

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

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой Российской академии наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор  
Трофимова Татьяна Николаевна

Официальные оппоненты: Поздняков Александр Владимирович  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий отделением лучевой диагностики  
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический медицинский  
университет» МЗ РФ

Кротенкова Марина Викторовна  
доктор медицинских наук, руководитель  
отделения лучевой диагностики ФГБНУ  
«Научный центр неврологии»

Ведущая организация: ФГБУ «Российский научный центр радиологии и  
хирургических технологий имени академика  
А.М. Гранова» МЗ РФ

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_ час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcenter.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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., 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. и соавт., 2019).

Головной мозг является органом-мишенью при ВИЧ-инфекции, и изменения метаболизма регистрируются уже на ранних бессимптомных стадиях заболевания (Milanini V. et al., 2020), сопровождаясь развитием когнитивного дефицита, способствуя инвалидизации пациентов (Farhadian S.F., 2019). Новый этап развития эпидемии связан с широким внедрением антиретровирусной терапии (АРТ), благодаря которой пациенты стали жить дольше. АРТ существенно влияет на патофизиологические механизмы поражения центральной нервной системы (ЦНС), структуру вторичных изменений при ВИЧ-инфекции, течение оппортунистических инфекций и развитие нейрокогнитивных нарушений (Becker J.T. et al., 2012; Caruana G. et al., 2017; Трофимова Т.Н. 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 являются проявлениями поздних стадий ВИЧ-инфекции (Беляков Н.А. 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 (Narvid J. et al., 2016; Katchanov J. et al., 2016; Krey L. 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 ко-инфекций, поражения, обусловленного непосредственно вирусом иммунодефицита (Chang L., Shukla D.K., 2018; Boban J., Thurnher M.M. et al., 2019; Brew V.J., 2019). Общеизвестно, 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 (Трофимова Т.Н. и соавт., 2017; Беляков Н.А. и соавт., 2020).

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. et al., 2015; Громова Е.А. и соавт., 2017; Caruana G. et al., 2017; O'Connor E.E., et al., 2018). Эффективная АРТ подразумевает под собой снижение вирусной нагрузки 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. et al., 2015; O'Connor E.E. et al., 2018). Еще больший пробел связан с СВИ. Исследования, изучающие лучевую семиотику этого осложнения, представлены в единичных публикациях (Post M.J. et al., 2013; Narvid J. et al., 2016).

#### Цель исследования

Изучение эпидемиологии 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 эпидемиологию 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

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

Впервые 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 с клиническими данными и данными лабораторного обследования с целью выявления синдрома восстановления иммунитета с

вовлечением ЦНС. Дана описательная характеристика подгруппы пациентов с СВИ, определены особенности лучевой картины поражения головного мозга при данном синдроме.

#### Теоретическая и практическая значимость работы

Определена частота инфекционного поражения головного мозга различной этиологии при ВИЧ-инфекции на современном этапе, а также описаны 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 четыре этапа. На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме. На втором этапе 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 была работа с историями болезни и амбулаторными картами пациентов. Результаты клинического и лабораторного обследования были зафиксированы в базе данных. Четвертым этапом проводились клиничко-лучевые сопоставления и статистическая обработка.

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. Антитретовирусная 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 также 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. Бехтерева Российской академии наук (протокол №1 от 04.07.2019). Основные положения диссертации были доложены и обсужданы 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, 2020г.), 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 работы используются в образовательных программах кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, кафедры многопрофильной клинической подготовки БУ ВО Сургутского государственного университета, а также внедрены в практическую работу кабинетов МРТ и отделений лучевой диагностики ИМЧ РАН, клиники «Скандинавия», Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Ставропольского краевого клинического консультативно-диагностического центра.

#### Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 170 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 219 источников, и приложения. Текст иллюстрирован 22 таблицами и 80 рисунками.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

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 контрастного усиления. Критерием исключения послужили возраст менее 18 лет, наличие артефактов на МРТ изображениях, затрудняющих интерпретацию данных.

Клинические данные включали анамнез заболевания, результаты осмотра с обследованием по системам и органам с привлечением специалистов, инструментальных методов диагностики оппортунистических инфекций. Всем обследуемым проводились лабораторные исследования, включающие определение уровня CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки.

Дизайн исследования включал разделение общей группы на подгруппы в зависимости от приема АРТ: никогда не получавшие терапию (86 человек); сообщившие о регулярном приеме терапии (139 человек); начавшие прием АРТ не более 12 месяцев назад (119 человек); прервавшие терапию (57 человек). Учитывалась длительность приема АРТ: менее 1 года (154 пациента), от 1 года до 5 лет (103 человека), более 5 лет (58 человек). Результаты статистического анализа влияния длительности АРТ на лучевую картину поражения головного мозга проверялись внутри подгрупп с одинаковым стажем ВИЧ-инфицирования.

Для оценки влияния АРТ на лучевую картину оппортунистического поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции были определены подгруппы АРТ: без АРТ (22 человека), АРТ до 1 года (78 человек), АРТ более 1 года (62 человека); а также подгруппы оппортунистических инфекций: без инфекции (80

человек), герпетическая инфекция любого типа (23 человека), криптококкоз (7 человек), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) (17 человек), токсоплазмоз (25 человек), сочетание токсоплазмоза и герпетической инфекции головного мозга (12 человек).

Выраженность иммуносупрессии оценивалась на основании количества CD4 лимфоцитов в крови: от 350 и более кл/мкл (127 пациентов); от 100 и менее кл/мкл (151 пациент); в диапазоне от 101 до 349 кл/мкл (108 пациентов). В зависимости от вирусной нагрузки пациенты были разделены на две подгруппы: с подавленной вирусной нагрузкой - РНК ВИЧ $\leq$ 50 коп/мл (109 пациентов), с неподдавленной вирусной нагрузкой - РНК ВИЧ $>$ 50 коп/мл (263 пациента).

МРТ 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. Использовали стандартные протоколы и пакеты программ, в том числе после контрастного усиления. Факультативно, для визуализации микрокровоизлияний, микрокальцинатов, для проведения бесконтрастной перфузии были использованы дополнительные импульсные последовательности T2\*, SWI (SWAN), ASL. Были определены подгруппы по количеству, размеру, форме, локализации изменений, по паттерну контрастирования, наличию перифокального отека, масс-эффекта, артефактов магнитной восприимчивости. Отдельно учитывались пациенты с неспецифическими очагами. Оценивалось состояние оболочек мозга, внутренние и наружные ликворные пространства. Были проанализированы количественные показатели: индекс передних рогов, ширина и индекс III желудочка, ширина кранио-кортикального расстояния, межполушарной щели, синокортикальная ширина. У 86 пациентов проводилось сравнение с данными предыдущего МРТ.

Отдельно была выделена группа ВИЧ-инфицированных с СВИ, в которую вошли 14 пациентов, имеющих 4 и более положительных критериев диагноза (Боева Е.В., Беляков Н.А., 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.

#### Статистическая обработка полученных результатов

Для статистической обработки исходных данных применялась программа Statistica. Для количественных показателей использовались среднее значение, стандартное отклонение, медиана, максимальное и минимальное значение (при ненормальном распределении). Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Сравнение количественных осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Вальда, медианного  $\chi^2$  и модуля ANOVA. Наблюдения в подгруппе СВИ были классифицированы методом построения деревьев решений. Receiver operating characteristic (ROC) анализ был выполнен для моделей.

#### Результаты собственных исследований

Основываясь на результатах неврологического обследования, лабораторного исследования крови и/или спинномозговой жидкости, с определением антигенов и антител к возбудителям оппортунистических инфекций, а также МРТ головного мозга и на данных посмертного секционного исследования, был выявлен широкий спектр оппортунистических заболеваний и коинфекций с поражением головного мозга в общей группе (261 человек, 63,7%). Структура оппортунистических заболеваний и коинфекций представлена на Рисунке 1. Микобактериозы включали туберкулез (10 человек, 2,44%) и атипичный микобактериоз, вызванный *m.avium* (1 человек, 0,24%). Группу герпесвирусных инфекций составили: вирус Эпштейна-Барр (13 человек, 3,17%), цитомегаловирус (10 человек, 2,44%), вирус герпеса 6 типа (2 человека, 0,49%), вирус герпеса 3 типа (2 человека, 0,49%), вирус простого герпеса (3 человека, 0,73%). Микст-инфекции были вызваны сочетанием герпес-вирусных инфекций, грибковых поражений, токсоплазмоза. Нейроинфекции, при которых верифицировать возбудителя не удалось, и МР-картина не была патогномонична, были определены в группу неясной этиологии.

Наиболее характерными лучевыми проявлениями токсоплазмоза были множественные поражения с перифокальным отеком (93,3%), масс-эффектом (60,0%), кольцевидным контрастированием (81,3%). Для ПМЛ была типична картина демиелинизации без контрастирования (88,1%). Герпес-вирусные

инфекции сопровождались развитием энцефалитов (43,3%), при цитомегаловирусной инфекции – венитрикулитов (3,3%), ретинитов (3,3%). Лучевая картина криптококкоза была представлена менингитами (38,9%), криптококкомами, накапливающимися контрастное вещество (27,8%), а также псевдокистами (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 контрастированием (50,0%). У единственного пациента с МАС-инфекцией в проекции базальных ганглиев визуализированы множественные гранулемы с перифокальным отеком и интенсивным узловым контрастированием. При лимфоме наблюдались солидные образования (100,0%) с ограничением диффузии и контрастным усилением 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).

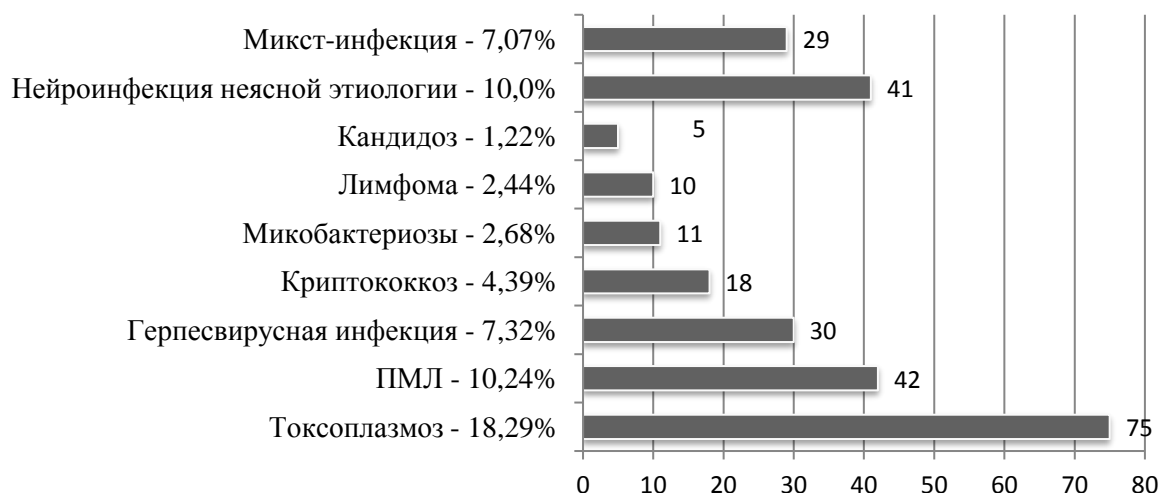


Рисунок 1 – Оппортунистические заболевания и коинфекции с поражением ЦНС, выявленные лабораторно-инструментальными методами, n=261

#### Лучевая семиотика поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции

Расширение ликворных пространств встретилось у 77,3% пациентов, причем в 26,8% случаев было без признаков инфекционного поражения головного мозга. Отсутствие каких-либо структурных изменений в головном мозге отмечено у 7,6% пациентов. У 34,9% пациентов в белом веществе наблюдались мелкие неспецифические очаги, которые, как правило, обусловлены заболеваниями мелких сосудов головного мозга. У 65,6% ВИЧ-инфицированных были

обнаружены признаки ВИЧ-обусловленного и оппортунистического поражения головного мозга (диффузные изменения 15,1%, очаги 48,8%, нарушение ГЭБ 27,1%, воспалительные изменения оболочек 13,9%). Чаще всего поражения локализовались в лобных и теменных долях.

Влияние количества CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки плазмы крови на характер лучевых проявлений поражения головного мозга

При сравнении частоты встречаемости лучевых признаков в подгруппах с различной степенью иммуносупрессии было выявлено, что в подгруппе с уровнем  $CD4 \geq 350$  кл/мкл достоверно реже ( $p < 0,05$ ) встречалось расширение внутренних ликворных пространств (49,6%). 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 других подгруппах: ( $23,6 \pm 9,1$ ,  $p = 0,005739$ ) и ( $22,8 \pm 8,1$ ,  $p = 0,000258$ ).

Воспалительные изменения в головном мозге прогрессировали с нарастанием иммуносупрессии: при  $CD4 \leq 100$  кл/мкл чаще встретились очаги (57,0%) ( $p < 0,001$ ), перифокальный отек (30,46%) ( $p < 0,01$ ), наличие продуктов распада гемоглобина или кальция в области изменений (17,9%) ( $p < 0,001$ ), возрастала склонность к диссеминации и генерализации изменений в виде многоочагового поражения (37,8%) ( $p < 0,05$ ) в соответствии с Рисунком 2. Крупные ( $> 3,0$  см) поражения в подгруппе  $CD4 \geq 350$  кл/мкл визуализировались всего лишь в 7% наблюдений ( $p < 0,001$ ). Неправильность очертаний чаще встречалась в подгруппе  $CD4$  от 101 до 349 кл/мкл (38,8%) ( $p < 0,001$ ), а масс-эффект – при  $CD4 \leq 350$  кл/мкл (11,9% и 13,0%) ( $p < 0,01$ ). С падением  $CD4$  клеток плазмы крови проницаемость ГЭБ значительно повышалась ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 3). В базальных ганглиях и субтенториальных структурах изменения выявлялись чаще в группе с  $CD4 \leq 100$  кл/мкл – 42,4% и 33,8% соответственно ( $p < 0,01$ ). У 45 пациентов токсоплазмоз головного мозга наблюдался при уровне  $CD4 \leq 100$  кл/мкл (29,8%), что было достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще.

У пациентов с неподавленной вирусной нагрузкой достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще встречались диффузные изменения белого вещества (17,5%), признаки острого воспаления: крупные ( $> 3,0$  см) поражения у 20,5% пациентов ( $p < 0,05$ ), перифокальный отек - 22,4% ( $p < 0,01$ ), а также поражения мозжечка - 21,3% ( $p < 0,05$ ). В подгруппе с подавленной вирусной нагрузкой церебральный

токсоплазмоз был выявлен у 13,8%, тогда как при содержании РНК ВИЧ более 50 коп/мл – в 22,0% случаев ( $p < 0,05$ )

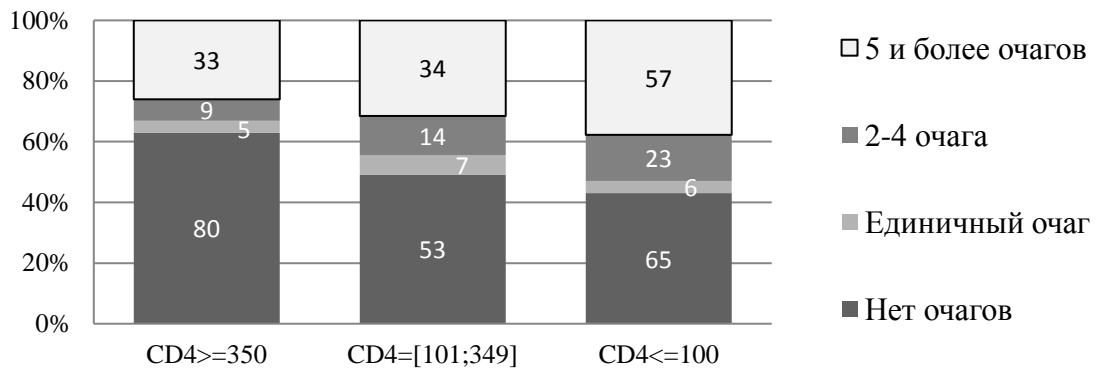


Рисунок 2 – Количество очаговых изменений в группах с различной степенью иммуносупрессии ( $p < 0,05$ )

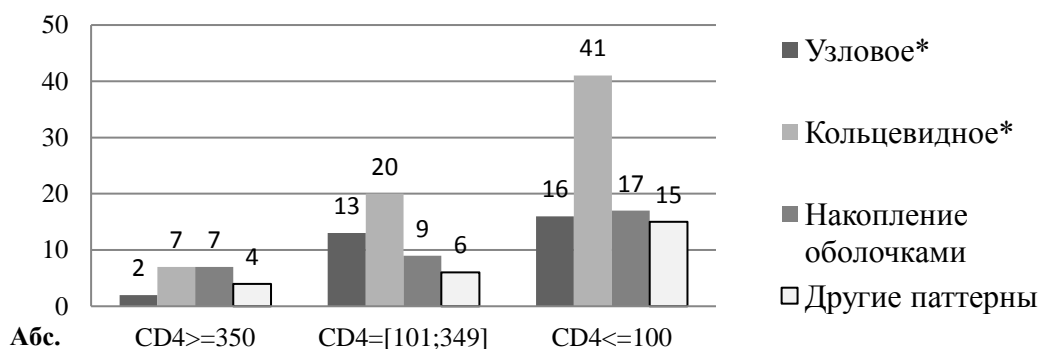


Рисунок 3 – Паттерны контрастирования в зависимости от степени иммуносупрессии (\* –  $p < 0,05$ )

### Влияние антиретровирусной терапии на лучевые проявления поражения головного мозга

Приверженность к АРТ влияла на выраженность воспалительных изменений в головном мозге: реже всего крупные (более 3,0 см) поражения и перифокальный отек встречались при регулярном приеме терапии ( $p < 0,05$ ). Нарушение ГЭБ в виде кольцевидного контрастного усиления достоверно реже наблюдалось в подгруппе с регулярным приемом терапии - 11,5% ( $p < 0,05$ ). Поражение хвостатых ядер значимо чаще ( $p < 0,05$ ) присутствовало в подгруппе прервавших АРТ (21,0%). При регулярном приеме терапии значения индекса III желудочка оказались достоверно выше по сравнению с остальными подгруппами ( $p < 0,05$ ). Исследование влияния длительности АРТ показало, что вовлечение лобных долей реже ( $p < 0,05$ ) происходило в подгруппе с приемом АРТ более 5 лет (36,2%). Вовлечение области базальных ядер у пациентов с приемом АРТ более 5

лет (15,5%) значительно уступало таковому при непродолжительном приеме препаратов. Достоверные различия ( $p < 0,01$ ) были получены по вовлеченности таламусов, которая была наибольшей у пациентов, принимающих терапию менее 1 года (23,4%) ( $p < 0,05$ ). У пациентов, более 5 лет принимающих АРТ, достоверно реже ( $p < 0,05$ ) встречались диффузные изменения белого вещества (3 пациента, 5,2%), нарушение ГЭБ (4 пациента, 6,9%) ( $p < 0,001$ ). Среди ВИЧ-инфицированных с длительностью АРТ более 5 лет кольцевидный тип контрастирования мы наблюдали лишь у 2 пациентов (3,5%), тогда как в двух других подгруппах достоверно чаще ( $p < 0,01$ ). Церебральный токсоплазмоз наиболее часто выявлялся в подгруппе принимавших АРТ менее 1 года - 27,9%, а реже всего у пациентов с приемом АРТ более 5 лет - 5,2% ( $p < 0,01$ ). 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, при выраженной иммуносупрессии значимо чаще встречалось расширение желудочковой системы ( $p < 0,05$ ) и лучевые признаки острого воспалительного процесса в головном мозге со склонностью к генерализации: множественные очаги ( $p < 0,05$ ), крупные поражения ( $p < 0,001$ ), неправильные очертания поражений ( $p < 0,001$ ), перифокальный отек ( $p < 0,01$ ), масс-эффект ( $p < 0,01$ ), нарушение ГЭБ ( $p < 0,01$ ), отложение продуктов распада гемоглобина и кальция в структуре очагов ( $p < 0,001$ ). Поражения в базальных ганглиях и субтенториальных структурах с прогрессированием иммуносупрессии

наблюдались чаще ( $p < 0,01$ ). При неподавленной вирусной нагрузке чаще выявлялись диффузные изменения белого вещества ( $p < 0,05$ ), крупные поражения ( $p < 0,05$ ), перифокальный отек ( $p < 0,01$ ), вовлечение мозжечка ( $p < 0,05$ ). ВИЧ-инфицированные, регулярно принимающие АРТ, достоверно реже демонстрировали расширение желудочковой системы ( $p < 0,05$ ), острые воспалительные изменения и признаки оппортунистического инфицирования: крупные поражения ( $p < 0,01$ ), перифокальный отек ( $p < 0,05$ ), кольцевидное контрастирование ( $p < 0,05$ ). Длительный прием АРТ (более 5 лет) позволяет снизить частоту вовлечения лобных долей ( $p < 0,05$ ), базальных ядер ( $p < 0,01$ ), таламусов ( $p < 0,01$ ), уменьшает проницаемость ГЭБ ( $p < 0,01$ ).

Токсоплазмоз является наиболее частой оппортунистической инфекцией ЦНС и диагностируется у 18,3% ВИЧ-инфицированных с неврологической симптоматикой. Встречаемость церебрального токсоплазмоза достоверно возрастает при виремии более 50 коп/мл ( $p < 0,05$ ), при значениях CD4 ниже 100 кл/мкл достигает 30%, но снижается при приеме АРТ более 1 года ( $p < 0,01$ ). У пациентов с токсоплазмозом головного мозга без АРТ достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) выявляются острые воспалительные изменения: очаговые поражения, перифокальный отек и масс-эффект, контрастирование поражений ( $p < 0,01$ ).

#### Синдром восстановления иммунитета

Отдельно была выделена группа ВИЧ-инфицированных с СВИ с вовлечением ЦНС, включавшая 14 (3,4%) пациентов. Это были преимущественно мужчины (71,4%). Средний возраст составил  $40,5 \pm 9,0$  лет. Два пациента возобновили АРТ после длительного перерыва, остальные начали прием АРТ менее 12 месяцев назад. Ассоциированными с СВИ состояниями были: ПМЛ (9 пациентов), криптококкоз (2 пациента), туберкулез (2 пациента), ВИЧ-энцефалит (1 пациент). Несмотря на то, что подгруппа разнородная по ассоциированным состояниям, при сопоставлении клинических, лабораторных и лучевых данных удалось выделить общее: неврологическое ухудшение, атипичность лучевой картины на фоне снижения виремии и увеличения количества CD4-лимфоцитов.

По данным МРТ картина при развитии СВИ наиболее часто (64,3%) соответствовала острой демиелинизации. При этом у 2 пациентов отмечалось краевое ограничение диффузии (Рисунок 4). Нетипичным лучевым проявлением ПМЛ у 3 пациентов было нарушение проницаемости ГЭБ в зоне демиелинизации, представленное такими паттернами как периваскулярное, краевое, узловое контрастирование (Рисунок 5). Другими признаками воспаления вещества



головного мозга были перифокальный отек (2 пациента) и масс-эффект (2 пациента). Нарушение ГЭБ и воспалительные изменения оболочек мозга наблюдались также при криптококкозе, туберкулезе, ВИЧ-энцефалите. При исследовании цереброспинальной жидкости культура не выявлялась, у 3 пациентов наблюдались признаки серозного менингита, в 1 случае с обнаружением антител к возбудителю (Рисунок 6). Наблюдение пациентов в динамике показало, что ухудшение неврологического статуса сопровождается генерализацией процесса в головном мозге – увеличением размеров или количества старых очагов, либо появлением новых. Эти изменения развивались несмотря на проводимую АРТ и улучшение лабораторных показателей. На основании полученных результатов были сформулированы МРТ критерии СВИ:

- 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.

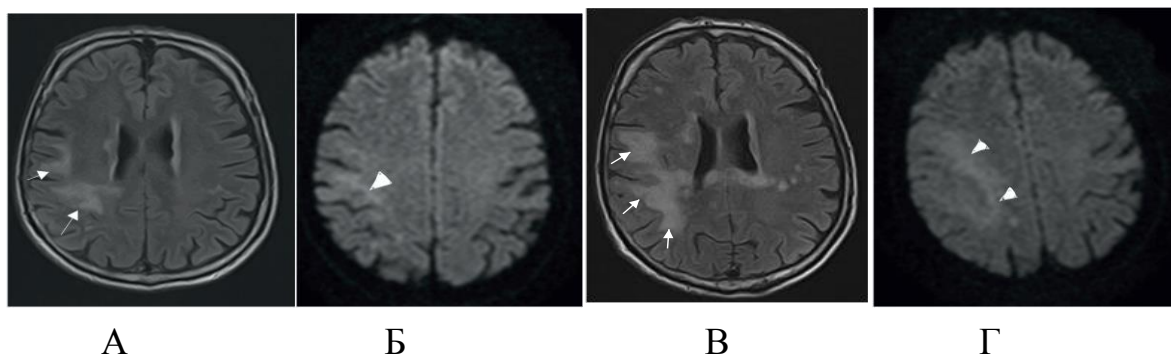


Рисунок 4 – Пациент Т., мужчина, 61 год. ПМЛ, СВИ. Начало АРТ 03.04.2017г. CD4=115 кл/мкл (11%), РНК ВИЧ=290214 коп/мл. Ухудшение неврологического статуса (левосторонний гемипарез, судороги). При исследовании цереброспинальной жидкости - серозный менингит. В июне 2017г. CD4=121 кл/мкл (11%), РНК ВИЧ=808. 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)

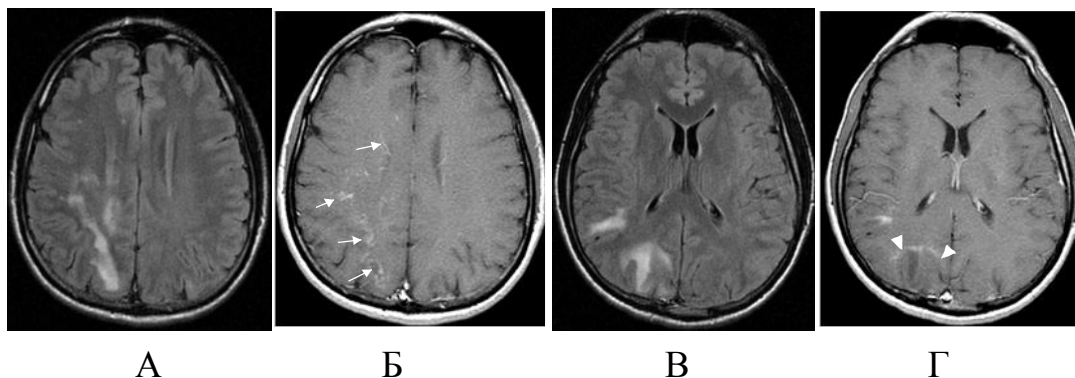


Рисунок 5 – Пациент П, мужчина, 36 лет. ПМЛ, СВИ. Начало АРТ в октябре 2012г. CD4=87 кл/мкл (6%), РНК ВИЧ=91423 коп/мл. Продолжающееся клиническое и неврологическое ухудшение несмотря на проводимую АРТ. МРТ от 03.12.2012г: А, В – FLAIR, Б, Г – T1 ВИ с контрастным усилением выявляют атипичные паттерны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

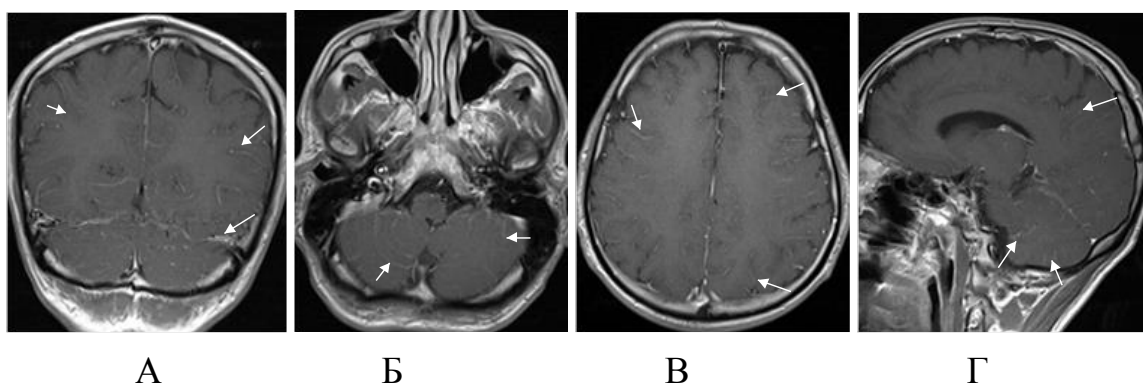


Рисунок 6 – Пациент Г., мужчина 41 год. Криптококкоз головного мозга, СВИ. В анамнезе криптококковый менингоэнцефалит. Старт АРТ 18.10.2017г, с уровнем CD4-71кл/мкл (6%), вирусемией 83111коп/мл. В декабре отмечалось ухудшение неврологического статуса, появление менингеальных знаков, заторможенность на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

В результате статистического анализа были построены 5 деревьев решений, учитывающие категориальные предикторы (МРТ-критерии) в различном порядке и количестве. При использовании критерия максимизации AUC- площади под ROC- кривой лучшей можно считать модель №5 ( AUC = 0,818, Рисунок 7), учитывающей такие категориальные предикторы, как отрицательная МРТ-динамика, масс-эффект или перифокальный отек, периваскулярное контрастиро-

вание, краевое контрастирование, лептоменингеальное контрастирование, краевое ограничение диффузии, а также начало АРТ менее 12 месяцев назад. Модель №5 обладает лучшей чувствительностью (0,90), специфичностью (0,74) и точностью (0,74).

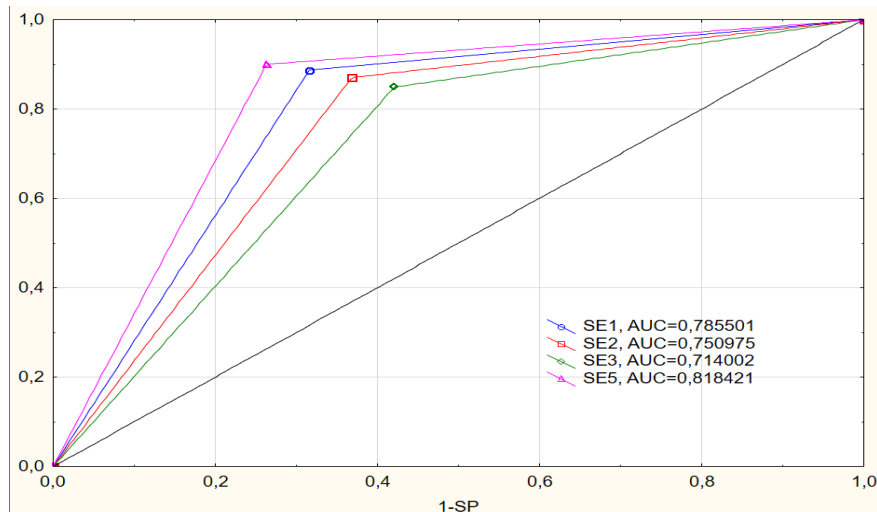


Рисунок 7 – Сопоставление ROC-кривых сравниваемых моделей

Таким образом, наиболее часто СВИ ассоциирован с ПМЛ (64,3%), но может развиваться при криптококкозе, туберкулезе, ВИЧ-энцефалите. СВИ характеризуют 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 контрастного усиления – периваскулярное, периферическое, узловое, лептоменингеальное, перифокальный отек или масс-эффект, наблюдаемые на фоне начала АРТ менее 12 месяцев назад имеют высокую прогностическую ценность в отношении СВИ. 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 (Рисунок 8).

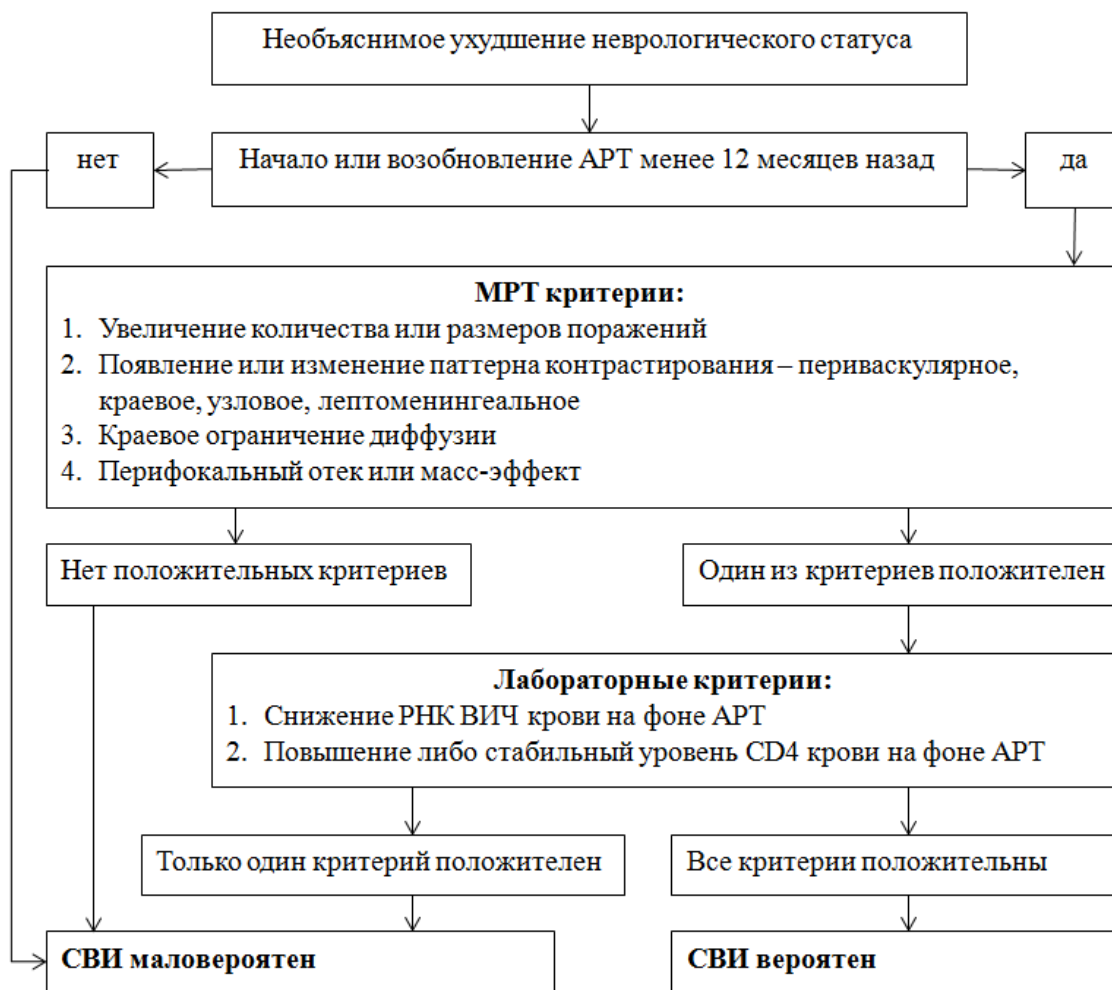


Рисунок 8 – Алгоритм диагностического поиска при подозрении на СВИ

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение ЦНС при ВИЧ-инфекции занимает особое место ввиду высокой инвалидизации пациентов и летальности. С нарастанием вiremии и падением уровня CD4-лимфоцитов увеличивается встречаемость оппортунистических инфекций головного мозга. Наиболее уязвимыми структурами головного мозга являются базальные ядра и мозжечок. Высокая приверженность и длительный прием антиретровирусной терапии уменьшает острые воспалительные изменения и признаки оппортунистического инфицирования. Несмотря на многочисленные преимущества АРТ, ее прием может вызывать такое опасное осложнение как синдром восстановления иммунитета. При вовлечении ЦНС СВИ наиболее часто ассоциирован с ПМЛ, демонстрируя лучевые признаки острой воспалительной демиелинизации. 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 этого грозного осложнения.

### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представляется перспективным дальнейшее исследование особенностей лучевой семиотики поражения головного мозга в зависимости от применяемых антиретровирусных препаратов, схем лечения, а также приверженности больных к антиретровирусной терапии. 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 в ЦНС), 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 принципах 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.

### ВЫВОДЫ

1. При ВИЧ-инфекции даже на фоне антиретровирусной терапии более, чем у половины (63,7%) больных диагностируются коинфекции с поражением головного мозга: токсоплазмоз (18,3%), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (10,2%), криптококкоз (4,4%), лимфома (2,4%), микобактериозы (2,7%): туберкулез (2,4%), герпесвирусные инфекции (7,3%), включая вирус Эпштейна-Барр (3,2%) и цитомегаловирус (2,4%), 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 вирусемии 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 оппортунистической инфекции, 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.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бакулина, Е.Г. Поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов. Клинико-лабораторные и радиологические сопоставления / Т.Н.Трофимова, Е.Г.Бакулина, В.В.Рассохин и соавт. // **Медицинский академический журнал.** – 2015. – Т.15, №4. – С. 31-38.

2. Бакулина, Е.Г. Поражение головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов. Данные клинического и нейровизуализационного обследования / Е.Г.Бакулина, Т.Н.Трофимова, В.В. Рассохин // Сборник тезисов VII Виноградовские чтения. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2015. - Т. 7, № 4. - С. 98.

3. Bakulina, E. Brain Lesions in HIV-infected patients with Highly Active Antiretroviral Therapy: clinical and radiological comparisons / E. Bakulina, T. Trofimova, V. Rassokhin. // Хроника НИИ — RFBR Collaborative Research Partnership. Медицинский академический журнал. – 2016. – Т.16, № 2. - С.99-100

4. Бакулина Е.Г. ВИЧ и центральная нервная система / Т.Н. Трофимова, Н.А. Беляков, В.В. Рассохин и соавт. // Радиология и ВИЧ-инфекция. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2017. – Гл.4. – С.126-216.

5. Бакулина, Е.Г. 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 медицинский журнал.** – 2019. – № 3. – С. 60-66.

6. Бакулина, Е.Г. Клинико-патоморфологические проявления поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции / О.В.Азовцева, Е.А.Викторова, В.В. Мурочкин и соавт. // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.** – 2019. – Т.11, №3. – С. 37-48.

7. Бакулина, Е.Г. Поражения структур головного мозга при ВИЧ-инфекции / Т.Н.Трофимова, В.В.Рассохин, О.Н.Леонова и соавт. // **Медицинский академический журнал.** – 2019. – Т. 19. – № 3. – С. 83-95.

8. Бакулина, Е.Г. Влияние АРВТ на лучевые проявления поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции / Е.Г. Бакулина, Т.Н.Трофимова // **Лучевая диагностика и терапия. Невский радиологический форум 2019.** – 2019. – № 1 (S). – С. 28.

9. Бакулина, Е.Г. Нейрорадиологические признаки синдрома восстановления иммунитета при ВИЧ-инфекции / Е.Г. Бакулина, Т.Н.Трофимова, А.С.Шеломов и соавт. // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 40-47.

10. Bakulina, E.G. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients over 2015-2018 (a case study of Russia) / O.V. Azovtseva, E.A. Viktorova, E.G. Bakulina, et al. // **Epidemiology and Infection.** – V. 148, e142. – 2020. – P. 1-6.

11. Bakulina, E. The influence of antiretroviral therapy on brain imaging in HIV infection / E.Bakulina, T.Trofimova // **ECR 2020 Book of Abstracts. Insights Imaging.** – 2020. – Vol.11: 34. – P. 661

12. Бакулина, Е.Г. Междисциплинарный персонализированный подход и технологии изучения головного мозга при ВИЧ-инфекции / Н.А.Беляков, Т.Н. Трофимова, В.В. Рассохин и соавт. // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 7–28.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРТ – антиретровирусная терапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГЭБ – гемато-энцефалический барьер

ПМЛ – прогрессирующая

мультифокальная лейкоэнцефалопатия

РНК – рибонуклеиновая кислота

Кл/мкл – клеток в микролитре

Коп/мл – копий в миллилитре

МРТ – магнитно-резонансная томография

СВИ – синдром восстановления иммунитета

ЦНС – центральная нервная система

CD4 – субпопуляция хелпер