

ЛЕКЦИЯ/ОБЗОР

© ШМИДТ Т.Е., 2014

УДК 616.831-022:578.835.15]-036.1

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ И ДРУГИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕАКТИВАЦИИ ВИРУСА JC

Шмидт Т.Е.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Вирус JC (вJC) в латентном состоянии присутствует в организме многих людей. Иммунодефицит может приводить к его активации, следствием чего является развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) и некоторых других форм поражения центральной нервной системы. Наиболее часто это происходит при СПИДе. В последнее время клинические проявления реактивации вJC описаны при проведении терапии, сопровождающейся иммуносупрессией. В статье представлены данные литературы, касающиеся клинических и нейровизуализационных проявлений ПМЛ, развивающейся на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии СПИДа и применения натализумаба при ведении пациентов с рассеянным склерозом, а также признаки воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ) при этом заболевании.

Ключевые слова: вирус JC, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, СПИД, рассеянный склероз, натализумаб, воспалительный синдром восстановления иммунитета.

PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY AND OTHER NEUROLOGICAL SYMPTOMS OF ACTIVE JC VIRUS

Shmidt T.E.

Neurological and neurosurgical department of I.M. Sechenov First Moscow State medical university

JC virus can exist in latent state in human bodies of many people. It can be activated in subjects with immunodeficiency and manifest with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and some other neurological symptoms of central nervous system disorder. Most frequently people with AIDS suffer from JC virus. Reactivation of JC virus has recently been seen on immunosuppressive therapy. The article presents literature review of clinical and neuroimaging symptoms of PML associated with high-active HIV antiretrovirus therapy and natalizumab therapy of multiple sclerosis. The article also presents the inflammatory syndrome of immunity recovery.

Key words: JC virus, progressive multifocal leukoencephalopathy, AIDS, multiple sclerosis, natalizumab, inflammatory syndrome of immunity recovery

В 1974 г. из мозга пациента, умершего от ходжкинской лимфомы, В. Padgett и сотрудниками был выделен неизвестный до тех пор вирус, относящийся к семейству полиома-вирусов [1]. По инициалам погибшего больного – John Cunningham – он получил название вирус JC (вJC). Однако клиническая картина вызываемого им заболевания была описана К. Astrom и соавт. под названием «прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия» (ПМЛ) еще в 1958 г., как осложнение хронического лимфолейкоза и ходжкинской лимфомы [2]. вJC поражает только людей, и экспериментальной модели ПМЛ не существует. «Историю» ПМЛ можно разделить на 3 периода. Первый – до 80-х годов прошлого столетия – ПМЛ рассматривалась как проявление чрезвычайно редкой оппортунистической инфекции, развивающееся при злокачественных гематологических заболеваниях и заболеваниях соединительной ткани. С 1958 по 1984 г. было описано только 230 случаев

ПМЛ. Вторым периодом – появление СПИДа привело к широкому распространению иммунодефицита, и с 1979 по 1994 г. число случаев ПМЛ возросло в 50 раз. Однако, хотя ВИЧ-инфицирование является причиной ПМЛ почти в 80% случаев, ПМЛ по неизвестной пока причине развивается лишь у небольшой части пациентов со СПИДом, несмотря на то что большинство из них инфицированы вJC. Третий период – внедрение в клиническую практику препаратов моноклональных антител привело к появлению случаев развития ПМЛ и в отсутствие СПИДа. Такими препаратами являются: натализумаб (тизабри), применяемый для лечения рассеянного склероза и болезни Крона, ритуксимаб (маптера), рекомендуемый для лечения оптикомиелита, неходжкинской лимфомы, ревматоидного артрита, системной красной волчанки (СКВ) и аутоиммунных гематологических заболеваний, и эфализумаб (раптива), используемый для лечения псориаза [3–7].

Предполагается, что вJC попадает в организм человека как воздушно-капельным путем, так и через желудочно-кишечный тракт с зараженной водой. Первичное инфицирование происходит асимптомно, в дальнейшем вирус находится в организме в латентном состоянии, и у 50–60% лиц в возрасте от 20 до

Сведения об авторе:

Шмидт Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: schmidtkn@gmail.com

50 лет вырабатываются антитела к вЈС. Для реактивации вируса необходимо выраженное нарушение Т-клеточного иммунитета. Помимо СПИДа, ПМЛ, обусловленная вЈС, описана при злокачественных заболеваниях крови (13%), после трансплантации органов (5%), при аутоиммунных заболеваниях, для лечения которых применяются иммуномодуляторы и иммуносупрессоры (3%) [6, 8–12].

Применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРВТ) при СПИДе привело к снижению частоты развития ПМЛ с 0,7 на 100 больных в год в 1994 г. до 0,07 в 2001–2002 гг. Выживаемость в течение года пациентов с ПМЛ на фоне СПИДа также возросла с 30 до 38–62%, однако ПМЛ по-прежнему остается второй по частоте причиной смерти при этом заболевании после неходжкинской лимфомы. ПМЛ встречается при хронической лимфоцитарной лимфоме, болезни Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема, множественной миеломе. Основными факторами риска ПМЛ при этих заболеваниях являются лечение пуриновыми аналогами (меркаптопурин, фопурин, пури-нетол) и пересадка стволовых клеток. Недавно описаны 37 случаев развития ПМЛ при ревматических заболеваниях. Все пациенты до возникновения этого неврологического осложнения получали иммуносупрессивную терапию. Наиболее часто (в 65% наблюдений) ПМЛ возникала у пациентов с СКВ. Также отмечены случаи ПМЛ при ревматоидном артрите, гранулематозе Вегенера, дерматомиозите, полимиозите и склеродермии. Трансплантация органов приводит к ятрогенному иммунодефициту и как следствие этого возможности возникновения ПМЛ. В среднем она развивается через 17 мес после трансплантации и несколько позже – после пересадки почки, так как эта операция сопряжена с меньшей иммуносупрессией. ПМЛ описана и при идиопатическом синдроме иммунодефицита (идиопатическая CD4-лимфоцитопения) [8–12].

У. Hayashi и соавт. описали ПМЛ у пациента с синдромом Шегрена [13], а S.De Raedt и соавт. – ПМЛ как первое проявление саркоидоза [14]. В этих 2 наблюдениях пациенты до развития ПМЛ не получали никакой иммуномодулирующей или иммуносупрессивной терапии. Таким образом, если до недавнего времени угнетение клеточного иммунитета считалось абсолютно необходимым для развития ПМЛ, то к настоящему времени имеются описания ПМЛ даже у иммунокомпетентных пациентов. Известны случаи развития этого заболевания при циррозе печени, почечной недостаточности, псориазе, дерматомиозите и даже при беременности [6].

Выделяют три фазы развития ПМЛ. Первая – клинически асимптомное инфицирование. Вторая – персистенция вЈС в латентном состоянии в почках, костном мозге и, возможно, в селезенке. Третья – реактивация вируса и проникновение его в ЦНС, сроки которого и точные пути распространения вЈС неизвестны. Не исключено, что это может случиться на любой стадии: первичного инфицирования, во время персистенции вируса на периферии или во

время реактивации вЈС при нарушении клеточного иммунитета. В центральной нервной системе (ЦНС) вЈС вызывает лизис олигодендроцитов, что приводит к массивной демиелинизации. Особо высок риск развития ПМЛ у пациентов с нарушением клеточного, а не гуморального иммунитета. Эффекторными клетками клеточного иммунитета являются CD8+ Т-лимфоциты, называемые также цитотоксическими Т-лимфоцитами. При распознавании ими вирусного эпитопа они убивают клетки, инфицированные вирусом. Наличие CD8+ Т-лимфоцитов снижает риск развития ПМЛ, а в случае ее развития улучшает прогноз. Тесная связь ПМЛ с ВИЧ-инфекцией, а также возможность ее развития при идиопатической CD4+- лимфоцитопении указывает на то, что и CD4+ Т-лимфоциты также защищают организм от ее возникновения. Это подтверждается тем, что после проведения ВААРВТ на фоне восстановления числа CD4+- и CD8+-лимфоцитов наступает ремиссия [12, 15–19].

До недавнего времени ПМЛ была единственным проявлением поражения ЦНС вЈС. Она не имеет каких-либо специфических клинических проявлений, но сопровождается типичными морфологическими и нейровизуализационными изменениями. Внедрение в клиническую практику ВААРВТ привело к изменениям как клинической, так и морфологической и нейровизуализационной картины ПМЛ. Недавно выделены и описаны 3 новые клинические формы ЈС-инфекции ЦНС – гранулярно-клеточная нейропатия, менингоэнцефалит, ассоциированный с вЈС, и ЈС-энцефалопатия.

Основным морфологическим проявлением ПМЛ является демиелинизация, которая постепенно захватывает обширную зону головного мозга. В тяжелых случаях в ее центре возникает некротическая полость. В зоне демиелинизации обнаруживаются лизис олигодендроцитов, которые становятся набухшими, содержащими увеличенные ядра и белки вЈС. Инфицированные олигодендроциты преимущественно располагаются по краям очага демиелинизации; вЈС также поражает и астроциты, которые иногда содержат гиперхроматические ядра, что напоминает неопластические клетки. Морфологи называют их неправильными, странными астроцитами. Характерной чертой очагов поражения является отсутствие признаков воспаления [6].

Клинические признаки *классической ПМЛ* неспецифичны. Примерно в 25% случаев она является первым проявлением СПИДа. Наиболее часто ПМЛ представлена гемипарезом или гемисоматосенсорными расстройствами. Однако в зависимости от локализации патологического процесса могут развиваться нарушения зрения, афазия, апраксия, атаксия, дисметрия и т.д. Симптоматика обычно нарастает постепенно по мере увеличения в размерах очага повреждения. Примерно у 20% больных отмечаются эпилептические припадки, что объясняется близостью очагов к коре. Достаточно типичны когнитивные нарушения вплоть до деменции. В клинической картине симптоматика поражения полушарий голов-

ного мозга встречается в 10 раз чаще, чем стволовая. Как правило, клинические проявления нарастают в течение нескольких дней или недель, но иногда могут возникнуть остро, что требует проведения дифференциальной диагностики с инсультом.

МРТ обнаруживает крупные гиперинтенсивные в T2-режиме и гипоинтенсивные в T1-режиме очаги, не накапливающие контраст и располагающиеся в основном субкортикально [20–22].

При более редкой *воспалительной* форме ПМЛ реактивация ВС сопровождается выраженной воспалительной реакцией. В этих случаях в очагах выявляется диффузная или локальная периваскулярная инфильтрация CD3 и CD4 Т-клетками, моноцитами или макрофагами, В-лимфоцитами и плазматическими клетками. При МРТ визуализируются очаги, накапливающие контрастное вещество, и/или выявляется масс-эффект с вазогенным отеком. Воспалительная ПМЛ обычно развивается во время так называемого воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ) (см. ниже) у больных со СПИДом после лечения ВААРВТ или при отмене препаратов моноклональных антител. Она проявляется усугублением симптомов классической ПМЛ. Такой вариант ПМЛ может возникать и в отсутствие СПИДа, в этих случаях она имеет худший прогноз [23, 24].

Как при классической, так и при воспалительной форме ПМЛ нередко в патологический процесс вовлекаются средние ножки мозжечка и прилежащие отделы варолиевого моста и/или полушария мозжечка. Однако имеется и особый вариант поражения мозжечка при инфицировании ВС – *гранулярно-клеточная нейронопатия*. При этом поражаются только гранулярные нейроны, а олигодендроциты не страдают. Клинически заболевание проявляется изолированной мозжечковой симптоматикой. В начале болезни МРТ не выявляет никакой патологии, а позже выявляются атрофия мозжечка и гиперинтенсивные в T2-режиме очаги серповидной формы [25].

К. Blake и соавт. в 1992 г. впервые описали *менингоэнцефалит, ассоциированный с ВС*, у иммунокомпетентной пациентки. Впоследствии ДНК ВС была обнаружена в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у 2 из 89 пациентов с менингитами. При этом оба пациента не имели ВИЧ. J. Viillard и соавт. описали пациентку с СКВ, у которой развился острый менингит без предшествующих энцефалита или ПМЛ. При тщательном обследовании в ЦСЖ была обнаружена ДНК ВС. Таким образом, при подозрении на инфекционный процесс в ЦНС при СКВ необходимо проводить исследование ЦСЖ на ДНК ВС [26].

Еще одним недавно описанным вариантом поражения ЦНС ВС является *ИС-энцефалопатия*. С. Wuthrich и соавт. описали пациента с нарушением высших психических функций при отсутствии какой-либо очаговой симптоматики. На поздней стадии заболевания МРТ выявляла гиперинтенсивные в T2-режиме очаги в белом веществе головного мозга, не накапливающие контрастное вещество в T1-режиме. Гистологически были обнаружены инфицированные

пирамидные нейроны коры головного мозга, «неправильные, странные» астроциты, расположенные в корковом сером веществе и участки некроза на границе серого и белого вещества [27].

Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ) впервые был описан в 1992 г. как парадоксальное ухудшение состояния ВИЧ-инфицированных пациентов в ответ на поведение ВААРВТ. Диагноз ВСВИ ставился на основании следующих критериев: у ВИЧ-инфицированного больного, получающего ВААРВТ, снижается уровень ВИЧ-1-РНК, увеличивается количество CD4+ и имеется клиническая симптоматика, заставляющая думать о воспалительном процессе, а не об ожидаемом течении ранее диагностированной оппортунистической инфекции или токсическом действии препарата. Выделяют асимптомный ВСВИ, ВСВИ с клиническими проявлениями и катастрофический ВСВИ. При ВСВИ с клиническими проявлениями происходит парадоксальное нарастание неврологического дефицита, а при катастрофическом ВСВИ – резкое ухудшение состояния, сопровождающееся отеком мозга, развитием комы и/или другими признаками вклинения. Факторами риска ВСВИ являются длительность и степень иммунодефицита, а также скорость восстановления иммунитета. ВСВИ при ПМЛ на фоне СПИДа встречается в 17% случаев и может развиваться в любую из двух фаз иммунного восстановления после начала ВААРВТ. Первая – через 2–3 нед при увеличении числа CD4+-клеток, вторая, развивающаяся через 4–6 нед, является результатом пролиферации наивных Т-клеток, но может возникнуть даже через 4 года после начала терапии. При ВСВИ в воспалительном инфильтрате доминируют CD8+ Т-лимфоциты. ПМЛ и ВСВИ могут возникать одновременно при начале ВААРВТ или ухудшать симптоматику ранее развившейся ПМЛ. Воспалительная природа очагов объясняет накопление контраста. Но, хотя это является маркером развития ВСВИ, контрастирование очагов при проведении МРТ обнаруживается только у 56% пациентов. Таким образом, отсутствие накопления контраста при клиническом ухудшении не может исключить диагноз ВСВИ. Лечение ВСВИ состоит в проведении внутривенной кортикостероидной пульс-терапии (по 1 г в течение 5 дней) с последующим пероральным назначением преднизолона в течение 1–2 мес и временном прекращении антивирусной терапии. Имеются сообщения и об эффективном применении внутривенного иммуноглобулина G. В тяжелых случаях может понадобиться искусственная вентиляция легких. Так как у большинства пациентов с ВСВИ развиваются генерализованные судорожные припадки, профилактически назначают антиконвульсанты, чаще – левитирацетам [6, 7, 28–31].

Ранняя диагностика ПМЛ или другой ВС-ассоциированной инфекции ЦНС очень важна. Несмотря на то что определение ДНК ВС в ЦСЖ обладает высокой чувствительностью и МРТ обнаруживает специфические для ПМЛ изменения (см. ниже), стандартом диагностики ПМЛ должно быть иссле-

дование биоптата мозга. Чувствительность этого метода составляет 64–90%, а его специфичность – 100%. Следует заметить, однако, что осложнения процедуры проведения биопсии вещества головного мозга встречаются в 2,9% случаев, а летальные исходы отмечены в 8,4%. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев диагноз ПМЛ ставится на основании определения ДНК вЈС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в ЦСЖ и данных нейровизуализации. До внедрения в клиническую практику ВААРВТ чувствительность упомянутого исследования ЦСЖ оценивалась в 72–92%, а его специфичность – в 92–100%. Однако в ряде случаев ПЦР может быть отрицательной в связи с тем, что проведение ВААРВТ снижает репликацию вируса, и чувствительность метода при использовании его у ВИЧ-инфицированных пациентов снизилась до 58–81%. В отсутствие ВААРВТ также не исключено получение ложноотрицательного результата ПЦР, что объясняют возможным полиморфизмом ДНК вЈС. Исхода из вышеказанного, становится понятным, что большое значение для диагностики как достоверной, так и вероятной ПМЛ имеет нейровизуализация [17, 32]. М. Whiteman и соавт. в 1993 г. впервые систематизировали типичные МРТ-признаки ПМЛ. Обычно это сливные, двусторонние, но асимметричные, чаще супратенториальные очаги в белом веществе головного мозга. Однако может быть и одностороннее поражение, возможно также формирование лишь одного очага. Такой единичный очаг, ограниченный субкортикальными U-образными волокнами, может быть ошибочно принят за инсульт. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются теменные и затылочные доли, реже – лобные, а также мозолистое тело. Поражение белого вещества начинается с подкорковых областей, так как там имеется наибольший кровоток, а затем эта зона может распространяться на глубинные отделы белого вещества – в семиовальный центр и перивентрикулярно, что, впрочем, встречается нечасто. Вовлечение внутренней и наружной капсул также нетипично для ПМЛ. В патологический процесс могут вовлекаться средние ножки мозжечка и прилежащие участки варолиева моста и мозжечка. Из варолиева моста очаги могут распространяться в средний мозг или продолговатый мозг. Изолированное поражение белого вещества мозжечка или продолговатого мозга встречается крайне редко. Несмотря на явное превалирование поражения белого вещества, при ПМЛ может страдать и серое вещество. Наиболее часто повреждается зрительный бугор, реже – базальные ганглии. В T1-режиме очаги ПМЛ гипоинтенсивны и не накапливают контраст, в T2-режиме они гиперинтенсивны. При прогрессировании или инволюции очагов в центре их могут образовываться некротические полости или микроцисты [33]. При проведении позитронной эмиссионной томографии в большинстве случаев обнаруживаются участки пониженного метаболизма. МР-спектроскопия выявляет в очагах повышенное содержание холина и лактата, снижение уровня N-ацетиласпартата и

увеличенное соотношение холин/креатинина [6]. Диагноз достоверной ПМЛ ставится в тех случаях, когда имеются типичные клинические и нейровизуализационные данные и в ЦСЖ определяется ДНК вЈС либо если помимо клинических и данных МРТ, обнаруживаются типичные морфологические изменения в биоптате ткани мозга. Вероятной ПМЛ считается при наличии только клинических и нейровизуализационных изменений. Морфологическим подтверждением диагноза гранулярной нейронопатии и вЈС-энцефалопатии является обнаружение вЈС-ДНК в пораженных нейронах [6].

Вовлечение спинного мозга при ПМЛ чрезвычайно редко. Имеются лишь единичные случаи подобных находок, обнаруживаемых при патолого-анатомическом исследовании. Как и в головном мозге, спинальные очаги ПМЛ ограничиваются поражением белого вещества. Имеется описание поражения боковых и передних канатиков спинного мозга на всем протяжении у пациента с лимфоцитопенией. Описаний МРТ-картины спинальной ПМЛ нет [3, 6].

МРТ при воспалительной ПМЛ обнаруживает накопление контраста в режиме T1 и/или частое наличие масс-эффекта.

При ЈС-гранулярно-клеточной нейронопатии на МРТ можно видеть изолированное поражение внутреннего слоя гранулярных клеток мозжечка без вовлечения белого вещества. На поздних стадиях развивается атрофия мозжечка.

При ЈС-менингите нет никаких специфических изменений на МРТ.

Очаги при ЈС-энцефалопатии в отличие от таковых при ПМЛ изначально располагаются в сером веществе полушарий, а затем по мере прогрессирования заболевания распространяются на субкортикальное белое вещество. Эти очаги, как и при ПМЛ, не накапливают контраст.

ПМЛ может развиваться у пациентов с рассеянным склерозом (РС) при лечении их натализумабом (тизабри) – препаратом моноклональных антител к молекулам адгезии. Натализумаб предотвращает связывание аутоагрессивных Т-лимфоцитов с эндотелиальными клетками сосудов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что препятствует их проникновению в ЦНС. Кроме того, натализумаб влияет на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов. Препарат оказался весьма эффективным при лечении ремиттирующего РС, значительно снижая как клиническую, так и нейровизуализационную активность заболевания. При этом натализумаб хорошо переносится. К декабрю 2012 г. свыше 100 тыс. пациентов получали этот препарат, и среди них более 20 тыс. применяли его более 4 лет.

Однако применение натализумаба приводит к иммуносупрессии, что и является причиной возможно развития ПМЛ. К концу 2012 г. было известно о 312 случаях ПМЛ, возникшей на фоне применения этого препарата. Следует отметить, что летальность при натализумаб-ассоциированной ПМЛ ниже, чем при ПМЛ другой этиологии, и составляет примерно 20%, хотя у большинства выживших пациентов остается грубый неврологический дефицит. Выде-

ляют 3 основных фактора риска развития ПМЛ при лечении натализумабом: 1) наличие антител к *в*С, 2) предыдущее применение иммуносупрессоров, 3) длительность применения препарата свыше 24 мес. При наличии антител к *в*С без предыдущего применения иммуносупрессоров и длительности лечения менее 24 мес вероятность развития ПМЛ составляет 0,56:1000. В случае предшествующего использования иммуносупрессоров и при длительности применения натализумаба более 24 мес эта вероятность возрастает до 11,1:1000. В отсутствие антител к *в*С не зарегистрировано ни одного случая ПМЛ [34]. Клиническая картина ПМЛ, вызванной применением натализумаба, как правило, проявляется следующей триадой: когнитивные расстройства, нарушение зрения и двигательные нарушения. Начальным проявлением ПМЛ могут быть только изолированные легкие когнитивные нарушения. Но в любом случае появление новой симптоматики у пациента, получающего натализумаб, делает облигатным исключение ПМЛ.

Зачастую при ПМЛ изменения в белом веществе головного мозга обнаруживаются на МРТ до появления ее клинических симптомов. Вот почему при лечении натализумабом необходимо регулярное проведение нейровизуализации – каждые 3 мес, если длительность терапии натализумабом превышает 24 мес. Особенно это важно для пациентов с выраженной инвалидизацией, так как на этом фоне незначительное нарастание симптоматики может быть незаметным. Своевременное начало лечения ПМЛ значительно улучшает прогноз. Выживаемость при ПМЛ, возникшей на фоне применения натализумаба, достигает 70–80%, что значительно больше, чем при ПМЛ, развившейся на фоне СПИДа. Лучший прогноз имеют пациенты молодого возраста, с меньшим функциональным дефицитом, низким уровнем антител к *в*С и меньшим объемом поражения мозга, выявляемым на МРТ при постановке диагноза ПМЛ [35].

Многоочаговое поражение ЦНС с прогрессирующим течением характерно для многих заболеваний. Основой дифференциальной диагностики ПМЛ являются нейровизуализационные методы. Проведенное сравнение МРТ пациентов с ПМЛ и РС показало, что крупные, сливные очаги, гиперинтенсивные в T2-режиме при ПМЛ, обнаруживаются в 74% наблюдений, тогда как при РС – только в 2%; вовлечение глубокого серого вещества – в 31% по сравнению с 7%; серповидные очаги в мозжечке при ПМЛ встречались в 23% наблюдений и не выявлялись при РС. Перивентрикулярное расположение очагов, обнаруживающееся при РС в 89% наблюдений, при ПМЛ отмечены только в 9%, а характерные для РС «пальцы Доусона» (61%) лишь изредка встречаются при ПМЛ (2% наблюдений). Помощь в дифференциальной диагностике с РС может оказать и метод трансфер-магнитизации (переноса намагниченности), выявляющий в очагах РС признаки ремиелинизации, тогда как повреждение в очагах ПМЛ необратимо. Следует помнить, что при ПМЛ никогда

не поражается зрительный нерв, образуются только ретрохиазмальные очаги, а также практически никогда не бывает спинальной симптоматики. Т. Yousry и соавт. полагают, что для очагов ПМЛ в отличие от очагов РС характерны следующие признаки: 1) диффузное субкортикальное, а не перивентрикулярное поражение белого вещества; 2) постоянное увеличение очага, ограниченного белым веществом; 3) отсутствие масс-эффекта даже при очень крупном очаге; 4) диффузное увеличение гиперинтенсивности в T2-режиме – недавно вовлеченные зоны более гиперинтенсивны, чем ранее вовлеченные; 5) резкое нарастание гипоинтенсивности в изначально изо- или гипоинтенсивных в T1-режиме очагах (что является плохим прогностическим признаком); 6) отсутствие накопления контраста даже в крупных очагах. При лечении РС натализумабом картина МРТ может отличаться. В одной серии наблюдения за 28 пациентами у 43% из них при постановке диагноза ПМЛ отмечалось накопление контраста. Это предполагает, что имеется воспалительный ответ на применение натализумаба и не следует рассматривать появление новых контрастируемых очагов как обострение РС. Параллельно с очаговыми изменениями при ПМЛ нарастает атрофия головного мозга.

У пациентов с РС и натализумаб-ассоциированной ПМЛ ВСВИ развивается чаще, чем при СПИДе, и клинические проявления его более тяжелые. Это может объясняться тем, что при отсутствии начального иммунодефицита у пациентов с РС при отмене натализумаба происходит более быстрое поступление лимфоцитов из крови в ЦНС. При развитии ВСВИ МРТ выявляет увеличение в размерах ранее существующих очагов и накопление контраста в них [36].

ВИЧ-инфицирование часто приводит к поражению ЦНС с развитием *ВИЧ-энцефалита*, что обычно случается на поздней стадии, но в 10% случаев оно может быть манифестацией этой инфекции. Неврологические проявления варьибельны и в целом называются когнитивными расстройствами – HIV-Associated Neurocognitive disorder – HAND. Очаги повреждения располагаются главным образом в подкорковом сером веществе и в базальных ганглиях, что, как полагают, является основой развития прогрессирующей подкорковой деменции, которая может быть выявлена при нейропсихологическом обследовании уже на ранней стадии. МРТ обнаруживает атрофию головного мозга и поражение белого вещества. У пациентов со СПИДом появление на МРТ асимметричных двусторонних, множественных очагов, вовлекающих подкорковое белое вещество при отсутствии общей атрофии головного мозга, говорит о развитии у них ПМЛ, тогда как диффузные симметричные двусторонние очаги, не захватывающие подкорковое белое вещество (U-волокна), и атрофия мозга свидетельствуют о ВИЧ-энцефалите [37].

В ряде случаев необходимо проводить дифференциальную диагностику ПМЛ с одним из вариантов митохондриальных энцефалопатий – синдромом MELAS. Этот синдром клинически проявляется

одним или несколькими из следующих признаков: эпилептические припадки, когнитивные нарушения, утомляемость, мышечная слабость и инсультподобные эпизоды. Симптоматика последних может быть как обратимой, так и необратимой. Обычными проявлениями инсультподобных эпизодов являются гемипарезы, гемианопсия или корковая слепота. На МРТ обычно обнаруживается поражение затылочных долей головного мозга с большим вовлечением коры, чем подкоркового белого вещества. Очаги поражения крупные, сливные, обычно асимметричные. В коре головного мозга при проведении МРТ в режиме T1 может выявляться накопление контрастного вещества. На КТ можно видеть отложения кальция в бледном шаре и хвостом ядра, что помогает правильной диагностике [38].

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) – обычно монофазное заболевание, развитию которого часто предшествует какое-нибудь вирусное заболевание. ОРЭМ характеризуется острым началом с эпилептическими припадками и быстрым прогрессированием нарушения сознания до сомноленции и комы. Очаговая неврологическая симптоматика разнообразна. На МРТ множественные асимметричные двусторонние очаги, накапливающие контраст в режиме T1. Повторное проведение МРТ через некоторое время выявляет отсутствие новых очагов и разрешение старых. Также могут обнаруживаться очаги в спинном мозге [39].

На большой серии аутопсий M. Post и соавт. показали, что корреляции между размерами, локализацией, интенсивностью МР-сигнала, атрофией мозга, гидроцефалией и выживаемостью при ПМЛ нет. Однако выявлена связь между вероятностью летального исхода и наличием масс-эффекта. Вовлечение базальных ганглиев и ствола мозга в 2 раза увеличивает риск наступления такого финала. Кроме того, имеется прямая корреляция между высоким уровнем антител к ВС и плохим исходом. Лучший прогноз отмечен при наличии множественных дискретных, а не сливных очагов [40].

Специфического лечения ПМЛ не существует. Рекомендуются прекращение применения таких иммуносупрессоров, как кортикостероиды и цитостатики, или уменьшение их дозы, как, например, после пересадки почки. При ПМЛ, развившейся на фоне применения натализумаба, необходимо отменить введение препарата и проводить плазмаферез или иммуноабсорбцию для его выведения. Рекомендуется проведение 5 сеансов плазмафереза через день. Плазмаферез или иммуноабсорбцию следует сочетать с введением кортикостероидов для предупреждения развития ВСВИ. Хотя рандомизированных исследований по лечению ПМЛ нет, некоторые авторы предлагают в течение 3 следующих за плазмаферезом дней назначать 250 мг мефлоцина (затем этот препарат применяют 1 раз в неделю) и 30 мг миртазапина. Мефлоцин – антималярийный препарат, как было показано *in vitro*, замедляет репликацию ВС. Миртазапин – антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина – замедляет распро-

странение ВС, блокируя 5-HT₂-рецепторы, которые являются мишенями для ВС [41].

Таким образом, при появлении признаков очагового или мультифокального поражения белого вещества головного мозга, особенно у пациентов с иммуносупрессией, следует иметь в виду возможность развития ПМЛ и своевременно начинать адекватную терапию этого потенциально фатального заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Padgett B., Walker D., Zu Rhein G. et al. Cultivation of papovavirus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet*. 1971; 29: 1257–60.
2. Astrom K., Mancall E., Richardson E. Progressive multifocal leucoencephalopathy: a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukemia and Hodgkin's disease. *Brain*. 1958; 81: 93–111.
3. Cinque P., Vago L., Dahl H. et al. Polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid for diagnosis of virus-associated opportunistic diseases of central nervous system in HIV-infected patients. *AIDS*. 1996; 10: 951–8.
4. Lewden C., May T., Rosenthal E. et al. Changes in causes of death among adults infected HIV between 2000 and 2005. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2008; 48: 590–8.
5. Mocroft A., Sterne J., Egger M. et al. Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy. *Clin. Inf. Dis*. 2009; 48: 1138–51.
6. Bag A., Cure J., Chapman P. et al. JC virus infection of brain. *Am. J. Neuroradiol*. 2010; 31: 1564–76.
7. Sahraian M., Radue E., Eshaghi A. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy; a review of the neuroimaging features and differential diagnosis. *Eur. J. Neurol*. 2012; 19: 1060–9.
8. Garcia-Suarez J., deMiguel D., Krsnik I. et al. Changes in the natural history of progressive multifocal leucoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders; impact of novel therapies. *Am. J. Haematol*. 2005; 80: 271–81.
9. Shitrit D., Lev N., Bar-Gil-Shitrit A. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy in transplant recipients. *Transplant. Int*. 2005; 17: 658–65.
10. Van Assche G., Van Ranst M., Scirot R. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med*. 2005; 353: 362–8.
11. Haider S., Nafziger D., Gutierrez J. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy and idiopathic CD4+lymphocytopenia. *Clin. Infect. Dis*. 2000; 31: 120–2.
12. Weber T. Progressive multifocal leucoencephalopathy. *Neurol. Clin*. 2008; 26: 833–54.
13. Hayashi Y., Kimura A., Kato S. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy and CD4+ T-lymphocytopenia in a patient with Sjogren syndrome. *J. Neurol. Sci*. 2008; 268: 195–8.
14. De Raedt S., Lacor P., Michotte A. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy as first manifestation of sarcoidosis. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2008; 110: 186–9.
15. Lednicky J., Vilchez R., Keitel W. et al. Polyomavirus JCV excretion and genotype analysis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003; 17: 801–7.
16. Tan C., Dezube B., Bhargava P. et al. Detection of JC virus DNA and proteins in the bone marrow of HIV-positive and HIV-negative patients; implication for viral latency and neurotropic transformation. *J. Infect. Dis*. 2009; 199: 881–8.
17. Cinque P., Koralnik I., Gerevini S. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect. Dis*. 2009; 9: 625–36.
18. Jensen P., Major E. A classification scheme for human polyomavirus JCV variants based on the nucleotide sequence of the non-coding regulatory region. *J. Neurovirol*. 2001; 7: 280–7.

19. Lima M., Marzocchetti A., Autissier P. et al. Frequency and phenotype of JC virus-specific CD8⁺T lymphocytes in the peripheral blood of patients with progressive multifocal leucoencephalopathy. *J. Virol.* 2007; 81: 3361–8.
20. Berger J., Pall I., Lanska D. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy in patients with HIV infection. *J. Neurovirol.* 1998; 4: 65–68.
21. Lima M., Drislane F., Koralnik I. Seizures and their outcome in progressive multifocal leucoencephalopathy. *Neurology.* 2006; 66: 262–4.
22. Richardson E. Progressive multifocal leucoencephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 1961; 265: 815–23.
23. Huang D., Cossoy M., Li M. et al. Inflammatory progressive multifocal leucoencephalopathy in human immunodeficiency virus-negative patients. *Ann. Neurol.* 2007; 62: 34–9.
24. Miralles P., Berenguer J., Lacruz C. et al. Inflammatory reactions in progressive multifocal leucoencephalopathy after high active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2001; 15: 1900–2.
25. Koralnik I., Wuthrich C., Dang X. et al. JC virus granule cell neuronopathy: a novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leucoencephalopathy. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 576–80.
26. Villard J., Ellie E., Lazaro E. et al. JC virus meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2005; 14: 964–6.
27. Wuthrich C., Dang X., Westmoreland S. et al. Fulminant JC virus encephalopathy with productive infection of cortical pyramidal neurons. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 742–8.
28. Shelburne S., Montes M., Hamill R. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *Antimicrob. Chemother.* 2006; 57: 167–70.
29. Riedel D., Pardo C., McArthur J. et al. Therapy insight: CNS manifestation of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Nature Clin. Prac. Neurol.* 2006; 2: 557–65.
30. Cinque P., Pierotti C., Vigano M. et al. The good and evil of HAART in HIV-related progressive multifocal leucoencephalopathy. *J. Neurovirol.* 2001; 7: 358–363.
31. Tan K., Roda R., Mai V. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestation and treatment with steroids. *Neurology.* 2009; 72: 1458–64.
32. Cinque P., Scapellini P., Vago L. et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS.* 1997; 11: 1–17.
33. Whiteman M., Post M., Berger J. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology.* 1993; 187: 233–40.
34. Bloomgren G., Richman S., Hotermans C. et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leucoencephalopathy. *N. Engl. Med.* 2012; 366: 1870–80.
35. Linda H., von Heijne A. Presymptomatic diagnosis with MRI and adequate treatment ameliorate the outcome after natalizumab-associated progressive multifocal leucoencephalopathy. *Front. Neurol.* 2001...; 4: 1–6.
36. Boster A., Hreha S., Berger J., Wanke P. Progressive multifocal leucoencephalopathy and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 593–9.
37. Antinori A., Arendt G., Becker J. et al. Update research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology.* 2007; 69: 1789–99.
38. Rosen L., Phillips S., Enzmann D. MRI in MELAS syndrome. *Neuroradiology.* 1990; 32: 168–71.
39. Okun M., Millar B., Watson R. Early diagnostic MRI in acute disseminated encephalomyelitis. *South. Med. J.* 2000; 93: 793–6.
40. Post M., Yiannoutsos C., Simpson D. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy in AIDS: are there any MR findings useful to patient management and predictive of patient survival? *Am. J. Neuroradiol.* 1999; 20: 1896–906.
41. Steiner I., Berger J. Update on progressive multifocal leucoencephalopathy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012; 12: 680–6.