

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МНОГООЧАГОВАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.А. Самоitolкина¹, А.В. Покровская^{1,2}, С.В. Матосова², Э.А. Домонова²

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients: clinical features and diagnosis (literature review)

E.A. Samotolkina¹, A.V. Pokrovskaya^{1,2}, S.V. Matosova², E. A. Domonova²

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

Резюме

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМА) – тяжелое оппортунистическое заболевание центральной нервной системы (ЦНС), приводящее к множественной демиелинизации структур головного мозга с частым летальным исходом или инвалидизацией пациента. Этиологическим фактором возникновения этого заболевания является Human polyomavirus 2 (JCPyV). Данный возбудитель широко распространен – антитела к нему обнаруживаются у 80 % населения земного шара. Однако клинические симптомы этой инфекции проявляются лишь у людей с выраженным снижением клеточного иммунитета. До 1980 г. ПМА диагностировалась крайне редко. С увеличением числа ВИЧ-инфицированных в мире распространенность ПМА значительно возросла. Клиническая картина ПМА характеризуется различной неспецифической неврологической симптоматикой, сходной с другими поражениями ЦНС, симптомы прогрессируют обычно медленно, в течение нескольких месяцев, и, как правило, приводят к летальному исходу. Решающее диагностическое значение при постановке диагноза ПМА отводится лабораторным и инструментальным методам исследования, таким как обнаружение ДНК JCPyV в ликворе, определение характерных изменений при использовании лучевых методов диагностики и биопсия мозга, которая малодоступна в рутинной клинической практике. На сегодняшний день не существует эффективной этиотропной терапии ПМА. Доказано лишь увеличение продолжительности жизни пациентов при улучшении параметров клеточного иммунитета и на фоне антиретровирусной терапии при лечении ВИЧ-инфекции. Несмотря на способность лекарственных препаратов предотвратить прогрессирование заболевания, патологические изменения, возникшие в веществе головного мозга, необратимы и приводят к стойкой инвалидизации пациентов, поэтому в первую очередь необходима диагностика ПМА на ранних этапах болезни.

Ключевые слова: прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, ВИЧ-инфекция, Human polyomavirus 2, JCPyV, ПМА.

Abstract

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is one of the most severe opportunistic diseases of the central nervous system, which leads to multiple demyelination of brain structures, neurological symptoms and frequent death or disability of the patient. The etiological factor of this disease is Human polyomavirus 2 (JCPyV). This pathogen is widespread – antibodies are found in 80 % of the world's population. However, the clinical symptoms of this infection appear only in people with a pronounced decline in cellular immunity. Until 1980 progressive multifocal leukoencephalopathy was extremely rarely diagnosed. Now days the main cause of the clinical symptoms of PML is immunodeficiency caused by HIV infection. Clinical manifestations of PML are characterized by various non-specific neurological symptoms, similar to other lesions of the central nervous system, the symptoms progress slowly over several months, and usually lead to death. Diagnosis of PML is based on laboratory and instrumental methods, such as DNA JCPyV detection in the cerebrospinal fluid, brain biopsy, and radiation diagnostic methods. There is no effective prevention and etiotropic therapy for PML. Improved parameters of cellular immunity and antiretroviral treatment in HIV positive patients significantly increase the life expectancy of patients with PML. Despite the ability of drugs to prevent the progression of the disease, pathological changes in the brain are irreversible and lead to persistent disability of patients, therefore, it is necessary to diagnose PML in the early stages of the disease.

Key words: Progressive multifocal leukoencephalopathy, HIV infection, Human polyomavirus 2, JCPyV, PML.

Введение

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — это одно из самых тяжелых оппортунистических заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), которое приводит к множественной демиелинизации структур головного мозга с проявлениями соответствующей неврологической симптоматики и частым летальным исходом. Возбудитель ПМЛ, Human polyomavirus 2 (JCPyV), широко распространен среди людей в форме бессимптомного носительства, антитела к нему обнаруживаются у 80% населения земного шара [1]. Однако клинические симптомы проявляются лишь у людей с выраженным снижением клеточного иммунитета. До 1980 г. ПМЛ диагностировалась крайне редко, в основном у пациентов с лимфомиелопрлиферативными заболеваниями и злокачественными опухолями [2]. На сегодняшний день основной причиной возникновения ПМЛ является иммунодефицит, вызванный ВИЧ-инфекцией. На 30 июня 2018 г. общее число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в России достигло 1 272 403 человек, из них 978 443 граждан жили с ВИЧ-инфекцией, 293 960 человек умерли [3]. Учитывая, что за период с 2005 по 2017 г. в нашей стране отмечалось ежегодное увеличение числа новых выявленных случаев ВИЧ-инфекции, неизбежен рост количества случаев развития ПМЛ.

Этиология

Возбудителем ПМЛ является ДНК-содержащий вирус, названный JC-вирусом по инициалам больного Джона Каннингема, из мозга которого он был впервые выделен [2, 4]. Вирус был открыт в 1971 г., с тех пор его таксономия уточнялась, в настоящее время вирус отнесен к семейству Polyomaviridae, род Betapolyomavirus, вид Human polyomavirus 2 (название вида до 2016 г. JC polyomavirus).

Название этого семейства говорит о том, что эти вирусы способны инфицировать птиц, млекопитающих и человека, вызывая различные опухоли. Human polyomavirus 2 (JCPyV) устойчив к внешним воздействиям, вирусные частицы остаются жизнеспособными при 20°C в течение более 70 дней. Вирус не содержит оболочки, диаметр вириона до 50 нм. Капсид вируса состоит из трех вирусных белков: VP1, VP2 и VP3. Наибольшее значение имеет белок VP1, который экспонируется на поверхности капсида и определяет антигенную специфичность. Основная роль в осуществлении иммунного ответа организма на данный возбудитель принадлежит белку VP1. Геном JCPyV представляет собой кольцевую двухцепочечную молекулу ДНК (содержит около 5130 пар оснований, хотя отдельные варианты различаются по длине,

из-за изменений в некодирующем регионе), подразделяется на ранний, поздний и некодирующий регионы (non-coding control region — NCCR). Геном вируса кодирует 6 основных белков: большой Т-антиген, малый Т-антиген, ангопротеин, а также 3 структурных белка. Исходя из различий в NCCR, выделяют классическую форму JCPyV (архитип) и инвазивную форму (прототип). Одним из рецепторов вируса является Т-связанный гликопротеин, который представлен на поверхности большинства соматических клеток. Также JCPyV имеет способность связываться с серотониновыми рецепторами типа 5HT_{1A}, находящимися на различных типах клеток, таких как почечный эпителий, В-лимфоциты, тромбоциты, глиальные клетки и нейроны [4]. ДНК вируса определяется в большинстве этих клеток. В латентном состоянии JCPyV может находиться в эпителиальных клетках почек, шванновских клетках периферической нервной системы, олигодендроцитах и астроцитах ЦНС, кроветворных и иммунных клетках костного мозга, стромальных клетках миндалин. Однако на настоящий момент патогенная активность вируса доказана только для клеток ЦНС [5].

JCPyV относится к условно-патогенным возбудителям, которые могут находиться в организме человека в латентном состоянии и не вызывают развитие заболевания при первичном инфицировании. Механизмы активации JCPyV до конца не ясны, однако известно, что репликация возбудителя возникает при повреждении клеточной и гуморальной иммунной систем [4]. Большинство случаев ПМЛ возникают у ВИЧ-инфицированных пациентов при снижении уровня CD4+ Т-лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл. Существует прямая корреляционная связь между уровнем CD8+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных и скоростью прогрессирования симптомов ПМЛ: чем выше уровень CD8+ Т-лимфоцитов у пациента, тем медленнее развивается заболевание [6].

Эпидемиология

JCPyV распространен по всей территории земного шара. Механизм заражения до конца не известен, однако предполагается воздушно-капельный, а также фекально-оральный путь. Первичное инфицирование человека JCPyV происходит в раннем возрасте и протекает бессимптомно. Из миндалин и лимфоцитов периферической крови вирус попадает в костный мозг, селезенку и эпителиальные клетки почек, где длительно персистирует, не вызывая клинической симптоматики. Существуют данные о том, что у здоровых детей старше 11 лет антитела к антигенам JCPyV выявляются у 50%, у взрослых старше 30 лет — у 80% обследуемых. Несмотря на то, что у здоровых людей ДНК JCPyV определяется при исследовании методом

полимеразной цепной реакции (ПЦР) в моче — у 30%, в тканях миндалин — у 39%, развития клинической картины ПМЛ не происходит. На протяжении многих лет вирус находится в организме человека в стадии бессимптомного носительства, и лишь при наступлении выраженного иммунодефицита происходит его реактивация [4].

В настоящее время основной причиной развития клинических симптомов ПМЛ является инфицирование вирусом иммунодефицита человека. ПМЛ относится к списку СПИД-индикаторных заболеваний при ВИЧ-инфекции [1]. В 80% случаев ПМЛ регистрируется именно у ВИЧ-позитивных пациентов. По данным различных иностранных исследований, распространенность этого заболевания у ВИЧ-инфицированных составляет 5% [7]. Среди СПИД-индикаторных заболеваний, выявленных у пациентов с ВИЧ-инфекцией в России, ПМЛ составляла менее 1% [8]. Вероятно, распространенность ПМЛ занижена в связи со сложностью прижизненной диагностики данного заболевания. В меньшей степени ПМЛ развивается при лимфомиелопрролиферативных заболеваниях и злокачественных опухолях — 13% всех случаев ПМЛ, трансплантации органов — 5% и различных аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, дерматомиозит и др.), для лечения которых используют иммуносупрессивную терапию и моноклональные антитела (в особенности препаратом натализумаб) — 2% [5, 6].

Патогенез

Согласно МКБ-10, ПМЛ относится к медленным вирусным инфекциям ЦНС и имеет код A81.2.

На данный момент известно, что при развитии иммунодефицита происходит генетическая перестройка в геноме JCpV. В результате из непатогенной классической формы (VCCR) образуется патогенная форма вируса (NCCR Mad). В литературе можно встретить описание Mad-1 и Mad-8 генотипов JCpV, которые выделяют при проведении ПЦР-исследований ликвора, мочи, ткани мозга только у пациентов с развившейся клинической картиной ПМЛ [7, 9]. Считается, что изменения в структуре головного мозга, описанные при ПМЛ, могут вызывать именно эти два генотипа вируса. Распространение патогенной формы вируса в организме человека происходит гематогенно. Существует предположение, что через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) вирус проникает либо в результате повреждения микроваскулярных эндотелиальных клеток, либо с помощью В-лимфоцитов, инфицированных вирусом [4].

Существует гипотеза о наличии трех факторов, необходимых для реактивации латентной JCpV-

инфекции и развития литического поражения клеток головного мозга:

- развитие у пациента состояния выраженного иммунодефицита;
- перестройка генотипа вируса, благодаря которой происходит усиление его транскрипции и репликации в глиальных клетках и В-лимфоцитах;
- прохождение патогенной формы вируса через гематоэнцефалический барьер и проникновение в глиальные клетки головного мозга [6].

Считается, что при нарушении клеточного иммунитета риск развития ПМЛ более высок, чем при снижении гуморального иммунитета. Эффекторами клеточного иммунитета служат цитотоксические CD8+ лимфоциты. Этим клеткам принадлежит основная роль в ответе иммунной системы против JCpV, поскольку они убивают инфицированные вирусом клетки. Доказано, что наличие специфичных к JCpV CD8+ лимфоцитов в спинномозговой жидкости и в крови снижает риск развития ПМЛ, а в случае ее возникновения значительно улучшает прогноз заболевания [4].

Четкая связь возникновения ПМЛ с ВИЧ-инфекцией, а также на фоне идиопатической CD4+ лимфоцитопении указывает на то, что CD4+ лимфоциты также являются важным звеном в ответе иммунной системы организма на проникновение JCpV. Подтверждением этого является то, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией в результате применения антиретровирусной терапии (АРТ) происходит рост количества CD4+ и CD8+ лимфоцитов в крови и наступление ремиссии ПМЛ [7].

Основное патологическое проявление ПМЛ, которое определяется макро- и микроскопически, — это демиелинизация тканей головного мозга. Поскольку вирус распространяется гематогенным путем, очаги демиелинизации, как правило, носят характер мультифокального поражения [9]. Очаги демиелинизации достигают размеров от 1 мм до нескольких сантиметров и обнаруживаются в различных отделах белого вещества головного мозга. Процесс демиелинизации приводит к атрофии поврежденных участков. Также для патоморфологических изменений при ПМЛ характерно увеличение ядер олигодендроцитов, появление увеличенных и деформированных астроцитов с гиперхроматическими ядрами («гигантские причудливые астроциты»). Таким образом, выделяют классическую гистопатологическую триаду поражений ЦНС при ПМЛ: мультифокальная демиелинизация, деформированные астроциты и увеличение ядер олигодендроцитов. Еще одной особенностью патоморфологической картины при ПМЛ является отсутствие воспалительных изменений в структурах головного мозга [6].

Клиническая картина

В литературе предложены варианты клинических проявлений поражения ЦНС, вызванных JСРyV [5]:

1. Классическая ПМЛ (кПМЛ)
2. Воспалительная ПМЛ (вПМЛ)
3. Нейропатия зернистых клеток мозжечка, вызванная JСРyV (JСРyV-НЗК)
4. Менингит, вызванный JСРyV (JСРyV-М)
5. Энцефалопатия, вызванная JСРyV (JСРyV-Э).

При развитии классического варианта ПМЛ симптоматика носит неспецифический характер. Как правило, заболевание начинается постепенно, в течение нескольких недель или месяцев с появления очаговой неврологической симптоматики. Для ПМЛ не характерно развитие интоксикационного синдрома, общемозговой и менингеальной симптоматики. Характер клинических симптомов поражения головного мозга зависит от локализации очагов инфекции. Наиболее часто наблюдаются нарушения двигательной функции: гемипарезы, гемипарестезии, мозжечковая атаксия. При локализации очагов поражения в затылочной доле головного мозга или зрительной лучистости отмечаются нарушения зрения (гемианопсии, снижение остроты зрения вплоть до развития слепоты). Также для кПМЛ характерно развитие когнитивных нарушений разной степени выраженности (от незначительного снижения концентрации внимания до деменции). Часто у пациентов с данным заболеванием отмечают различные расстройства поведения и нарушения речи (афазия, дизартрия) [10]. У 20% больных клиническая картина кПМЛ сопровождается развитием эпилептических припадков. Клинические симптомы прогрессируют медленно, в течение нескольких недель и даже месяцев. Как правило, в финале заболевания развивается деменция и кома. Летальный исход наступает в среднем в течение 10–12 месяцев от начала манифестации заболевания [4,11].

Как уже было отмечено выше, при классическом варианте развития ПМЛ воспалительные изменения в головном мозге отсутствуют [12]. Но отмечаются редкие клинические случаи ПМЛ, сопровождающиеся картиной выраженного воспаления в тканях головного мозга. Чаще всего такая ситуация отмечается на фоне синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) у ВИЧ-инфицированных пациентов в первые месяцы применения антиретровирусной терапии. Неврологическая симптоматика при вПМЛ более ярко выражена в сравнении с кПМЛ. Воспалительная ПМЛ отмечается крайне редко у ВИЧ-инфицированных пациентов, не принимающих АРТ, а также у ВИЧ-отрицательных больных. В исследованиях, прове-

денных DeRen Huang et al., было установлено, что в отсутствие ВИЧ-инфекции прогноз заболевания вПМЛ значительно ухудшается [13].

Как при кПМЛ, так и при вПМЛ задняя черепная ямка достаточно часто вовлекается в патологический процесс. Обычно поражаются средние ножки мозжечка и мост, полушария мозжечка. Особенностью нейропатии зернистых клеток мозжечка, вызванной JСРyV, является то, что патологический процесс затрагивает только зернистые клетки мозжечка, а олигодендроциты не подвергаются поражению. Классической картины ПМЛ с измененными олигодендроцитами и астроцитами при этой форме инфекции не наблюдается. Для клинической картины JСРyV-НЗК характерно наличие изолированных мозжечковых симптомов, таких как атаксия и дизартрия. Предполагается, что причиной такого избирательного действия JСРyV на зернистые клетки мозжечка служит развитие мутации в гене VP1 [5].

Есть исследования, которые подтверждают, что в редких случаях клиническая картина ПМЛ сопровождается симптомами менингита. По результатам данных исследований, ДНК JСРyV была обнаружена в ликворе у пациентов с менингитом в отсутствие ВИЧ-инфекции [14].

Недавно Ch. Wüthrich et al. была описана форма инфекции, вызванная JСРyV, при которой отсутствовали симптомы очагового поражения головного мозга, но были нарушения высшей нервной деятельности. Авторы исследования отметили поражение преимущественно пирамидных клеток и астроцитов серого вещества и на границе с белым веществом, сопровождающееся некрозом. При помощи метода двойного иммуногистохимического окрашивания были обнаружены белки JСРyV в ядрах, аксонах и дендритах пирамидных клеток, однако картины «типичной» для ПМЛ демиелинизации не наблюдалось [15]. Такая форма течения ПМЛ была названа энцефалопатией, вызванной JСРyV (JСРyV-Э).

Диагностика

Диагноз ПМЛ выставляется на основании клинической картины, данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, определении ДНК JСРyV в спинномозговой жидкости, а также результатов, полученных при проведении биопсии головного мозга. В настоящее время, несмотря на наличие возможности проведения высокочувствительных исследований, позволяющих выявить ДНК JСРyV, а также специфичной картины при исследовании головного мозга при помощи МРТ, для точного подтверждения диагноза необходимо проведение биопсии тканей головного мозга, которая недоступна в большинстве медицинских учреждений. Характерные гистологические из-

менения для кПМЛ — это наличие глубокой демиелинизации; набухшие олигодендроциты с базофильными ядрами, увеличенными в размерах, содержащие эозинофильные включения; «причудливые» астроциты; отсутствие воспаления или минимально выраженная воспалительная реакция [2]. Чувствительность биопсии головного мозга составляет 64–96%, специфичность — 100%. Побочные эффекты при проведении исследования отмечаются у 2,9% пациентов, осложнения наблюдаются в 8,4% случаев.

При отсутствии возможности проведения биопсии, в частности у пациентов в крайне тяжёлом состоянии, у больных с наличием труднодоступных очагов поражения, при отказе пациента от манипуляции диагноз ПМЛ выставляется на основании данных МРТ головного мозга или определения методом ПЦР ДНК JCРyV в цереброспинальной жидкости. До начала активного применения антиретровирусной терапии (АРТ) у больных ВИЧ-инфекцией диагностическая чувствительность ПЦР-исследования составляла 72–92%, а специфичность — 92–100% [4]. Однако у пациентов с ВИЧ-инфекцией при наличии характерных для ПМЛ клинических симптомов и данных МРТ достаточно часто встречаются отрицательные результаты при исследовании спинномозговой жидкости методом ПЦР. Возможно, это связано с тем, что при восстановлении иммунитета под воздействием АРТ происходит подавление репликации JCРyV и уменьшение концентрации ДНК возбудителя в спинномозговой жидкости. По некоторым данным, чувствительность ПЦР при определении ДНК JCРyV снизилась до 58% [4]. Установлено, что и на ранних стадиях заболевания не всегда удается выявить ДНК JCРyV в спинномозговой жидкости, в связи с этим необходимо производить повторное исследование на более поздних сроках болезни [5]. В настоящее время данных о взаимосвязи вирусной нагрузки JCРyV в спинномозговой жидкости и степени выраженности клинических симптомов ПМЛ в отечественной литературе не представлено. Delbue S. с соавторами в 2012 г. при исследовании небольшой группы пациентов с ПМЛ показали, что количество JCРyV в спинномозговой жидкости может указывать на прогноз заболевания [16]. Также в литературе не представлено статистически достоверных данных, демонстрирующих клиническую и диагностическую значимость обнаружения ДНК JCРyV в крови и других биологических жидкостях. Ключевым моментом, ограничивающим диагностику ПМЛ, является отсутствие зарегистрированных в России наборов реагентов для определения ДНК JCРyV методом ПЦР. Однако в Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии Роспотребнадзора разработана и апробирована методика, направленная

на выявление и количественное определение ДНК JCРyV [17].

В настоящее время изучается возможность разработки методики на основе ПЦР-РВ в количественном формате, способной различать нуклеотидные последовательности в некодирующей контрольной области генома (NCCSR) и позволяющей отличать невирулентные варианты вируса от вирулентных.

В связи с отсутствием возможности проведения пациентам биопсии головного мозга и ограниченной информативностью ПЦР-исследования важное место в установлении диагноза ПМЛ занимают лучевые методы диагностики [18]. При этом предпочтение отдается МРТ головного мозга, так как при компьютерной томографии (КТ) очаги пониженной плотности плохо визуализируются. При ПМЛ при проведении лучевой диагностики в головном мозге определяются очаги демиелинизации, которые не соответствуют зонам кровоснабжения ветвей церебральных артерий. Очаги поражения, как правило, крупных размеров, часто сливаются между собой, возникают преимущественно в белом веществе головного мозга, реже в сером веществе. Наиболее типичная локализация очагов при ПМЛ — это субкортикальное белое вещество полушарий головного мозга, мозолистое тело и ножки мозжечка [19]. Чаще отмечается поражение теменных и затылочных долей, реже — лобных. Редко патологический процесс затрагивает продолговатый мозг, полушария мозжечка, варолиев мост. Также очаги могут отмечаться и в сером веществе головного мозга, чаще в зрительном бугре, реже в базальных ядрах. Изолированное поражение структур серого вещества встречается крайне редко [20].

Как правило, поражение белого вещества начинается с подкорковых областей, в которых отмечается наилучшее кровоснабжение. Затем патологический процесс распространяется на более глубокие отделы белого вещества: семиовальный центр и перивентрикулярно. Для очагов демиелинизации при ПМЛ характерно образование некротических полостей и микрокист.

В настоящее время нет достоверных данных об особенностях клинических проявлений ПМЛ на фоне ВИЧ-инфекции [21]. В качестве диагностических критериев используют те же показатели, что и для ВИЧ-негативных пациентов. По современным диагностическим критериям, согласно рекомендациям секции нейроинфекционных заболеваний Американской академии неврологии 2013 г., при наличии типичной клинической симптоматики, МРТ-признаков и обнаружении ДНК JCРyV в ликворе диагноз ПМЛ считается определенным. При обнаружении ДНК JCРyV в ликворе и наличии или типичной клинической симптоматики или

МРТ-признаков диагноз ПМЛ вероятен. В случае наличия типичной клинической симптоматики и МРТ-признаков или обнаружении ДНК JCРyV в СМЖ диагноз ПМЛ считается возможным. При наличии только клинической картины или наличии МРТ-признаков диагноз ПМЛ отвергается [6].

Дифференциальная диагностика

Прогрессирующее многоочаговое поражение головного мозга встречается при различных заболеваниях. При проведении дифференциальной диагностики ведущее значение имеют нейровизуализационные исследования. Одним из заболеваний, протекающих со сходной с ПМЛ симптоматикой, является рассеянный склероз [22]. При проведении сравнения МРТ-картины при ПМЛ и рассеянном склерозе удалось выявить некоторые различия: при поражении ЦНС JCРyV крупные, сливные, гиперинтенсивные в T2-режиме очаги демиелинизации отмечаются в 74% случаев, при рассеянном склерозе — лишь у 2% пациентов; поражение серого вещества встречается чаще при ПМЛ (31%), чем при рассеянном склерозе (7%), наличие серповидных очагов в мозжечке при ПМЛ определяется у 23% пациентов и не характерно для рассеянного склероза [23].

У пациентов с ВИЧ-инфекцией поражение ЦНС, обусловленное JCРyV, следует дифференцировать с другими оппортунистическими заболеваниями, сопровождающимися многоочаговым поражением головного мозга: энцефалитами цитомегаловирусной и токсоплазменной этиологии, ВИЧ-энцефалопатией. Характерным проявлением ВИЧ-энцефалопатии на МРТ является наличие диффузных симметричных двусторонних очагов поражения, которые не затрагивают подкорковое белое вещество, и атрофия мозга. При ПМЛ общая атрофия мозга отсутствует, очаги асимметричные, типично поражение подкорковых структур белого вещества [24].

Неврологическая симптоматика ПМЛ и других оппортунистических инфекций ЦНС очень схожа. На практике зачастую проведение дифференциальной диагностики между этими заболеваниями невозможно без лабораторных и инструментальных исследований. В первую очередь речь идет о токсоплазмозе головного мозга. В настоящее время не существует четких критериев проведения дифференциальной диагностики ПМЛ с другими оппортунистическими заболеваниями при ВИЧ-инфекции.

Также проводят дифференциальную диагностику между ПМЛ и острым нарушением мозгового кровообращения: при ПМЛ поражение головного мозга более обширно и не соответствует зонам кровоснабжения головного мозга. На практике отмечаются трудности в проведении дифферен-

циального диагноза ПМЛ с лимфомами и глиобластомами ЦНС, поскольку существуют данные о возможности перехода очагов ПМЛ с одного полушария на другое через мозолистое тело, что характерно и для лимфопролиферативных заболеваний [25].

Лечение и профилактика

В настоящее время отсутствуют методы специфической профилактики и лечения ПМЛ. Основным принципом терапии ПМЛ является восстановление адекватного иммунного ответа на воздействие JCРyV. У пациентов с ВИЧ-инфекцией это осуществляется путем назначения АРТ. У пациентов без ВИЧ-инфекции прекращают иммуносупрессивную терапию, что приводит к возвращению способности иммунной системы организма препятствовать активации JCРyV.

Чаще всего при отмене иммуносупрессивной терапии или начале приема АРТ иммунный контроль над JCРyV восстанавливается, но в некоторых случаях ответ иммунной системы настолько выражен, что проявляется в виде развития СВИС. В такой ситуации в качестве терапии используют глюкокортикостероиды, которые обладают свойством ограничивать повреждение инфицированных вирусом структур ЦНС. Однако применение данной группы препаратов у больных с ВИЧ-инфекцией повышает риск развития других вторичных заболеваний. Несмотря на способность лекарственных препаратов предотвратить прогрессирование заболевания, патологические изменения, возникшие в веществе головного мозга, необратимы и приводят к стойкой инвалидизации пациентов [26].

Учитывая, что на сегодняшний день отсутствует эффективная этиотропная терапия ПМЛ, необходимо усовершенствование алгоритмов диагностики данного заболевания у ВИЧ-положительных пациентов с использованием доступных в практике методов для выявления болезни на ранних этапах и своевременного начала АРТ.

Литература

1. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Краткое издание / В.В. Покровский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
2. Захарова, М.Н. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (обзор литературы) / М.Н. Захарова // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — № 9, вып. 2.
3. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в первом полугодии 2018 г.» Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора 2018 г.
4. Белов, Б.С. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: ревматологические аспекты / Б.С. Белов // Современная ревматология. — 2015. — № 9(3). — С. 4–9.

5. Baga A.K., Curéa J.K., Chapman P.R., et al. JC Virus Infection of the Brain. *American Journal of Neuroradiology*; March 18, 2015, doi: 10.3174/ajnr.A2035
6. Давыдовская М.В. Рекомендации по алгоритму выбора препарата и плану управления рисками терапии Натализумабом у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. *Рассеянный склероз / М.В. Давыдовская [и др.] // Приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2016. — № 10. — С. 79–97.
7. Crossley K. M., Agnihotri S., Chaganti J., et al. Recurrence of progressive multifocal leukoencephalopathy despite immune recovery in two HIV seropositive individuals. *J Neurovirol.* 2016 Jan 4.17(2):196-9
8. Информационный бюллетень №42 «ВИЧ-инфекция», ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, 2018г.
9. Tan S.K., Koralnik I. JC, BK and other polyomaviruses: Progressive multifocal leukoencephalopathy. In: Bennet J.E., Dolin R., Blaser M.J., editors. *Mandel, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases*, 8th ed. New York: Saunders; 2015. P. 1574–89
10. Самотолкина, Е.А. Случай прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии у ВИЧ-инфицированной пациентки / Е.А. Самотолкина [и др.] // Журнал: Терапевтический архив. — 2016. — № 88(11). — С. 91–93.
11. Jackson A. C. JC Virus Infection: An Expanding Spectrum of Neurological Disorders. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2018; 45: 365-366
12. Шеломов, А.С. Опортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией / А.С. Шеломов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 3. — С. 107–115.
13. Huang D., Cossoy M., Li M., et al. Inflammatory progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus-negative patients. *Annals of Neurology*, 6: 34-39, Jul 2007
14. Blake K., Pillay D., Knowles W., et al. JC virus associated meningoencephalitis in an immunocompetent girl. *Arch Dis Child* 1992, 67:956–957
15. W thrich C., Dang X., Westmoreland S. Fulminant JC virus encephalopathy with productive infection of cortical pyramidal neurons. *Annals of neurology*: 65 ISSN: 1531-8249 2009 Jun.
16. Delbue S, Elia F, Carloni C, et al. JC virus load in cerebrospinal fluid and transcriptional control region rearrangements may predict the clinical course of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of Cellular Physiology* Oct 2012; 7: 3511-3517
17. Матосова, С.В. Количественное определение ДНК JC-вируса в биологическом материале у больных ВИЧ-инфекцией с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией / С.В. Матосова [и др.] // Молекулярная диагностика 2017: сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — 2017. — С. 438–439.
18. Calabrese L. H., Molloy E., Berger J. Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(2):119–23. doi: 10.1038/nrrheum.2014.167.
19. Yousry T.A., Major E.O., Ryschkewitsch C. et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N. Engl. J. Med.*, 2006. — Vol.354. — P.924-933
20. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. — М.: Миклош, 2004. — 540 с.
21. Pavlovic D., Patera A., Nyberg F., et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Consortium. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015 Nov. 8 (6):255-73.
22. Мозгалёва, Н.В. John Cunningham (JC) вирус-ассоциированное поражение головного мозга при ВИЧ-инфекции / Н.В. Мозгалёва [и др.] // Журнал Клиническая и экспериментальная морфология. — 2015. — № 1. — С. 24–27.
23. Shackelton L.A., Rambaut A., Pybus O. G., et al. «JC Virus Evolution and Its Association with Human Populations», *Journal of virology*, Oct. 2015, doi:10.1128/JVI.00441-06
24. M.J.D. Post M.M., Thurnher D.B., Clifford A., et al. Post «CNS–Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in the Setting of HIV Infection, Part 1: Overview and Discussion of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy–Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Cryptococcal–Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome», *American Journal of Neuroradiology* July 12, 2015 as 10.3174/ajnr.A3183
25. Dhanashri P., Miskin I, Long H. et al. Diagnostic delay in progressive multifocal Leukoencephalopathy. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2016; 3(5): 386–391 doi: 10.1002/acn3.301
26. Giacomini P., Rozenberg A., Metz I., et al. Maraviroc and JC virus – associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *N. Engl. J. Med.*, 2014. — Vol.370. — P.486.

References

1. V. V. Pokrovsky. HIV infection and AIDS. National leadership. Brief edition, GEOTAR-Media, 2014.
2. Zaxarova M.N. Progressive multifocal leukoencephalopathy (review). *Journal of neurology and psychiatry*, 9, 2012; Moscow issue 2.
3. Reference «HIV infection in the Russian Federation in the first half of 2018» Federal scientific and methodical center for prevention and fight against AIDS of FBUN of the Central research Institute of epidemiology of Rospotrebnadzor of 2018.
4. Belov B.S. Progressiruyushhaya mul'tifokal'naya lejkoe'ncefalopatiya: revmatologicheskie aspekty'. *Sovremennaya revmatologiya.* 2015; 9(3):4–9.
5. Baga A.K., Curéa J.K., Chapman P.R., et al. JC Virus Infection of the Brain. *American Journal of Neuroradiology*; March 18, 2015, doi: 10.3174/ajnr.A2035
6. Davy'dovskaya M.V., Xachanova N.V., Evdoshenko E.P et al. Guidelines for algorithm selection of the drug and the risk management plan Natalizumab therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple sclerosis. Appendix To the journal of neurology and psychiatry. S. S. Korsakova, 2016. — №10. — P. 79-97.
7. Crossley K. M., Agnihotri S., Chaganti J., et al. Recurrence of progressive multifocal leukoencephalopathy despite immune recovery in two HIV seropositive individuals. *J Neurovirol.* 2016 Jan 4.17(2):196-9
8. Information Bulletin № 42 «HIV infection», Central research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, 2018g.
9. Tan S.K., Koralnik I. JC, BK and other polyomaviruses: Progressive multifocal leukoencephalopathy. In: Bennet J.E., Dolin R., Blaser M.J., editors. *Mandel, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases*, 8th ed. New York: Saunders; 2015. P. 1574–89
10. Samotolkina E.A., Pokrovskaya A.V., Voznesenskij S.L., et al. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a HIV-infected female patient. *Journal: Therapeutic archive.* 2016;88(11): 91-93
11. Jackson A. C. JC Virus Infection: An Expanding Spectrum of Neurological Disorders. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2018; 45: 365-366
12. Shelomov A.S., Stepanova E.V., Leonova O.N., et al. Opportunistic diseases as the cause of damage to the central ner-

vous system in patients with HIV-infection. Journal of Infectology Volume 8, № 3, 2016 p. 107-115.

13. Huang D., Cossoy M., Li M., et al. Inflammatory progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus-negative patients. Annals of Neurology, 6: 34-39, Jul 2007

14. Blake K., Pillay D., Knowles W., et al. JC virus associated meningoencephalitis in an immunocompetent girl. Arch Dis Child 1992, 67:956–957

15. W thrich C., Dang X., Westmoreland S. Fulminant JC virus encephalopathy with productive infection of cortical pyramidal neurons. Annals of neurology: 65 ISSN: 1531-8249 2009 Jun.

16. Delbue S, Elia F, Carloni C, et al. JC virus load in cerebrospinal fluid and transcriptional control region rearrangements may predict the clinical course of progressive multifocal leukoencephalopathy. Journal of Cellular Physiology Oct 2012; 7: 3511-3517

17. Matosova S.V., Smirnova V.S., Shipulina O.Y., et al. Kolichestvennoe opredelenie DNK JC-virusa v biologicheskom materiale u bol'nyx VICH-infekciej s progressiruyushhej mul'tifokal'noj lejkoe'ncefalopatiej. Molekulyarnaya diagnostika 2017: sbornik trudov IX Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodny'm uchastiem. 2017. S. 438-439.

18. Calabrese L. H., Molloy E., Berger J. Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. Nat Rev Rheumatol. 2015;11(2):119–23. doi: 10.1038/nrrheum.2014.167.

19. Yousry T.A., Major E.O., Ryschkewitsch C. et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. N. Engl. J. Med., 2006. – Vol.354. – P.924-933

20. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Bojko A.N. Rasseyannyj skleroz i drugie demieliniziruyushhie zabolevaniya. – M.: Miklosh, 2004. – 540s.

21. Pavlovic D., Patera A., Nyberg F., et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Consortium. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. Ther Adv Neurol Disord. 2015 Nov. 8 (6):255-73.

22. Mozgalyova N.V., Parxomenko Y. G., Sil'vejstrova O. Y., et al. John Cunningham (JC) virus-associated brain damage in HIV infection. Journal of Clinical and experimental morphology №1, 2015 p. 24-27.

23. Shackelton L.A., Rambaut A., Pybus O. G., et al. «JC Virus Evolution and Its Association with Human Populations», Journal of virology, Oct. 2015, doi:10.1128/JVI.00441-06

24. M.J.D. Post M.M., Thurnher D.B., Clifford A., et al. Post «CNS–Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in the Setting of HIV Infection, Part 1: Overview and Discussion of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy–Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Cryptococcal–Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome», American Journal of Neuroradiology July 12, 2015 as 10.3174/ajnr.A3183

25. Dhanashri P., Miskin1, Long H. et al. Diagnostic delay in progressive multifocal Leukoencephalopathy. Annals of Clinical and Translational Neurology 2016; 3(5): 386–391 doi: 10.1002/acn3.301

26. Giacomini P., Rozenberg A., Metz I., et al. Maraviroc and JC virus – associated immune reconstitution inflammatory syndrome // N. Engl. J. Med., 2014. – Vol.370. – P.486.

Авторский коллектив:

Самотолкина Екатерина Андреевна – аспирант, ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Российского университета дружбы народов; тел.: 8(495)365-25-33, +7 (916) 347-22-19, e-mail: goldenmed-clinic@mail.ru

Покровская Анастасия Владимовна – доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Российского университета дружбы народов, старший научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, к.м.н.; тел.: 8(495)365-30-09, +7-906-761-39-67, e-mail: pokrovskaya_av@mail.ru

Матосова Светлана Владимировна – младший научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора; тел.: 8(495)974-96-46, +7-919-999-98-05, e-mail: svetlana.matosova@cmd.su

Домонова Эльвира Алексеевна – старший научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, к.б.н.; тел.: 8 (495)974-96-46, +7-903-733-79-85, e-mail: elvira.domonova@pcr.ms