

ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

(обзор литературы и клинический случай)

Шнякин П.Г.^{1,2}, Ботов А.В.^{1,2}, Хоржевский В.А.¹, Лосева А.С.¹.

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», г. Красноярск, Россия

Аннотация. Головной мозг является одной из основных мишеней поражения у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Вирус непосредственно поражает клетки головного мозга, вызывая ВИЧ-энцефалопатию, а на стадии СПИД происходит развитие оппортунистических инфекций. Наиболее часто среди оппортунистических поражений встречается токсоплазмоз головного мозга. В 5-12% случаев встречается первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС). Клиническое течение, нейровизуальная картина и прогноз ПЛЦНС у пациентов с ВИЧ-инфекцией отличаются от иммунокомпетентных пациентов. В статье представлен обзор российской и зарубежной литературы за последние 20 лет о проблемах диагностики и ведения пациентов с ВИЧ-ассоциированными ПЛЦНС. Также представлен собственный клинический случай пациентки с ПЛЦНС на фоне ВИЧ-инфекции, первично по данным нейровизуализации расцененной как злокачественная глиома.

Ключевые слова: первичная лимфома центральной нервной системы, ВИЧ-инфекция, СПИД, оппортунистическая инфекция.

Для корреспонденции: Анастасия Сергеевна Лосева Anastasia.loseva13@gmail.com;

PRIMARY LYMPHOMA OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH HIV

(literature review and clinical case)

Shnyakin P.G.^{1,2}, Botov A.V.^{1,2}, Khorzhevsky V.A.¹, Loseva A.S.¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of Russia”,
Krasnoyarsk, Russia

² Regional State Budgetary Health Institution “Regional Clinical Hospital”, Krasnoyarsk, Russia

Abstract.

The brain is one of the main targets of damage in patients with HIV infection. The virus directly infects brain cells, causing HIV encephalopathy, and at the AIDS stage, opportunistic infections develop. The most common among opportunistic lesions is toxoplasmosis of the brain. Primary CNS lymphoma (PLCNS) occurs in 5-12% of cases. The clinical course, neuroimaging, and prognosis of PLCNS in patients with HIV infection differ from those in immunocompetent patients. The article presents a review of Russian and foreign literature over the past 20 years on the problems of diagnosing and managing patients with HIV-associated PLCNS. Also presented is our own clinical case of a patient with PLCNS on the background of HIV infection, initially, according to neuroimaging data, regarded as malignant glioma.

Key words: primary lymphoma of the central nervous system, HIV infection, AIDS, opportunistic infection

В России отмечается высокий темп ежегодного прироста ВИЧ-инфицированных, поэтому врачи разных специальностей регулярно сталкиваются с осложнениями данного заболевания, особенно на стадии СПИДа [1,2].

Поражение центральной нервной системы является одним из самых частых проявлений ВИЧ-инфекции и связано как с прямым поражением вирусом нервных клеток, так и с развитием оппортунистических инфекций. В 10-20% случаев ВИЧ-инфекция манифестирует клинической картиной поражения ЦНС [3]. Поэтому нейрохирургам и неврологам нередко приходится проводить дифференциальный диагноз между онкологическими, воспалительными, аутоиммунными заболеваниями головного мозга и оппортунистическим поражением ЦНС у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Особую трудность представляют пациенты с первично неизвестным ВИЧ-статусом, поступающие в тяжёлом состоянии.

Среди ВИЧ-ассоциированных поражений головного мозга токсоплазмоз встречается наиболее часто [2,4,5]. Первичные лимфомы ЦНС (ПЛЦНС) у пациентов с ВИЧ-инфекцией

встречаются реже, примерно в 6-12% случаев от всех очаговых поражений головного мозга [6-9]. При этом риск развития ПЛЦНС у ВИЧ-инфицированных лиц в 1000 раз выше, чем у неинфицированных [10,11].

В отличие от иммунокомпетентных пациентов, у которых ПЛЦНС развивается чаще в возрасте 55-65 лет, у ВИЧ-инфицированных средний возраст заболевших составляет 33-37 лет [10,12-14].

Этиопатогенез

В ряде исследований было доказано, что развитие ПЛЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов связано с реактивацией вируса Эпштейна-Барра [14-17]. При этом, как отмечает А.В. Губкин и соавт., механизмы появления патологического лимфоидного клона в ЦНС, где нет собственной лимфоидной ткани, до конца неизвестен [14].

ПЛЦНС являются неходжскинскими лимфомами и характеризуются преимущественным поражением больших полушарий головного мозга, чаще в области подкорковых структур, вдоль желудочков, в области мозолистого тела. Реже поражается мозжечок и спинной мозг. Иногда наблюдается лептоменингеальная форма ПЛЦНС, характеризующаяся поражением мозговых оболочек [10,16,18,19].

В 10-20% у пациентов с ПЛЦНС отмечается поражение сетчатки глаз [14]. По некоторым данным, поражение сетчатки лимфомой менее характерно для ВИЧ-инфицированных пациентов с ПЛЦНС. S. Bayraktar и соавт. (2011) наблюдали 86 пациентов с ПЛЦНС, 41 из которых имел ВИЧ-положительный статус, 45 – не были инфицированы. Поражение глаз было обнаружено у 9% ВИЧ-негативных пациентов и не было выявлено ни в одном случае среди ВИЧ-позитивных пациентов [8].

Примерно с одинаковой частотой встречаются одиночные и многоочаговые формы ПЛЦНС. Однако, по некоторым данным, множественные формы несколько чаще встречаются у ВИЧ-инфицированных [8,12].

Риск развития ПЛЦНС увеличивается пропорционально уменьшению количества CD4+ клеток периферической крови. Как правило, ПЛЦНС развиваются при снижении CD4+ лимфоцитов ниже 100-50 кл/мл [10,20,21]. По данным Л.М. Киселевой и соавт. (2016), снижение циркулирующих CD4+ клеток менее 100 клеток/мл наблюдалось у 20% пациентов, менее 80 клеток/мл – у 45% пациентов. Однако, как отмечают авторы, иногда наблюдалась клинико-лабораторная диссоциация, когда клиническая картина была выраженной, а лабораторные изменения незначительны [10].

Клиническая картина

Клиническая картина ПЛЦНС неспецифична и характерна для любых объёмных поражений головного мозга и включает общемозговую симптоматику, очаговый неврологический дефицит, судорожный синдром. При лептоменингеальной форме может развиваться менингеальная симптоматика и поражение черепных нервов. Нередко наблюдаются когнитивные нарушения и снижение памяти [8,16], однако это может быть связано с параллельным развитием ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии.

Учитывая, что ПЛЦНС развивается на стадии СПИД, у пациентов нередко отмечаются системные проявления заболевания: лихорадка, похудение, поражение кожи и слизистых. Так, в описанном клиническом случае R.G. Narjani и соавт. (2022), у 42-летнего ВИЧ-инфицированного мужчины с ПЛЦНС в мозжечке, длительное время отмечалась лихорадка, незаживающая перианальная язва и кандидоз полости рта [22].

По данным Л.М. Киселевой и соавт. (2016), наблюдавшей 28 пациентов с ПЛЦНС на фоне ВИЧ-инфекции, лихорадка, ночная потливость и потеря веса наблюдалась в 100% случаев, головная боль, головокружение – 80,4%, тошнота, рвота – 40,6%, тремор нижних конечностей – 20,7%, слабость и атрофия мышц – 1,8 %, вегетативные нарушения – 72,3% [10].

Диагностика

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, диагноз лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов выставляется на основании тех же критериев, что и у пациентов без ВИЧ-инфекции — на основании морфологического и иммуногистохимического исследований. Без патоморфологического подтверждения ПЛЦНС, никакие другие методы исследования, включая нейровизуализацию, не могут подтвердить диагноз. Однако, чтобы выставить показания к стереотаксической биопсии, исходно нужны нейровизуальные критерии подозрения на ПЛЦНС.

Нейровизуальная картина ПЛЦНС имеет некоторые особенности у ВИЧ-инфицированных пациентов, в отличие от иммунокомпетентных. Как правило, первичные лимфомы у пациентов без ВИЧ-инфекции на МСКТ имеют слабо гиперденсный сигнал, а на МРТ в режиме T1 и T2 изо/гипоинтенсивный сигнал. Отмечается равномерное и интенсивное накопление контраста и парамагнетика опухолью. У пациентов с ПЛЦНС на фоне ВИЧ-инфекции, вероятно за счёт быстрого темпа роста опухоли, формируется центральная зона некроза, в связи с чем определяется неоднородный сигнал по МСКТ и МРТ, а при проведении контрастного усиления — кольцевидный паттерн накопления

[7,12,23], что может напоминать первичные злокачественные опухоли головного мозга и метастазы. По данным S. Javadi и соавт. (2018), у пациентов с ПЛЦНС на фоне ВИЧ-инфекции чаще случаются кровоизлияния в опухоль, чем у иммунокомпетентных пациентов [23].

При люмбальной пункции (когда к ней нет противопоказаний) в ликворе отмечается повышение белка, в 50% случаев выявляется лимфоцитарный цитоз [14,16]. Обнаружение ДНК вируса Эпштейна–Барр в ликворе способствует подозрению на ПЛЦНС [21].

Имеются данные о том, что у пациентов с ПЛЦНС на фоне ВИЧ-инфекции отмечается повышенный уровень лактатдегидрогеназы в крови [8].

Обязательно исключение поражения лимфомой других органов и систем, для чего рекомендуется выполнять исследование органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, сетчатки глаза, а у мужчин дополнительно обследовать яички.

ПЛЦНС у пациентов с ВИЧ-инфекцией необходимо дифференцировать как от других нейрохирургических патологий (опухоли, абсцессы), так и от других оппортунистических поражений ЦНС (токсоплазмоз, туберкулёз, криптококкоз) [16,19]. Особую трудность представляет разграничение токсоплазмоза от ПЛЦНС. По некоторым данным, ПЭТ-КТ помогает надёжно разграничить ПЛЦНС от токсоплазмоза за счет более сильного поглощения фтордезоксиглюкозы лимфомой, чем очагами токсоплазмоза [24,25].

Тактика ведения

С современных позиций ПЛЦНС не подлежат хирургическому удалению, так как это не только не улучшает прогноз заболевания, но и способствует диссеминации опухолевых клеток [14]. При подозрении на лимфому рекомендуется стереотаксическая биопсия наиболее хирургически доступного очага с последующей химио/лучевой терапией [26]. В случаях тяжелого состояния пациента, обусловленного масс-эффектом и дислокационным синдромом, операция может быть показана в объеме удаления опухоли.

При морфологическом и иммуногистохимическом подтверждении ПЛЦНС у ВИЧ-положительных пациентов, которые не получали антиретровирусную терапию, рекомендуется её инициация в высоких дозах [27]. Эффективность высокодозной антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-ассоциированной ПЛЦНС показана в клиническом наблюдении Р.-J. Gijss и соавт. (2022). Пациент 65 лет с ВИЧ-ассоциированной ПЛЦНС отказался от системной химиотерапии, но получал высокоактивную антиретровирусную терапию и облучение всего головного мозга. У пациента полностью лизировались три очага лимфомы в головном мозге и ремиссия составила 3 года (на момент написания статьи) [28]. Еще более впечатляющий клинический случай представили D.M. Aboulafia и соавт. (2007). Пациент 40 лет с ВИЧ-ассоциированной ПЛЦНС отказался как от

системной химиотерапии, так и от лучевой терапии, но начал получать высокоактивную антиретровирусную терапию. На фоне терапии количество CD4+ клеток у него выросло с 18 до 153кл/мл и удалось добиться полной ремиссии на протяжении 36 месяцев [29].

Пациентам с плохим соматическим статусом, которым невозможно провести химиотерапию, рекомендовано проведение лучевой терапии [18,30,31,33].

Прогноз

Прогноз при ПЛЦНС в целом неблагоприятный, особенно на фоне ВИЧ-инфекции [8]. Медиана выживаемости 2–4 месяца, однако на фоне химиотерапии метотрексатом, темозоломидом, ритуксимабом может увеличиваться до 18 месяцев [18,19].

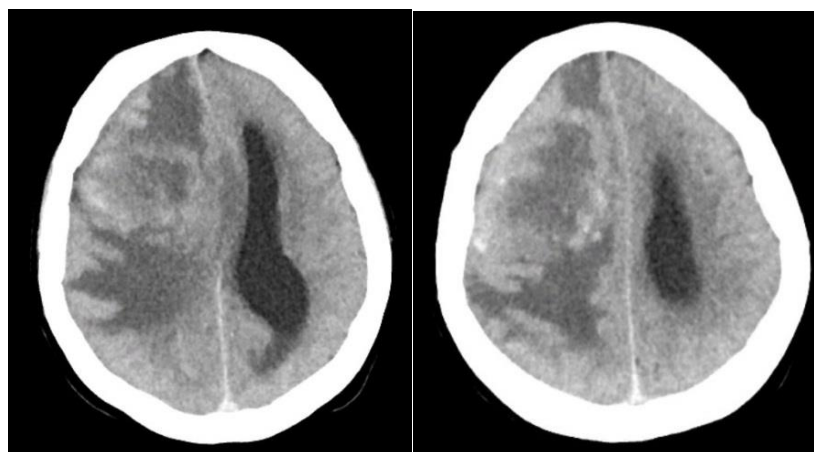
Развитие лимфомы на фоне антиретровирусной терапии, низкое количество CD4+, индекс Карновского ниже 70, являются значимыми факторами неблагоприятного исхода [8,32].

Клинический случай

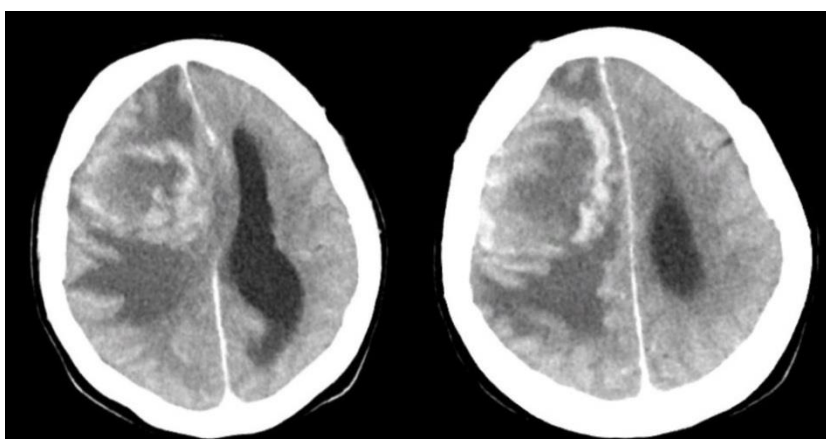
Пациентка Р. 35 лет доставлена санитарной авиацией из центральной районной больницы в КГБУЗ Краевая клиническая больница г. Красноярск. Из-за тяжести состояния анамнез собрать было невозможно. Из сопроводительных документов известно, что пациентка болеет около недели, когда родственники впервые заметили слабость и неловкость в левой руке и ноге, которые росли в течение двух-трех дней до полного отсутствия движений, отмечалась спутанность сознания. Самостоятельно родственниками доставлена в ЦРБ, где по МСКТ головного мозга выявлена внутримозговая опухоль справа с дислокацией срединных структур. После консультации нейрохирурга санитарной авиации принято решение о переводе в КГБУЗ ККБ для оперативного лечения.

На момент поступления состояние пациентки оценивалось как тяжелое, с глубоким оглушением, функциональный статус – 40 баллов по шкале Карновского. Зрачки D=S, фотореакции живые, глазодвигательных нарушений нет. Носогубная складка сглажена слева. Глотание, фонация сохранены. Глоточный рефлекс в норме. Левосторонняя гемиплегия. Чувствительность оценить невозможно. Ригидность мышц затылка отсутствует. Симптом Кернига отрицательный.

По МСКТ головного мозга выявлена внутримозговая опухоль лобной и теменной долей справа размером 4,4x5,7x4,0см с выраженным перифокальным отеком, интенсивно кольцевидно накапливающая контрастное вещество, наблюдалась дислокация срединных структур влево 1,5 см (рис.1).



А



Б

Рис.1. МСКТ-головного мозга натив (А) и с контрастным усилением (Б). Определяется внутримозговая опухоль правой лобной и теменной долей с выраженным перифокальным отеком, кольцевидно накапливающая контрастное вещество

По общей тяжести состояния пациентки МРТ головного мозга выполнить не удалось.

По данным развернутого анализа крови отмечалась лимфопения: $0,9 \times 10^9/\text{л}$ (11,30%). В связи с чем был взят анализ на ВИЧ-инфекцию.

Установлен диагноз: внутримозговая опухоль правой лобной и теменной долей (глиобластома?). Левосторонняя гемиплегия. Синдром нарушенного сознания. В связи с выраженным масс-эффектом, дислокацией срединных структур 1,5см и угнетением сознания до глубокого оглушения, принято решение о срочном оперативном лечении.

Выполнена операция: костно-пластическая трепанация черепа в правой лобно-теменной области, микрохирургическое удаление внутримозговой опухоли под нейрофизиологическим и нейронавигационным контролем.

На следующие сутки на контрольной МСКТ опухоль удалена, накопления контрастного вещества не отмечается, небольшие следы крови в зоне операции и пневмоцефалия (рис.2).



Рис.2. МСКТ-головного мозга с контрастным усилением. 1-е сутки после операции. Опухоль удалена, накопления контрастного вещества не отмечается. Пневмоцефалия и участки геморрагического пропитывания в зоне операции

В послеоперационном периоде с положительной динамикой. На третий день после операции пациентка в сознании, несколько не критична к своему состоянию, отмечается нарастание мышечной силы в ноге до 3 баллов, в руке сохраняется плегия дистально, проксимально отмечается появление минимальных движений. Швы сняты на 10 сутки, рана зажила первичным натяжением

По данным гистологического исследования: присланный материал представлен фрагментами ткани головного мозга с обширными некрозами, где определяются очаги опухолевого роста, часто сосредоточенные в окружении сосудов в виде муфтообразных пролифератов. Опухолевые клетки имеют крупные размеры и морфологические черты преимущественно центробластов и иммунобластов. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессируют CD20 (мономорфно интенсивно), MUM1, bcl2 и не экспрессируют bcl6, CD10, CD3, GFAP, PCK. Индекс пролиферативной активности клеток опухоли по экспрессии ядерного протеина Ki67 составляет 90-100%. EBER гибридизация in situ обнаруживает геном вируса Эпштейна-Барр в ядрах большей части клеток опухолевого пролиферата (от 100% до 80 % в разных участках пролиферата без подсчета). Сформировано заключение: морфологическая картина с учетом результатов иммуногистохимического исследования соответствует субстрату первичной В-клеточной крупноклеточной лимфомы ЦНС, центробластный гистологический вариант. Выявленный геном вируса Эпштейна-Барр в ядрах большей части клеток опухолевого пролиферата позволяет рекомендовать исключить у пациента ВИЧ-инфекцию. ICD-O code 9680/3 (рис.3).

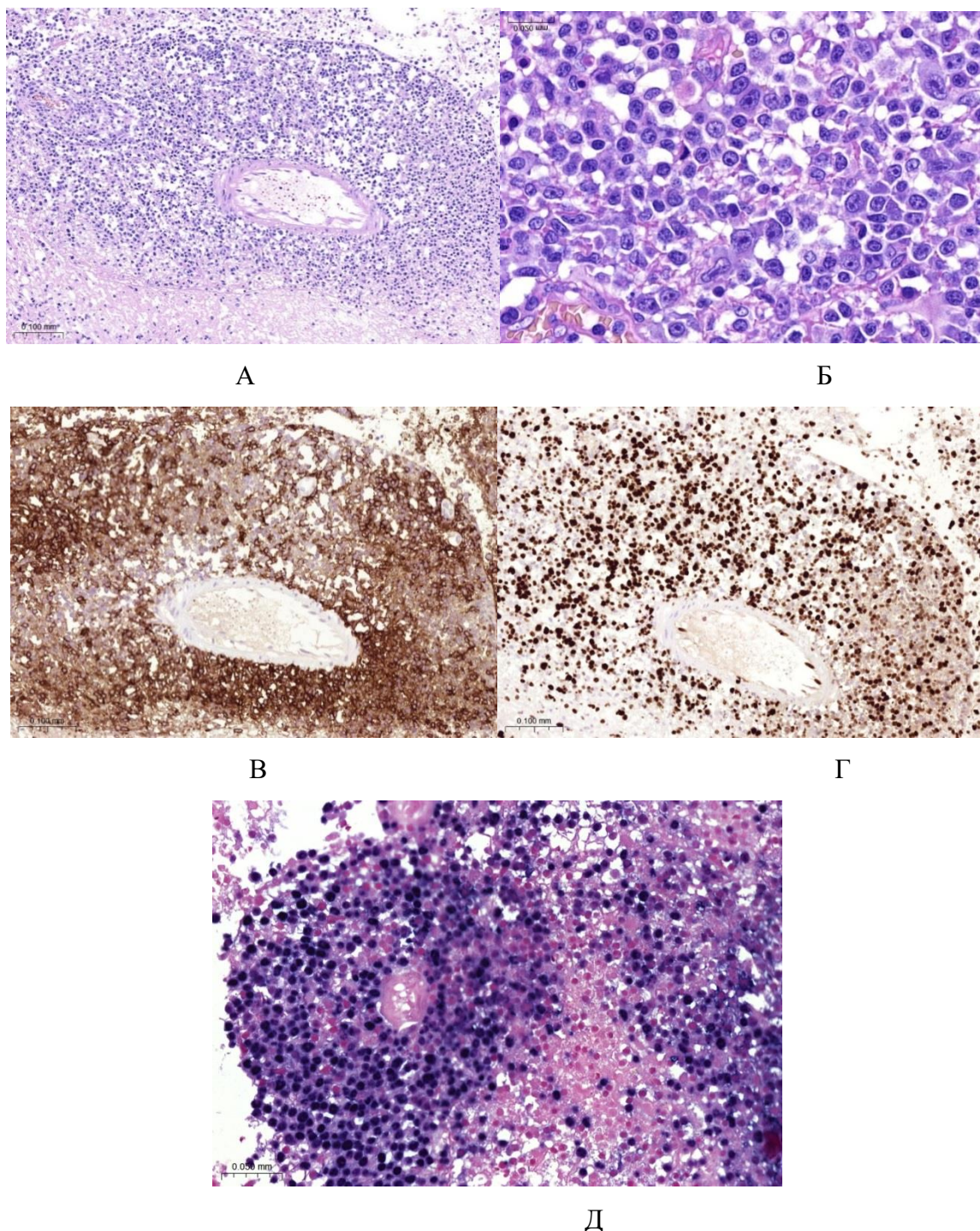


Рис.3. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли головного мозга. А — фрагменты ткани головного мозга с обширными некрозами, где определяются очаги опухолевого роста, часто сосредоточенные в окружении сосудов в виде муфтообразных пролифератов. Б — опухолевые клетки имеют крупные размеры и морфологические черты центробластов и иммунобластов. В — опухолевые клетки мономорфно интенсивно экспрессируют CD20. Г — индекс пролиферативной активности клеток опухоли по экспрессии ядерного протеина Ki67 – до 90%. Д — EBER гибридизация *in situ* обнаруживает геном вируса Эпштейна-Барр в ядрах большей части клеток опухолевого пролиферата. Окраска: А, Б — гематоксилином и эозином; В, Г — иммуногистохимические реакции с

антителами к CD20 и Ki67 соответственно; Д — in situ гибридизация EBER. Увеличение: А — x200, Б — x630, В, Г — x210, Д — x350

Выполнены МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, осмотрена окулистом. Других очагов лимфомы не обнаружено.

Пациентка наличие у себя ВИЧ-инфекции отрицала, однако за время госпитализации были выявлены антитела к ВИЧ(HIV1/2) и антиген p24.

Осмотрена инфекционистом центра СПИД и гематологом ККБ. Принято решение о переводе в гематологическое отделение для проведения химиотерапии. Однако пациентка от химиотерапии отказалась и покинула больницу. В дальнейшем на связь пациентка не выходила и история её болезни не известна.

Обсуждение

Диагностическая сложность представленного клинического случая состоит в том, что первично не был известен ВИЧ-положительный статус пациентки, поэтому не возникло подозрение о возможной ВИЧ-ассоциированной патологии ЦНС. Лихорадки, выраженного похудения, поражения кожи и слизистых у пациентки не наблюдалось. Тем не менее, учитывая выраженную лимфопению при поступлении, был взят анализ на ВИЧ.

Кроме того, в отличие от ПЛЦНС у иммунокомпетентных пациентов, чаще располагающихся вдоль средней линии и интенсивно равномерно накапливающих контрастное вещество, в представленном случае по данным МСКТ определялось крупное солидное образование, выходящее на кору головного мозга, с центральной зоной некроза, которое обусловило кольцевидное накопление контрастного вещества, что характерно для первичных злокачественных опухолей головного мозга. Тяжесть состояния не позволила выполнить МРТ головного мозга, которое могло предоставить дополнительные сведения для установления правильного диагноза.

При этом, даже если бы первично был известен ВИЧ-положительный статус пациентки и заподозрена ПЛЦНС, биопсией в данной случае ограничиться было нельзя, так как имелся масс-эффект и дислокационный синдром, требующий экстренной декомпрессии по жизненным показаниям.

Заключение

У пациентов с ВИЧ-инфекцией и очаговым поражением головного мозга в первую очередь необходимо исключать оппортунистические поражения: токсоплазмоз, ПЛЦНС, туберкулез, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, криптококкоз и др. По данным нейровизуализации достоверно дифференцировать такие поражения от других патологий головного мозга практически невозможно. Для подтверждения ВИЧ-ассоциированной патологии ЦНС необходимо исследовать серологические реакции, уровень

CD4+ лимфоцитов периферической крови, вирусную нагрузку. Однако, в большинстве случаев, в том числе при подозрении на ПЛЦНС, для окончательной верификации достаточна стереотаксическая биопсия образования. Только в случаях больших образований, вызывающих масс-эффект и клинику дислокационного синдрома, может потребоваться открытое удаление опухоли по жизненным показаниям.

Список литературы

1. Ермак Т.Н. Локализация очагов при токсоплазмозе головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией, *Терапевтический архив* 2014; 86(11): 24–28.
2. Хорева М.А. Неврологические маски ВИЧ-инфекции. *Международный научно-исследовательский журнал* 2018; (1): 65–68.
3. Wright E.J. Neuro OIs: developed and developing countries. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014 Nov;9(6):539-44. doi: 10.1097/COH.000000000000109.
4. Михайлова Н.Р. Токсоплазмоз головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией в городе Оренбурге. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015; (1): 138–144.
5. Graham A.K., Sharma S., Yamamura D. et al. Brain toxoplasmosis and bacterial infection after liver transplantation. *Can. J. Neurol. Sci.* 2021; 50(1): 155–157. doi: 10.1017/cjn.2021.494
6. Franca R.A. HIV prevalence in primary central nervous system lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2020;216(11):153-192. doi:10.1016/j.prp.2020.153192. Epub 2020 Sep 6.
7. Дроздов А.А. Современное состояние проблемы дифференциальной диагностики структурных поражений головного мозга у пациентов со СПИДом по данным МРТ (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2018. -Т. 13. Вып. 4. – С.403-418.
8. Bayraktar S. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. *J. Neurooncol*. 2011; 101(2):257-65. doi: 10.1007/s11060-010-0252-3. Epub 2010 Jun 6.
9. Gopal S. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105:1221–1229
10. Киселева Л.М. Вариабельность клинико-инструментальных и лабораторных проявлений первичной лимфомы головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных. *Ульяновский медико-биологический журнал*. № 4, 2016.- С.27-36.

11. Хайретдинов Р.К. Особенности диагностики и лечения ВИЧ-ассоциированных неходжкинских лимфом. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2014; 16, 5(4): 1344-1350.
12. Dandachi D. Primary central nervous system lymphoma in patients with and without HIV infection: a multicenter study and comparison with U.S national data. *Cancer Causes Control*. 2019; 30(5):477-488. doi: 10.1007/s10552-019-01144-8. Epub 2019 Mar 19.
13. Chen J. Clinical pathology of primary central nervous system lymphoma in HIV-positive patients-a 41 Chinese patients retrospective study. *Ann Diagn Pathol*. 2023; 63:152108. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2023.152108. Epub 2023 Jan 7.
14. Губкин А.В. Первичные лимфопролиферативные заболевания центральной нервной системы. *Клиническая онкогематология*. 2008; 1(4): 323-332.
15. Пузырева Л.В. Инфекции, вызванные вирусом Эпштейна-Барра, у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016; 6: 108-116.
16. Волкова Л.И. Сложности диагностики первичной лимфомы головного мозга (клинический случай). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11 (3): 47-52.
17. Gandhi M.K. EBV-associated primary CNS lymphoma occurring after immunosuppression is a distinct immunobiological entity. *Blood*. 2021; 137(11):1468-1477. doi:10.1182/blood.2020008520.
18. Дудина Г.А. ВИЧ-ассоциированные лимфомы. *Креативная хирургия и онкология*. 2022; 12(4):320-327. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-4-320-327>.
19. Brandsma D. Primary CNS lymphoma in HIV infection. *Handb Clin Neurol*. 2018; 152:177-186. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00014-1.
20. Marretta L. Treatment of HIV-related primary central nervous system lymphoma with AZT high dose, HAART, interleukin-2 and foscarnet in three patients. *Eur J Med Res*. 2011; 16:197–205.
21. Sakai M. MRI imaging features of HIV-related central nervous system diseases: diagnosis by pattern recognition in daily. *Jpn J Radiol*. 2021; 39(11):1023-1038. doi: 10.1007/s11604-021-01150-4. Epub 2021 Jun 14.
22. Harjani R.G. Intracranial lymphoma in human immunodeficiency virus-infected patients: A diagnostic dilemma? *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2022; 43(1):82-84. doi: 10.4103/ijstd.ijstd_10_21. Epub 2022 Jun 7.
23. Javadi S. HIV-related malignancies and mimics: imaging findings and management. *Radiographics*. 2018; 38:2051–2068.

24. Westwood T.D. Utility of FDG-PETCT and magnetic resonance spectroscopy in differentiating between cerebral lymphoma and non-malignant CNS lesions in HIV-infected patients. *Eur J Radiol.* 2013;82(8):374-379. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.03.008. Epub 2013 Apr 8.
25. Marcus C. Imaging in differentiating cerebral toxoplasmosis and primary CNS lymphoma with special focus on FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; 216:157–164.
26. González-Aguilar A. The management of primary central nervous system lymphoma related to AIDS in the HAART era. *Curr Opin Oncol.* 2011;23(6):648-53. doi: 10.1097/CCO.0b013e32834b6adc.
27. Newell M.E. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. *Cancer.* 2004 15; 100(12):2627-2636. doi: 10.1002/cnccr.20300.
28. Gijs P.-J. Long-term remission of AIDS-related primary central nervous system lymphoma in a patient under antiretroviral therapy: a case report and review of the literature. *AIDS Res Ther.* 2021; 18(1):76. doi: 10.1186/s12981-021-00403-6.
29. Aboulafia D.M. Highly active antiretroviral therapy as the sole treatment for AIDS-related primary central nervous system lymphoma: a case report with implications for treatment. *AIDS Patient Care STDS.* 2007;21(12):900-7. doi: 10.1089/apc.2007.0009.
30. Holte H. Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/ follicular grade 3 lymphoma patients: results of a phase II Nordic Lymphoma Group study. *Ann Oncol.* 2013;24(5):1385-1392. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds621>
31. Gupta N.K. Long-term survival in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol.* 2017;19(1):99-108. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now155>
32. Wang Z. Incidence and spectrum of infections among HIV/AIDS patients with lymphoma during chemotherapy. *J Infect Chemother.* 2021;27(10):1459-1464. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.06.012>.
33. Шмидт А.Р., Куртасова Л.М., Шульмин А.В. Химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ-инфекции в Красноярском крае. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015;1: 90-94. DOI:10.20333/25000136-2015-1-90

References

1. Ermak TN, Perehudova AB. Location of foci in cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(11):24-28. (In Russ.)
2. Khoreva M.A. EUROLOGIC MASKS OF HIV INFECTION. *International Research Journal* 2018; (1): 65–68. (In Russ.)
3. Wright E.J. Neuro OIs: developed and developing countries. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014 Nov;9(6):539-44. doi: 10.1097/COH.0000000000000109.
4. Mikhailova N.R.. Toxoplasmosis of the brain in patients with HIV infection in the city of Orenburg. *Bulletin of the Orenburg State University*. 2015; (1): 138–144. (In Russ.)
5. Graham A.K., Sharma S., Yamamura D. et al. Brain toxoplasmosis and bacterial infection after liver transplantation. *Can. J. Neurol. Sci*. 2021; 50(1): 155–157. doi: 10.1017/cjn.2021.494
6. Franca R.A. HIV prevalence in primary central nervous system lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2020;216(11):153-192. doi:10.1016/j.prp.2020.153192. Epub 2020 Sep 6.
7. Drozdov A.A. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF STRUCTURAL BRAIN LESIONS REVEALED BY MRI AMONG PATIENTS WITH AIDS (REVIEW ARTICLE) *Vestniks of Saint Petersburg University* 2018; 13(4):403-418.
8. Bayraktar S. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. *J. Neurooncol*. 2011; 101(2):257-65. doi: 10.1007/s11060-010-0252-3. Epub 2010 Jun 6.
9. Gopal S. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105:1221–1229
10. L.M. Kiseleva VARIABILITY OF CLINICAL, LABORATORY AND INSTRUMENTAL MANIFESTATIONS OF PRIMARY BRAIN LYMPHOMA IN HIV-POSITIVE PATIENTS. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2016; 4: 27-36.
11. Khairtdinov R.K. FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF HIV-ASSOCIATED NON-HODGKIN LYMPHOMAS. *Samara Federal Research Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2014; 16, 5(4): 1344-1350.
12. Dandachi D. Primary central nervous system lymphoma in patients with and without HIV infection: a multicenter study and comparison with U.S national data. *Cancer Causes Control*. 2019; 30(5):477-488. doi: 10.1007/s10552-019-01144-8. Epub 2019 Mar 19.

13. Chen J. Clinical pathology of primary central nervous system lymphoma in HIV-positive patients-a 41 Chinese patients retrospective study. *Ann Diagn Pathol.* 2023; 63:152108. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2023.152108. Epub 2023 Jan 7.
14. Gubkin A.V. Primary central nervous system lymphomas. **Clinical** *Oncohematology.* 2008; 1(4): 323-332.
15. L.V. Puzyreva. INFECTIONS CAUSED BY EPSTEIN-BARR VIRUS IN HIV-INFECTED PARENTS *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2016; 6: 108-116.
16. Volkova L.I. Difficulties in diagnosing primary cerebral lymphoma (clinical case). *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11 (3): 47-52.
17. Gandhi M.K. EBV-associated primary CNS lymphoma occurring after immunosuppression is a distinct immunobiological entity. *Blood.* 2021; 137(11):1468-1477. doi:10.1182/blood.2020008520.
18. Dudina G.A., Mabudzada C.K., Ogannisyan A.A., Nemikin V.N. HIV-associated lymphomas. *Creative surgery and oncology.* 2022; 12(4):320-327. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-4-320-327>.
19. Brandsma D. Primary CNS lymphoma in HIV infection. *Handb Clin Neurol.* 2018; 152:177-186. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00014-1.
20. Marretta L. Treatment of HIV-related primary central nervous system lymphoma with AZT high dose, HAART, interleukin-2 and foscarnet in three patients. *Eur J Med Res.* 2011; 16:197–205.
21. Sakai M. MRI imaging features of HIV-related central nervous system diseases: diagnosis by pattern recognition in daily. *Jpn J Radiol.* 2021; 39(11):1023-1038. doi: 10.1007/s11604-021-01150-4. Epub 2021 Jun 14.
22. Harjani R.G. Intracranial lymphoma in human immunodeficiency virus-infected patients: A diagnostic dilemma? *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2022; 43(1):82-84. doi: 10.4103/ijstd.ijstd_10_21. Epub 2022 Jun 7.
23. Javadi S. HIV-related malignancies and mimics: imaging findings and management. *Radiographics.* 2018; 38:2051–2068.
24. Westwood T.D. Utility of FDG-PETCT and magnetic resonance spectroscopy in differentiating between cerebral lymphoma and non-malignant CNS lesions in HIV-infected patients. *Eur J Radiol.* 2013;82(8):374-379. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.03.008. Epub 2013 Apr 8.

25. Marcus C. Imaging in differentiating cerebral toxoplasmosis and primary CNS lymphoma with special focus on FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; 216:157–164.
26. González-Aguilar A. The management of primary central nervous system lymphoma related to AIDS in the HAART era. *Curr Opin Oncol.* 2011;23(6):648-53. doi: 10.1097/CCO.0b013e32834b6adc.
27. Newell M.E. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. *Cancer.* 2004 15; 100(12):2627-2636. doi: 10.1002/cncr.20300.
28. Gijs P.-J. Long-term remission of AIDS-related primary central nervous system lymphoma in a patient under antiretroviral therapy: a case report and review of the literature. *AIDS Res Ther.* 2021; 18(1):76. doi: 10.1186/s12981-021-00403-6.
29. Aboulafia D.M. Highly active antiretroviral therapy as the sole treatment for AIDS-related primary central nervous system lymphoma: a case report with implications for treatment. *AIDS Patient Care STDS.* 2007;21(12):900-7. doi: 10.1089/apc.2007.0009.
30. Holte H. Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/ follicular grade 3 lymphoma patients: results of a phase II Nordic Lymphoma Group study. *Ann Oncol.* 2013;24(5):1385-1392. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds621>
31. Gupta N.K. Long-term survival in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol.* 2017;19(1):99-108. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now155>
32. Wang Z. Incidence and spectrum of infections among HIV/AIDS patients with lymphoma during chemotherapy. *J Infect Chemother.* 2021;27(10):1459-1464. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.06.012>.
33. Shmid A.R. CHEMOPROPHYLAXIS OF VERTICAL TRANSMISSION OF HIV IN KRASNOYARSK REGION. *SIBERIAN MEDICAL REVIEW.* 2015;1: 90-94. DOI:10.20333/25000136-2015-1-90-94 (In Russ)