging. Clin. N. Am.* – 2012. – Vol. 22. – P. 609-632.
159. Mbengue, M.A.S. Prevalence and determinants of adherence to antiretroviral treatment among HIV patients on first-line regimen: a cross-sectional study in Dakar, Senegal / M.A.S. Mbengue, S.O. Sarr, A. Diop et al. // *Pan. Afr. Med. J.* – 2019. – Vol. 33. – P. 95.
160. McCarthy, M. Neurologic consequences of the immune reconstitutioninflammatory syndrome (IRIS) / M. McCarthy, A. Nath // *Curr. Neurol. NeurosciRep.* – 2010. – Vol. 10. – P. 467-475.
161. Meese, W. CT evaluation of the cerebrospinal fluid spaces of healthy persons / W. Meese, W. Kluge, T. Grumme et al. // *Neuroradiology.* – 1980. – Vol. 19. – P. 131-136.

162. Meltzer, C.C. AIDS-related MR hyperintensity of the basal ganglia / C.C. Meltzer, S.W. Wells, M.W. Becher et al. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 1998. – Vol. 19. – P. 83-89.
163. Mendez, O.A. *Toxoplasma gondii*: Entry, association, and physiological influence on the central nervous system / O.A. Mendez, A.A. Koshy // *PLoS Pathog.* – 2017. – Vol. 13, № 7. – P. e1006351.
164. Meya, D.B. HIV-Associated Cryptococcal Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Is Associated with Aberrant T Cell Function and Increased Cytokine Responses / D.B. Meya, S. Okurut, G. Zziwa et al. // *J. Fungi (Basel).* – 2019. – Vol. 5, № 2. – P. 42.
165. Meya, D.B. The immunopathogenesis of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: understanding a conundrum / D.B. Meya, Y.C. Manabe, D.R. Boulware et al. // *Curr. Opin Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 29, № 1. – P. 10-22. – Режим доступа: [10.1097/QCO.0000000000000224](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000224).
166. Miaux, Y. MR of cerebral aspergillosis in patients who have had bone marrow transplantation / Y. Miaux, P. Ribaud, M. Williams et al. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 1995. – Vol. 16. – P. 555-562.
167. Milanini, B. Frequency and Predictors of HIV-Related Cognitive Impairment in East Africa: The Africa Cohort Study (AFRICOS) / B. Milanini, I. Allen, R. Paul et al. // *J. Acquir Immune Defic Syndr.* – 2020. – Vol. 83, № 2. – P. 157-164.
168. Mittal, S. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications. Part 2 / S. Mittal, Z. Wu, J. Neelavalli // *Am. J. Neuroradiol.* – 2009. – Vol. 30. – P. 232-252.
169. Monno, L. Reduced concentrations of HIV-RNA and TNF-alpha coexist in CSF of AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy / L. Monno, G.B. Zimatore, M. Di Stefano et al. // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* – 1999. – Vol. 67. – P. 369-373.
170. Mudau, A. Isolated posterior fossa involvement of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV: A case series with review of the literature /

- A. Mudau, F.E. Suleman, C.M. Schutte et al. // *South African J. Radiol.* – 2017. – Vol. 21, № 2. – P. a1262.
171. Mueller, S. Adaption and validation of the adherence barriers questionnaire for HIV patients on antiretroviral therapy (ABQ-HIV) / S. Mueller, T. Wilke, V. Gorasso et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 599. – Режим доступа: 10.1186/s12879-018-3530-x.
172. Murdoch, D.M. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study / D.M. Murdoch, W.D.F. Venter, C. Feldman et al. // *AIDS.* – 2008. – Vol. 22. – P. 601-610.
173. Nagappa, M. Neurosyphilis: MRI features and their phenotypic correlation in a cohort of 35 patients from a tertiary care university hospital / M. Nagappa, S. Sinha, A.B. Taly et al. // *Neuroradiology.* – 2013. – Vol. 55, № 4. – P. 379-388.
174. Narvid, J. Diagnostic Performance of Brain MRI in Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome / J. Narvid, B. Rehani, J.F. Talbott // *J. Neuroimaging.* – 2016. – Vol. 26. – P. 303-308.
175. Nightingale, S. CSF/plasma HIV-1 RNA discordance even at low levels is associated with up-regulation of host inflammatory mediators in CSF / S. Nightingale, B.D. Michael, M. Fisher et al. // *Cytokine.* – 2016. – Vol. 83. – P. 139-146.
176. O'Connor, E.E. Brain structural changes following HIV infection: Meta-analysis / E.E. O'Connor, T.A. Zeffiro, T.A. Zeffiro // *Am. J. Neuroradiology.* – 2018. – Vol. 39, № 1. – P. 54-62.
177. Palma, P. Mononeuritis multiplex: an uncommon neurological manifestation of cytomegalovirus reactivation in an HIV-infected patient / P. Palma, A. Costa, R. Duro et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 554.
178. Paquet, C. No. 285-Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment / C. Paquet, M.H. Yudin // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2018. – Vol. 40, № 8. – P. e687-e693.

179. Parmar, H. Contrast-enhanced flair imaging in the evaluation of infectious leptomeningeal diseases / H. Parmar, Y.-Y. Sitoh, P. Anand et al. // *Eur. J. Radiol.* – 2006. – Vol. 58, № 1. – P. 89-95. – Режим доступа: [10.1016/j.ejrad.2005.11.012](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2005.11.012).
180. Paul, R. Relationships between cognition and structural neuroimaging findings in adults with human immunodeficiency virus type-1 / R. Paul, R. Cohen, B. Navia et al. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2002. – Vol. 26. – P. 353-359.
181. Pepper, D.J. Neurologic Manifestations of Paradoxical Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Case Series / D.J. Pepper, S. Marais, G. Maartens et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 48. – P. 96-107.
182. Post, M.J. CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of HIV infection, part 2: discussion of neuro-immune reconstitution inflammatory syndrome with and without other pathogens / M.J. Post, M.M. Thurnher, D.B. Clifford et al. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2013. – Vol. 34, № 7. – P. 1308-1318. – Режим доступа: [10.3174/ajnr.A3184](https://doi.org/10.3174/ajnr.A3184).
183. Post, M.J.D. CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of HIV infection, part 1: overview and discussion of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome and cryptococcal-immune reconstitution inflammatory syndrome / M.J.D. Post, M.M. Thurnher, D.B. Clifford et al. // *Am. J. Neuroradiol.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1297-1307.
184. Progressive cerebellar syndrome as the first manifestation et al. // *Eur. Neurol.* – 2003. – Vol. 2. – P. 120-121.
185. Rawson, T. Factors associated with cerebrospinal fluid HIV RNA in HIV infected subjects undergoing lumbar puncture examination in a clinical setting / T. Rawson, D. Muir, N.E. Mackie et al. // *J. Infect.* – 2012. – Vol. 65. – P. 239-245.
186. Rb-Silva, R. Toxoplasmosis-associated IRIS involving the CNS: a case report with longitudinal analysis of T cell subsets / R. Rb-Silva, C. Nobrega, E. Reiriz et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 66. – Режим доступа: [10.1186/s12879-016-2159-x](https://doi.org/10.1186/s12879-016-2159-x).

187. Reoma, L.B. Fatal encephalopathy with wild-type JC virus and ruxolitinib therapy / L.B. Reoma, C.J. Trindade, M.C. Monaco et al. // *Ann. Neurol.* – 2019. – Vol. 86, № 6. – P. 878-884.
188. Revel, M.P. Hyperdense CT foci in treated AIDS toxoplasmosis encephalitis: MR and pathologic correlation / M.P. Revel, F. Gray, P. Brugieres // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1992. – Vol. 16. – P. 372-375.
189. Riedel, D.J. Therapy insight: CNS manifestations of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome / D.J. Riedel, C.A. Pardo, J. McArthur et al. // *Nat. Clin. Prac. Neurol.* – 2006. – Vol. 2. – P. 557-565.
190. Robertson, J. Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy / J. Robertson, M. Meier, J. Wall et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42. – P. 1639-1646.
191. Roche, A.D. Concentric and Eccentric Target MRI Signs in a Case of HIV-Associated Cerebral Toxoplasmosis / A.D. Roche, D. Rowley, F.M. Brett et al. // *Case Rep. Neurol. Med.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 9876514. – Режим доступа:10.1155/2018/9876514.
192. Rock, R.B. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects / R.B. Rock, M. Olin, C.A. Baker et al. // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 243-261. – doi: 10.1128/cmr.00042-07.
193. Rojas-Celis, V. New Challenges of HIV-1 Infection: How HIV-1 Attacks and Resides in the Central Nervous System / V. Rojas-Celis, F. Valiente-Echeverría, R. Soto-Rifo et al. // *Cells.* – 2019. – Vol. 10, № 8. – P. 1245. – Режим доступа:10.3390/cells8101245.
194. Sainz-de-la-Maza, S. Incidence and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated progressive multifocal leucoencephalopathy / S. Sainz-de-la-Maza, J.L. Casado, M.J. Perez-Elias et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 919-925.

195. Samboju, V. Structural and functional brain imaging in acute infection / V. Samboju, C.L. Philippi, P. Chan et al. // *Neuroimage Clin.* – 2018. – Vol. 20. – P. 327-335.
196. Sanei Taheri, M. Central nervous system tuberculosis: an imaging-focused review of a reemerging disease / M. Sanei Taheri, M.A. Karimi, H. Haghightakhah et al. // *Radiol. Res Pract.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 202806. – doi:10.1155/2015/202806.
197. Schroeder, P.C. Analysis of the utility of diffusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient values in distinguishing central nervous system toxoplasmosis from lymphoma / P.C. Schroeder, M.J. Post, E. Oschatz et al. // *Neuroradiology.* – 2006. – Vol. 48, № 10. – P. 715-720. – Режим доступа: 10.1007/s00234-006-0123-y.
198. Seok, J.H. Diffusion MRI findings of cytomegalovirus-associated ventriculitis: a case report / J.H. Seok, K.J. Ahn, H.J. Park // *Br. J. Radiol.* – 2011. – Vol. 84. – P. 179-181.
199. Sharma, P. Incidence, predictors and prognostic value of cranial nerve involvement in patients with tuberculous meningitis: a retrospective evaluation / P. Sharma, R.K. Garg, R. Verma et al. // *Eur. J. Internal Med.* – 2011. – Vol. 22, № 3. – P. 289-295.
200. Sharma, S.K. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) / S.K. Sharma, M. Soneja // *Indian J. Med. Res.* – 2011. – Vol. 134, № 6. – P. 866-877.
201. Smurzynski, M. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort / M. Smurzynski, K. Wu, S. Letendre et al. // *AIDS.* – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 357-365.
202. Son, S. Natural course of initially non-operated cases of acute subdural hematoma : the risk factors of hematoma progression / S. Son, CJ. Yoo, SG. Lee et al. // *J Korean Neurosurg Soc.* – 2013. – 54(3). – P. 211-219. – Режим доступа: doi:10.3340/jkns.2013.54.3.211

203. Sousa, A. Progressive multifocal leucoencephalopathy limited to the posterior fossa as first manifestation of HIV infection / A. Sousa, P. Santos, C. Fernandes et al. // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2015. – Vol. 73, № 6. – P. 547. –
204. Steinmetz, H. Focal brain lesions in patients with AIDS: aetiologies and corresponding radiological patterns in a prospective study / H. Steinmetz, G. Arendt, H. Heftner et al. // *J. Neurol.* – 1995. – Vol. 242, № 2. – P. 69-74.
205. Tan, I.L. HIV-associated opportunistic infections of the CNS / I.L. Tan, B.R. Smith, G. von Geldern et al. // *Lancet Neurol.* – 2012. – Vol. 11, № 7. – P. 605-617.
206. Tan, K. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids / K. Tan, R. Roda, L. Ostrow et al. // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72. – P. 1458-1464.
207. Tate, D.F. The Role of Medical Imaging in Defining CNS Abnormalities Associated with HIV-Infection and Opportunistic Infections / D.F. Tate, R. Khedraki, D. McCaffrey et al. // *Neurotherapeutics* – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 103-116.
208. Thurnher, M.M. Neuroimaging in the brain in HIV-1-infected patients / M.M. Thurnher, M.J. Donovan Post // *Neuroimaging. Clin. N. Am.* – 2008. – Vol. 18. – P. 93-117.
209. Thurnher, M.M. Highly active antiretroviral therapy for patients with AIDS dementia complex: effect on MRI imaging findings and clinical course / M.M. Thurnher, E.G. Schindler, S.A. Thurnher et al. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2000. – Vol. 21. – P. 670-678.
210. Toborek, M. Mechanisms of the blood-brain barrier disruption in HIV-1 infection / M. Toborek, Y.W. Lee, G. Flora et al. // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 181-199.
211. Toma, A.K. Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus / A.K. Toma, E. Holl, N.D. Kitchen et al. // *Neurosurgery*. – 2011. – Vol. 68, № 4. – P. 939-944.

212. Vendrely, A. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy / A. Vendrely, B. Bienvenu, J. Gasnault et al. // *Acta Neuropathologica*. – 2005. – Vol. 109. – P. 449-455.
213. Vigneswaran, S. Differences in the variability of cerebral proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) measurements within three HIV-infected cohorts / S. Vigneswaran, J.H. Rojas, L. Garvey et al. // *Neuroradiol J*. – 2015. – Vol. 28, № 6. – P. 545-554.
214. Vinnard, C. Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals / C. Vinnard, R.R. Macgregor // *Curr HIV/AIDS Rep*. – 2009. – Vol. 6, № 3. – P. 139-145.
215. Wada, N. Contribution of arterial spin-labelling MRI in a case with immune reconstitution inflammatory syndrome / N. Wada, T. Noguchi, T. Aoki et al. // *BMJ Case Rep*. – 2017. – Vol. 2017. – P. bcr2017219860. – Режим доступа: 10.1136/bcr-2017-219860.
216. Walker, N.F. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients / N.F. Walker, J. Scriven, G. Meintjes et al. // *HIV AIDS (Auckl)*. – 2015. – Vol. 7. – P. 49-64. – doi:10.2147/HIV.S42328.
217. Watson, C. White matter hyperintensities correlate to cognition and fiber tract integrity in older adults with HIV / C. Watson, E. Busovaca, J.M. Foley et al. // *J. Neurovirol*. – 2017. – Vol. 23, № 3. – P. 422-429. – Режим доступа:10.1007/s13365-016-0509-5.
218. Wright, P.W. Cerebral white matter integrity during primary HIV infection / P.W. Wright, F.F. Vaida, R.J. Fernández et al. // *AIDS*. – 2015. – Vol. 29, № 4. – P. 433-442.
219. Wright, P.W. Putamen volume and its clinical and neurological correlates in primary HIV infection / P.W. Wright, A. Pyakurel, F.F. Vaida et al. // *AIDS*. – 2016. – Vol. 30. – P. 1789-1794. – Режим доступа:10.1097/QAD.0000000000001103.

220. Yin, S. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Secondary to Autoimmune Hemolytic Anemia and Cryptococcal Meningitis / S. Yin, Y. Xu, J. Huang et al. // *Front Neurol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 812.
221. Zahr, N.M. The Aging Brain With HIV Infection: Effects of Alcoholism or Hepatitis C Comorbidity / N.M. Zahr // *Front Aging Neurosci.* – 2018. – Vol. 10. – P. 56. – Режим доступа: [10.3389/fnagi.2018.00056](https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00056).
222. Zou, K.H. Smooth non-parametric receiveroperating characteristic (ROC) curves for continuous diagnostic tests / K.H. Zou, W.J. Hall, D.E. Shapiro // *Stat Med.* – 1997. – Vol.16. – P. 2143-2156.

Пациент	Возраст	Пол	Стаж ВИЧ,	Статус АРТ	CD4,	CD4, %	ВН, коп/мл
Т.	41	м	4	Начал	71	6	83111
П.	36	м	1	Начал	87	5	91423
К.	43	ж	18	Возобновили	3	0	13768483
Т.	61	м	0,2	Начал	115	11	290214
С.	55	м	1	Начал	174	15	808
И.	32	м	16	Начал	42	4	5853792
П.	36	ж	10	Начал	113	22	40
У.	41	м	4	Начал	69	6	65
Н.	43	м	1	Начал	28	2	550372
К.	36	ж	3	Начал	10	2	46804
П.	30	м	10	Начал	8	1	637934
К.	42	ж	12	Возобновили	46	6	1664540
Г.	33	ж	9,4	Начал	100	12	615146
В.	44	м	0,4	Начал	125	10	840859
Ср.знач.	40,9		6,4		70,8	7,3	1g ₁₀ 6,2
Стд.откл.	8,6		6,0		51,1	6,1	1g ₁₀ 6,6

	Препараты
	Зилакомб, реласт
	Комбивир, неврапин. Смена: дизаверокс, неврапин. Последняя схема: никавир, амивирен, реласт
	Тенофовир, калетра, эмтрицитабин
	Дизаверокс. Смена: зиаген, амивирен. Смена: амивирен, эфавиренц
	Ламивудин, видекс, исентресс. Смена: ламивудин, ставудин, исентресс. Смена: ламивудин, тенофовир, иснтресс
	Зидовудин, ламивудин, эфавиренз. Смена: фосфазид, ламивудин, эфавиренц
	Ламивудин, видекс, эфавиренз
	Дизаверокс, эфавиренз. Смена: дизаверокс, неврапин
	Трувада
	Зилакомб, реласт
	Ламивудин, неврапин, никавир. Смена: видекс, ламивудин, неврапин
	Ламивудин, тенофовир, эфавиренз
	Кивекса, презиста, ритонавир
	Дизаверокс, реласт. Смена: дизаверокс, эфавиренз

Диагноз ЦНС	Исследование ЦСЖ
Криптококковый менингит	Антитела к криптококку, серозный менингит
ПМЛ	-
ПМЛ	-
ПМЛ	Серозный менингит
ПМЛ	Обнаружен ВИЧ (100 коп/мл)
Туберкулезные абсцессы	Признаки туберкулезного менингита
ПМЛ	Культура не выявлена
ПМЛ	-
ПМЛ	Культура не выявлена
ВИЧ-энцефалит	Культура не выявлена
ПМЛ. Энцефалит (ВИЧ, токсоплазмозный, ЦМВ)	Культура не выявлена
Туберкулезный менингоэнцефалит	Признаки туберкулезного менингита
Церебральный криптококкоз	Серозный менингит
ПМЛ	Культура не выявлена

Список пациентов

№ п/п	ФИО	№ и/б (а/к)	Год
1	А.А.В	54	2013
2	А.Г.И.	Д1-155	2014
3	А.А.А.	2699	2015
4	А.А.Д.	657	2018
5	А.Е.В.	2165	2014
6	А.А.М.	24542	2017
7	А.А.В.	4204	2016
8	А.И.М.	540	2014
9	А.Н.В.	Д6-1026	2017
10	А.А.В.	Д0-149	2013
11	А.А.Н.	19261	2017
12	А.К.Ю.	2114	2015
13	А.Н.О.	Д6-1026	2014
14	А.С.И.	1694	2015
15	А.А.В	29451	2018
16	А.А.И.	2416	2018
17	А.Д.В.	3049	2017
18	А.А.К.	16277	2016
19	А.С.А.	2675	2016
20	А.В.И.	Д12-821	2014
21	А.Е.Ю.	Д13-855	2015
22	А.Ю.А.	14362	2016
23	А.А.П.	2334	2015
24	А.Т.В.	Д8-207	2012
25	Б.С.Н.	34543	2016
26	Б.М.Ю.	Д0-134	2015
27	Б.Д.Ф.	25653	2017
28	Б.А.И.	1146	2013
29	Б.С.П.	7971	2016
30	Б.Т.В.	272	2013
31	Б.А.В.	5652	2017
32	Б.А.Б.	1018	2013
33	Б.А.Н.	21981	2017
34	Б.Н.В.	2303	2013
35	Б.О.В.	29361	2017
36	Б.Р.А.	542	2013
37	Б.А.В.	1291	2014
38	Б.Е.О.	2752	2017

39	Б.Т.Н.	63626	2017
40	Б.С.А.	2611	2014
41	Б.Д.А.	57	2018
42	Б.М.А.	174892	2017
43	Б.Д.В.	1147	2017
44	Б.С.М.	Д8-1587	2014
45	Б.И.Н.	3819	2015
46	Б.Н.Г.	666	2014
47	Б.А.М.	1089	2013
48	Б.А.В.	2648	2016
49	Б.А.В.	Д9-806	2014
50	Б.Т.В.	287	2018
51	Б.А.Л.	Д2-167	2015
52	Б.Т.В.	989	2017
53	Б.А.Г.	49	2013
54	Б.В.С.	16732	2016
55	В.В.В.	27204	2017
56	В.Е.А.	Д1-1450	2013
57	В.М.В.	2788	2014
58	В.В.С.	50875	2017
59	В.И.Ю.	Д14-80	2014
60	В.А.В.	Д6-1101	2017
61	В.С.В.	27330	2016
62	В.Л.Р.	2213	2016
63	В.С.В.	1274	2013
64	В.Б.Е.	272	2017
65	В.А.Э.	651	2017
66	В.В.В.	2444	2017
67	В.П.А.	Д14-749	2014
68	В.В.В.	Д12-243	2015
69	Г.А.С.	20921	2017
70	Г.М.В.	1092	2018
71	Г.В.В.	868	2017
72	Г.С.Т.	Д2-405	2017
73	Г.И.В.	660	2014
74	Г.С.Г.	Д12-1803	2012
75	Г.А.А.	1341	2018
76	Г.А.Г.	470	2014
77	Г.О.Н.	53	2017
78	Г.И.И.	Д13-404	2014

79	Г.С.Ю.	18669	2017
80	Г.Н.Н.	Д10-80	2014
81	Г.Е.Л.	Д0-388	2012
82	Г.Ю.С.	Д12-44	2014
83	Г.А.М.	1032	2017
84	Г.Е.С.	34031	2016
85	Г.Е.А.	3665	2015
86	Г.С.В.	3566	2015
87	Г.А.А.	2224	2016
88	Г.М.А.	Д12-1100	2014
89	Г.О.Я.	Д13-534	2013
90	Г.П.В.	Д3-799	2014
91	Г.Н.И.	Д3-864	2014
92	Г.Д.В.	29098	2017
93	Г.Е.С..	509	2017
94	Г.Н.Ю.	23580	2017
95	Д.А.С.	962	2018
96	Д.Н.А.	28199	2017
97	Д.Ж.В.	335	2013
98	Д.С.В.	4292	2016
99	Д.А.И.	Д7-1688	2013
100	Д.С.В.	156	2017
101	Д.Л.И.	3148	2017
102	Д.С.П.	27918	2016
103	Д.А.В.	2160	2017
104	Д.О.С.	3203	2016
105	Д.А.А.	1973	2015
106	Е.Н.В.	131	2014
107	Е.Д.И.	1972	2017
108	Е.Д.С.	3115	2017
109	Е.М.А.	54	2016
110	Ж.М.Ю.	2488	2018
111	Ж.А.Ф.	Д10-272	2014
112	З.И.В.	Д12-2067	2014
113	З.Л.Ю.	1966	2015
114	З.И.Н.	1696	2017
115	З.Л.В.	3390	2015
116	З.А.В.	4182	2015
117	З.В.П.	236	2017
118	З.Д.В.	981	2014
119	И.А.А.	2393	2015
120	И.В.Н.	28208	2017

121	И.С.А.	576	2013
122	И.С.В.	3594	2017
123	И.И.Д.	Д9-41	2015
124	И.Ю.В.	1339	2018
125	И.А.А.	23879	2017
126	И.С.В.	1773	2016
127	И.А.Н.	933	2015
128	И.В.В.	743	2014
129	К.Т.Г.	2713	2018
130	К.Н.П.	3412	2017
131	К.Т.Ю.	24989	2017
132	К.Н.В.	2154	2015
133	К.М.Ю.	662	2013
134	К.И.Ю.	Д9-1118	2012
135	К.М.М.	Д0-2073	2014
136	К.С.С.	289	2014
137	К.А.М.	2260	2015
138	К.М.М.	Д13-2418	2014
139	К.К.В.	1621	2014
140	К.П.В.	1258	2014
141	К.Р.А.	2626	2013
142	К.Н.А.	25231	2017
143	К.А.В.	123	2018
144	К.Н.В.	2341	2015
145	К.Г.В.	1816	2012
146	К.В.Н.	67	2013
147	К.Т.В.	1068	2014
148	К.О.Н.	1114	2013
149	К.Т.Т.	64889	2017
150	К.П.А.	Д12-2445	2013
151	К.Ю.А.	2498	2014
152	К.П.В.	45	2015
153	К.Е.В.	18530	2017
154	К.Т.Л.	3001	2015
155	К.К.М.	21403	2017
156	К.М.В.	Д2-1914	2014
157	К.В.В.	Д3-934	2015
158	К.А.М.	8725	2015
159	К.Е.В.	Д11-910	2013
160	К.А.В.	21734	2017
161	К.Р.Ю.	1222	2014
162	К.Р.В.	2334	2017

163	К.А.В.	833	2018
164	К.А.В.	392	2013
165	К.Е.Ф.	Д13-2531	2014
166	К.И.С.	27700	2018
167	К.И.С.	2567	2017
168	К.М.Л.	Д9-71	2016
169	К.М.А.	Д14-269	2014
170	К.А.В.	33855	2016
171	К.В.С.	1098	2018
172	К.П.А.	2267	2012
173	К.З.Ю.	682	2017
174	К.В.А.	24015	2016
175	К.Т.В.	2397	2015
176	К.С.В.	2378	2014
177	К.С.В.	3090	2016
178	Л.Н.П.	25549	2017
179	Л.С.В.	Д14-1759	2014
180	Л.О.В.	292	2017
181	Л.А.А.	Д10-942	2014
182	Л.Н.А.	Д2-700	2014
183	Л.М.Л.	Д2-332	2017
184	Л.В.Н.	Д13-2209	2013
185	Л.А.С.	Д14-938	2014
186	Л.С.А.	84	2018
187	Л.О.В.	29002	2017
188	Л.А.В.	Д5-94	2017
189	Л.А.С.	1810	2018
190	Л.О.А.	Д9-82	2016
191	Л.А.В.	1254	2014
192	М.М.А.	4039	2017
193	М.В.М.	Д15-68	2015
194	М.А.В.	512	2018
195	М.О.В.	2760	2015
196	М.А.А.	Д11-1700	2014
197	М.А.С.	2511	2018
198	М.Н.С.	Д1-2267	2014
199	М.Е.В.	318	2014
200	М.А.В.	2191	2017
201	М.И.И.	Д9-885	2012
202	М.Е.А.	1046	2013
203	М.В.Г.	3324	2017
204	М.Н.В.	14265	2016

205	М.Ю.А.	2692	2015
206	М.А.А.	2138	2014
207	М.Н.Н.	Д10-1369	2013
208	М.К.А.	6434	2016
209	М.Э.К.	1191	2013
210	М.М.В.	Д5-655	2014
211	М.А.С.	26926	2017
212	М.О.Е.	27387	2017
213	М.И.Ю.	Д14-1030	2014
214	М.С.В.	3808	2016
215	М.В.Л.	834	2018
216	М.О.В.	Д6-1318	2014
217	М.А.В.	2301	2016
218	М.Е.В.	4965	2015
219	М.С.В.	2224	2015
220	М.А.В.	28135	2017
221	М.М.В.	5640	2015
222	М.С.И.	2087	2015
223	М.В.С.	2806	2015
224	Н.К.Х.	2036	2018
225	Н.К.У.	29304	2017
226	Н.А.П.	Д2-118	2015
227	Н.И.В.	2066	2012
228	Н.Н.Г.	1029	2018
229	Н.В.В.	712	2017
230	Н.К.Н.	26991	2017
231	Н.И.В.	426	2013
232	Н.С.И.	18022	2016
233	Н.М.В.	Д2-1562	2013
234	Н.А.М.	Д2-1123	2013
235	Н.Г.А.	Д12-139	2016
236	Н.Ф.Н.	Д8-61	2017
237	О.А.Л.	Д96-165	2012
238	О.Е.В.	Д4-1340	2014
239	О.М.В.	9984	2017
240	О.А.Н.	Д9-1134	2016
241	П.А.В.	950	2014
242	П.А.В.	563	2013
243	П.И.И.	60	2017
244	П.Е.А.	Д1-2365	2013
245	П.Д.И.	Д13-3154	2016
246	П.Т.В.	Д4-1212	2012

247	П.И.Ю.	599	2018
248	П.Е.С.	4402	2015
249	П.А.И.	1146	2018
250	П.А.А.	814	2014
251	П.Е.В.	24268	2017
252	П.Н.С.	19871	2016
253	П.А.Г.	5305	2018
254	П.Д.Е.	1753	2015
255	П.Я.А.	Д8-212	2014
256	П.С.Ф.	1369	2018
257	П.М.А.	1945	2018
258	П.О.В.	227	2017
259	П.С.Н.	820	2015
260	П.А.А.	23	2016
261	П.Н.Е.	Д9-123	2014
262	П.К.Г.	2171	2016
263	П.А.А.	3423	2014
264	П.Д.А.	Д13-2302	2013
265	П.Е.Ю.	3357	2016
266	П.А.В.	564	2012
267	П.А.А.	946	2013
268	П.С.А.	1780	2012
269	П.Г.В.	Д9-94	2014
270	П.А.И.	31862	2016
271	П.М.Н.	2840	2016
272	П.Н.Н.	24825	2018
273	П.А.А.	2851	2017
274	П.А.С.	28582	2017
275	Р.Н.А.	Д5-300	2013
276	Р.А.М.	42164	2016
277	Р.М.М.	2389	2016
278	Р.Е.Г.	3588	2015
279	Р.М.А.	Д13-2219	2014
280	Р.З.М.	3269	2017
281	Р.Х.Г.	Д14-2011	2015
282	Р.В.Г.	2270	2014
283	Р.П.В.	23450	2017
284	Р.Е.О.	28839	2017
285	Р.О.И.	2355	2013
286	Р.С.А.	2686	2016
287	Р.Е.В.	Д6-1025	2013
288	Р.О.В.	930	2015

289	Р.С.К.	Д12-1707	2014
290	Р.М.Ю.	554	2017
291	Р.А.О.	197	2018
292	С.Ф.Э.	19593	2017
293	С.Ф.Ф.	Д13-350	2013
294	С.В.А.	297	2018
295	С.С.В.	Д4-988	2014
296	С.Н.Г.	56953	2017
297	С.И.Е.	3951	2016
298	С.А.В.	31898	2016
299	С.Е.А.	4072	2017
300	С.А.И.	Д0-62	2015
301	С.С.А.	Д14-2633	2014
302	С.К.С.	Д9-1915	2012
303	С.И.Б.	Д10-1453	2013
304	С.Н.В.	Д12-355	2014
305	С.Л.И.	158	2015
306	С.Д.С.	2705	2015
307	С.М.Ю.	Д12-715	2013
308	С.В.А.	28454	2017
309	С.С.Н.	26044	2017
310	С.О.И.	368	2018
311	С.С.А.	951	2018
312	С.О.С.	99	2014
313	С.М.А.	144	2013
314	С.Р.В.	22737	2017
315	С.С.Н.	2562	2017
316	С.С.М.	2203	2012
317	С.Ю.В.	15821	2016
318	С.С.С.	2774	2016
319	С.Ж.Ю.	Д9-942	2014
320	С.А.С.	456	2014
321	С.О.Л.	1543	2015
322	С.Е.В.	972	2018
323	С.А.В.	Д14-1297	2014
324	С.Ф.П.	65000	2017
325	С.С.М.	Д4-542	2013
326	С.М.А.	328	2015
327	С.А.А.	2591	2015
328	С.О.В.	27832	2017
329	С.Е.В.	2516	2014
330	С.Е.М.	23031	2018

331	С.Ю.В.	Д2-1119	2013
332	С.К.А.	1313	2015
333	С.М.А.	Д8-284	2012
334	С.О.А.	727	2014
335	С.С.С.	3093	2015
336	С.А.Ю.	2202	2016
337	С.Н.В.	Д9-81	2015
338	С.О.Е.	Д6-714	2015
339	Т.Э.Я.	1924	2016
340	Т.О.А.	481	2014
341	Т.Н.Н.	1218	2018
342	Т.С.И.	Д14-560	2014
343	Т.Э.Г.	2576	2016
344	Т.П.А.	778	2017
345	Т.А.С.	28569	2017
346	Т.Р.К.	16839	2016
347	Т.В.Н.	24106	2017
348	Т.И.Н.	28085	2017
349	Т.В.С.	1532	2018
350	Т.Е.И.	3984	2017
351	Т.Р.М.	Д12-2373	2015
352	Т.К.Ю.	800	2017
353	Т.Б.В.	15862	2017
354	Т.В.А.	951	2014
355	Т.П.А.	1188	2014
356	Т.Е.В.	1861	2018
357	Т.М.Ю.	1727	2014
358	У.А.В.	1728	2017
359	У.Е.П.	6002	2017
360	У.В.В.	28200	2016
361	У.П.Т.	1836	2014
362	Ф.И.Г.	1899	2018
363	Ф.П.В.	1986	2018
364	Ф.В.Е.	54492	2016
365	Ф.А.С.	129	2013
366	Ф.С.В.	16850	2017
367	Х.М.С.	52	2017
368	Х.О.А.	2592	2014
369	Х.А.В.	2466	2016
370	Х.Е.В.	710	2017
371	Х.Н.А.	2953	2016

372	Х.П.В.	1139	2014
373	Х.М.С.	9347	2016
374	Ц.А.В.	1406	2017
375	Ц.Ю.Т.	761	2018
376	Ч.М.Р.	Д6-1062	2015
377	Ч.А.Д.	Д12-2540	2013
378	Ч.Г.В.	2505	2018
379	Ч.С.Л.	23259	2017
380	Ч.А.В.	29247	2017
381	Ч.М.А.	2232	2018
382	Ш.М.С.	2103	2012
383	Ш.С.В.	18296	2016
384	Ш.А.Г.	1356	2016
385	Ш.Л.В.	Д11-527	2013
386	Ш.Е.В.	590	2016
387	Ш.П.Л.	1100	2014
388	Ш.М.М.	28016	2018
389	Ш.А.В.	Д11-1834	2014
390	Ш.Л.Ю.	Д13-2096	2013
391	Ш.С.Ю.	2017	2012
392	Ш.И.Б.	4336	2017
393	Ш.Д.В.	Д11-561	2012
394	Ш.А.Р.	976	2014
395	Ш.С.А.	1869	2018
396	Ш.Д.С.	2455	2015
397	Ш.В.М.	3753	2016
398	Ш.А.А.	1534	2017
399	Ш.С.А.	16	2018
400	Ш.А.А.	Д14-404	2014
401	Ш.Д.С.	19432	2016
402	Щ.Л.И.	1845	2013
403	Щ.Е.В.	20236	2017
404	Э.А.А.	2510	2015
405	Э.Г.Н.	25232	2017
406	Э.Е.О.	347	2014
407	Ю.О.А.	152	2016
408	Я.И.Б.	2323	2016
409	Я.М.С.	1168	2014
410	Я.Н.Э.	2235	2015