Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (обзор литературы)

М.Н. ЗАХАРОВА

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Progressive multifocal leukoencephalopathy (review)

M.N. ZAKHAROVA

Research Center of the Neurology Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Статья посвящена проблеме прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), которая является в большинстве случаев фатальным прогрессирующим демиелинизирующим заболеванием ЦНС. ПМЛ представляет собой оппортунистическую инфекцию, которая развивается в условиях иммуносупрессии, вызываемой как хроническими заболеваниями, так и агрессивной терапией. Рассматриваются возможные механизмы развития ПМЛ, диагностика заболевания и современные подходы к лечению.

Ключевые слова: *демиелинизация, ПМЛ, рассеянный склероз, JC-вирус.*

The study is devoted to the problem of progressive multifocal leukoencephalopathy (PME) which in most cases is a fatal progressive demyelinating disease of the CNS. PME is an opportunity infection that develops during immunosupression caused by chronic diseases or aggressive therapy. The authors consider possible mechanisms of the PME development, diagnosis of this disease and current approaches to treatment.

Key words: *demyelination, PML, multiple sclerosis, JC-virus.*

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — это редкое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), вызванное реактивацией существующего в латентном состоянии папова вируса (JC-вируса) при иммунодефицитных состояниях [8].

Первое описание двух случаев, похожих на ПМЛ, было сделано в 1930 г. J. Halervorden. Термин ПМЛ был введен в 1958 г. K. Astrom и соавт. [2], которые выделили ПМЛ в самостоятельное заболевание. Первые случаи ПМЛ были описаны ими при лимфопролиферативных заболеваниях — хроническом лимфолейкозе, ходжкинской лимфоме. Предположение о вирусной этиологии заболевания впервые было высказано в работах [23] после идентификации внутриядерных включений в олигодендроглиоцитах.

Вирусная этиология ПМЛ была установлена в 1971 г., когда из мозга больного J. Cunningham был выделен вирус, получивший название по имени этого исследователя — JC-вирус [21]. В 1984 г. было установлено, что JC-вирус является ДНК-содержащим вирусом семейства папова вирусов [10].

В развитии эпидемиологических исследований при ПМЛ можно выделить 4 этапа. До 80-х годов ПМЛ являлась редким заболеванием; заболеваемость составляла 1:1 000 000 человек. С 1958 по 1984 г. всего описано 230 случаев ПМЛ. До эпидемии СПИДа 80% случаев ПМЛ было связано с лимфопролиферативными заболеваниями, ходжкинской лимфомой, тяжелыми формами туберкулеза. С начала 90-х годов (1990—1996), в связи с ростом ВИЧ-инфекции, заболеваемость ПМЛ выросла в 5 раз и в настоящее время составляет 1:200 000 человек в популяции [22]. При этом среди ВИЧ-инфицированных встречаемость ПМЛ до применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) составляет 3,3:1000. С внедрением ВААРТ заболеваемость ПМЛ снизилась в 2,5 раза и составила 1,3 на 1000 ВИЧ-инфицированных [9]. С 2005 г. все чаще стали регистрировать случаи ПМЛ у не ВИЧ-инфицированных больных с аутоиммунными заболеваниями, после трансплантации органов, с рассеянным склерозом в результате применения новых методов агрессивной иммуносупрессии (глюкокортикостероиды, пуриновые аналоги — флударибин, кладрибин, азатиоприн, алкилирующие соединения — циклофосфамид, кармустин, декарбазин, моно-

© М.Н. Захарова, 2012

e-mail: kutakovaev@gmail.com

клональные антитела). Заболеваемость ПМЛ у этих пациентов колеблется от 1:1000 до 1:10 000 [11, 15, 16].

Согласно современным эпидемиологическим данным, к основным состояниям, вызывающим ПМЛ, относятся: ВИЧ/СПИД в 80% случаев, лимфомиелопролиферативные заболевания и злокачественные опухоли в 13% случаев, трансплантация органов и тканей в 5% случаев и аутоиммунные воспалительные заболевания, в том числе системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, дерматомиозит, которые составляют 2% случаев.

До настоящего времени механизм заражения JC-вирусом неизвестен. Предполагают как воздушно-капельный, так и фекально-оральный пути заражения. Асимптомное инфицирование происходит в ранний период жизни, при этом персистенция вируса наблюдается в CD34 стволовых клетках костного мозга, лимфоидных органах и эпителиальных клетках почек, куда JC-вирус попадает из лимфоцитов периферической крови и миндалин.

В то же время у детей старше 11 лет в крови выявляются специфические антитела к JC-вирусу в 50% случаев, у лиц старше 30 лет — в 80%. У здоровых лиц JC-вирус не вызывает развития ПМЛ, хотя периодически он выделяется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 30% — в моче и у 39% — в ткани миндалин [4].

При иммунодефицитном состоянии происходит реактивация JC-вируса с попаданием его в кровь и далее в ЦНС.

В настоящее время доказано, что существуют различные изоформы JC-вируса в гемопоэтической и мочевыделительной системах. При ПМЛ в мозге идентифицирована изоформа JC-вируса, гомологичная вирусу, выделенному из костного мозга, но не из мочи и почечного эпителия.

Генетические исследования позволили идентифицировать ряд изменений регуляторного участка вирусного генома и точковые мутации VPI белка JC-вируса, выделенного из мозга больных ПМЛ в отличие от здоровых лиц [27, 29].

Геном JC-вируса содержит некодируемый контролирующий участок (noncoding control region NCCR). У пациентов ПМЛ этот участок реорганизуется в специфическую форму «Mad», которая идентифицирована только в их мозге и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Предполагают, что в условиях иммуносупрессии JC-вирус реактивируется на периферии, а затем происходит его генетическая перестройка из $NCCR_{Arch}$ (классическая форма) в $NCCR_{Mad}$-генотип, что делает эту форму инвазивной для ЦНС. Именно $NCCR_{Mad}$ JC-вирус способен проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), инфицировать олигодендроглиоцит и реактивироваться в этой клетке, вызывая в дальнейшем ее гибель.

Генетические модификации усиливают аффинность и специфичность JC-вируса к клеточным рецепторам, повышая его вирулентность и трансмиссивность.

Ключевым звеном в предотвращении реактивации вируса и развития ПМЛ является состояние Т-клеточного иммунитета, содержание CD4+ Т-клеток и цитотоксичных CD8+ Т-клеток [18].

Это подтверждается развитием ПМЛ только при иммунодефицитных состояниях, а также прямой связью между содержанием CD4+ и CD8+ Т-клеток и прогнозом у ВИЧ-инфицированных больных ПМЛ. Известно, что глубокая иммуносупрессия (не менее 6 мес) предшествует реактивации JC-вируса.

Основными факторами риска развития ПМЛ являются длительная иммуносупрессия и угнетение Т-клеточного звена иммунитета. Учитывая, что большинство больных ПМЛ (85%) являются ВИЧ-инфицированными, у этих больных основным предрасполагающим фактором является значительное снижение числа CD4+ Т-клеток (менее 200 клеток/мкл).

При других состояниях количество CD4+ Т-клеток может быть различно, при этом уровень их определяет темп развития ПМЛ. Так, при ПМЛ, вызванной применением ритуксимаба, установлено, что уровень CD4+ Т-клеток определяет интервал между последней дозой препарата и манифестацией клинических проявлений ПМЛ. При содержании CD4+ Т-клеток менее 500 клеток/мкл и выраженном снижении иммуноглобулинов IgG ПМЛ у больных, получающих ритуксимаб, развивается менее чем через 3 мес после последнего введения препарата. При уровне CD4+ Т-клеток более 500 клеток/мкл этот период несколько продолжительнее (в среднем 17 мес).

Уровень CD4+ Т-клеток и снижение индекса CD4+ Т-клеток/CD8+ Т-клеток влияет не только на темп развития ПМЛ, но и на выживаемость. Смертность от ПМЛ у больных с низким уровнем CD4 +Т-клеток (менее 500/мкл) на фоне лечения ритуксимабом составляет 100%, тогда как у остальных больных — 84%.

In vitro JC-вирус способен инфицировать олигодендроциты, астроциты, моноциты, В-лимфоциты, Т-лимфоциты, клетки предшественники гемопоэтических клеток в костном мозге. В настоящее время превалирует мнение о реактивации вируса на периферии и проникновении его через ГЭБ в ткани мозга.

В ЦНС основной мишенью для JC-вируса являются олигодендроциты, с которыми он связывается через серотониновый 5-гидрокситриптамин-2А рецептор на поверхности глиальных клеток. Эти же рецепторы экспрессируются астроцитами, В-клетками, почечным эпителием. JC-вирус вызывает лизис миелинобразующей клетки и, как следствие, массивную демиелинизацию мозговой ткани.

Основными патоморфологическими признаками ПМЛ являются множественные очаги демиелинизации, вызванные гибелью олигодендроцитов, наибольшее число их встречается в полушариях большого мозга, мозговом стволе и мозжечке. Воспалительные изменения в головном мозге практически отсутствуют.

Гистологически при ПМЛ выявляются следующие изменения: измененные олигодендроциты с увеличенными ядрами и внутриядерными вирусными включениями; пролиферация астроцитов с образованием гигантских причудливой формы клеток с гиперхроматическими ядрами; множественные очаги демиелинизации с образованием полостей в них; иногда наблюдаются также изменения в нервных клетках мозжечка с вирусными внутриядерными включениями.

Заболевание характеризуется подострым (несколько дней) или постепенным (несколько недель) развитием неврологической и психопатологической симптоматики. Характерно отсутствие общеинфекционных, общемозговых и менингеальных симптомов. Наиболее часто при дебюте заболевания появляются двигательные нарушения (гемипарезы, мозжечковая атаксия), нарушения зрения (гемианопсии), нарушения высших корковых функций (афазия), психические расстройства.

В конечной стадии заболевания наблюдаются глубокая деменция, кома и гибель больного. Течение вариабельно, летальный исход наступает в течение 6—12 мес.

Клиническая картина заболевания, появление и прогрессирование неврологической и психической симптоматики у иммунодефицитного больного заставляют заподозрить ПМЛ. Наибольшие диагностические трудности возникают при СПИДе, когда клиника и МРТ-признаки сходны при ПМЛ и ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии [17].

МРТ головного мозга является необходимым методом диагностики при подозрении на ПМЛ. МРТ-картина при подозрении на ПМЛ характеризуется мультифокальными очагами высокой интенсивности сигнала с нечеткими границами на Т2-взвешенных изображениях в подкорковом белом веществе. Чаще поражается белое вещество теменных и затылочных долей, однако очаги могут наблюдаться в любых отдела мозга, включая мозжечок и ствол [1].

В начале заболевания выявляется несколько очагов, по мере прогрессирования процесса отмечается нарастание количества сливных очагов. Очень редко наблюдается незначительный масс-эффект, и в этих случаях их трудно отличить от глиомы. Контрастное усиление отсутствует в результате малой выраженности воспаления. Однако у 5—15% больных отмечается контрастирование по периферии очагов. У 50% больных поражается также и серое вещество [6]. Задняя черепная ямка поражается у 48% больных. Спинной мозг вовлекается крайне редко. Поражение зрительных нервов при ПМЛ не наблюдается.

JC-вирус не вызывает общевоспалительной реакции, в связи с чем изменения в крови и ЦСЖ неспецифичны и не коррелируют с наличием в ЦСЖ JC-вируса. Состав ЦСЖ при ПМЛ у 71% больных не отличается от нормы. У 29% имеется легкое повышение белка (40—80 мг/мл), у 6% — небольшой плейоцитоз (до 16 клеток в 1 мл).

Диагностика ПМЛ в настоящее время основывается на клинических проявлениях заболевания, данных МРТ и результатах исследования ЦСЖ и мозга больных на наличие JC-вируса. Согласно современной классификации, вероятный диагноз может быть выставлен при наличии характерных клинических и нейровизуализационных проявлений при отсутствии JC-вируса в ЦСЖ и мозговой ткани. Лабораторно подтвержденный диагноз устанавливается при наличии ДНК JC-вируса в ЦСЖ больного по данным ПЦР. Гистологически подтвержденный диагноз ПМЛ устанавливается в случае определения JC-вируса методом ПЦР в биопсийном материале мозга больного.

Дифференциальный диагноз ПМЛ должен проводиться со СПИД-деменцией или ВИЧ-энцефалопатией, с оппортунистическими инфекциями ЦНС (энцефалиты цитомегаловирусной, токсоплазменной и грибковой этиологии), а также лимфомой головного мозга. Наибольшие трудности вызывает дифференциальная диагностика с ВИЧ-энцефалопатией, которая может не отличаться ни по клиническим, ни по нейровизуализационным признакам от ПМЛ. В данных случаях только выявление JC-вируса в ЦСЖ и биоптатах головного мозга позволяет установить диагноз [18].

Развитие ПМЛ у больных с аутоиммунными заболеваниями и рассеянным склерозом, получавших терапию моноклональными антителами (ритуксимаб, натализумаб), делает необходимым учитывать возможность развития ПМЛ у этих больных.

Появление нехарактерных клинических симптомов (когнитивные нарушения, афазия, гемианопсия, психические расстройства), прогрессирующее течение ранее ремиттирующего заболевания, появление новых очагов на МРТ, не накапливающих контрастное вещество, являются основаниями предположить наличие ПМЛ у этих пациентов. Основным подтверждением является наличие JC-вируса в ЦСЖ. При отрицательном результате необходимо повторять исследование ЦСЖ каждые 4 нед. Биопсия головного мозга проводится в редких случаях при отсутствии JC-вируса в ЦСЖ при повторных исследованиях.

Дифференциальный диагноз должен проводиться также с токсической лейкоэнцефалопатией,

вызванной действием цитостатиков, и различными инфекциями ЦНС (*herpes simplex,* вирус CMV, *varicella zoster, criptococcus, aspergillus*). В отличие от вышеназванных инфекций, при ПМЛ не встречается общеинфекционных и менингеальных симптомов в связи с отсутствием воспалительной реакции как в ЦНС, так и на периферии.

Исследования последних лет показали, что использование специфических моноклональных антител при рассеянном склерозе, аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях повышает риск развития ПМЛ среди пациентов, которые получают эти препараты. К моноклональным антителам относятся такие препараты, как ритуксимаб, натализумаб, инфликсимаб, этанерцепт и др. Ритуксимаб является препаратом моноклональных антител против CD20 предшественников В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов. Разрешен к применению при клеточной неходжкинской лимфоме, резистентном ревматоидном артрите. В 2006 г. одобрен FDA для лечения системной краской волчанки. В настоящее время для контроля за действием ритуксимаба и выявления побочных эффектов препарата действует специальный проект (RADAR Research on Advers Drag Events and Report) при участии вирусологов, онкологов, неврологов и других специалистов [3]. Риск развития ПМЛ у больных, получающих ритуксимаб, составляет 1:8000 [16].

На сегодняшний день отмечено 270 случаев развития ПМЛ при применении ритуксимаба; смертность среди этих больных составляет 90%.

Натализумаб — препарат моноклональных антител к α-4 субъединице α-4β1 и α-4β7 интегринов, экспрессирующихся лейкоцитами и являющихся молекулами адгезии; используется в клинической практике с 1999 г. при рассеянном склерозе, ревматоидном артрите, болезни Крона. В связи с развитием 3 случаев ПМЛ у 2 больных рассеянным склерозом и 1 больного болезнью Крона с 28 февраля 2005 г. было приостановлено его применение.

Предполагают несколько механизмов развития ПМЛ при лечении натализумабом: снижение иммунного лейкоцитарного ответа и реактивация JC-вируса; стимуляция высвобождения JC-вируса из костного мозга и незрелых лейкоцитов [14, 26]. Была разработана и утверждена специальная программа для уменьшения риска развития ПМЛ у больных, получающих натализумаб (Risk Minimization Action Plan — Risk MAP). В связи с этим в США действует программа Tysabri Outreach Unified Committee to Health — TOUCH [15, 28].

Препарат был вновь разрешен к применению в мае 2006 г. с определенными ограничениями. К январю 2012 г. зарегистрировано 207 случаев ПМЛ у пациентов, получающих натализумаб. Риск развития данного осложнения у этих больных составляет 1:1000. При этом в США зарегистрировано 79 случаев развития ПМЛ, в странах Евросоюза — 118 случаев, в других странах — 10 случаев ПМЛ. Смертность в случае развития ПМЛ при этом составляет 21%. К февралю 2012 г. умерли 44 (21%) пациента. Большинство смертельных исходов отмечено через 2—3 мес после выявления ПМЛ.

В апреле 2012 г. был описан 1 случай ПМЛ у больного РС, получающего финголимод и в анамнезе терапию натализумабом [9].

Предшествующее назначение иммуносупрессивной терапии, наличие повышенного титра антител к JC-вирусу повышают риск развития ПМЛ у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию длительностью более 24 мес.

В настоящее время разработаны критерии включения и исключения при применении натализумаба у больных с РС [5, 12]. Индивидуальных критериев назначения моноклональных антител после той или иной терапии не разработано [13].

На сегодняшний день эффективного лечения ПМЛ не существует [8]. Используют различные классы лекарственных препаратов: противовирусные средства, цитостатики, антагонисты серотониновых рецепторов, а также трансплантацию стволовых клеток костного мозга [19, 25].

ВААРТ у ВИЧ-инфицированных больных — это мультикомплексная терапия, состоящая из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (тимозид, зидовудин), ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (делавердин, рескриптор и др.), ингибитора протеаз (санвиновир, инвираза и др.). Лечение ВИЧ и ПМЛ с использованием ВААРТ увеличило выживаемость больных с 3—6 мес до 19,6 мес, снизило заболеваемость ПМЛ и другими оппортунистическими инфекциями ВИЧ-инфицированных больных. В то же время у некоторых больных ВААРТ приводит к манифестации ПМЛ или ухудшению течения ПМЛ, что обусловлено развитием так называемого иммунного реконструктивного воспалительного синдрома (IRIS — immune reconstrictution inflammatory syndrome). Предполагают, что активация инфекции связана с изменением баланса CD8+/CD4+ Т-клеток [20].

Наиболее часто при ПМЛ у не ВИЧ-инфицированных больных используют противовирусные препараты цидофир (вистид), интерферон-альфа, интерлейкин-2.

Стабилизация процесса отмечалась у нескольких больных ПМЛ при лечении цитарабином (известном также как цитозар — ингибитор ДНК полимеразы и репликации вируса).

Современным направлением в лечении ПМЛ является использование препаратов блокаторов 5-гидрокситриптамина-2а серотониновых рецепторов, необходимых для проникновения JC-вируса в клетку.

Оказались способны блокировать JC-вирусную репликацию в олигодендроцитах в ЦНС атипичные антипсихотические средста (рисперидон, оланзапин, зипразидон), которые не только могут приводить к регрессу когнитивных нарушений, но и повышать выживаемость больных.

Наиболее эффективным терапевтическим подходом является восстановление клеточного иммунитета у больных в результате либо снижения дозы иммуносупрессоров, либо их отмены (за исключением состояний после трансплантации органов). Подтверждением этому являются единичные случаи регресса симптоматики и выздоровления больных после отмены цитостатиков [7, 24].

Использование плазмафереза у больных РС, получающих натализумаб, позволило снизить смертность до 21%. По существующим рекомендациям, проведение 5 процедур плазмафереза в течение 10 дней приводит к быстрому восстановлению иммунокомпетентности в головном мозге и способствует своевременной стабилизации состояния пациентов с ПМЛ [28].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Корниенко В.И., Пронин И.Н.* Диагностическая нейрорадиология. М: Изд-во «Андреева Т.М.» 2006; 1327.
2. *Astrom K.E., Mancal E.L., Richardson E.P.* Progressive multifocal leukoencephalopathy, a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. Brain 1958; 81: 93—111.
3. *Bennett C.L., Nebeker J.R., Yarnold P.R. et al.* Evaluation of serious adverse drug reactions: a proactive pharmacovigilance program (RADAR) vs safety activities conducted by the Food and Drug Administration and pharmaceutical manufacturers. Arch Intern Med 2007; 167: 1041—1049.
4. *Boren E.J., Cheema G.S., Naguwa S.M. et al.* The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. J Autoimmunity 2008; 30: 90—98.
5. *Carmona L., Gomez-Reino J.J., Rodriguez-Valverde V. et al.* Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. Arthritis Rheum 2005; 52: 1766—1772.
6. *Cinque P., Koralnik I.J., Clifford D.B.* The evolving face of human immunodeficiency virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy: defining a concencus terminology. J Neurol 2003; 9: Suppl 1: 88—92.
7. *Crowder C.D., Gyure K.A., Drachenberg C.B. et al.* Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a real transplant patient. Am J Transplant 2005; 4: 1151—1158.
8. *Engsig F.N., Hansen A.B., Omland L.H. et al.* Incidence, Clinical Presentation and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: A Nationwide Cohort Study. J Infect Dis 2008.
9. *Falconi M.* Novartis Gilenya patient gets rare brain disease. The Wall Street Journal 2012.
10. *Frisque R.J., Bream G.L., Canella M.T.* Human polyomavirus JC virus genome. J Virol 1984; 51: 548—569.
11. *Garcia-Suarez J., de Miguel D., Krsnik I. et al.* Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders: impact of novel therapies. Am J Hematol 2005; 80: 271—281.
12. *Gold R., Hohlfeld R.* Multiple sclerosis therapy: new agents carry new risks. Prac Neurol 2006; 6: 248—251.
13. *Gold R., Jawad A., Miller D.H. et al.* Expert opinion: guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. J Neuroimmunol 2007; 187: 156—158.
14. *Harris H.E.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. Rheumatology (Oxford) 2008; 47: 224—225.
15. *Kappos L., Bates D., Hartung H.P. et al.* Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. Lancet Neurol 2007; 6: 461—441.
16. *Kavanaugh A., Matteson E.* Rituximab and progressive multifocal leukoencephalopathy. J Rheumatology 2008; 19: 924—933.
17. *Koralnik I.J., Boden D., Mai V.X. et al.* JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurol 1999; 52: 253—260.
18. *Koralnik I.J.* Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: has the disease outgrown its name? Ann Neurol 2006; 60: 162—173.
19. *Lima M.A., 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 leukoencephalopathy. J Virol 2007; 81: 3361—3368.
20. *Martinez J.V., Mazziotti J.V., Efron E.D. et al.* Immune reconstruction inflammatory syndrome associated with PML in AIDS: a treatable disorder. Neurol 2006; 67: 1692—1694.
21. *Padgett B.L., Walker D.L., ZuRhein G.M. et al.* Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. Lancet 1971; 1: 1257—1260.
22. *Power C., Gladden J.G., Haliday W. et al.* AIDS- and non-AIDS-related PML association with distinct p53 polymorphism. Neurology 2000; 54: 743—746.
23. *Richardson E.P.Jr.* Progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med 1961; 265: 815—823.
24. *Shitrit D., Lev N., Bar-Gil-Shitrit A., Kramer M.R.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients Transpl Int 2005; 17: 658—665.
25. *Steurer M., Clausen J., Gotwald T. et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy after alogeneic stem cell transplantation and posttransplantation rituximab. Transplantation 2003; 76:435—436.
26. *Stuve O., Marra C.M., Jerome K.R. et al.* Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. Ann Neurol 2006; 59: 731—737.
27. *Sunyaev S.R., Lugovskoy A., Simon K. et al.* Adaptive Mutations in the JC virus protein capsid are associated with progressive multifocal leukoencephalopathy. Plos Genetics 2009; 5: 1—15.
28. *Wysowski D., Bozic C.* Natalizumab's Risk Minimization action plan and risk management plan. Food and Drug administration's peripheral and central nervous system drug advisory committee meeting. Gaithersburg MD 2006.
29. *Zheng H.Y., Takasaka T., Noda K. et al.* New sequence polymorphisms in the outer loops of the JC polyomavirus major capsid protein (VP1) possibly associated with progressive multifocal leukoencephalopathy. J Gen Virol 2005; 86: 2035—2045.