

Данные рутинной магнитно-резонансной томографии головного мозга как основание для назначения теста на ВИЧ-инфекцию

А. А. Дроздов¹, В. М. Черемисин^{1,2}, И. Г. Камышанская^{1,2}, А. А. Яковлев^{1,4},
В. Б. Мусатов^{1,4}, И. П. Федуняк^{3,4}, О. И. Федуняк⁴, М. Н. Артемьева⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

² Городская Мариинская больница, Российская Федерация, 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Российская Федерация, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

⁴ Городская клиническая инфекционная больница № 30 имени С. П. Боткина, Российская Федерация, 191024, Санкт-Петербург, ул. Миргородская, 3

Для цитирования: Дроздов А. А., Черемисин В. М., Камышанская И. Г., Яковлев А. А., Мусатов В. Б., Федуняк И. П., Федуняк О. И., Артемьева М. Н. Данные рутинной магнитно-резонансной томографии головного мозга как основание для назначения теста на ВИЧ-инфекцию // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018. Т. 13. Вып. 2. С. 000–000. <https://doi.org/>

Темпы распространения СПИДа на территории Российской Федерации диктуют необходимость улучшения методов его выявления и лечения. Основанием для идеи, которая лежит в основе эксперимента, описанного в данном исследовании, стали многочисленные публикации о морфологических изменениях головного мозга на фоне ВИЧ-инфекции. Многие из подтвержденных изменений не имеют достаточной специфичности в отношении этой инфекции и потому не могут служить достаточным основанием для направления пациента, чей ВИЧ-статус неизвестен, на специализированный анализ крови на ВИЧ. Выдвинуто предположение, что одновременное присутствие нескольких малоспецифичных признаков, выявляемых по данным магнитно-резонансной томографии, все же может быть достаточно специфичным для ВИЧ-инфекции и служить основанием для дообследования пациентов в отношении ВИЧ; т. е. позволяет формировать группы риска ВИЧ-инфекции, которым целесообразно адресное назначение анализа крови на наличие вируса. Для достижения этой цели было проведено сравнение данных томографии у пациентов с вирусом иммунодефицита и без него. На основании собственного клинического опыта и данных литературы была определены особенности магнитно-резонансной картины головного мозга у ВИЧ-инфицированных, выявлено наличие статистически значимых различий, определен численный балл для значимых различий. В итоге предложен метод оценки вероятности положительного ВИЧ-статуса пациента на основании суммы баллов, начисленных в ходе анализа данных магнитно-резонансной томографии.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, ВИЧ, СПИД, головной мозг, скрининг.

Введение

К декабрю 2015 года в мире было зарегистрировано 36,7 миллионов человек, живущих с ВИЧ, среди которых около 1,8 млн составляют дети до 15 лет. При этом с начала эпидемии от заболеваний, связанных с ВИЧ, погибло более 40 млн человек [1]. Несмотря на положительную в целом динамику борьбы с ВИЧ-инфекцией в последние годы, данные Объединенной программы ООН, занимающейся этой проблемой и получившей название UNAIDS (ЮНЭЙДС), по региону «Восточная Европа и Центральная Азия», в который входит и Российская Федерация, вызывают большие опасения. Доля пациентов, которые получают антиретровирусную терапию относительно мала и составляет 21 %. Для сравнения, на территории Западной и Центральной Европы, а также на территории Северной Америки этот показатель равен 58,3 %, а на территории Восточной и Южной Африки — 52,6 %. С 2010 до 2015 года количество новых случаев ВИЧ-инфекции росло на 57 % в год; при этом смертность от заболеваний, связанных с ВИЧ, увеличилась за этот период на 22 % [2]. Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора подтверждает ухудшение эпидемиологической ситуации с ВИЧ-инфекцией на территории нашей страны. В отчете за 2013–2014 годы число впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции в течение 2014 года увеличилось на 6,9 % по сравнению с 2013-м. Количество ВИЧ-инфицированных пациентов, умерших в течение года выросло на 9,1 % [3]. Подобная эпидемиологическая ситуация свидетельствует об актуальности поиска методов борьбы с распространением вируса, при этом одним из ключевых аспектов является разработка способов повышения выявляемости ВИЧ-положительных пациентов.

Поражения нервной системы различной степени выраженности широко распространены среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Это связано как с прямым нейротропным действием ВИЧ, так и с косвенным механизмом поражения ЦНС за счет ослабления иммунной системы, что способствует развитию различных инфекционных процессов в органах нервной системы, в том числе, оппортунистического характера [4–6].

Магнитно-резонансная томография является эффективным инструментом исследования центральной нервной системы, доступность которого существенно выросла за последнее время и продолжает расти на территории Российской Федерации. В случае, если пациент, ВИЧ-статус которого неизвестен, проходит стандартное МРТ-исследование головного мозга, ряд находок, такие, к примеру, как многоочаговое поражение с накоплением контрастного вещества по периферии очага или изменения, характерные для прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), могут служить показанием к проведению теста на ВИЧ-инфекцию. Высоко специфичные для этой инфекции изменения головного мозга могут не отразиться на магнитно-резонансных томограммах даже на фоне тяжелой иммуносупрессии, что не дает оснований для назначения теста на ВИЧ. В этом случае пациент покидает лечебное учреждение, а иммунокомпрометирующее состояние остается не выявленным. В связи с этим представляется актуальным поиск сочетания малоспецифичных магнитно-резонансных изменений головного мозга, которые в сумме могли бы служить основанием для назначения теста на ВИЧ-инфекцию.

Цель исследования

Выявление и анализ малоспецифичных ВИЧ-ассоциированных изменений по данным рутинной МРТ головного мозга. Поиск метода сочетаний данных изменений, суммарное проявление которых являлось бы высокоспецифичным для ВИЧ-инфекции и могло бы использоваться как основание для назначения пациентам специфического теста на ВИЧ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование вошло 48 пациентов, которым была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга в течение 2015–2017 годов по стандартной программе на магнитно-резонансном томографе с индуктивностью 1,5Т. В исследуемую группу вошло 36 ВИЧ-положительных пациентов (средний возраст — $36,12 \pm 2,29$ года, 52,7% — мужчин, 47,3% — женщин, с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл) без высокоспецифичных по отношению к ВИЧ-инфекции изменений головного мозга, таких как очаговые изменения вещества головного мозга с масс-эффектом, обширные изменения в белом веществе головного мозга, схожие с изменениями, характерными для ПМЛ и участки повышения сигнала на диффузионно-взвешенных изображениях при использовании *b*-фактора со значением 1000. В группу контроля вошло 12 человек (средний возраст — $35,64 \pm 4,8$ года, мужчин и женщин поровну) с отрицательным результатом скринингового теста на ВИЧ, давность проведения которого не превышала год. На основе данных литературы и собственного профессионального опыта были сформулированы оцениваемые критерии, статистическая значимость которых оценивалась при помощи программного обеспечения *STATISTICA 10* с использованием параметрических и непараметрических методов исследования. Для статистически значимых критериев были назначены балльные значения, итоговая сумма полученных баллов расценивалась как основание для назначения теста на ВИЧ.

Полный список исследуемых критериев выглядит следующим образом:

1. Поперечный размер переднего рога правого бокового желудочка выше отверстия Монро.
2. Поперечный размер переднего рога левого бокового желудочка выше отверстия Монро.
3. Поперечный размер боковых желудочков на уровне тел.
4. Отношение максимального поперечного размера черепа к поперечному размеру боковых желудочков.
5. Наличие расширенных периваскулярных пространств в области базальных ганглиев.
6. Наличие расширенных периваскулярных пространств в области семиовальных центров.
7. Количество очагов в белом веществе головного мозга.
8. Максимальный размер очагов в белом веществе головного мозга.
9. Наличие содержимого в ячейках сосцевидных отростков.
10. Наличие содержимого или отека слизистой оболочки в придаточных пазухах носа.

11. Значение измеряемого коэффициента диффузии от области основания черепа.
12. Максимальный косой вертикальный размер глоточной миндалины.
13. Максимальный косой передне-задний размер глоточной миндалины.
14. Произведения измерений косого вертикального и косого передне-заднего размеров глоточной миндалины.

Уменьшение объема структур головного мозга на фоне ВИЧ было показано различными авторами [7–10]. Следует отметить, что в данном исследовании не использовались специализированные магнитно-резонансные методики, которые обычно не входят в стандартный протокол магнитно-резонансного исследования, в частности МР-морфометрия, несмотря на возможно более высокую точность и объективность, являющаяся специализированной методикой, использование которой требует применение специальных МР-последовательностей и постобработки.

Для оценки атрофических изменений были введены критерии 1 и 2 — поперечный размер передних рогов правого и левого боковых желудочков выше отверстия Монро (примеры измерений отражены на рис. 1 и 2), критерий 3 — поперечный размер боковых желудочков на уровне тел (рис. 3), критерий 4 — отношение максимального поперечного размера черепа к поперечному размеру боковых желудочков (рис. 4). Следующие два критерия представляют наличие или отсутствие расширенных периваскулярных пространств в области базальных ганглиев (критерий 5, рис. 5) и семиовальных центров (критерий 6, рис. 6). С учетом информации о том, что среди ВИЧ-положительных пациентов очаговые изменения белого вещества без масс-эффекта выявляются чаще, чем у ВИЧ-отрицательного населения [10, 11], были введены критерии 7 и 8 — количество очагов в белом веществе головного мозга и максимальный размер очага нем (рис. 7, 8). В соответствии с данными о распространенности синуситов среди ВИЧ-положительных пациентов [12, 13] были введены критерии 9 и 10 — наличие содержимого в ячейках сосцевидных отростков и наличие содержимого или отека слизистой оболочки в придаточных пазухах носа (рис. 9 и 10). В соответствии с данными о корелляции значений измеряемого коэффициента диффузии костного мозга от областей основания и свода черепа с тяжестью деменции у ВИЧ-инфицированных пациентов [14] был введен критерий 11 — значение измеряемого коэффициента диффузии от области основания черепа (рис. 11). Последняя группа критериев отражает широко известное явление лимфаденопатии среди ВИЧ-положительных пациентов [15]. Для ее оценки были введены критерии 12, 13 и 14, отражающие размеры глоточной миндалины, — максимальный косой вертикальный размер глоточной миндалины, максимальный косой передне-задний размер глоточной миндалины и произведения измерений косого вертикального и косого передне-заднего размеров глоточной миндалины (рис. 12, 13, 14). Все изображения получены авторами статьи при работе с МРТ *Siemens Avanto*, установленном в СПбГБУЗ «Мариинская больница». Затем в программе *Photoshop* были выставлены указатели (стрелки) и другие обозначения.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *STATISTICA 10*, в зависимости от типа данных и нормальности их распределения были использованы параметрические и непараметрические методы оценки. Тем критериям, которые показали статистически значимые различия, были назначе-

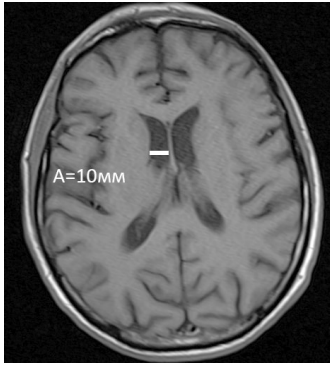


Рис. 1. Поперечный размер переднего рога правого бокового желудочка выше отверстия Монро

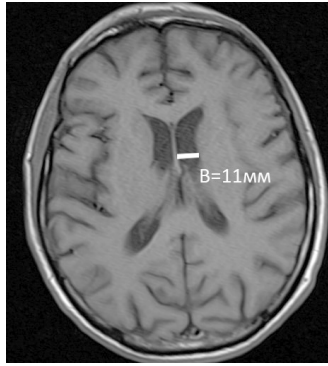


Рис. 2. Поперечный размер переднего рога левого бокового желудочка выше отверстия Монро

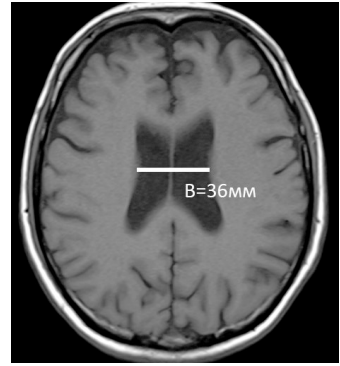


Рис. 3. Поперечный размер боковых желудочков на уровне тел

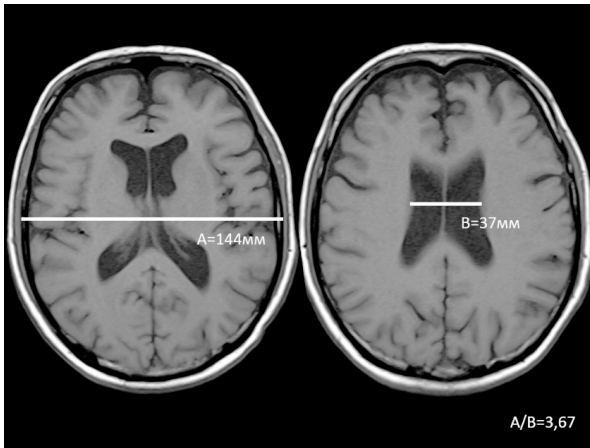


Рис. 4. Отношение максимального поперечного размера черепа к поперечному размеру боковых желудочков

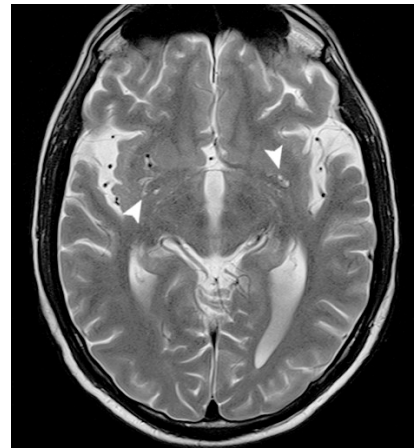


Рис. 5. Наличие расширенных периваскулярных пространств в области базальных ганглиев



Рис. 6. Наличие расширенных периваскулярных пространств в области семиовальных центров

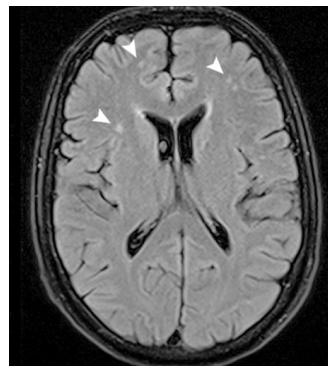


Рис. 7. Количество очагов в белом веществе головного мозга

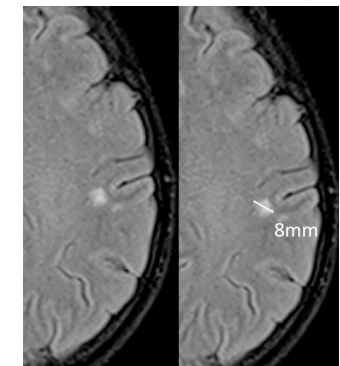


Рис. 8. Максимальный размер очагов в белом веществе головного мозга



Рис. 9. Наличие содержимого в ячейках сосцевидных отростков

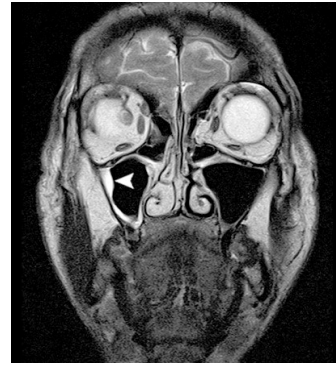


Рис. 10. Наличие содержимого или отека слизистой оболочки в придаточных пазухах носа

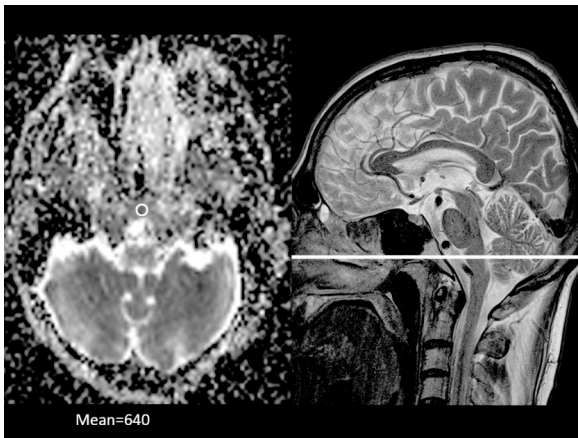


Рис. 11. Значение измеряемого коэффициента диффузии от области основания черепа

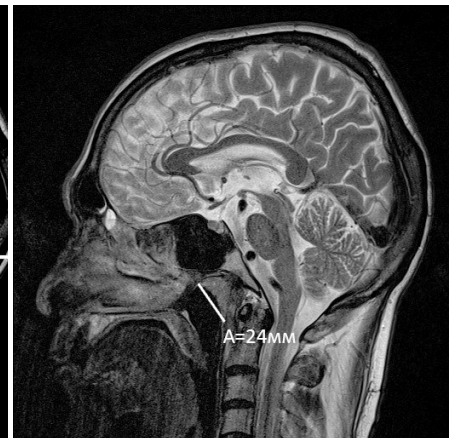


Рис. 12. Максимальный косой вертикальный размер глоточной миндалины

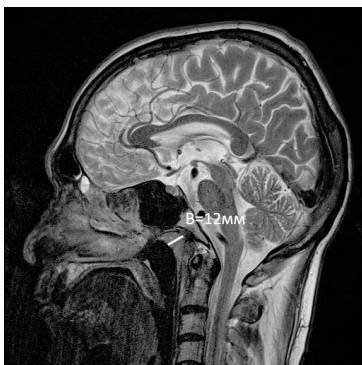


Рис. 13. Максимальный косой передне-задний размер глоточной миндалины

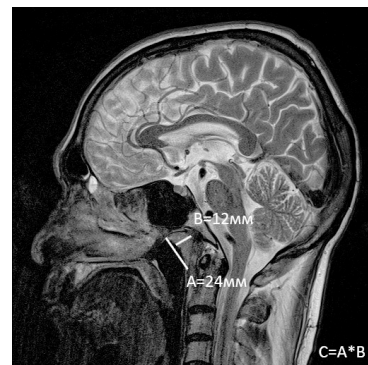


Рис. 14. Произведения измерений косого вертикального и косого передне-заднего размеров глоточной миндалины

ны балльные оценки. Для каждого из пациентов была посчитана финальная сумма баллов по всем статистически значимым критериям, затем были рассчитаны значения финальной суммы баллов, характерные для 95,4% пациентов в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов, выбрано оптимальное «значение отсечки». Сумма баллов больше этого значения интерпретировалась как положительный результат, а сумма баллов меньше этого значения — как отрицательный. Затем был проведен расчет чувствительности и специфичности метода.

Результаты и их обсуждение

После сбора данных для всех пациентов по каждому из обозначенных критериев была проведена оценка статистической значимости между ВИЧ-статусом пациента и каждым из обозначенных критериев.

Выявление статистически значимых критериев. Часть значений обозначенных критериев представляют собой качественные данные (например, критерий 9, наличие или отсутствие выпота в ячейках сосцевидных отростков), а часть значений критериев — количественные данные (например, критерий 1, поперечный размер переднего рога бокового желудочка выше отверстия Монро, измеряется в миллиметрах).

Для оценки статистической значимости различий качественных признаков (критерии 5, 6, 9, 10) использовались тесты хи-квадрат Пирсона и точный тест Фишера. В случаях, когда в одной из исследуемых подгрупп количество представителей было 5 или менее, использовался точный тест Фишера, в остальных случаях для оценки статистической значимости использовался метод хи-квадрат.

Для оценки статистической значимости различий количественных признаков (критерии 1, 2, 3, 4, 7, 8, 11, 12, 13, 14) в первую очередь было необходимо определить, являются ли полученные значения критериев нормальным распределением или нет. В поиске ответа на этот вопрос для совокупности значений каждого из исследуемых критериев были рассчитаны значения критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Вилка. В случае, если значение p для любого из рассчитанных критериев было менее 0,05, использовался метод из числа непараметрических (в нашем случае U -критерий Манна — Уитни). В тех случаях, когда значение p для рассчитанных критериев равнялось или превышало 0,05, использовался метод из числа параметрических (в нашем случае — однофакторный дисперсионный анализ). Полный перечень значений рассчитанных критериев, методов оценки статистической значимости и результатов их применения представлен в табл. 1.

Назначение баллов значимым критериям. По причине того, что критерии 1 и 2 (поперечный размер передних рогов правого и левого боковых желудочков выше отверстия Монро) продемонстрировали статистически значимое различие между группами исследования и контроля, а, по сути, отражали схожие изменения, но в различных полушариях головного мозга, было решено, что в общем подсчете будет участвовать только один из критериев с меньшим значением p (см. табл. 1), т. е. критерий 1. Критерий 2 из подсчета был исключен. Схожее решение касалось выбора между критериями 3 и 4 (поперечный размер боковых желудочков на уровне тел и отношение максимального поперечного размера черепа к поперечному размеру боковых желудочков). Оба критерия являются метрикой одного показате-

Таблица 1. Определение значимости исследуемых критериев

№	Критерий	Признак	Критерий Колмогорова — Смирнова (D); P	Критерий Шапиро — Вилка (SW-W); P	Метод анализа	P	Значимость
1	Поперечный размер переднего рога правого бокового желудочка выше отверстия Монро	Количественный	D = 0,2063; p < 0,0500	SW-W = 0,8058; p = 0,00000	U-критерий Манна — Уитни	0,000647	Значимый
2	Поперечный размер переднего рога левого бокового желудочка выше отверстия Монро	Количественный	D = 0,1924; p < 0,1000	SW-W = 0,8196; p = 0,00000	U-критерий Манна — Уитни	0,002375	Значимый
3	Поперечный размер боковых желудочков на уровне тел	Количественный	D = 0,1268; p < n.s.	SW-W = 0,8887; p = 0,00003	U-критерий Манна — Уитни	0,014668	Значимый
4	Отношение максимального поперечного размера черепа к поперечному размеру боковых желудочков	Количественный	D = 0,1161; p < n.s.	SW-W = 0,9758; p = 0,4194	Однофакторный дисперсионный анализ	0,00765	Значимый
5	Наличие расширенных периваскулярных пространств в области базальных ганглиев	Качественный	–	–	Хи-квадрат Пирсона	0,039136	Значимый
6	Наличие расширенных периваскулярных пространств в области семивальных центров	Качественный	–	–	Точный тест Фишера	0,906415	Не значимый
7	Количество очагов в белом веществе головного мозга	Количественный	D = 0,2925; p < 0,0100	SW-W = 0,6417; p = 0,0000	U-критерий Манна — Уитни	0,043526	Значимый

№	Критерий	Признак	Критерий Колмогорова — Смирнова (D); p	Критерий Шапиро — Вилка ($SW-W$); p	Метод анализа	p	Значимость
8	Максимальный размер очагов в белом веществе головного мозга	Количественный	$D = 0,2193$; $p < 0,0500$	$SW-W = 0,8347$; $p = 0,00001$	U-критерий Манна — Уитни	0,118421	Не значимый
9	Наличие содержимого в ячейках сосцевидных отростков	Качественный	–	–	Точный тест Фишера	0,1215	Не значимый
10	Наличие содержимого или отека слизистой оболочки в придаточных пазухах носа	Качественный	–	–	Точный тест Фишера	0,0203	Значимый
11	Значение измеряемого коэффициента диффузии от области основания черепа	Количественный	$D = 0,1317$; $p < n.s.$	$SW-W = 0,9577$; $p = 0,1594$	Однофакторный дисперсионный анализ	0,2561	Не значимый
12	Максимальный косой вертикальный размер глоточной миндалины	Количественный	$D = 0,1319$; $p < n.s.$	$SW-W = 0,9758$; $p = 0,4303$	Однофакторный дисперсионный анализ	0,27712	Не значимый
13	Максимальный косой передне-задний размер глоточной миндалины	Количественный	$D = 0,1486$; $p < n.s.$	$SW-W = 0,9295$; $p = 0,0072$	U-критерий Манна — Уитни	0,004195	Значимый
14	Произведения измерений косого вертикального и косого передне-заднего размеров глоточной миндалины	Количественный	$D = 0,1082$; $p < n.s.$	$SW-W = 0,9523$; $p = 0,0534$	Однофакторный дисперсионный анализ	0,15475	Не значимый

ля, но критерий 4 нормирован на поперечный размер черепа и продемонстрировал более низкое значение p , потому был оставлен, в то время как критерий 3 был исключен из подсчета.

Для статистически значимых качественных признаков (критерии 5, 6, 9, 10) в случае, если признак был выявлен по магнитно-резонансным томограммам, назначался 1 балл. В случае, если признак выявлен не был, присваивалось 0 баллов.

Для оценки статистически значимых количественных признаков, если значения критериев удовлетворяли требованиям нормального распределения (см. табл. 1, критерии Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Вилка), для групп ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов определялись средние значения с доверительным интервалом 95,4%. Средние значения с доверительным интервалом для группы ВИЧ-положительных сравнивались с аналогичным показателем для группы ВИЧ-отрицательных, на основании этого сравнения принималось решение об условиях назначения 0, 1 или 2 баллов за каждый критерий. Схожим образом принималось решение о назначении баллов для критериев, которые не удовлетворяли требованиям нормального распределения, но вместо среднего значения и доверительного интервала определялись медиана и значения верхнего и нижнего квартилей. Приведем пример: критерий 1 «Поперечный размер переднего рога правого бокового желудочка выше отверстия Монро» представлен количественными данными с распределением, которое не удовлетворяет требованиям нормального. Для группы ВИЧ-отрицательных пациентов медиана составила 5,5 мм, верхний квартиль — 6,25 мм, нижний квартиль — 4,75 мм; что следует записать в виде 4,75–5,5–6,25. Та же метрика для группы ВИЧ-положительных пациентов составила 6–7–9 (нижний квартиль — медиана — верхний квартиль). Мы приняли решение, что если при исследовании пациента поперечный размер переднего рога правого бокового желудочка выше отверстия Монро составляет менее 6,25 мм (иначе говоря измерение характерно для не менее чем 75% ВИЧ-отрицательных пациентов), то за этот параметр пациент получает 0 баллов. Если же исследуемая метрика находится в промежутке между 6,25 и 9 мм, то пациент получает 1 балл. Когда значение измерения превышает 9 мм, пациент получает 2 балла. Подробности для каждого из критериев представлены в табл. 2.

Подсчет суммы баллов статистически значимых критериев, интерпретация и обсуждение результатов. Пациенты, для которых интерпретация хотя бы одного из значимых критериев был невозможен по какой-либо причине, на данном этапе исключались. Всего было исключено двое пациентов из группы исследования: один — по причине наличия двигательных артефактов на сагитальных магнитно-резонансных изображениях, что не позволило определить размеры глоточной миндалины, а второй — по причине двигательных артефактов на FLAIR изображении в аксиальной проекции, что не позволило корректно судить о наличии очаговых изменений без масс-эффекта в белом веществе головного мозга. Совокупность общих сумм баллов представило собой распределение, близкое к нормальному (значение критерия Колмогорова — Смирнова $D = 0,1327$; $p < n.s.$ и критерия Шапиро — Вилка $SW-W = 0,9687$; $p = 0,2467$). Среднее значение общей суммы с доверительным интервалом в 95,4% для группы ВИЧ-положительных пациентов составило $5,87 \pm 0,67$; для группы ВИЧ-отрицательных — $2,42 \pm 1,11$. Исходя из этих данных, оптимальное значение отсечки, начиная с которого значение метода будет считаться положительным, равно

Таблица 2. Назначение баллов значимым критериям

№	Критерий	Описание вида данных	Значения, более характерные для ВИЧ-отрицательных	Значения, более характерные для ВИЧ-положительных	0 баллов	1 балл	2 балла
1	Поперечный размер переднего рога правого бокового желудочка выше отверстия Монро	Количественные; ненормальное распределение	Медиана: 5,5. Верхний квартиль: 6,25. Нижний квартиль: 4,75	Медиана: 7. Верхний квартиль: 9. Нижний квартиль: 6	<6,25 мм	6,25–9,0 мм	> 9,0 мм
4	Отношение максимального поперечного размера черепа к поперечному размеру боковых желудочков	Количественные; близкое к нормальному	Среднее и доверительный интервал 95,4%: 5,77±0,58	Среднее и доверительный интервал 95,4%: 4,84±0,33	>5,48	5,01–5,48	<5,01
5	Наличие расширенных периваскулярных пространств в области базальных ганглиев	Качественные	Признак не определяется	Признак определяется	Признак не определяется	Признак определяется	–
7	Количество очагов в белом веществе головного мозга	Количественные; ненормальное распределение	Медиана: 0. Верхний квартиль: 1. Нижний квартиль: 0	Медиана: 1. Верхний квартиль: 3. Нижний квартиль: 0	0 очагов	1 очаг	2 очага и более
10	Наличие содержимого или отека слизистой оболочки в придаточных пазухах носа	Качественные	Признак не определяется	Признак определяется	Признак не определяется	Признак определяется	–
13	Максимальный косой передне-задний размер плоточной миндалины	Количественные; ненормальное распределение	Медиана: 6,5. Верхний квартиль: 8. Нижний квартиль: 6	Медиана: 9. Верхний квартиль: 10. Нижний квартиль: 6,5	<8,0мм	8,0–9,0мм	>9,0мм

4,365. С учетом того, что сумма баллов в рамках представленного метода может быть только целым числом, «значение отсечки» должно быть либо 4, либо 5. Для определения чувствительности и специфичности метода для каждого из двух вариантов значений отсечки были построены стандартные таблицы 2×2 (табл. 3) и определены значения чувствительности и специфичности. Так, в случае, если значение отсечки равно 4, чувствительность метода составила 82,35%, а специфичность — 66,67%. В случае, если значение отсечки равно 5, чувствительность метода составила 70,59%, а специфичность — 83,33%. На наш взгляд, использование 4 баллов как значения отсечки, при котором сумма баллов 4 и выше будет рассмотрена как положительный результат метода, более целесообразно по причине того, что применение подобной техники по своей сути ближе к скрининговому типу исследования, т. е. к методу, который позволяет сформировать группу риска пациентов, для которых целесообразно проведение классических тестов на ВИЧ-инфекцию. Для подобной задачи требуется более высокая чувствительность метода, нежели специфичность.

Проверка работоспособности предложенной модели. Для проверки работоспособности предложенной модели был проведен дополнительный эксперимент. Нами была собрана группа магнитно-резонансных исследований, схожих с исследуемыми. А именно: группа включала в себя 28 магнитно-резонансных исследований головного мозга, из которых 14 были получены от ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии СПИДа, не включенных в экспериментальную группу первого эксперимента. Вторую часть группы составили 14 ВИЧ-отрицательных пациентов, среди которых 11 не входили в состав группы контроля первого эксперимента, а трое — входили. Возраст пациентов в собранной группе составлял от 31 до 39 лет.

Далее для проведения эксперимента был приглашен врач-радиолог, добровольно согласившийся принять участие в исследовании. Он не был знаком с материалами первого исследования. В его задачу входил просмотр группы из подобранных 28 магнитно-резонансных исследований головного мозга и определение шести критериев (см. табл. 3) для каждого из исследований. Предварительно специалист был ознакомлен с порядком проведения оценки критериев (см. рис. 1, 4, 5, 7, 10, 13), вместе с авторами исследования были проведены четыре репетиционных разбора МРТ головного мозга с оценкой критериев. После репетиционной части радиологу было представлено 28 магнитно-резонансных томограмм исследуемой группы. ВИЧ-статус пациентов оставался неизвестен для радиолога (слепое исследование). Оценка критериев фиксировалась радиологом в таблице на персональном компьютере (табл. 4). По результатам этой оценки нами, согласно табл. 2, было проведено назначение баллов, посчитана их сумма, проведено определение чувствительности и специфичности. Так, при значении отсечки в 4 балла из 14 пациентов со СПИДом результат теста оказался положительным у 13 пациентов (истинно-положительный результат), отрицательным — у 1 пациента (ложно-отрицательный результат). Из 14 ВИЧ-отрицательных пациентов, тест оказался отрицательным у 9 человек (истинно-отрицательный результат) и положительным — у 5 (ложно-положительный результат). Таким образом, чувствительность теста в данном эксперименте составила 92,85%, а специфичность — 64,3%, что согласуется с расчетными данными.

Важно отметить, что данный метод может быть модифицирован с предполагаемо значительным повышением чувствительности и специфичности. Для этого помимо рутинного МРТ исследования головного мозга могут быть проведены спе-

Таблица 3. Определение чувствительности и специфичности метода при различных «значениях отсечки»

Если значение отсечки равно 4		Если значение отсечки равно 5			
ВИЧ	Положительный	Отрицательный	ВИЧ	Положительный	Отрицательный
+	28	6	+	24	10
-	4	8	-	2	10
Чувствительность метода: 82,35 %		Чувствительность метода: 70,59 %			
Специфичность метода: 66,67 %		Специфичность метода: 83,33 %			

Таблица 4. Пример таблицы для учета оценки исследуемых критериев

№ исследования	Фамилия пациента	Поперечный размер переднего рога правого бокового желудочка выше отверстия Монро, мм	Поперечный размер череп, мм	Поперечный размер боковых желудочков на уровне тел, мм	Наличие расширенных периваскулярных пространств в области базальных ганглиев (есть/нет)	Количество очагов в белом веществе головного мозга, шт.	Наличие со-держимого или отека слизистой оболочки в при-даточных пазухах носа (есть/нет)	Максимальный косой передне-задний размер глоточной миндалины, мм
17-2331	N	10	151	31	Есть	0	Есть	19
17-3283	Z	5	129	29	Есть	3	Нет	10
17-4326	Q	8	140	32	Нет	1	Есть	6

циализированные МР-методики, такие как диффузионно-тензорная МРТ и МР-морфометрия. Так, в работе И. М. Левашкиной, С. В. Серебряковой и А. Ю. Ефимцева [16] раскрыты особенности проведения диффузионно-тензорной МРТ, которые позволяют выявить изменения в структурах головного мозга на значительно более ранних этапах развития заболеваний, включая ВИЧ-инфекции, чем при проведении рутинной МРТ головного мозга. В свою очередь, МР-морфометрия позволяет с высокой точностью не только подтвердить факт наличия атрофических изменений на фоне различных заболеваний, но и выявить характерные паттерны атрофии, в том числе для ВИЧ-инфекции, причем на ранней стадии [17]. В то же время проведение подобных углубленных методик занимает дополнительное время и для сканирования, и для обработки, а также доступны в ограниченном количестве медицинских учреждений. Совокупность этих факторов ограничивает широкое применение таких инструментов на сегодняшний день, а разработка метода с более высокими показателями чувствительности и специфичности представляется актуальной задачей.

Таким образом, представленная методика наглядно демонстрирует состоятельность подхода и возможность формирования групп риска для адресного тестирования на ВИЧ-инфекцию на основании только данных рутинной МРТ головного мозга при отсутствии высокоспецифичных для ВИЧ-инфекции изменений головного мозга. Следует отметить, что в нашем исследовании пациенты групп исследования и контроля были схожи по возрасту, а многие из обозначенных критериев будут различаться для пациентов различных возрастных групп. Также важно заметить, что группа ВИЧ-положительных пациентов целиком представлена пациентами с выраженным иммунодефицитом (уровень Т-лимфоцитов CD4+ клеток менее 200 клеток/мкл). Актуальной представляется задача проведения более масштабного исследования с целью формирования различных возрастных групп и групп с различными уровнями CD4+ клеток, что позволило бы расширить базу значений критериев, характерных для ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов разных возрастных групп и различной степени иммуносупрессии, и за счет этого повысить универсальность и информативность применяемой методики.

Выводы

Данные стандартной МРТ головного мозга позволяют формировать группы риска ВИЧ-инфекции у пациентов, для которых целесообразно назначение классических тестов на ВИЧ.

Представленная методика может быть использована в группах населения, схожих по возрасту с пациентами в нашем исследовании. Предложенный алгоритм способен повысить выявляемость ВИЧ-инфицированных и вследствие более раннего назначения АРВТ снизить темпы распространения ВИЧ в популяции, тем самым увеличив продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных.

References

1. AIDS by the numbers — 2016. *UNAIDS.2016*. Available at: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/AIDS-by-the-numbers> (accessed: 20.05.2017).
2. Fact Sheet 2016. *UNAIDS.2016*. Available at: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf (accessed: 20.05.2017).

3. *Spravka: VICH-infektsiia v Rossiiskoi Federatsii na 31 dekabria 2014 g.* [HIV infection in Russian Federation as for December 31 2014]. Available at: <http://www.hivrussia.ru/files/spravkaHIV2014.pdf> (accessed: 20.05.2017) (In Russian)
4. González-Scarano F, Martín-García J. The neuropathogenesis of AIDS. *Nature Reviews Immunology*, 2005, vol. 5, no. 1, pp. 69–81.
5. Bowen L.N., Smith B., Reich D., Quezado M., Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Neurology*, 2016, vol. 12, no. 11, pp. 662–674.
6. Modi M., Mochan A., Modi G. Management of HIV-associated focal brain lesions in developing countries. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2004, vol. 97, no. 7, pp. 413–421.
7. Ragin A. B., Du H., Ochs R., Wu Y., Sammet C. L., Shoukry A., Epstein L. G. Structural brain alterations can be detected early in HIV infection. *Neurology*, 2012, vol. 79, no. 24, pp. 2328–2334.
8. Chiang M. C., Dutton R. A., Hayashi K. M., Lopez O. L., Aizenstein H. J., Toga A. W., Becker J. T., Thompson P. M. 3D pattern of brain atrophy in HIV/AIDS visualized using tensor-based morphometry. *Neuroimage*, 2007, vol. 34, no. 1, pp. 44–60.
9. Ances B. M., Ortega M., Vaida F., Heaps J. R. P. Independent effects of HIV, aging, and HAART on brain volumetric measures. *The Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2012, vol. 59, no. 5, pp. 469–477.
10. McMurtray A., Nakamoto B., Shikuma C., Valcour V. Cortical atrophy and white matter hyperintensities in HIV: the Hawaii Aging with HIV Cohort Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2012, vol. 59, no. 5, pp. 469–477.
11. Su T., Wit F. W., Caan M. W., Schouten J., Prins M., Geurtsen G. J., Cole J. H., Sharp D. J., Richard E., Reneman L., Portegies P., Reiss P., Majoie C. B. White matter hyperintensities in relation to cognition in HIV-infected men with sustained suppressed viral load on combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2016, vol. 30, no. 15, pp. 2329–2339.
12. Lamprecht J., Wiedbrauck C. Sinusitis and other typical ENT diseases within the scope of acquired immunologic deficiency syndrome (AIDS). *HNO*, 1988, vol. 36, no. 12, pp. 489–492.
13. Del Borgo C., Del Forno A., Ottaviani F., Fantoni M. Sinusitis in HIV-infected patients. *Journal of Chemotherapy*, 1997, vol. 9, no. 2, pp. 83–88.
14. Ragin A. B., Wu Y., Storey P., Cohen B. A., Edelman R. R., Epstein L. G., Gartner S. Bone marrow diffusion measures correlate with dementia severity in HIV patients. *American Journal of Neuroradiology*, 2006, vol. 27, no. 3, pp. 589–592.
15. Gill P. S., Arora D. R., Arora B., Gill M., Gautam V., Karan J., Chaudhary U., Garg N. Lymphadenopathy — an important guiding tool for detecting hidden HIV-positive cases: a 6-year study. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*, 2007, vol. 6, no. 4, pp. 269–272.
16. Levashkina I. M., Serebryakova S. V., Efimtsev A. Yu. Diffuzionno-tenzornaia MRT — sovremennyi metod otsenki mikrostrukturnykh izmenenii veshchestva golovnogo mozga (obzror literatury) [Diffusion-tensor MRI — the most up-to-date method to research microstructural changes in white matter (publications review)]. *Vestnik SPbSU. Series 11. Medicine*, 2016, issue 4, pp. 39–54. (In Russian)
17. Magonov E. P. *Kompleksnaia magnitno-rezonansnaia morfometriia ochagovykh i atroficheskikh izmenenii golovnogo mozga (na primere rasseiannogo skleroza i rannikh stadii VICH-infektsii)*. Authtoref. dis. ... kand. med. nauk [Complex magnetic-resonance morphometry of focal and atrophic brain changes (with multiple sclerosis and early HIV-infection as an example)]. Thesis of PhD]. St. Petersburg, 2015. (In Russian)
18. AIDS by the numbers — 2016. *UNAIDS.2016*. Available at: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/AIDS-by-the-numbers> (accessed: 20.05.2017).
19. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, 2012. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization. *UNAIDS.2012*. Available at: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_en_1.pdf (accessed: 20.05.2017).
20. Fact Sheet 2016. *UNAIDS.2016*. Available at: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf (accessed: 20.05.2017).

Статья поступила в редакцию 4 июля 2017 г.
Статья рекомендована в печать 5 марта 2018 г.

Контактная информация:

Дроздов Александр Андреевич — аспирант; a_a_drozdov@mail.ru
Черемисин Владимир Максимович — д-р мед. наук, проф.; vm_cher@mail.ru
Камышанская Ирина Григорьевна — канд. мед. наук, доц.; irinaka@mail.ru

Яковлев Алексей Авенирович — д-р мед. наук, проф.; kibbotkin@mail.ru
Мусатов Владимир Борисович — канд. мед. наук, доц.; doctormusatov@gmail.com
Федуняк Иван Павлович — канд. мед. наук, доц.; Gib30f@mail.ru
Федуняк Оксана Ивановна — канд. мед. наук; Gib30f@mail.ru
Артемьева Мария Николаевна — врач-инфекционист, artikmawa@mail.ru

Conventional brain magnetic resonance imaging data as an indicator to perform HIV testing

A. A. Drozdov¹, V. M. Cheremisin^{1,2}, I. G. Kamishanskaya^{1,2}, A. A. Yakovlev^{1,4},
V. B. Musatov^{1,4}, I. P. Fedunyak^{3,4}, O. I. Fedunyak⁴, M. N. Artemeva⁴

¹ St. Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

² St. Petersburg Mariinsky Hospital, 56, Liteyniy pr., St. Petersburg, 191014, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 47, Piskarevsky pr., St. Petersburg, 195067, Russian Federation

⁴ Clinical Infectious Disease Hospital named after S. P. Botkin no. 30, 3, ul. Mirgorodskaya, St. Petersburg, 191024, Russian Federation

For citation: Drozdov A. A., Cheremisin V. M., Kamishanskaya I. G., Yakovlev A. A., Musatov V. B., Fedunyak I. P., Fedunyak O. I., Artemeva M. N. Conventional brain magnetic resonance imaging data as an indicator to perform HIV testing. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2018, vol. 13, issue 2, pp. 000–000. <https://doi.org/>

HIV/AIDS is now a global pandemic and our region, “Eastern Europe and Central Asia” is World leading area in terms of the rate of HIV spread with the fraction of a newly infected person during the year 2016 of 11.87%. In our practice, it has been noticed that at least 25% of patients undergoing brain MRI have self-administered the study based on a personal feeling of “something wrong”. Many of them subjectively believe in MRI as in powerful method that allows detecting most significant pathologies. Consequently, that is MRI conclusion that guides patients for further consultations and testing. The purpose of this study was to evaluate the ability of conventional brain MRI data to serve as an indicator for HIV-testing in cases when AIDS-defining and highly HIV specific changes are not present. We composed a list of potentially significant criteria, composed test, and control groups, determined statistically significant criteria, assigned the numerical score to significant criteria, established MR-scoring system. Conventional brain MRI was shown to serve as a useful indicator for HIV testing when there is no clear evidence of AIDS-defining findings. MR-scoring system proposed in this study allows forming groups of patients with increased risk for HIV for subsequent HIV-testing.

Keywords: MRI, HIV, AIDS, brain, screening.

Author's information:

Drozdov Aleksandr A. — Postgraduate; a_a_drozdov@mail.ru

Cheremisin Vladimir M. — MD, Professor; vm_cher@mail.ru

Kamishanskaya Irina G. — PhD, Professor Assistant; irinaka@mail.ru

Yakovlev Aleksey A. — MD, Professor; kibbotkin@mail.ru

Musatov Vladimir B. — PhD, Professor Assistant; doctormusatov@gmail.com

Fedunyak Ivan P. — PhD, Professor Assistant; Gib30f@mail.ru

Fedunyak Oksana I. — PhD; Gib30f@mail.ru

Artemeva Mariya N. — infectiologist; artikmawa@mail.ru