



СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.В. Капустин^{1,2}, Е.И. Краснова^{1,2}, Н.И. Хохлова^{1,2}, О.М. Шишкова², Л.Л. Позднякова²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

² Городская инфекционная клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия

Modern aspects of central nervous system damage in patients with HIV infection (literature review)

D.V. Kapustin^{1,2}, E.I. Krasnova^{1,2}, N.I. Khokhlova^{1,2}, O.M. Shishkova², L.L. Pozdnyakova²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²City Infectious Clinical Hospital №1, Novosibirsk, Russia

Резюме

В обзоре литературы освещаются современные представления о патогенезе, патоморфологии, клинических проявлениях поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией, а также затрагиваются проблемы диагностики и лечения данных оппортунистических инфекций. Особое внимание следует уделять пациентам с тяжелым иммунодефицитом (количество CD4+T-лимфоцитов ≤ 200 кл/мкл) в связи с высоким риском развития вторичных заболеваний центральной нервной системы. Наряду с этиологической верификацией оппортунистических заболеваний центральной нервной системы, важное значение на начальном этапе диагностики имеет магнитно-резонансная томография головного мозга, с помощью которой можно выявить характерные для определенных возбудителей изменения в веществе головного мозга. Помимо базовой этиотропной терапии оппортунистических инфекций, у больных ВИЧ-инфекцией решающую роль играют эффективная антиретровирусная терапия и ее индекс проникновения в центральную нервную систему.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические инфекции, иммунодефицит, центральная нервная система, токсоплазмоз, мультифокальная лейкоэнцефалопатия, антиретровирусная терапия.

Введение

В числе вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией особое место занимают поражения центральной нервной системы (ЦНС), вызванные оппортунистическими возбудителями в условиях иммунодефицита. Некоторые инфекции ЦНС, такие как токсоплазмоз, чаще встречаются у пациентов с ВИЧ-инфекцией, по сравнению с другими заболеваниями и состояниями, проводящими к иммунодефициту: трансплантация органов и тканей; лучевая терапия; онкологические заболевания. Клиническая и рентгенологическая картина оппортунистических инфекций ЦНС при ВИЧ-инфекции часто отличается от таковой у больных без иммунодефицита [3, 4], что затрудняет диагностику и терапию.

Abstract

The literature review highlights modern ideas about the pathogenesis, pathomorphology, and clinical manifestations of central nervous system damage in patients with HIV infection, and also touches on the problems of diagnosis and treatment of these opportunistic infections. Particular attention should be paid to patients with severe immunodeficiency (CD4+T-lymphocyte count < 200 cl/ml) due to the high risk of secondary diseases of the central nervous system. Along with the etiological verification of opportunistic diseases of the central nervous system, magnetic resonance imaging of the brain is important at the initial stage of diagnosis, with the help of which it is possible to identify changes in the brain substance characteristic of certain pathogens. In addition to the basic etiotropic therapy of opportunistic infections in HIV patients, effective antiretroviral therapy and its index of penetration into the central nervous system play a crucial role.

Key words: HIV infection, opportunistic infections, immunodeficiency, central nervous system, toxoplasmosis, multifocal leukoencephalopathy, antiretroviral therapy.

В лечении оппортунистических инфекций ЦНС у пациентов с ВИЧ-инфекцией важное значение имеет ранняя диагностика и своевременное начало этиотропной терапии. Широкое внедрение комбинированных схем антиретровирусной терапии (АРТ) привело к существенному снижению частоты связанных с ВИЧ-инфекцией оппортунистических заболеваний центральной нервной системы [1,4]. Так, по результатам проведенного в Великобритании исследования установлено, что среди пациентов, регулярно принимающих комбинированную АРТ, общая заболеваемость оппортунистическими инфекциями ЦНС за 10 лет наблюдения снизилась в 13 раз, однако среди пациентов, не принимающих АРТ, число регистра-

ции новых случаев поражения ЦНС увеличилось в 2 раза [2]. Также значительную роль в терапии когнитивных и неврологических нарушений при ВИЧ-инфекции играет способность антиретровирусных препаратов к проникновению через гематоэнцефалический барьер (индекс пенетрации в ЦНС) [21].

Однако, несмотря на рост охвата больных антиретровирусной терапией, в РФ, как и во многих странах мира [5, 6], в клинической практике продолжают регистрироваться случаи тяжелого поражения ЦНС различными вторичными агентами при ВИЧ-инфекции [3, 4]. Среди ведущих причин, влияющих на распространенность ВИЧ-ассоциированных инфекций ЦНС, отмечают: отсутствие или позднее начало АРТ, инфицирование резистентными штаммами ВИЧ, нарушение приверженности к лечению, а также фоновую патологию ЦНС в анамнезе [4]. Наряду с вторичными заболеваниями ЦНС при ВИЧ-инфекции, обусловленными развитием иммунодефицита, ВИЧ способен оказывать непосредственное действие на клетки нервной системы, имеющие рецептор CD4 (клетки микроглии, олигодендроциты, астроциты, клетки эндотелия кровеносных сосудов и др.), вызывая их инфицирование и разрушение, что приводит к развитию тяжелых когнитивных и неврологических нарушений [7, 8].

В литературном обзоре будут представлены современные аспекты патогенеза, патоморфологии, клинические особенности, возможности диагностики и лечения наиболее актуальных ВИЧ-ассоциированных заболеваний с поражением ЦНС.

Опportunистические заболевания ЦНС и степень иммунодефицита при ВИЧ-инфекции

Наиболее частыми опportunистическими заболеваниями ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией являются: церебральный токсоплазмоз; прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ); криптококковый менингит; ЦМВ-энцефалит и туберкулезный менингит/менингоэнцефалит [4, 9]. Реже регистрируется поражение ЦНС такими инфекционными агентами, как *Candida albicans*; вирус Эпштейна – Барр; вирусы герпеса 1, 2 и 3 типов, в ряде случаев комбинированное поражение нервной системы несколькими возбудителями [4, 10]. Описаны случаи развития энцефалита при генерализованной форме пневмоцистоза [11].

У пациентов с ВИЧ-инфекцией уязвимость к различным опportunистическим заболеваниям в значительной степени определяется степенью иммуносупрессии [3]. На рисунке 1 показаны уровни CD4-лимфоцитов, при которых могут раз-

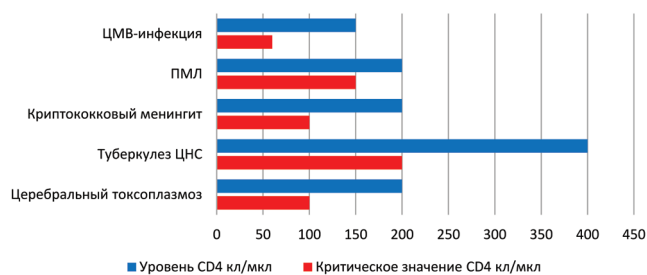


Рис. 1. Уровень CD4-лимфоцитов в периферической крови (к/мкл), связанный с риском развития опportunистических инфекций ЦНС

виться определенные ВИЧ-ассоциированные опportunистические инфекции ЦНС (синий цвет).

Критический уровень CD4-лимфоцитов (красный цвет) — наиболее распространенное значение CD4 для каждой соответствующей инфекции ЦНС. Так, риск развития токсоплазмоза головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией существенно повышается при снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 200 к/мкл, у большинства больных он регистрируется при $CD4 \leq 100$ к/мкл [12].

Туберкулезный менингит или менингоэнцефалит могут регистрироваться при различных уровнях CD4-лимфоцитов, однако наибольшее число случаев приходится на уровень CD4 менее 200 к/мкл [13]. Показано, что риск развития криптококкового менингита и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) значительно увеличивается при $CD4 \leq 200$ к/мкл [3].

Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией

Частота инфицирования людей *Toxoplasma gondii* высока в странах, где традиционно употребляют в пищу сырое мясо (Франции, Бельгии, Норвегии, странах Африки и Латинской Америки) до 60% населения. Распространенность токсоплазмоза в России у лиц в возрасте от 20 до 40 лет составляет, по различным данным, от 8 – 10% до 23% [14, 15].

Наибольший риск *Toxoplasma gondii* представляет для иммунокомпрометированных лиц, в том числе на фоне ВИЧ-инфекции, у которых чаще наблюдается реактивация хронической инфекции [16]. В странах Африки и Южной Америки с высоким уровнем заболеваемости токсоплазмозом среди населения он остается наиболее распространенным ВИЧ-ассоциированным опportunистическим заболеванием ЦНС [3, 17]. Риск развития церебрального токсоплазмоза у серопозитивных пациентов заметно выше, чем у серонегативных лиц. Так, L.N. Bowen et al. (2016) указывают, что вероятность возникновения церебрального токсоплазмоза у серопозитивных пациентов в 35 раз выше, чем у серонегативных лиц. Церебральный

токсоплазмоз регистрировался только у 1,3% серонегативных пациентов с уровнем CD4+ клеток <50 клеток/мкл [3]. Реактивация инфекции, вызванной *Toxoplasma gondii*, зависит от степени иммуносупрессии, и ее частота значительно увеличивается у лиц с CD4+ количеством клеток <100 в мкл (см. рис 1.) [18]. Использование антиретровирусных препаратов существенно снижает риск развития церебрального токсоплазмоза [19].

Возбудитель токсоплазмоза способен поражать клетки ЦНС, инициируя иммуноопосредованные реакции, что приводит к развитию некротического поражения нервной системы. *T. gondii* использует иммунные клетки, такие как макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки и моноциты, для проникновения через гематоэнцефалический барьер и дальнейшего распространения в нервных и других клетках головного мозга. В основе патоморфологических изменений при остром течении процесса как в нервных клетках, так и внеклеточно обнаруживаются токсоплазмы. Возникают некротические изменения при слабо выраженной экссудативной, преимущественно микроглиальной реакции. В кровеносных сосудах отмечаются стаз, набухание эндотелия, разрастание клеток адвентиции и нередко тромбоз, периваскулярная «муфтообразная» лимфоидная инфильтрация. В результате поражения сосудов возможен вторичный очаговый асептический колликвационный некроз. Очаги некроза могут быть одиночными и множественными, располагаясь как в коре больших полушарий, так и в субэпендимарной зоне боковых желудочков как в сером, так и в белом веществе. В дальнейшем некротизированная ткань рассасывается с образованием кист. В полостях находится ликвор, а на их стенках обнаруживаются макрофаги, содержащие в своей цитоплазме продукты распада мозговой ткани. Участки некроза отграничены глиальным валом. Весьма характерным для токсоплазмоза является закономерно определяемый в зоне поражения кальциноз, который может быть как пылевидным, так и довольно массивным [20, 21].

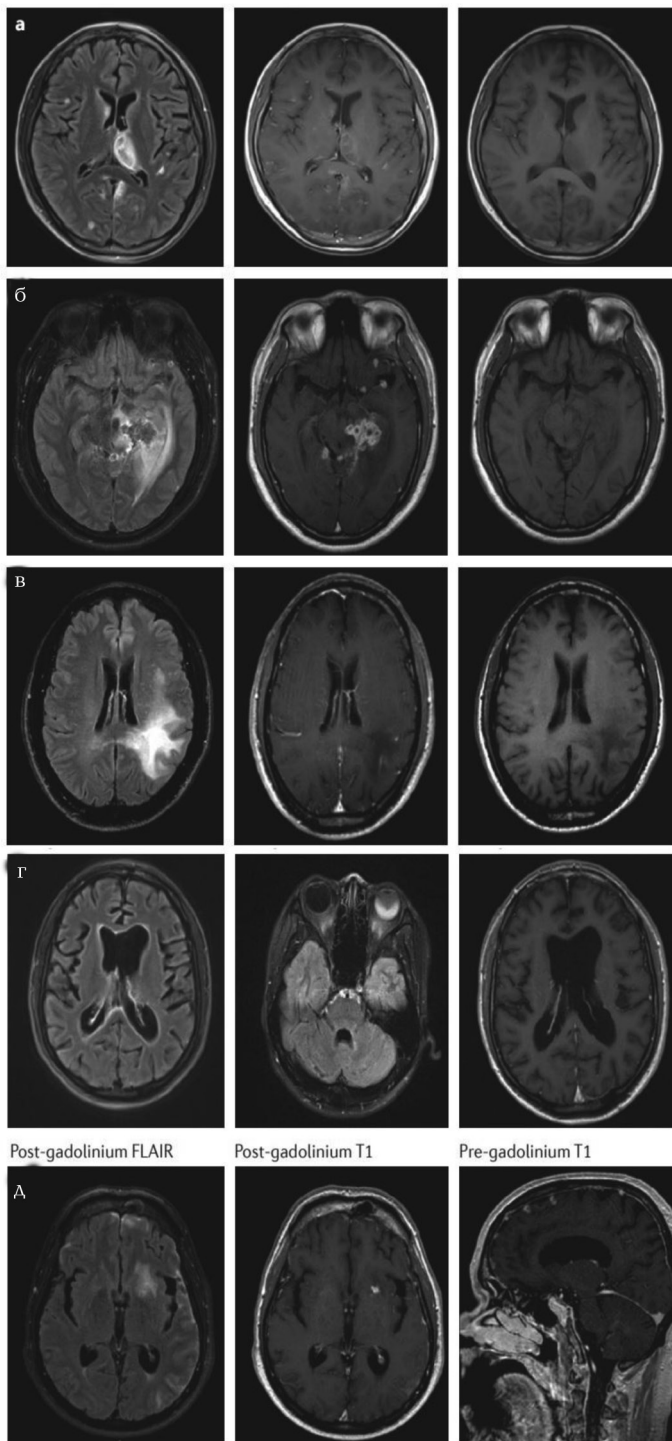
Наиболее распространенным проявлением церебрального токсоплазмоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией является специфический (очаговый) энцефалит. Начало заболевания чаще подострое, с постепенным нарастанием клинической симптоматики в течение нескольких недель. Очаговые неврологические признаки зависят от локализации патологического процесса. Часто встречаются множественные очаги в головном мозге, приводящие к возникновению мультифокальных симптомов, включая уменьшение полей зрения, судорожный синдром, афазию, апраксию, гемипарез и симптомы дисфункции мозжечка. Спутанность

сознания, когнитивные нарушения или расстройство личности могут быть ранним проявлением церебрального токсоплазмоза, однако по ходу прогрессирования заболевания на первый план выйдут симптомы очагового поражения ЦНС, определяя тяжесть течения. Важно отметить, что у больных ВИЧ-инфекцией очаги поражения головного мозга *Toxoplasma gondii* чаще локализуются в базальных ганглиях, чем в любой другой области, за исключением коры головного мозга. Таким образом, двигательные нарушения являются частым клиническим проявлением церебрального токсоплазмоза и встречаются у 31,2–84% больных, по данным разных авторов [22]. Церебральный токсоплазмоз с очаговой неврологической симптоматикой также выявляется у 30% лиц с токсоплазменным хориоретинитом [23].

Помимо очагового энцефалита, редким вариантом течения церебрального токсоплазмоза является диффузный энцефалит, который регистрируется у лиц с терминальной стадией ВИЧ-инфекции (СПИД), длительно не получающих АРТ. При диффузном энцефалите преобладает общемозговая неврологическая симптоматика (нарушение сознания и когнитивный дефицит); реже встречается судорожный синдром. При патоморфологическом исследовании часто наблюдается вовлечение белого и серого вещества с наличием микроглиальных узелков. В части узелков виден центральный некроз, в некоторых – геморрагическое пропитывание, многие из них содержат цисты *T. gondii*. В паренхиме головного мозга также наблюдаются множественные диссеминированные паразитарные кисты без воспалительной реакции [24].

Лабораторная диагностика церебрального токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции базируется на использовании методов ПЦР и ИФА. Обнаружение IgM в ИФА при манифестной форме церебрального токсоплазмоза регистрируется достаточно редко, поэтому данный метод малоинформативен. Наибольшее значение имеет выявление специфических IgG в крови в высоких титрах или их нарастание в динамике. Чувствительность метода ПЦР на обнаружение ДНК *T. gondii* в ликворе составляет 30% при 100% специфичности. При наличии типичной клинической картины церебрального токсоплазмоза для подтверждения диагноза рекомендовано сочетать методы ПЦР- и ИФА-диагностики [19].

В диагностике оппортунистических заболеваний ЦНС с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) можно выявить характерные для определенных возбудителей изменения в веществе головного мозга [3] (рис. 2). Типичная МРТ-картина, характерная для церебрального токсоплазмоза, представлена множественными или единичными очагами различной локализации



а) токсоплазмоз головного мозга — многочисленные гиперинтенсивные очаги поражения с перифокальным отеком в базальных ганглиях;

б) туберкулезный менингоэнцефалит — на снимках виден обширный отек большей части левой височной доли. После контрастирования визуализируется плотный многоузловой экссудат с обширным распространением по всему стволу с переходом на полушария головного мозга;

в) прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия — на снимке имеется обширное поражение левой теменной области, распространяющееся на мозолистое тело. Масс-эффект отсутствует;

г) цитомегаловирусный энцефалит и ретинит — линейная область сигнала высокой интенсивности видна по всему перивентрикулярному краю. Имеются изменения в области орбит, характерные для цитомегаловирусного ретинита;

д) криптококковый менингоэнцефалит — высокая гиперинтенсивность левой лобной доли с сопутствующим усилением после контрастирования указывает на воспалительный очаг, который может сочетаться с более типичными признаками криптококкового менингита.

Рис. 2. Изменения при МРТ при различных вторичных заболеваниях ЦНС

(чаще в таламусе, базальных ганглиях и на границе серого и белого вещества головного мозга), округлой формы с выраженным перифокальным отеком. При использовании внутривенного контрастирования наблюдается накопление контраста по периферии очага [25].

В качестве дополнительного метода диагностики токсоплазмоза ЦНС у пациентов с атипичной клинической картиной, имеющих отрицательные результаты ПЦР ДНК *T. gondii* в ликворе и отсутствие специфических IgM и IgG в сыворотке крови, может быть рассмотрена биопсия головного

мозга с применением дополнительных гистологических методов окраски, таких как PAS (ШИК-реакция) и иммуногистохимия, однако данный метод имеет высокий риск осложнений и летального исхода [26].

Лечение церебрального токсоплазмоза базируется на использовании таких препаратов, как триметоприм + сульфаметоксазол из расчета 5 мг/кг по триметоприму, разделенных на 2 приема. В качестве альтернативного режима в схему лечения могут быть включены клиндамицин, доксициклин и кларитромицин [19]. Несмотря на эффективность препаратов первой линии, они не способны оказывать воздействие на бразидиозиты и латентную инфекцию. В настоящее время проводится исследование препаратов, влияющих на кальций-зависимые клеточные процессы, контролирующие подвижность возбудителя. Данная группа препаратов показала высокую эффективность в отношении действия на резервуары *T. gondii* у мышей [27]. В качестве профилактики токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией рекомендовано использование препарата триметоприм + сульфаметоксазол у лиц с уровнем CD4+ клеток <100 клеток/мкл [19].

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия у больных ВИЧ-инфекцией

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — это тяжелое оппортунистическое заболевание ЦНС, вызываемое вирусом JC (JCV), инфицирующим олигодендроциты и астроциты. JCV широко распространен в мире, доля серопозитивного населения составляет от 67 до 88% [3, 4, 28]. Реактивация вируса и клинические проявления инфекции наблюдаются только у лиц с тяжелым иммунодефицитом. ПМЛ регистрировалась редко до начала эпидемии ВИЧ-инфекции в 1980-е гг., но уже к середине 1990-х гг. уровень заболеваемости ПМЛ существенно увеличился среди ВИЧ-инфицированных больных. Благодаря расширению охвата пациентов АРТ, удалось существенно снизить уровень заболеваемости ПМЛ, однако она все еще остается одним из распространенных оппортунистических заболеваний ЦНС [3]. В последнее время появились данные о повышенном риске развития и/или прогрессирования ПМЛ на фоне лечения препаратами из группы моноклональных антител (анти-CD20 и других групп) [29].

Первичное инфицирование JCV протекает бессимптомно, но у пациентов с иммуносупрессией инфекция может реактивироваться, приводя к развитию ПМЛ. Реактивация обычно происходит при уровне CD4-лимфоцитов <100 клеток/мкл; однако JCV-инфекция является одним из не-

многих оппортунистических заболеваний, которые могут возникать при гораздо более высоком уровне CD4+.

Основное патоморфологическое проявление ПМЛ — демиелинизация, протекающая с увеличением и слиянием первоначальных очагов и, в тяжелых случаях, развитием некротических полостей. Характерен лизис олигодендроцитов, которые выглядят набухшими с увеличенными ядрами, содержащими эозинофильные включения, и дают положительную реакцию на белки и ДНК JC-вируса при иммуногистохимическом исследовании. Инфицированные олигодендроциты располагаются, как правило, по краям очагов демиелинизации. Также поражаются астроциты, которые иногда содержат многодольчатые гиперхроматические ядра и напоминают опухолевые клетки («причудливые» астроциты). Для ПМЛ также характерна слабая выраженность воспаления или его отсутствие в очагах поражения [30, 31].

ПМЛ проявляется медленным прогрессированием неврологических нарушений в течение недель и даже месяцев. Диапазон клинических проявлений широк и может быть представлен такими симптомами, как атаксия из-за поражения мозжечка, гемипарез из-за поражения подкоркового белого вещества, двигательные расстройства из-за нарушения работы базальных ганглиев, а также поведенческие и когнитивные нарушения. Регистрируются нарушения зрения, включая гемианопсию, неспособность распознавать объекты, и даже кортикальная слепота, что наблюдается при ПМЛ значительно чаще, чем при других оппортунистических инфекциях ЦНС. Судороги могут возникать при начальных проявлениях, но чаще развиваются на более поздних стадиях течения заболевания. Головные боли встречаются редко. Прогноз течения заболевания и показатель смертности существенно зависят от уровня CD4-лимфоцитов на момент манифестации ПМЛ. Уровень смертности значительно ниже среди лиц, у которых ПМЛ развивалась на фоне приема АРТ и имеющих уровень CD4-лимфоцитов более 150 клеток/мкл [28].

При исследовании ликвора отсутствуют специфические признаки: редко регистрируется плеоцитоз и повышенный уровень белка, которые не имеют важного диагностического значения. Лабораторная диагностика ПМЛ основывается на обнаружении в ликворе генетического материала JC вируса методом ПЦР, чувствительность которого составляет 80%, специфичность — 90%. Тем не менее, отрицательный результат ПЦР не исключает ПМЛ. Учитывая тот факт, что исследование СМЖ на JC вирус не является рутинным и мало доступно во многих специализированных стационарах, ведущую роль в диагностике ПМЛ играет МРТ в сочетании с анализом клинической карти-

ны заболевания [3]. При прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии с помощью МРТ обнаруживаются асимметричные очаги демиелинизации в белом веществе мозга, которые могут распространяться на большие участки. Типичная локализация очагов отсутствует, но чаще их обнаруживают в теменной и затылочной областях; иногда затрагивается мозжечок [32].

На сегодняшний день эффективной противовирусной терапии ПМЛ не существует. Лечение ПМЛ базируется на назначении антиретровирусной терапии [19]. Современные разработки эффективных методов лечения ПМЛ включают в себя использование иммунных суперселективных ингибиторов, влияющих на иммунопатогенез JC-вируса. Данные методы рассматривают только в качестве дополнения к базисной АРТ [33].

Туберкулез ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией

Mycobacterium tuberculosis является одной из наиболее распространенных инфекций в мире, которой инфицировано от 2 до 3 млрд человек по всему миру. Больные ВИЧ-инфекцией подвержены высокому риску развития диссеминированных форм туберкулеза, которые часто могут осложняться поражением ЦНС. В регионах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом туберкулезный менингит может составлять до 27% всех случаев поражения ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов [34].

Одним из основных путей передачи *M. tuberculosis* является воздушно-капельный с развитием поражения, прежде всего, дыхательной системы. Решающее значение в отграничении очага в легких и препятствии гематогенной диссеминации возбудителя имеет клеточный иммунитет, в частности, макрофаги. Заболевание стремительно распространяется у ВИЧ-инфицированных лиц со сниженным количеством CD4-лимфоцитов.

Воспалительный процесс при туберкулезе ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных характеризуется образованием серозно-фибринозного экссудата и высыпанием милиарных бугорков на мозговых оболочках по ходу крупных сосудов. Фибриноидный и творожистый некроз захватывает почти всю толщу оболочки, оставляя непораженными лишь отдельные участки вокруг крупных сосудов. Для патоморфологической картины туберкулезного менингита, протекающего на фоне иммунодефицита, характерны воспалительные и пролиферативно-продуктивные изменения в стенках сосудов головного мозга, что приводит к их сужению и нередко к развитию инфарктов подлежащих тканей. Такие участки ишемии нередко определяются на МСКТ и МРТ головного мозга, что может явиться основой для ошибочной диагностики инсультов различного генеза. Выраженные изме-

нения наблюдаются в мелких и средних сосудах. Поражение сосудов может также сопровождаться кровоизлиянием и тромбозами. При гистологических исследованиях у больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом ЦНС преобладают инфильтративно-некротические изменения с наличием в очагах некроза кислотоустойчивых микобактерий, экссудации, альтерации. При этом зачастую специфические клеточные реакции с образованием эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова — Лангханса, а также гранул отсутствуют или имеют слабую выраженность, которая коррелирует со степенью иммуносупрессии [20, 35, 36].

При поражении *M. tuberculosis* ЦНС формируется казеозный очаг в самих мозговых оболочках или коре головного мозга. Развитие туберкулезного менингита/менингоэнцефалита является наиболее частым исходом разрыва казеозного очага, однако у лиц с сохраненными клеточно-опосредованными иммунными реакциями могут образовываться туберкулемы или туберкулезный абсцесс. В регионах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом при проведении дифференциальной диагностики внутричерепных образований у больных ВИЧ-инфекцией следует также рассматривать туберкулемы, особенно у лиц с тяжелым иммунодефицитом ($CD4 < 200$ кл/мкл) [35].

Клиническими проявлениями туберкулезного поражения ЦНС являются лихорадка, головная боль, нарушение сознания и симптомы поражения черепно-мозговых нервов. Отмечаются очаговые неврологические проявления, такие как гемиплегия, бульбарные симптомы или расстройства чувствительности. При поражении черепно-мозговых нервов часто встречаются глазодвигательные нарушения. Туберкулезный менингит или менингоэнцефалит редко протекают изолированно, чаще помимо поражения ЦНС, регистрируются очаги в легких (диссеминированная форма), реже в лимфатических узлах, кишечнике, почках [37]. Для ВИЧ-ассоциированного туберкулеза ЦНС по сравнению с туберкулезом той же локализации у лиц без ВИЧ-инфекции характерна более тяжелая клиническая картина заболевания с высоким удельным весом менингоэнцефалита в структуре поражения ЦНС, в то время как у лиц без иммунодефицита при развитии туберкулеза ЦНС преобладает менингит, значительно реже встречаются очаговые изменения. Также у больных ВИЧ-инфекцией с выраженным и тяжелым иммунодефицитом часто развивается генерализованный туберкулезный процесс с поражением более 3 органов [36].

Диагностика туберкулезного поражения ЦНС базируется на исследовании ликвора. В спинномозговой жидкости уровень плеоцитоза обычно невысокий (< 100 клеток/ $мм^3$), с преобладанием

нейтрофилов, содержание белка повышено, снижен уровень глюкозы. В то же время у иммунокомпетентных лиц с туберкулезным менингитом уровень плеоцитоза значительно выше (>300 клеток/ мм^3) с преобладанием лимфоцитов. Быстрая диагностика путем выявления возбудителя туберкулеза имеет решающее значение у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезным менингитом, но обнаружение кислотоустойчивых микобактерий с помощью микроскопии и культивирования часто бывает затруднительно. Решающее значение имеет ПЦР-исследование ликвора на обнаружение ДНК микобактерии туберкулеза. Для увеличения вероятности выявления возбудителя могут потребоваться дополнительные люмбальные пункции. Метод T-SPOT TB эффективен у лиц с $\text{CD4} < 200$ кл/мкл [38, 39]. МРТ при туберкулезном менингоэнцефалите используется для оценки распространённости патологического процесса в головном мозге. При туберкулезном менингоэнцефалите на МРТ можно выявить базиллярный эксудат, арахноидит, туберкулемы и утолщение мозговых оболочек. Также визуализируются крупные гранулемы с казеозным некрозом или без него [40].

Этиотропная терапия туберкулезного поражения ЦНС осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями 2022 г. «Туберкулез у взрослых» [39]. В качестве патогенетической терапии доказана высокая эффективность глюкокортикоидов (ГКС) на начальном этапе лечения. В одном из исследований показано, что неотложный старт АРТ не улучшал прогноз выживаемости пациентов, по сравнению с отсроченным началом АРТ через 2 месяца. Целесообразно дожидаться адаптации пациента к противотуберкулезной терапии, поскольку раннее начало АРТ может привести к развитию синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) и резкому ухудшению состояния больного [41].

В основе профилактики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией лежит своевременное начало антиретровирусной терапии и ее регулярный прием. Проводится химиопрофилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных с высоким риском его развития: при уровне $\text{CD4} < 350$ кл/мкл лицам, контактным по туберкулезу [39].

Криптококковое поражение ЦНС

Криптококковый менингит — это грибковая инфекция ЦНС, чаще вызываемая *Cryptococcus neoformans* или реже — *Cryptococcus gattii*. Криптококк — это повсеместно распространенный возбудитель, обнаруживаемый в почве и птичьим помете, заражение человека обычно реализуется посредством вдыхания мелких бескапсульных форм, которые, достигая альвеол, создают первичный

очаг инфекции, которая гематогенным путем распространяется в различные органы и ткани. Криптококковый менингит у больных ВИЧ-инфекцией в РФ в структуре поражения ЦНС регистрируется достаточно часто [42]. В странах Африки и Южной Америки он является ведущим типом оппортунистической инфекции ЦНС, на долю которого приходится 15–20% смертей, связанных с ВИЧ-ассоциированными поражением ЦНС. Развитие криптококкового менингита наиболее часто регистрируется у ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4 -лимфоцитов < 50 клеток/мкл и редко встречается у больных с количеством $\text{CD4} +$ более 200 клеток/мкл [3].

Для поражения ЦНС при криптококкозе у больных ВИЧ-инфекцией характерна картина хронического воспаления с наличием гигантских и эпителиоидных клеток, макрофагов, лимфоцитов. При микроскопии наблюдается скопление грибковых элементов в нейропиле [39]. Для лучшей визуализации грибов и возможности оценить состояние их полисахаридной капсулы необходимы дополнительные методы окраски реактивом Шиффа и альциановым синим. Для криптококков характерно нахождение в «микрокистах» в веществе головного мозга и других органов с минимальной клеточной реакцией. Лишь иногда можно наблюдать их фагоцитоз макрофагами, изредка определяются гигантские многоядерные клетки [20].

Начало заболевания обычно подострое, с постепенным нарастанием клинической симптоматики в течение 2–4 недель. Чаще пациенты жалуются на распирающую головную боль, вялость, лихорадку и общую слабость. Классические менингеальные признаки, такие как ригидность затылочных мышц, светобоязнь и положительный симптом Кернига, встречаются только у четверти пациентов. Появление психических нарушений, таких как эмоциональная лабильность, агрессивность, является неблагоприятным признаком [44].

Одним из методов диагностики криптококкоза является определение уровня антигена криптококков в крови. По результатам проведенного в Уганде исследования у ВИЧ-инфицированных с криптококкозом ЦНС установлено, что титры криптококкового антигена присутствуют в крови в среднем за 22 дня до появления клинической симптоматики. Ранняя криптококковая антигенемия увеличивала риск смертности от последующего развития криптококкового менингита/менингоэнцефалита у пациентов в одной когорте из Уганды более чем в 4 раза и в когорте из Кейптауна более чем в 3 раза [45, 46]. Последующее исследование, проведенное в Танзании и Замбии, выявило, что выявление криптококкового антигена в сыворотке крови больных ВИЧ-инфекцией связано

с почти трехкратным увеличением риска смертности от поражения ЦНС, независимо от количества CD4+ клеток, даже на фоне эффективно проводимой антиретровирусной терапии, а ранний скрининг и лечение криптококковой антигемии снижает смертность на 30%. Установлено, что уровень смертности от криптококкового менингита напрямую коррелирует с грибковой нагрузкой в ликворе, изменением психического статуса при манифестации клинической картины и своевременностью начала этиотропной терапии [45]. Рекомендовано проведение обследования на антиген *Cryptococcus neoformans* всех пациентов, имеющих уровень CD4-лимфоцитов <100 клеток/мкл при первичном обследовании [19].

Диагностическая люмбальная пункция при подозрении на криптококковый менингит может выявить плеоцитоз, высокий уровень белка и повышенное ликворное давление. Изменения в ликворе при ВИЧ-ассоциированном криптококковом менингите отличаются от случаев развития криптококкового поражения ЦНС у пациентов без ВИЧ-инфекции низким уровнем плеоцитоза и более высокой грибковой нагрузкой в ликворе [3]. Диагноз криптококкового менингита верифицируется, в первую очередь, на основании выявления криптококков либо криптококкового антигена в ликворе.

Хотя очаговые поражения ЦНС не характерны для криптококковой инфекции, нейровизуализация играет большое значение в диагностике и оценке прогноза выживаемости пациентов. Ряд авторов сообщают, что у пациентов с уровнем CD4+ < 50 клеток/мкл в 25% случаев визуализируется поражение ЦНС. Первоначальные результаты МРТ-исследования головного мозга бывают в норме у 2–8% пациентов, а результаты компьютерной томографии (КТ) не имеют отклонений от нормы у 47% пациентов. В связи с этим выполнение МРТ более предпочтительно, чем КТ. Наиболее характерными изменениями для криптококкового поражения ЦНС являются внутримозговые образования, расширенные ликворные пространства, кортикальные и лакунарные инфаркты, псевдокисты и гидроцефалия. Реже наблюдаются очаговые поражения в среднем мозге, мозолистом теле или мозжечке. Лакунарные инсульты встречаются у 20% пациентов [47, 48].

Повышенное давление в ликворе отмечается у 50–75% пациентов с криптококковым менингитом. В исследовании, опубликованном в 2016 г., 58% таких пациентов нуждались в лечебных люмбальных пункциях для купирования внутричерепной гипертензии, из них 45% пациентов в конечном итоге потребовались процедуры вентрикулоперитонеального шунтирования. Выживаемость у последних составила 54%. Лечение внутричерепной

гипертензии с помощью повторных люмбальных пункций способствует снижению уровня смертности на 69% [49].

Лечение криптококкового менингита состоит из 3 этапов: индукции, основной и поддерживающей терапии. Для ВИЧ-позитивных пациентов рекомендуют индукционную терапию криптококкового менингита, которая состоит из комбинированной противогрибковой терапии амфотерицином В (0,7–1 мг/кг ежедневно), курсом 14 дней, затем флуконазол по 400 мг 1 раз в сутки под контролем биохимических показателей. Показано, что данная схема более эффективна, чем использование только амфотерицина в качестве монотерапии. Курс базисного лечения, обычно с применением флуконазола, рекомендуется продолжать не менее 8 недель. Поддерживающая терапия обычно состоит из более низкой дозы (200 мг) флуконазола в течение как минимум 6 мес., после чего его применение можно прекратить, если вирусная нагрузка подавлена и уровень CD4+ клеток составляет >100 клеток/мкл. При снижении уровня CD4+ менее 100 или возникновении вирусемии ВИЧ-1 следует повторно начать курс поддерживающей терапии. Итраконазол используется в качестве альтернативы флуконазолу для поддерживающей терапии (в той же дозировке, что и флуконазол), но его эффективность ниже [19]. Новые азолы, такие как вориконазол или позаконазол, применялись для индукционной и поддерживающей терапии, но данные об их эффективности ограничены [50]. Появляются новые противогрибковые средства, в основе фармакодинамики которых лежит предотвращение активации пути СYP51, который может повышать резистентность флуконазола, и в настоящее время активно проводятся клинические исследования их эффективности [51]. Использование дексаметазона становится все более распространенным в клинической практике, однако двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало повышенную смертность в основной группе больных, получавших дексаметазон (47%), по сравнению с группой плацебо (41%). Более того, инвалидизация и нежелательные явления преобладали в основной группе [52].

Цитомегаловирусная инфекция и поражение ЦНС

Поражение нервной системы при цитомегаловирусной инфекции у лиц без иммуносупрессии регистрируется редко, но характеризуется тяжелым течением и высоким риском летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией. ЦМВ может вызвать энцефалит, полирадикулит или специфический ретинит. Также описаны случаи развития миелита. Все вышеуказанные структурные пора-

жения нервной системы регистрируются исключительно у пациентов с очень тяжелым иммунодефицитом ($CD4 + < 50$ кл/мкл) [3]. Помимо иммунокомпрометированных лиц, особую группу риска составляют новорожденные. Врожденная ЦМВ-инфекция протекает в манифестной или субклинической форме и может являться причиной антели постнатальной гибели новорожденного, а также необратимых инвалидизирующих поражений, таких как нейросенсорная тугоухость, слепота, детский церебральный паралич и задержка нервно-психического развития [53].

Цитомегаловирусный энцефалит микроскопически характеризуется перивентрикулярной и мозжечковой локализацией, а также присутствием цитомегаловирусных клеток, содержащих внутриядерные и/или интрацитоплазматические включения, микроглиальные узелки и очаги некроза. Цитомегаловирус (ЦМВ) может поражать почти все типы клеток ЦНС [3].

Цитомегаловирусный энцефалит протекает остро, с постепенным нарастанием клинической симптоматики в течение 2–3 недель. Преобладают такие симптомы, как вялость, спутанность сознания, нарушение походки и головные боли, также могут регистрироваться судороги, симптомы поражения черепно-мозговых нервов или атаксия. Изолированное поражение ЦНС при цитомегаловирусной инфекции встречается достаточно редко, чаще оно диагностируется в сочетании ЦМВ-пневмонии с энцефалитом. Анализ ликвора обычно выявляет нейтрофильный плеоцитоз и повышенный уровень белка. Для верификации ЦМВ-энцефалита используют ПЦР-исследование ликвора для выявления ДНК ЦМВ [54].

Цитомегаловирусный полирадикулит проявляется потерей чувствительности нижних конечностей и двигательной слабостью в сочетании с арефлексией и нарушением функции тазовых органов. Течение заболевания острое или подострое, часто развивается нижняя параплегия. Для диагностики ЦМВ-полирадикулита также используют ПЦР-исследования ликвора [55]. При ЦМВ-энцефалите при МРТ выявляются множественные гиперинтенсивные субкортикально расположенные очаги воспаления паренхимы мозга, а также участки кистозной трансформации [56].

Первой линией лечения цитомегаловирусного энцефалита или полирадикулита является внутривенное введение ганцикловира в дозе 5 мг/кг 2 раза в день, обычно в течение 3–6 недель, до исчезновения клинической симптоматики. Клинический ответ на терапию и вирусная нагрузка ДНК ЦМВ в ликворе могут определять решение о переходе на пероральную терапию валганцикловиrom, 900 мг 2 раза в день. Однако роль валганцикловира при ЦМВ-энцефалите до конца не установлена,

в связи с чем оптимизация АРТ продолжает оставаться основой лечения [19].

Другие инфекционные поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией

Наряду с рассмотренными выше оппортунистическими возбудителями, для поражения ЦНС при ВИЧ-инфекции актуальны инфекционные агенты, которые в условиях тяжелого иммунодефицита склонны к быстрой генерализации процесса и чрезвычайно агрессивному течению, такие как: аспергиллез, вирус простого герпеса и вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) [57].

Аспергиллез у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания протекает с преимущественным поражением легких. Головной мозг – второй по частоте орган, поражаемый аспергилами. Поражение нервной системы может протекать с развитием аспергиллезного некротического менингоэнцефалита и абсцессов головного мозга. Локализация поражения преимущественно в полушариях и мозжечке. Описаны случаи развития лептоменингита и поражения сосудов мозга с развитием нарушения мозгового кровообращения. Клиническая картина зависит от локализации поражения в головном мозге и, как правило, характеризуется очаговыми изменениями (двигательные, чувствительные и афатические расстройства). Прижизненная диагностика аспергиллеза базируется на обнаружении очагов в легких с использованием КТ и обнаружении аспергилл в культуре или при микроскопическом исследовании материала [58, 59].

Реактивация вируса простого герпеса (ВПГ) у лиц с тяжелым иммунодефицитом за счет гематогенной диссеминации может вызывать поражение ЦНС. Частота герпетического энцефалита среди поражений ЦНС при ВИЧ-инфекции составляет от 1 до 3%. Заболевание характеризуется подострым течением и медленным прогрессированием клинических симптомов, таких как: слабость, сонливость, менингеальные симптомы с последующим присоединением очаговой симптоматики и поведенческих нарушений. Лихорадка иногда отсутствует. Диагностика основана на выявлении ДНК ВПГ в ликворе при помощи ПЦР [60, 61].

При инфекции, вызванной ВЭБ, у лиц без иммуносупрессии, нервная система поражается редко (до 5%). На продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции наблюдаются: энцефалит, менингит, полинейропатия (синдром Гийена – Барре) и поперечный миелит [62]. Поражение ЦНС при ВЭБ-инфекции обычно развиваются в первые 2 недели заболевания. Энцефалит может быть первым и единственным проявлением инфекции. Он протекает с лихорадкой, нарушениями сознания, эписиндромом, очаговыми поражениями, мозжечковой атаксией.

При стволовой локализации процесса возможен летальный исход. Диагностика основана на выявлении в ликворе ДНК ВЭБ методом ПЦР, а также ИФА IgM ВЭБ в сыворотке крови [63].

Первичное поражение головного мозга ВИЧ-1

При проникновении в ткани головного мозга ВИЧ-1 находится в интерстиции, контактируя с несколькими группами клеток, имеющих CD4- и корецепторы. Запускается процесс инфицирования CD4-рецепторных клеток и размножение ВИЧ. Постепенная репликация ВИЧ-1 и разрушение клеток головного мозга приводят к появлению клинической симптоматики [4, 7, 8]. К первичным поражениям нервной системы при ВИЧ относятся: ВИЧ-ассоциированные энцефало-, миело-, полинейропатии и другие поражения ЦНС, обусловленные ВИЧ-инфекцией (асептический менингит, менингоэнцефалит). ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные нарушения (HAND – HIV-associated neurocognitive disorders) устанавливаются в случае, если на основании клинических и лабораторных исследований исключены инфекционные и метаболические поражения ЦНС, депрессия и другие причины. Когнитивные и психические нарушения всегда сочетаются с двигательными, хотя последние могут быть слабо выражены. Установление диагноза требует целостной оценки вирусологического и иммунного статуса больного, оценки характера принимаемых им препаратов, употребления наркотических средств, анализа сопутствующих заболеваний, а также невро- и психоневрологического обследования. Диагноз обычно ставится методом исключения. Лабораторные и инструментальные исследования направлены в основном на исключение других причин неврологических нарушений. Лечение ВИЧ-ассоциированных поражений основано на назначении АРТ с высоким индексом пенетрации в ЦНС [4, 7, 8].

Заключение

Опportunистические заболевания центральной нервной системы часто встречаются у ВИЧ-инфицированных пациентов при определенных уровнях иммуносупрессии. Это требует осторожности профильных специалистов в плане своевременной диагностики вторичных заболеваний ЦНС у ВИЧ-инфицированных. Также следует учитывать возможность прямого поражения ЦНС ВИЧ-1, при котором преобладают психические и когнитивные нарушения. В продвинутой стадии ВИЧ-инфекции зачастую первым и единственным клиническим проявлением являются именно церебральные нарушения вследствие вторичного поражения ЦНС, что определяет необходимость обследования пациентов с невроло-

гической симптоматикой на ВИЧ-инфекцию как в амбулаторно-поликлиническом звене, так и в стационарах разного профиля. Опportunистические инфекции центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных имеют весьма широкий спектр неврологических проявлений, что требует не только общего исследования ликвора, но и метода ПЦР для верификации опportunистических возбудителей, а также дополнительного использования для диагностики инструментальных методов, среди которых наиболее информативна МРТ.

Ранняя диагностика и начало специфической терапии играют решающую роль в прогнозе выживаемости при вторичном поражении ЦНС при ВИЧ-инфекции. В некоторых случаях раннее начало АРТ сразу после постановки диагноза опportunистического поражения ЦНС имеет преимущество в виде повышения иммунной реактивности, однако данный подход сопряжен с риском развития синдрома восстановления иммунной системы (СВИС). Независимо от сроков АРТ, тяжелая форма СВИС требует использования в терапии ГКС, но последние могут быть противопоказаны при некоторых опportunистических заболеваниях. С другой стороны, высокая вирусная нагрузка РНК ВИЧ-1 подвергает пациента высокому риску развития ВИЧ-ассоциированного нейрокогнитивного дефицита, связанного с прямым цитопатическим действием ВИЧ. Эффективная и продолжительная АРТ-терапия для поддержания стабильного количества CD4+ клеток >200 клеток/мкл и вирусной супрессии является наилучшей стратегией профилактики большинства опportunистических инфекций ЦНС у ВИЧ-инфицированных лиц. В случае смерти пациента с ВИЧ-инфекцией с целью улучшения качества морфологической диагностики требуется квалифицированное вскрытие с использованием клинических рекомендаций МЗ РФ [20].

Литература

1. Sadiq U, Shrestha U, Guzman N. Prevention of Opportunistic Infections in HIV/AIDS. In: StatPearls[Internet]. 2023 May 22. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513345
2. Garvey L, Winston A, Walsh J, et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur. J. Neurol.* 2011 Mar; 18(3):527-34.
3. Bowen LN, Smith B, Reich D, et al. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2016 Oct 27; 12(11):662-674.
4. Thakur KT. CNS infections in HIV. *Curr Opin Infect Dis.* 2020 Jun; 33(3):267-272.
5. Форма федерального статистического наблюдения №61 «Сведения о ВИЧ-инфекции» за 2021 год.
6. Информационный бюллетень ЮНЭЙДС. – 2022. – 34с.
7. Евзельман, М.А. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции / М.А. Евзельман [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 89–93.

8. Meyer AC, Njamnshi AK, Gisslen M, et al. Neuroimmunology of CNS HIV Infection: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2022 Jun 14;13:843801.
9. Портнова, Р.Г. Оппортунистические инфекции центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных больных / Р.Г. Портнова // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. — 2018. — Т. 2, № 4. — С 51 — 55.
10. Paruk HF, Bhigjee AI. Review of the neurological aspects of HIV infection. *J Neurol Sci*. 2021 Jun 15; 425:117453.
11. Краснова, Е.И. Генерализованный пневмоцистоз при ВИЧ-инфекции с поражением центральной нервной системы / Е.И. Краснова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2015. — Т. 13, № 2. — С. 71 — 76.
12. Pearce J, Sheridan R, Shaw J, et al. Diffuse encephalitic toxoplasmosis in HIV. *BMJ Case Rep*. 2021 Mar 18; 14(3):e237456.
13. Purmohamad A, Azimi T, Nasiri MJ, et al. HIV-Tuberculous Meningitis Co-Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2021; 22(7):960-968.
14. Xiao J, Yolken RH. Strain hypothesis of *Toxoplasma gondii* infection on the outcome of human diseases. *Acta Physiologica (Oxf)*. 2015 Apr; 213(4):828-45
15. Smith NC, Goulart C, Hayward JA, et al. Control of human toxoplasmosis. *Int J Parasitol*. 2021; 51(2-3):95-121.
16. Zhao XY, Ewald SE. The molecular biology and immune control of chronic *Toxoplasma gondii* infection. *J Clin Invest*. 2020 Jul 1; 130(7):3370-3380.
17. Petersen E. Toxoplasmosis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 Jun;12(3):214-23.
18. Jones JL, Kruszon-Moran D, Rivera HN, et al. *Toxoplasma gondii* seroprevalence in the United States 2009-2010 and comparison with the past two decades. *Am J Trop Med Hyg*. 2014; 90(6):1135-9.
19. Клинические рекомендации: ВИЧ-инфекция у взрослых, утв. МЗ РФ в 2020 г.
20. Клинические рекомендации: Посмертная и прижизненная патологоанатомическая диагностика болезни, вызванной ВИЧ (ВИЧ-инфекции) / В.А. Цинзерлинг В.А. [и др.]. — 2019. — 52 с.
21. Azovtseva OV, Viktorova EA, Bakulina EG, et al. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients over 2015-2018 (a case study of Russia). *Epidemiol Infect*. 2020;148:e142.
22. Dian S, Ganiem AR, Ekawardhani S. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review. *Pathog Glob Health*. 2023 Feb; 117(1):14-23.
23. Kalogeropoulos D, Sakkas H, Mohammed B, et al. Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and therapeutic approaches. *Int Ophthalmol*. 2022 Jan;42(1):295-321.
24. Pearce J, Sheridan R, Shaw J, Senior T. Diffuse encephalitic toxoplasmosis in HIV. *BMJ Case Rep*. 2021 Mar 18;14(3):e237456.
25. Шнякин, П.Г. Анализ серии случаев токсоплазмоза головного мозга в практике стационара неврологического профиля / П.Г. Шнякин [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2023. — Т. 17, №1. — С. 75 — 81.
26. Riche M, Marijon P, Amelot A, et al. Severity, timeline, and management of complications after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg*. 2021 Sep 10;136(3):867-876.
27. Débère H, Moiré N, Baron F, et al. A Novel Calcium-Dependent Protein Kinase 1 Inhibitor Potently Prevents *Toxoplasma gondii* Transmission to Foetuses in Mouse. *Molecules*. 2021 Jul 10; 26(14):4203.
28. Zhai S, Brew BJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2018; 152:123-137.
29. Sharma K, Tolaymat S, Yu H, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in anti-CD20 and other monoclonal antibody (mAb) therapies used in multiple sclerosis: A review. *J Neurol Sci*. 2022 Dec 15; 443:120459.
30. Schweitzer F, Laurent S, Cortese I, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Pathogenesis, Diagnostic Tools, and Potential Biomarkers of Response to Therapy. *Neurology*. 2023 Jul 24;10.1212/WNL.0000000000207622.
31. Белов, Б.С. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: ревматологические аспекты / Б.С. Белов // Современная ревматология. — 2015. — Т. 9, № 3. — С. 4 — 9.
32. Дроздов, А.А. Современное состояние проблемы дифференциальной диагностики структурных поражений головного мозга у пациентов со СПИДом по данным МРТ (обзор литературы) / А.А. Дроздов [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. — 2018. — Т. 13, № 4. — С. 403 — 418.
33. Boumaza X, Bonneau B, Roos-Weil D, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Treated by Immune Checkpoint Inhibitors. *Ann Neurol*. 2023 Feb; 93(2):257-270.
34. Gupta M, Munakomi S. CNS Tuberculosis. 2023 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 36256788
35. Davis AG, Rohlwick UK, Proust A, et al. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Leukoc Biol*. 2019 Feb;105(2):267-280.
36. Новицкая, О.Н. Особенности диагностики и лечения туберкулеза центральной нервной системы, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции: автореф. дис... д-ра мед.наук / О.Н. Новицкая. — М., 2014. — 52 с.
37. Schaller MA, Wicke F, Foerch C, et al. Central Nervous System Tuberculosis : Etiology, Clinical Manifestations and Neuroradiological Features. *Clin Neuroradiol*. 2019; 29(1):3-18.
38. Dian S, Ganiem AR, van Laarhoven A. Central nervous system tuberculosis. *Curr Opin Neurol*. 2021 Jun 1;34(3):396-402.
39. Клинические рекомендации: Туберкулез у взрослых, утв. МЗ РФ в 2022 г.
40. Синицын, М. В. Поражение центральной нервной системы у больных туберкулезом в современных эпидемиологических условиях / Е.М. Богородская [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2018. — Т. 7, №1. — С. 111 — 120.
41. Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(11):1374-83.
42. Перегудова, А.Б. Структура поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией специализированного отделения инфекционной больницы / А.Б. Перегудова [и др.] // Терапевтический архив. — 2010. — Т. 82, №11. — С. 22 — 27.
43. Конопляник, О.В. Генерализованный криптококкоз внутренних органов / О.В. Конопляник [и др.] // Проблемы Здоровья и Экологии. — 2020. — Т. 65, № 3. — С. 123 — 129.
44. Fisher KM, Montrieff T, Ramzy M, et al. Cryptococcal meningitis: a review for emergency clinicians. *Intern Emerg Med*. 2021;16(4):1031-1042.
45. French N, Gray K, Watera C, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS*. 2002 May 3; 16(7):1031-8.
46. Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, et al. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2009 Apr 1;48(7):856-62.
47. Loyse A, Moodley A, Rich P, et al. Neurological, visual, and MRI brain scan findings in 87 South African patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis. *J Infect*. 2015 Jun;70(6):668-75.

48. Katchanov J, Blechschmidt C, Nielsen K, et al. Cryptococcal meningoencephalitis relapse after an eight-year delay: an interplay of infection and immune reconstitution. *Int J STD AIDS*. 2015 Oct;26(12):912-4.
49. Cherian J, Atmar RL, Gopinath SP. Shunting in cryptococcal meningitis. *J Neurosurg*. 2016 Jul;125(1):177-86. doi: 10.3171/2015.4.JNS15255. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26517766.
50. Yao Y, Zhang JT, Yan B, et al. Voriconazole: a novel treatment option for cryptococcal meningitis. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(10):694-700.
51. Pérez-Cantero A, López-Fernández L, Guarro J, et al. Azole resistance mechanisms in *Aspergillus*: update and recent advances. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jan;55(1):105807.
52. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 2016 Feb 11;374(6):542-54.
53. Клинические рекомендации: Врожденная цитомегаловирусная инфекция (2023), утв. МЗ РФ.
54. Silva CA, Oliveira AC, Vilas-Boas L, et al. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: retrospective review of 13 cases and review of the literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2010 Nov-Dec;52(6):305-10.
55. Yun JH, Hsiao MY, Boudier-Revéret M, et al. Cytomegalovirus lumbosacral polyradiculitis in patients with long-term use of an oral corticosteroid: a case report. *BMC Neurol*. 2022 Mar 14;22(1):90.
56. Cho SM, Mays M. Restricted Diffusion MRI Lesions in HIV-Associated CMV Encephalitis. *Neurohospitalist*. 2018;8(1):NP3-NP4.
57. Sonnevile R, Magalhaes E, Meyfroidt G. Central nervous system infections in immunocompromised patients. *Curr Opin Crit Care*. 2017 Apr;23(2):128-133
58. Вербах Т.Э., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Остапчук Е.С. Аспергиллез головного мозга: трудности диагностики. Клинический случай / Т.Э. Вербах, О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт, Е.С. Остапчук // Клиническая практика. — 2022. — Т. 13, №4. — С. 88-92.
59. Инфекционные болезни: национальное руководство - 3-е изд., перераб. и доп. / Н.Д. Ющук [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 1104 с.
60. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics*. 2016 Jul;13(3):493-508
61. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство — 2-е изд., перераб. и доп. / В.В. Покровский [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 696 с.
62. Ешмолов, С.Н. Поражения нервной системы при герпесвирусных инфекциях / С.Н. Ешмолов [и др.] // Детские инфекции. — 2022. — Т. 21, №4. — С. 15–20.
63. Wang Y, Yang J, Wen Y. Lessons from Epstein-Barr virus DNA detection in cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for EBV-induced central nervous system dysfunction among HIV-positive patients. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jan;145:112392.
4. Thakur KT. CNS infections in HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2020 Jun; 33(3):267-272.
5. Форма федерального статистического наблюдения №61 «Сведения о ВИЧ-инфекции» за 2021 год.
6. Global HIV & AIDS statistics UNAIDS. — 2022.
7. Evzel'man M.A. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015; 115(3): 89-93 (in Russian).
8. Meyer AC, Njamnshi AK, Gisslen M, et al. Neuroimmunology of CNS HIV Infection: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2022 Jun 14;13:843801.
9. Portnova R.G. *Vestnik soveta molodyh uchyonyh i specialistov CHelyabinskoy oblasti*. 2018; 2(4): 51-55 (in Russian).
10. Paruk HF, Bhigjee AI. Review of the neurological aspects of HIV infection. *J Neurol Sci*. 2021 Jun 15; 425:117453.
11. Krasnova E.I. *Infekcionnye bolezni*. 2015; 13(2): 71-76 (in Russian).
12. Pearce J, Sheridan R, Shaw J, et al. Diffuse encephalitic toxoplasmosis in HIV. *BMJ Case Rep*. 2021 Mar 18; 14(3):e237456.
13. Purmohamad A, Azimi T, Nasiri MJ, et al. HIV-Tuberculous Meningitis Co-Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2021; 22(7):960-968.
14. Xiao J, Yolken RH. Strain hypothesis of *Toxoplasma gondii* infection on the outcome of human diseases. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015 Apr; 213(4):828-45
15. Smith NC, Goulart C, Hayward JA, et al. Control of human toxoplasmosis. *Int J Parasitol*. 2021; 51(2-3):95-121.
16. Zhao XY, Ewald SE. The molecular biology and immune control of chronic *Toxoplasma gondii* infection. *J Clin Invest*. 2020 Jul 1; 130(7):3370-3380.
17. Petersen E. *Toxoplasmosis*. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 Jun;12(3):214-23.
18. Jones JL, Kruszon-Moran D, Rivera HN, et al. *Toxoplasma gondii* seroprevalence in the United States 2009-2010 and comparison with the past two decades. *Am J Trop Med Hyg*. 2014; 90(6):1135-9.
19. Клинические рекомендации: ВИЧ-инфекция у взрослых, МЗ РФ 2020
20. Клинические рекомендации: Посмертная и прижизненная патологоанатомическая диагностика болезни, вызванной ВИЧ (ВИЧ-инфекции) / V.A. Cinzerling V.A. [и др.]. — 2019. — 52 с.
21. Azovtseva OV, Viktorova EA, Bakulina EG, et al. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients over 2015-2018 (a case study of Russia). *Epidemiol Infect*. 2020;148:e142.
22. Dian S, Ganiem AR, Ekawardhani S. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review. *Pathog Glob Health*. 2023 Feb; 117(1):14-23.
23. Kalogeropoulos D, Sakkas H, Mohammed B, et al. Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and therapeutic approaches. *Int Ophthalmol*. 2022 Jan;42(1):295-321.
24. Pearce J, Sheridan R, Shaw J, Senior T. Diffuse encephalitic toxoplasmosis in HIV. *BMJ Case Rep*. 2021 Mar 18;14(3):e237456.
25. SHnyakin P.G. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2023; 17(1): 75-81 (in Russian).
26. Riche M, Marijon P, Amelot A, et al. Severity, timeline, and management of complications after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg*. 2021 Sep 10;136(3):867-876.
27. Débare H, Moiré N, Baron F, et al. A Novel Calcium-Dependent Protein Kinase 1 Inhibitor Potently Prevents *Toxoplasma gondii* Transmission to Foetuses in Mouse. *Molecules*. 2021 Jul 10; 26(14):4203.
28. Zhai S, Brew BJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2018; 152:123-137.
29. Sharma K, Tolaymat S, Yu H, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in anti-CD20 and other monoclonal

antibody (mAb) therapies used in multiple sclerosis: A review. *J Neurol Sci.* 2022 Dec 15; 443:120459.

30. Schweitzer F, Laurent S, Cortese I, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Pathogenesis, Diagnostic Tools, and Potential Biomarkers of Response to Therapy. *Neurology.* 2023 Jul 24;10.1212/WNL.0000000000207622.

31. Belov B.S. *Sovremennaya revmatologiya.* 2015; 9(3): 4-9 (in Russian).

32. Drozdov A.A. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina.* 2018; 13(4): 403-418 (in Russian).

33. Boumaza X, Bonneau B, Roos-Weil D, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Treated by Immune Checkpoint Inhibitors. *Ann Neurol.* 2023 Feb; 93(2):257-270.

34. Gupta M, Munakomi S. *CNS Tuberculosis.* 2023 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 36256788

35. Davis AG, Rohlwick UK, Proust A, et al. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Leukoc Biol.* 2019 Feb;105(2):267-280.

36. Novickaya O.N. Osobennosti diagnostiki i lecheniya tuberkuloza central'noj nervnoj sistemy, protekayushchego na fone VICH-infekcii [Features of diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system occurring against the background of HIV infection] [autoabstract]. Moscow (Russia): 2014. 52 p (in Russian).

37. Schaller MA, Wicke F, Foerch C, et al.. Central Nervous System Tuberculosis : Etiology, Clinical Manifestations and Neuroradiological Features. *Clin Neuroradiol.* 2019; 29(1):3-18.

38. Dian S, Ganiem AR, van Laarhoven A. Central nervous system tuberculosis. *Curr Opin Neurol.* 2021 Jun 1;34(3):396-402.

39. Klinicheskie rekomendacii: Tuberkulez u vzroslyh, utv. MZ RF 2022.

40. Sinicyn M. V. Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2018; 7(1): 111-120 (in Russian).

41. Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(11):1374-83.

42. Peregudova A.B. *Terapevticheskij arhiv.* 2010; 82(11): 22-27 (in Russian).

43. Konoplyanik O.V. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020; 65(3): 123-129 (in Russian).

44. Fisher KM, Montrieff T, Ramzy M, et al. Cryptococcal meningitis: a review for emergency clinicians. *Intern Emerg Med.* 2021;16(4):1031-1042.

45. French N, Gray K, Watera C, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS.* 2002 May 3; 16(7):1031-8.

46. Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, et al. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. *Clin Infect Dis.* 2009 Apr 1;48(7):856-62.

47. Loyse A, Moodley A, Rich P, et al. Neurological, visual, and MRI brain scan findings in 87 South African patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis. *J Infect.* 2015 Jun;70(6):668-75.

48. Katchanov J, Blechschmidt C, Nielsen K, et al. Cryptococcal meningoencephalitis relapse after an eight-year delay: an interplay of infection and immune reconstitution. *Int J STD AIDS.* 2015 Oct;26(12):912-4.

49. Cherian J, Atmar RL, Gopinath SP. Shunting in cryptococcal meningitis. *J Neurosurg.* 2016 Jul;125(1):177-86. doi: 10.3171/2015.4.JNS15255. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26517766.

50. Yao Y, Zhang JT, Yan B, et al. Voriconazole: a novel treatment option for cryptococcal meningitis. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(10):694-700.

51. Pérez-Cantero A, López-Fernández L, Guarro J, et al. Azole resistance mechanisms in *Aspergillus*: update and recent advances. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jan;55(1):105807.

52. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med.* 2016 Feb 11;374(6):542-54.

53. Klinicheskie rekomendacii: Vrozhdannaya citomegalovirusnaya infekciya (2023), utv. MZ RF.

54. Silva CA, Oliveira AC, Vilas-Boas L, et al. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: retrospective review of 13 cases and review of the literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2010 Nov-Dec;52(6):305-10.

55. Yun JH, Hsiao MY, Boudier-Revéret M, et al. Cytomegalovirus lumbosacral polyradiculitis in patients with long-term use of an oral corticosteroid: a case report. *BMC Neurol.* 2022 Mar 14;22(1):90.

56. Cho SM, Mays M. Restricted Diffusion MRI Lesions in HIV-Associated CMV Encephalitis. *Neurohospitalist.* 2018;8(1):NP3-NP4.

57. Sonnevile R, Magalhaes E, Meyfroidt G. Central nervous system infections in immunocompromised patients. *Curr Opin Crit Care.* 2017 Apr;23(2):128-133

58. Verbaah T.E. *Klinicheskaya praktika.* 2022; 13(4): 88-92 (in Russian).

59. YUshchuk N.D. *Infectious diseases: national guidelines: GEOTAR-Media.* Moscow; 2021 (in Russian)

60. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics.* 2016 Jul;13(3):493-508

61. Pokrovskij V.V. HIV infection and AIDS: national guidelines: GEOTAR-Media. Moscow; 2020 (in Russian)

62. Eshmolov S.N. *Detskie infekcii.* 2022; 21(4): 15-20 (in Russian).

63. Wang Y, Yang J, Wen Y. Lessons from Epstein-Barr virus DNA detection in cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for EBV-induced central nervous system dysfunction among HIV-positive patients. *Biomed Pharmacother.* 2022 Jan;145:112392.

Авторский коллектив:

Капустин Дмитрий Вячеславович — ассистент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета; руководитель Центра по профилактике и борьбе со СПИД Городской инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: +7-913-982-96-29, e-mail: dmitrij_kapustin_1991@inbox.ru

Краснова Елена Игоревна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета; врач-инфекционист Городской инфекционной клинической больницы № 1, д.м.н., профессор; тел.: +7-913-787-09-00, e-mail: krasnova-inf@rambler.ru

Хохлова Наталья Игоревна – доцент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета; врач-инфекционист Городской инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н., доцент; тел.: +7-913-744-71-21, e-mail: talitas@bk.ru

Шишкова Ольга Михайловна – врач-патологоанатом Городской инфекционной клинической больницы № 1; тел.: +7-906-994-68-86, e-mail: gikb1@yandex.ru

Позднякова Лариса Леонидовна – главный врач Городской инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: +7-913-917-02-86, e-mail: gikb1@yandex.ru