Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №8, с. 39–46
https://doi.org/10.17116/jnevro202412408139

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 8, pp. 39–46
https://doi.org/10.17116/jnevro202412408139

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-позитивных пациентов

© Д.О. ТАРАСОВ[1], И.А. ЛЕБЕДЕВ[2], Е.А. СЕЛИВЕРСТОВ[1]

[1]ГБУЗ ТО «Областная больница №3», Тобольск, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

Резюме

В статье рассмотрены исторический аспект и современные представления об этиологии и патогенезе прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Проведены анализ и обобщение данных литературы о клинической картине этой патологии. Подробно рассмотрены возможности и ограничения лабораторных и инструментальных методов диагностики, в том числе методов нейровизуализации. Освещены патоморфологические признаки болезни у ВИЧ-позитивных лиц.

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, оппортунистические инфекции, диагностика, магнитно-резонансная томография.*

Информация об авторах:
Тарасов Д.О. — https://orcid.org/0000-0002-4649-3379
Лебедев И.А. — https://orcid.org/0000-0001-5405-7182
Селиверстов Е.А. — https://orcid.org/0009-0008-8803-4964
Автор, ответственный за переписку: Тарасов Д.О. — e-mail: dimitri.tarasow@mail.ru

Как цитировать:
Тарасов Д.О., Лебедев И.А., Селиверстов Е.А. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-позитивных пациентов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(8):39–46. https://doi.org/10.17116/jnevro202412408139

Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-positive individuals

© D.O. TARASOV[1], I.A. LEBEDEV[2], E.A. SELIVERSTOV[1]

[1]Regional Hospital No. 3, Tobolsk, Russia;
[2]Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Abstract

The article discusses the historical aspect and modern ideas about the etiology and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. An analysis and synthesis of literature data on the clinical presentation of this pathology was carried out. The possibilities and limitations of laboratory and instrumental diagnostic methods, including neuroimaging methods, are discussed in detail. The pathomorphological signs of the disease in HIV-positive individuals are covered.

Keywords: *HIV infection, progressive multifocal leukoencephalopathy, opportunistic infections, diagnosis, magnetic resonance imaging.*

Information about the authors:
Tarasov D.O. — https://orcid.org/0000-0002-4649-3379
Lebedev I.A. — https://orcid.org/0000-0001-5405-7182
Seliverstov E.A. — https://orcid.org/0009-0008-8803-4964
Corresponding author: Tarasov D.O. — e-mail: dimitri.tarasow@mail.ru

To cite this article:
Tarasov DO, Lebedev IA, Seliverstov EA. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-positive individuals. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(8):39–46. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202412408139

Вторичные заболевания при ВИЧ-инфекции, затрагивающие ЦНС, представляют серьезную проблему в клинической практике. Среди них прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) является грозным и опасным осложнением и одной из одиннадцати ключевых оппортунистических инфекций ЦНС у ВИЧ-позитивных лиц.

ПМЛ — редкое тяжелое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание головного мозга, сопровождающееся невоспалительным поражением белого вещества больших полушарий, мозжечка, ствола, которое возникает на фоне иммунносупрессии различного генеза, в том числе ВИЧ-инфекции [1—4].

Этиология связана с полиомавирусом семейства *Polyomaviridae*, который распространен у позвоночных. К настоящему времени известно от десяти [2] до четырнадцати видов [3] такого вируса, поражающих человека. Активация латентного, условно-патогенного человеческого вируса *Humanpolyomavirus* 2 (JCPyV) — пусковой фактор ПМЛ [1—3].

Первое описание 2 случаев, похожих на ПМЛ, было сделано в 1930 г. J. Halervorden. Термин был введен в 1958 г. K. Astrom и соавт. [5]. Данное заболевание впервые было описано при иммунной дисфункции, связанной с лимфопролиферативной патологией: ходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом. Этиология ПМЛ была установлена в 1971 г., когда из мозга больного J. Cunningham (Джона Каннингема) был выделен вирус, получивший вначале название по имени этого больного — JC-вирус [6, 7].

Эпидемиология. Данная инфекция встречается примерно с равной частотой у мужчин и женщин, обычно в возрасте около 50 лет [8]. В период с 1958 по 1984 г. описано всего 230 случаев ПМЛ у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. В США при анализе данных всех больных, выписанных из стационара с 1958 по 2005 г. выявлено 9675 случаев этого заболевания, при этом 82% составили пациенты с ВИЧ-инфекцией [9]. В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост количества случаев ПМЛ.

В 2001—2002 гг. фиксировалось 0,07 случаев ПМЛ на 100 больных с ВИЧ [7]. В зарубежных публикациях говорится, что распространенность данного заболевания составляет 1:200 000 человек [10]. Другие авторы указывают частоту данной нозологической формы на уровне 1% среди больных со СПИДом [11].

В исследовании, проведенном с 2005 по 2010 гг., было зафиксировано всего 6 случаев ПМЛ среди 17 ВИЧ-позитивных пациентов с неврологической симптоматикой, которые проходили лечение в центре по борьбе и профилактике ВИЧ-инфекции Нижнего Новгорода [12]. В.И. Шахгильдян и соавт. [13] показали, что в 2012—2013 гг. у 0,9% (n=9) больных среди 992 пациентов с ВИЧ-инфекцией причиной летальных исходов явилась ПМЛ. В предыдущее десятилетие распространенность составляла 1,3 на 1000 ВИЧ-инфицированных [14].

По данным С.Л. Вознесенского и соавт. [15], ПМЛ наблюдалась у 2,1% пациентов, изначально госпитализированных с диагнозом нейроинфекции. Б.С. Белов [9] представляет данные о распространенности заболевания: 1:20 000 ВИЧ-инфицированных. В 2014—2016 гг. в Челябинске было зафиксировано 10 летальных случаев ПМЛ, верифицированных данными нейровизуализации и патолого-анатомического исследования [16].

В анализе данных за 2015—2016 гг. в Республике Беларусь (Минск) было обнаружено, что $^2/_3$ всех случаев поражения ЦНС у лиц, живущих с ВИЧ, обусловлены тремя заболеваниями: токсоплазмозом, криптококковым менингитом или менингоэнцефалитом и ПМЛ [17]. Распространенность последнего среди этих заболеваний равнялась 11,5%, оно было причиной летальных исходов в 36,3% случаев в стационаре. Авторы отмечают 100% летальность при данном заболевании [17]. Другое исследование, проведенное в республике Беларусь в 2012—2018 гг., продемонстрировало, что ПМЛ стала второй по частоте встречаемости оппортунистической инфекцией после пневмоцистной пневмонии, которая привела к летальному исходу 11,6% пациентов с ВИЧ-инфекцией [18].

Из 300 ВИЧ-инфицированных взрослых, которым в 2012—2018 гг. в центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и в клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург) проводили нейрорадиологическое обследование (МРТ головного мозга), только у 5,3% (n=16) была выявлена ПМЛ. При этом среди оппортунистических поражений мозга она была на втором месте после токсоплазмоза [19].

Среди ВИЧ-индикаторных заболеваний, выявленных у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 2018 г. на территории России, доля случаев ПМЛ составляла <1%, в 2019 г. — 0,9% [20, 21]. В целом, как указывают исследователи, около 85% пациентов с ПМЛ — лица с ВИЧ-инфекцией стадии вторичных заболеваний — 4В [16, 22].

Годовая заболеваемость ПМЛ в Финляндии за 2004—2014 гг. составила 0,072 на 100 000 человеко-лет. Средний возраст составил 57 лет (22—88 лет) без половых различий [23]. Общая заболеваемость ПМЛ во Франции с 2010 по 2017 гг. была стабильной в течение периода исследования и составляла 0,11 на 100 000 человеко-лет, уровень смертности в течение 1 года — 38,2%. Среди факторов риска были описаны пожилой возраст и мужской пол [24].

Патогенез. Исследований, касающихся механизма заражения полиомавирусом немного, предполагаются аэрогенный и фекально-оральный пути, которые реализуются в раннем детском или младшем школьном возрасте бессимптомно с хронической персистенцией. Проникая в организм, вирус проходит через лимфоидные ткани миндалин. Персистенция вируса в организме человека носит многолетний бессимптомный характер [1, 20].

У 50—60% лиц в возрасте от 20 до 50 лет к данному вирусу вырабатываются специфические антитела. T. Weber и соавт. [25] обнаружили антитела к JCPyV у 86% взрослого населения. Серопозитивность колеблется от 33 до 91% [2]. В 10—20% наблюдений отмечается развитие ПМЛ у лиц с ослабленным иммунитетом при первом контакте с вирусом [11].

Жизненный цикл JCPyV сложен, многие аспекты являются спорными, например место и механизм реактивации, связь между архетипической передаваемой формой вируса и патогенной нейровирулентной формой-прототипом [2, 3, 6].

Т.Е. Шмидт и другие исследователи [3, 4, 7] описывают три фазы заболевания ПМЛ. Первая фаза наблюдается у большинства представителей популяции (асимптомное инфицирование), вторая фаза — персистирование в почках, костном мозге и селезенке. Патологический процесс в ЦНС относят к третьей фазе болезни. Этому предшествуют иммунологические изменения. Активация вируса происходит обычно при уровне CD4+ Т-лимфоцитов <100/мкл [9, 17]. Имеются работы, указы-

вающие на возникновение ПМЛ и при отсутствии тяжелого иммунодефицита, на ранних стадиях ВИЧ-инфекции с уровнем CD4 >200 кл/мкл [14, 26—28]. Клеточный иммунитет непосредственно связан с цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами, которые убивают инфицированные JCPyV клетки в случае их узнавания. Наличие достаточного количества этих типов CD8+ Т-лимфоцитов, специфичных для данного вируса, снижает риск развития ПМЛ, а в случае ее развития улучшает прогноз [9]. JCPyV-специфичные цитотоксические Т-клетки связаны с ранним контролем ПМЛ, увеличение их количества предшествует улучшению неврологического состояния, при уменьшении их уровня наблюдалось клиническое обострение симптоматики ПМЛ [29—31]. Однако для клинической практики маркеры JCPyV-специфичного клеточного иммунного ответа пока не разработаны. Таким образом, при ВИЧ-инфекции нарушается функция и снижается уровень CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, что приводит к активации JCPyV и прогрессированию заболевания.

Известно, что на фоне продолжительного иммунодефицитного состояния JCPyV проникает через гематоэнцефалический барьер [3, 7, 29]. В ЦНС основной мишенью для данного вируса являются олигодендроциты, он связывается с этими клетками через серотониновый 5-гидрокситриптамин-2А рецептор [29]. Олигодендроциты — это клетки ЦНС, формирующие миелиновую оболочку нервных волокон, обеспечивающие нейрональную проводимость и трофическую поддержку подлежащих нейронов. Гибель этих клеток приводит к потере нейрональной проводимости, что в конечном итоге приводит к развитию поражения белого вещества. Другие клетки, функции которых значимо нарушаются, — это астроциты. Они поддерживают функции других клеток головного мозга, участвуют в метаболических, трофических процессах и регуляции процессов миелинизации [3]. Вирус инфицирует не только клетки нейроглии (олигодендроциты, астроциты), но и агранулоциты, клетки-предшественники гемопоэтических клеток в костном мозге. При дальнейшей реактивации вируса происходит массивная гибель глиальных клеток с последующим развитием литического демиелинизационного процесса с последующей дисфункцией и гибелью нейронов [17].

У больных развивается мультифокальный демиелинизирующий процесс в любом отделе ЦНС с формированием очагов от 1 мм до нескольких сантиметров. Симптомы поражения спинного мозга наблюдаются крайне редко [32]. Демиелинизация с течением болезни имеет тенденцию к распространению и возникновению в центре очагов некротической полости. Признаки воспаления при этом отсутствуют [1, 7, 11, 33—35].

Есть мнение, что с началом антиретровирусной терапии (АРВТ) в течение первых 4—8 нед либо с ее возобновлением после перерывов при восстановлении иммунной системы может развиваться воспалительная форма ПМЛ [19]. Ее отличительными особенностями являются наличие воспалительных изменений в тканях головного мозга. Это связано с тем, что клеточный иммунный ответ важен и необходим при ПМЛ, однако быстрое глобальное восстановление иммунной системы не всегда может быть благоприятным, и способно вызвать воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ). ВСВИ представляет воспалительную аутоиммунную реакцию, связанную с восстановлением иммунной системы после периода иммуносупрессии. Критериями данного состояния являются: начало АРВТ или ее возобновление, выраженная иммуносупрессия в анамнезе (количество CD4-лимфоцитов <50 кл/мкл), повышение уровня CD4-лимфоцитов после начала/возобновления АРВТ, высокая вирусная нагрузка до начала лечения и быстрое ее снижение в ответ на терапию, необъяснимое ухудшение неврологического статуса и отрицательная динамика по МРТ [34, 36, 37].

Для данного вида инфекций характерен феномен «зоопарка», когда у пациента с нарушением Т-клеточного иммунитета отмечается поражение ЦНС, вызванное несколькими возбудителями [17].

Клиническая картина ПМЛ. СПИД и лимфопролиферативные заболевания ранее являлись единственными факторами риска ПМЛ, в настоящее время также встречаются лекарственно-индуцированные варианты болезни при отсутствии ВИЧ-инфекции. ПМЛ при последних отличается более благоприятным течением и возможностями для профилактики [4, 9].

Клиническая картина неоднородна. Имеются работы, которые указывают, что более высокая распространенность и смертность от ПМЛ наблюдаются у мужчин [24]. К настоящему времени выделяют 5 основных форм ПМЛ [3, 34, 38, 39].

Специфической общей клинической картины в настоящий момент исследователи не описывают, и часто данная патология является первым проявлением СПИДа [9]. Заболевание начинается подостро в течение нескольких дней или постепенно, когда наблюдается возникновением симптомов в течение недель или даже месяцев. Лихорадка и другие общеинфекционные симптомы для данного заболевания не характерны. Однако, учитывая наличие у ВИЧ-позитивных пациентов других инфекционных заболеваний, повышение температуры тела может иметь место. Например, в одном исследовании у 51% (n=124) пациентов отмечалась лихорадка до 38 °С и выше [1, 21, 39—41]. Общемозговой симптоматики обычно не бывает, даже на поздних стадиях заболевания [17]. Менингеальный синдром наблюдается нечасто и, вероятно, является проявлением одной из форм болезни. В одном из исследований симптомы раздражения мозговых оболочек имелись у 17% пациентов [8—10, 21].

Распространенность судорожных состояний составляет в среднем от 20% до $^1/_3$ пациентов. Подавляющее большинство приступов было очаговым, соответствовало локализации поражений ПМЛ, большинство из них имело двигательный компонент, предположительно, возникающий в лобных долях [3, 7—9, 14, 17, 28, 39—42].

Учитывая вышеперечисленное, предварительный диагноз ПМЛ обычно устанавливается при появлении неврологических симптомов, таких как пирамидная и мозжечковая симптоматика, нарушение высших корковых функций и психических нарушения. Однако симптоматика может отличаться в зависимости от той клинической формы болезни, которая может наблюдаться у того или иного пациента.

Ниже представлена характеристика особенностей клинических проявлений отдельных нозологических форм болезни, вызванной JCPyV, с учетом современных представлений.

Классическая форма ПМЛ. Неврологический дефицит при заболевании соответствует областям демиелинизации головного мозга. В клинической картине могут отмечаться проявления синдрома угнетения сознания вплоть до комы. Для данной формы характерны полушарные пораже-

ния. Очаговая симптоматика может быть многообразной, зависит от локализации очага и может наблюдаться в 98% случаев. Чаще повреждаются пирамидные тракты с развитием парезов и плегий в 72% наблюдений [3, 21, 40]. Сенсорные расстройства в большинстве случаев проявляются гемипарестезией [9].

Локальные корковые нарушения, связанные с топической локализацией очага, встречаются при ПМЛ. Речевые нарушения (до 60% наблюдений) могут быть представлены сенсорной и моторной афазиями [3, 20, 21, 41]. Возможна зрительная агнозия и другие корковые нарушения: аграфия, акалькулия, апраксия [17].

Ряд авторов указывают на встречаемость гемианопсии при ПМЛ [8—10, 17, 40, 43]. Н.В. Соловей и соавт. [17] отмечали проявления гомонимной гемианопсии с корковыми нарушениями (зрительная агнозия, корковая слепота) как диагностические значимые, так как данные проявления не характерны для других оппортунистических поражений ЦНС.

Поражение зрительного нерва и спинного мозга, в отличие от других демиелинизирующих процессов в ЦНС, не наблюдается [44].

Стволовая симптоматика встречается в 10 раз реже полушарной. При локализации патологического процесса в мозжечке соответствующие проявления могу быть как при классической, так и при воспалительной формах заболевания [7, 40]. Возможны изолированные мозжечковые симптомы, атаксия, дизартрия, дисметрия [8, 17].

Психические нарушения при ПМЛ в литературе освещены скудно. Эти расстройства могут наблюдаться с самого начала заболевания и по мере роста очагов и увеличения их количества становятся более тяжелыми. Чаще встречается когнитивный дефицит разной степени выраженности [17, 21, 40, 44]. В некоторых случаях может отмечаться спутанность сознания. Имеются публикации, указывающие на психопатические и поведенческие нарушения в форме расстройств личности [11, 17, 44]. Могут быть изменения характера и поведения в форме эксплозивного поведения, эмоционально-волевые нарушения в виде лабильности эмоциональной сферы. Поведенческие нарушения могут иметь черты «лобной психики». В некоторых случаях у пациентов отмечают проявления апатии [43]. Продуктивная симптоматика представлена идеями персекуторного содержания (подозрительность, настороженность) и отрывочными слуховыми галлюцинациями [8, 45]. Вместе с тем в литературе есть упоминания об отсутствии психических нарушений при некоторых формах ПМЛ [12, 38].

Воспалительная форма ПМЛ. Данная форма болезни отличается наличием воспалительных изменений в мозговом веществе. Этот вариант наблюдается при ВСВИ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в первые месяцы применения АРВТ [20]. Выделяют ВСВИ асимптомный, с клиническими проявлениями и катастрофический. Все клинически выраженные варианты сопровождаются резким ухудшением состояния на фоне начатой АРВТ с более грубой неврологической симптоматикой и угнетением сознания. Также у больных может развиться рецидив первоначальных симптомов, связанных с инфекцией, или появляться новые симптомы воспаления, такие как лихорадка, головная боль. Течение данной формы крайне неблагоприятно, возможно молниеносное течение и, когда воспалительная реакция становится излишней и не поддается контролю, возможен летальный исход.

В зависимости от локализации патологического очага при этой форме могут отмечаться симптомы поражения средних ножек мозжечка и моста, полушарий мозжечка. Для этой формы характерны очаги в мозге, количество и размер которых в динамике увеличиваются, они накапливают контраст. Биопсия выявляет как демиелинизирующие поражения, так и тяжелое воспаление с массивной инфильтрацией Т-клеточных лимфоцитов и макрофагов без обнаружения вируса [46].

Нейронопатия зернистых клеток мозжечка. При этой форме страдают исключительно зернистые клетки мозжечка, без поражения глиальных клеток. Иногда ее рассматривают как самостоятельное заболевание, коморбидное ПМЛ [3]. Клинические проявления этой формы включают мозжечковую атаксию и дизартрию [20].

В исследованиях было обнаружено, что в крайне редких случаях клиническая картина ПМЛ может сопровождаться симптомами менингита [3, 6]. Показано, что ДНК вируса JCPyV может находиться в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов с менингитом при отсутствии ВИЧ-инфекции. Это обстоятельство представляет особый интерес с точки зрения исследований и диагностики, поскольку связь между JCPyV и менингитом требует дальнейшего изучения для понимания возможных механизмов развития этого редкого, но значимого клинического феномена.

Энцефалопатия, вызванная JCPyV. Клинические признаки данной формы описаны в литературе недостаточно [7, 28, 47, 48]. Исследователи упоминают о психических расстройствах при отсутствии очаговой симптоматики. Патоморфологические особенности включают поражение преимущественно пирамидных клеток и астроцитов серого вещества и на границе с белым веществом, сопровождающееся некрозом при отсутствии типичной демиелинизации. Последний факт объясняет отсутствие очаговой симптоматики [9, 47].

При ПМЛ наблюдаются различные коморбидные заболевания. Частым представителем среди них является распространенный кандидоз [12]. Кроме того, исследователи отмечают до 80% распространенность следующих коморбидных состояний: алкоголизм, наркомания, хронический вирусный гепатит С. У 30% больных ПМЛ сочеталась с саркомой Капоши, кандидозным эзофагитом или пневмоцистной пневмонией [16]. Имеются сведения о возникновении ПМЛ после лечения токсоплазмоза головного мозга с летальным исходом [49].

Лабораторная диагностика. Изменения в ЦСЖ могут отсутствовать или быть неспецифичными. Полностью нормальные показатели в ЦСЖ имеются примерно у $^1/_4$ больных. Иногда, реже, чем при других инфекциях, могут наблюдаться повышение уровня белка и лимфоцитарный плеоцитоз, не превышающий двузначных цифр [1, 16, 17, 21, 42, 50].

По современным представлениям, диагноз ПМЛ считается лабораторно подтвержденным при наличии ДНК JCPyV в ЦСЖ больного по данным ПЦР. Клиническую эффективность и чувствительность данного теста описывают в зависимости от количества копий вируса в образце — 72—100%, специфичность — 92—100% [13, 17]. Однако Т.Е. Шмидт [7], Б.С. Белов [9] и M. White и соавт. [2] указывают, что могут быть ложноотрицательные результаты у пациентов как на фоне АРВТ, так и без нее, даже при характерных для ПМЛ симптомах и данных МРТ головного мозга.

Некоторые исследователи приводят данные о том, что АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией снижает достоверность анализа до 58% [8]. Это связано с возможностью подавления репликации вируса и снижением концентрации вирусной ДНК в ЦСЖ на фоне восстановления иммунитета при АРВТ. В то же время возможны отрицательные результаты ПЦР и при отсутствии АРВТ из-за полиморфизма вирусной ДНК. Таким образом, отсутствие обнаружения ДНК JCPyV методом ПЦР в ЦСЖ не исключает диагноз ПМЛ.

Высказывается мнение, что перспективным может быть измерение вирусной активности, но этот метод еще не разработан [2]. Имеются немногочисленные работы, которые оценивали вирусную нагрузку у пациентов с данным заболеванием. Исследование 8 больных с ПМЛ зафиксировало большой разброс количества копий вируса, от 63 до 28 350 на 1 мл. Отмечается, что виремия встречается далеко не всегда [43]. Эти особенности создают дополнительные трудности и смещают акцент диагностики на методы нейровизуализации и биопсию мозга.

Проводились немногочисленные исследования уровня антител к вирусу JCPyV в динамике. C. Warnke и соавт. [51], основываясь на коротком по времени наблюдении, сообщили, что начало ПМЛ в 5 случаях сопровождалось увеличением уровня антител в сыворотке крови. По результатам длительного исследования, сообщается о значительном и существенном увеличении индекса анти-JCPyV с течением времени [52].

Имеются сообщения о возможности использования L-селектина [CD62L] в качестве биомаркера для ВИЧ+ ПМЛ [53]. Еще одним потенциальным биомаркером для ПМЛ является С-реактивный белок. Обнаружена тесная корреляция между вирурией JCPyV, высоким уровнем антител к данному вирусу и повышенным уровнем этого белка в сыворотке, что может указывать на возможность использования этого маркера в качестве индикатора реактивации JCPyV [54].

Регуляторный белок JCPyV, агнопротеин, высвобождается во внеклеточный матрикс из клеток, инфицированных JCV, при активной репликации вируса. Возможно, что его обнаружение в клинических образцах может служить потенциальным биомаркером активации JCPyV [55].

Другие лабораторные отклонения, связанные с изучаемым заболеванием, описываются крайне скудно. Имеются данные, указывающие на снижение уровня CD4+-лимфоцитов у пациентов. Например, в одном исследовании у всех пациентов [n=6] этот уровень был снижен и составлял от 30 до 300 клеток в 1 мкл [12]. Другое исследование показало, что у 90% пациентов с ПМЛ заболевание развилось без применения АРВТ при уровне CD4+ <50 клеток в 1 мкл [16]. Кроме того, риск летального исхода оказался в 2,7 раза выше у больных с количеством CD4+-лимфоцитов <100 клеток в 1 мкл по сравнению с пациентами, у которых это количество превышало данный показатель [21].

Патоморфологические методы диагностики являются «золотым стандартом» для подтверждения ПМЛ. Чувствительность биопсии головного мозга оценивается в 64—96%, а специфичность — в 100% [6, 9, 10]. Процедура биопсии может сопровождаться побочными эффектами, которые отмечаются у 2,9% пациентов, и осложнениями, которые возникают в 8,4% случаев. В связи с этим решение о проведении биопсии и риски, связанные с процедурой, должны быть тщательно взвешены для каждого конкретного пациента [20]. Впервые патоморфологическую триаду ПМЛ характеризовали следующим образом: демиелинизация, «причудливые» астроциты, увеличение ядер олигодендроцитов [5].

При общем обследовании головного мозга выявляются характерные демиелинизированные бляшки, обычно поражающие подкорковое белое вещество. Эти бляшки мягкие по консистенции, обесцвечиваются до коричневато-желтого цвета и имеют неправильную форму с незаметными границами. Чаще они являются мультифокальными и в запущенных случаях могут сливаться, что приводит к образованию кавитации. В тяжелых случаях демиелинизированные поражения также могут обнаруживаться в мозжечке, базальных ганглиях и стволе мозга, всегда поражая белое вещество [2, 56, 57].

ПМЛ при ВИЧ часто проявляется очень крупными очагами, часто с некротизирующими поражениями. Часто встречались частичное поражение коры мозга и глубокого серого вещества, инфратенториальные поражения наблюдались более чем в $^3/_4$ случаев. Периваскулярные мононуклеарные инфильтраты в очагах указывали на неблагоприятное клиническое течение заболевания.

При микроскопии измененных участков дифференцируются очаги демиелинизации, на фоне которых определяются олигодендроциты с увеличенными гиперхроматичными ядрами [4, 9, 29]. Эти инфицированные клетки примерно в 2—3 раза крупнее нормальных. Они содержат аномальные гомогенные амфифильные или эозинофильные включения, что указывает на вирусную природу болезни [3]. Ядра тоже увеличены, хорошо прокрашиваются и содержат включения, представляющие собой скопления частиц JCPyV. При более крупных демиелинизированных поражениях увеличенные олигодендроциты с включениями располагаются преимущественно по краям бляшек.

Вторым характерным признаком является обнаружение неопластоидных гигантских астроцитов с плеоморфными многодольчатыми гиперхроматическими ядрами неправильной формы и фигурами митозов в центральных отделах очагов. Количество данных клеток может варьировать от очага к очагу [29, 58—60]. Такой внешний вид астроцитов иногда напоминает опухолевые клетки («причудливые» астроциты). Воспалительная реакция для патологического процесса нехарактерна.

На поздней стадии заболевания демиелинизированные бляшки содержат пенистые макрофаги, которые участвуют в фагоцитозе продуктов распада миелина, возникающих в результате лизиса олигодендроцитов [2].

Гистологически подтвержденный диагноз ПМЛ устанавливается в случае выявления характерной морфологической картины в биопсийном материале мозга больного и выявления JCPyV молекулярно-биологическими методами. В отсутствие биопсии, которая сегодня часто не считается необходимой, широко используемый комплексный подход к диагностике основан на выявлении JCPyV в ЦСЖ с помощью ПЦР, характерной клинической картине и картине МРТ, соответствующих ПМЛ при исключении другой патологии [38, 40].

Методы нейровизуализации имеют наибольшее значение для диагностики различных вариантов ПМЛ. КТ головного мозга выявляет типичные признаки заболевания в 46% наблюдений, МРТ головного мозга — в 69% [10, 21]. Они выявляют довольно характерные одиночные или множественные очаги изменения белого вещества, не вызывающие смещения срединных структур и не накапливающие

контраст, не соответствующие зонам кровоснабжения ветвей церебральных артерий.

При КТ в белом веществе видны неконтрастируемые гиподенсные очаги пониженной плотности без признаков отека и смещения срединных структур с расположением в теменно-затылочной области [10, 20, 28, 60].

Более чувствительным для выявления демиелинизационных процессов является МРТ. M. Whiteman и соавт. [61] на основании данных 47 пациентов впервые систематизировали типичные МРТ-признаки ПМЛ. В дальнейшем характерными признаками признавались сливные, крупные [44], двусторонние, но асимметричные, чаще супратенториальные очаги преимущественно в белом веществе головного мозга. Не исключено и одностороннее поражение либо возникновение лишь одного очага. Такие единичные очаги, ограниченные субкортикальными U-образными волокнами [40], могут быть ошибочно приняты за ишемический инсульт. Типичное расположение очагов — теменные и затылочные доли, реже — лобные доли и мозолистое тело [2, 9, 20, 40, 62]. Поражение белого вещества начинается с подкорковых областей, с дальнейшим распространением на глубинные отделы белого вещества — в семиовальный центр и перивентрикулярно [11]. Поражение внутренней и наружной капсул для ПМЛ нехарактерно. В патологический процесс могут вовлекаться средние ножки мозжечка, мост, мозжечок. Из варолиева моста очаги могут распространяться в средний или продолговатый мозг. Изолированное поражение белого вещества мозжечка или продолговатого мозга встречается крайне редко. A. Boster и соавт. [44], а также M. White и соавт. [2] отмечают, что серповидные поражения мозжечка наблюдались только у пациентов с ПМЛ и являются уникальными для них. Иногда могут страдать некоторые участки серого вещества (зрительный бугор, реже — базальные ганглии).

В Т1-режиме очаги ПМЛ гипоинтенсивные, четкие и не накапливают контраст, в Т2 и Т2-FLAIR они гиперинтенсивные или высокоинтенсивные с нечеткими границами [2, 17, 40]. При прогрессировании или инволюции очагов в центре них могут образовываться некротические полости или микрокисты [7, 39, 40, 44, 60—63].

В режиме DWI в остром периоде заболевания может отмечаться патологическая зона, состоящая из центрального компонента пониженной интенсивности МР-сигнала с повышенным коэффициентом диффузии и периферическими участками повышенной интенсивности, которая с течением времени снижается, отражая разрешение острого процесса. Размер очагов обычно >30 мм [60, 64, 65].

Поражения этого типа не вызывают масс-эффекта и обычно не накапливают контрастное вещество [2, 17], за исключением случаев синдрома восстановления иммунной системы [40].

Отличия МРТ-картины при воспалительной форме ПМЛ заключаются в большем размере и количестве очагов, накоплении контраста и наличии масс-эффекта с вазогенным отеком, что говорит об остром воспалительном демиелинизирующем процессе [7, 19, 46, 60]. Иногда МРТ-картина ПМЛ может быть представлена мелкими множественными очагами с тенденцией к слиянию и умеренно выраженным перифокальным отеком, расположенными в корковом и подкорковом белом веществе [12]. Рентгенологически распространенное заболевание на момент постановки диагноза присутствует в 71% случаев со смертельным исходом [40].

При оценке параметров электроэнцефалограммы практически всегда выявляется локальное или генерализованное замедление ритмов или пароксизмальная активность, при этом изменения могут опережать нейрорадиологическую картину [28].

Таким образом, ПМЛ является редким, диагностически трудным неврологическим заболеванием с потенциально высокой летальностью [66], вопросы ранней своевременной диагностики которого еще планируется глубоко изучить и оценить. Наличие ВИЧ-инфекции как основного фактора риска развития ПМЛ увеличивает не только тяжесть заболевания, но и развитие других оппортунистических процессов и коморбидных нозологий, заметно повышает риск фатального исхода.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Захарова М.Н. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9-2):29-33.
Zakharova MN. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;112(9-2):29-33. (In Russ.).
2. White MK, Sariyer IK, Gordon J, et al. Diagnostic assays for polyomavirus JC and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Rev Med Virol.* 2016;26[2]:102-114. https://doi.org/10.1002/rmv.1866
3. Butic AB, Spencer SA, Shaheen St. K, et al. Polyomavirus Wakes Up and Chooses Neurovirulence. *Viruses.* 2023;18:15(10):2112. https://doi.org/10.3390/v15102112
4. Atkinson AL, Atwood WJ. Fifty Years of JC Polyomavirus: A Brief Overview and Remaining Questions. *Viruses.* 2020;12(9):969. https://doi.org/10.3390/v12090969
5. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain.* 1958;81:93-111.
6. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet.* 1971;1:1257-1260.
7. Шмидт Т.Е. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие неврологические проявления реактивации вируса JC. *Неврологический журнал.* 2014;19(4):4-10.
Shmidt TYe. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other neurological manifestations of JC virus reactivation. *Nevrologicheskiy Zhurnal.* 2014;19(4):4-10. (In Russ.).
8. Брынза Е.П. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. *Молодой ученый.* 2018;47(233):205-207.
Brynza EP. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Molodoi Uchenyi.* 2018;47(233): 205-207. (In Russ.).
9. Белов Б.С. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: ревматологические аспекты. *Современная ревматология.* 2015;9(3):4-9.
Belov BS. Progressive multifocal leukoencephalopathy: rheumatological aspects. *Modern Rheumatology.* 2015;9(3):4-9. (In Russ.).
10. Power C, Gladden JG, Haliday W, et al. AIDS- and non-AIDS-related PML association with distinct p53 polymorphism. *Neurology.* 2000;54:743-746.

11. *Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону*. В двух томах. Пер. с англ. М.: Практика; 2002.
Vnutrennie bolezni po Tinsli R. Kharrisonu. V dvukh tomakh. Per. s angl. M.: Praktika; 2002. (In Russ.).

12. Густов А.В., Руина Е.А., Шилов Д.В. и др. Клинические варианты поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции. *Современные технологии в медицине*. 2010;3:61-65.
Gustov AV, Ruina EA, Shilov DV, et al. Clinical variants of damage to the nervous system in HIV infection. *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine*. 2010;3:61-65. (In Russ.).

13. Шахгильдян В.И., Ядрихинская М.С., Сафонова А.П. и др. Структура вторичных заболеваний и современные походы к их лабораторной диагностике у больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2015;1:24-30.
Shakhgil'dyan VI, Yadrikhinskaya MS, Safonova AP, et al. The structure of secondary diseases and modern approaches to their laboratory diagnosis in patients with HIV infection. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy*. 2015;1:24-30. (In Russ.).

14. Путилина М.В., Ермошкина Н.Ю., Сигитов И.С. и др. Прогрессирующая мультифокальная энцефалопатия в практике врача-невролога. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(12):95-105.
Putilina MV, Ermoshkina NIu, Sigitov IS, et al. Progressive multifocal encephalopathy in neurological practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(12):95-105. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201711712195-105

15. Вознесенский С.Л., Шахгильдян В.И., Петрова Е.В. и др. Энцефалиты неясной этиологии у больных ВИЧ-инфекцией: клиническая и патологоанатомическая расшифровка. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1278-1282.
Voznesenskiy SL, Sakhgildyan VI, Petrova EV, et al. Unspecified encephalitis in HIV-infected patients: clinical and postmortem evaluation. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(11):1278-1282. (In Russ.).
https://doi.org/10.26442/00403660.2021.11.201197

16. Вексей А.А., Конькова-Рейдман А.Б., Смирнова Н.В. и др. Клинико-эпидемиологические аспекты прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии при ВИЧ-инфекции. *Журнал инфектологии*. 2019;11(1 S1):34-35.
Veksei AA, Kon'kova-Reidman AB, Smirnova NV, et al. Clinical and epidemiological aspects of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV infection. *Zhurnal Infektologii*. 2019;11(1 S1):34-35. (In Russ.).

17. Соловей Н.В., Данилкович Л.С., Василенко А.И. и др. Оппортунистические поражения нервной системы у ВИЧ-позитивных пациентов: диагностика, дифференциальная диагностика с новообразованиями ЦНС и терапия. *Евразийский онкологический журнал*. 2019;7(3):322-337.
Solovei NV, Danilkovich LS, Vasilenko AI, et al. Opportunistic lesions of the nervous system in HIV-positive patients: diagnosis, differential diagnosis with CNS neoplasms and therapy. *Evraziiskii Onkologicheskii Zhurnal*. 2019;7(3):322-337. (In Russ.).

18. Цыркунов В.М. Анализ причин смерти, структуры вторичной и сопутствующей патологии ВИЧ-инфицированных пациентов Гомельской области. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2019;17(5):565-577.
Tsyrkunov VM. Analysis of the causes of death, the structure of secondary and concomitant pathology of HIV-infected patients in the Gomel region. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2019;17(5):565-577. (In Russ.).
https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-5-565-577

19. Трофимова Т.Н., Бакулина Е.Г., Рассохин В.В. и др. Лучевая семиотика поражений головного мозга при ВИЧ-инфекции с учетом иммунного статуса и антиретровирусной терапии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;3(77):60-66.
Trofimova TN, Bakulina EG, Rassokhin VV, et al. Radiation semiotics of brain lesions in HIV infection, taking into account the immune status and antiretroviral therapy. *Tikhookeanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2019;3(77):60-66. (In Russ.).

20. Самотолкина Е.А., Покровская А.В., Матосова С.В. и др. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-инфицированных пациентов: особенности клинической картины и диагностики. *Журнал инфектологии*. 2019;11(3):5-12.
Samotolkina EA, Pokrovskaya AV, Matosova SV, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients: clinical features and diagnosis (literature review). *Journal Infectology*. 2019;11(3):5-12. (In Russ.).
https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-5-12

21. Покровская А.В., Самотолкина Е.А., Матосова С.В. и др. Клинико-лабораторные особенности и прогностические факторы исхода прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии у ВИЧ-инфицированных пациентов. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023;15(1):50-59.
Pokrovskaya AV, Samotolkina EA, Matosova SV, et al. Clinical and laboratory features and prognostic factors of the outcome of progressive multi-focal leukoencephalopathy in HIV-infected patients. *VICh-infektsiya i Immunosupressii*. 2023;15(1):50-59. (In Russ.).
https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-50-59

22. Конькова-Рейдман А.Б., Михеева Т.В., Вексей А.А. и др. Анализ случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-эпидемиологические, диагностические и терапевтические аспекты проблемы. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020;12(4):81-86.
Konkova-Reidman AB, Mikheeva TV, Veksey AA, et al. Analysis of cases of progressive multifocal leukethephalopathy in patients with HIV infection: clinical, epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects of the problem. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020;12(4):81-86. (In Russ.).
https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-81-86

23. Sipilä JOT, Soilu-Hänninen M, Rautava P, Kytö V. Progressive multifocal leukoencephalopathy in Finland: a cross-sectional registry study. *J Neurol*. 2019;266(2):515-521.
https://doi.org/10.1007/s00415-018-09167-y

24. Joly M, Conte C, Cazanave C, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: epidemiology and spectrum of predisposing conditions. *Brain*. 2023;146(1):349-358.
https://doi.org/10.1093/brain/awac237

25. Weber T, Trebst C, Frye S, et al. Analysis of the systemic and intrathecal humoral immune response in progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infectious Diseases*. 1997;176(1):250-254.

26. Weber T. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin*. 2008;26:833-854.

27. 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;17:801-807.

28. Валиева Д.И., Пузырева Л.В. Мультифокальная лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Крымский терапевтический журнал*. 2017;2:50-54.
Valieva DI, Puzyreva LV. Multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients. *Krymskii Terapevticheskii Zhurnal*. 2017;2:50-54. (In Russ.).

29. Баторoев Ю.К. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия — случай цитоморфологической диагностики. *Новости клинической цитологии России*. 2022;26(2):14-17.
Batoroev YuK. Progressive multifocal leukoencephalopathy is a case of cytomorphological diagnosis. *Novosti Klinicheskoi Tsitologii Rossii*. 2022;26(2):14-17. (In Russ.).
https://doi.org/10.24412/1562-4943-2022-2-0003

30. Du Pasquier RA, Kuroda MJ, Zheng Y, et al. A prospective study demonstrates an association between JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes and the early control of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain*. 2004;127(9):1970-1978.
https://doi.org/10.1093/brain/awh215

31. Marzocchetti A, Tompkins T, Clifford DB, et al. Determinants of survival in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2009;73:1551-1558.
https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c0d4a1

32. Bernal-Cano F, Joseph JT, Koralnik IJ. Spinal cord lesions of progressive multifocal leukoencephalopathy in an acquired immunodeficiency syndrome patient. *Journal For Neurovirology*. 2007;13(5):474-476.

33. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: has the disease outgrown its name? *Ann Neurol*. 2006;60:162-173.

34. Bag AK, Curé JK, Chapman PR, et al. JC-virus infection of the brain. *Neuroradiol*. 2010;31(9):1564-1576.
https://doi.org/10.3174/ajnr.A2035

35. Jensen PN, Major EO. A classification scheme for human polyomavirus JCV variants based on the nucleotide sequence of the noncoding regulatory region. *J Neurovirol*. 2001;7(4):280-287.
https://doi.org/10.1080/13550280152537102

36. Narvid J, Rehani B, Talbott JF. Diagnostic performance of brain MRI in immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Neuroimaging*. 2016;26:303-308.

37. Tan SK, Koralnik I. *JC, BK and other polyomaviruses: Progressive multifocal leu-coencephalopathy*. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandel, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases, 8th ed. New York: Saunders; 2015;1574-1589.

38. Berger JR. The clinical features of PML. *Cleve Clin J Med*. 2011;78:8-12.

39. Lima MA, Drislane FW, Koralnik IJ. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2006;24:66(2):262-264.
https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000194227.16696.11

40. Kartau M, Sipilä JO, Auvinen E, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Current Insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2019;9:109-121. https://doi.org/10.2147/DNND.S203405

41. Miskin DP, Herman ST, Ngo LH, et al. Predictors and characteristics of seizures in survivors of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol.* 2016;22(4):464-471. https://doi.org/10.1007/s13365-015-0414-3

42. Штульман Д.Р. *Неврология:* справочник практ. врача. М.: МЕДпресс-информ; 2008.
Shtul'man DR. *Nevrologiya:* spravochnik prakt. vracha. M.: MEDpress-inform. 2008. (In Russ.).

43. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, et al. Pembrolizumab treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2019;380(17):597-1605. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815039

44. Boster A, Hreha S, Berger J, et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66:593-599.

45. Артемьева М.С., Гетьман К.В. Динамика и дифференциальная диагностика психических расстройств при прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс».* 2010;12(2):117.
Artem'eva MS, Get'man KV. Dynamics and differential diagnosis of mental disorders in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mediko-Farmatsevticheskii zhurnal «Pul's».* 2010;12(2):117. (In Russ.).

46. Post MJ, Thurnher MM, Clifford DB, et al. 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. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(7):1297-1307.

47. Wüthrich C, Dang X, Westmoreland S, et al. Fulminant JC virus encephalopathy with productive infection of cortical pyramidal neurons. *Ann Neurol.* 2009;65(6):742-748.

48. Koralnik IJ, Wüthrich C, Dang X, et al. JC virus granule cell neuronopathy: A novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2005;57(4):576-580. https://doi.org/10.1002/ana.20431

49. Gheuens S, Cheeseman SH, Koralnik IJ. Hidden in plain view: emergence of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after treatment of CNS Toxoplasmosis. *Acta neurologica Belgica.* 2011;111(3):217-219.

50. Möhn N, Luo Y, Skripuletz T, et al. Cerebrospinal fluid analysis in 108 patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Fluids Barriers CNS.* 2020;17:60. https://doi.org/10.1186/s12987-020-00227-y

51. Warnke C, Ramanujam R, Plavina T. Changes to anti-JCV antibody levels in a Swedish national MS cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:1199-1205. https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304332

52. Raffel J, Gafson AR, Malik O, et al. Anti-JC virus antibody titres increase over time with natalizumab treatment. *Mult Scler.* 2015;21(14):1833-1838. https://doi.org/10.1177/1352458515599681

53. Schneider-Hohendorf T, Philipp K, Husstedt IW, et al. Specific loss of cellular L-selectin on CD4[+] T cells is associated with progressive multifocal leukoencephalopathy development during HIV infection. *AIDS.* 2014;28:793-795. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000201

54. Lanzillo R, Liuzzi R, Vallefuoco L, et al. JC virus antibody index in natalizumab-treated patients: correlations with John Cunningham virus DNA and C-reactive protein level. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:807-814. https://doi.org/10.2147/TCRM.S63295

55. Otlu O, De Simone FI, Otalora YL, et al. The agnoprotein of polyomavirus JC is released by infected cells: evidence for its cellular uptake by uninfected neighboring cells. *Virology.* 2014;468-470:88-95. https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.07.054

56. Del Valle L, Pina-Oviedo S. HIV disorders of the brain: pathology and pathogenesis. *Front Biosci.* 2006;11:718-732. https://doi.org/10.2741/1830

57. Khalili K, Safak M, Del Valle L, et al. *JC virus molecular biology and the human demyelinating disease, progressive multifocal leukoencephalopathy*. In: Shoshkes Reiss C., ed. Neurotropic virus infections. Cambridge University Press; Cambridge, UK; 2008;190-211.

58. Kuchelmeister K, Gullotta F, Bergmann M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy [PML] in the acquired immunodeficiency syndrome [AIDS]. A neuropathological autopsy study of 21 cases. *Pathology — Research and Practice.* 1993;189(2):163-173.

59. Стаднюк Ю.И. Демиелинизирующие заболевания. *Лечение заболеваний нервной системы.* 2012;2(10):14-21.
Stadnyuk YuI. Demyelinating diseases. *Lechenie Zabolevanii Nervnoi Sistemy.* 2012;2(10):14-21. (In Russ.).

60. Дроздов А.А., Черемисин В.М., Камышанская И.Г. и др. Современное состояние проблемы дифференциальной диагностики структурных поражений головного мозга у пациентов со СПИДом по данным МРТ. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2018;13(4):403-418.
Drozdov AA, Cheremisin VM, Kamyshanskaya IG, et al. The current state of the problem of differential diagnosis of structural brain lesions in AIDS patients according to MRI data. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Meditsina.* 2018;13(4):403-418. (In Russ.). https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.407

61. Whiteman M, Post M, Berger J, et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology.* 1993;187:233-240.

62. Корниенко В.И., Пронин И.Н. *Диагностическая нейрорадиология.* М.: Андреева Т.М.; 2006.
Kornienko VI, Pronin IN. *Diagnostic neuroradiology.* M.: Publishing house «Andreeva T.M.»; 2006. (In Russ.).

63. Berger J, Pall I, Lanska D, et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol.* 1998;4:65-68.

64. Richert N, Bloomgren G, Cadavid D, et al. Imaging findings for PML in natalizumab-treated MS patients. *Mult Scler.* 2012;18(4):27-28.

65. Куликова С.Н., Брюхов В.В., Переседова А.В. и др. МРТ-диагностика прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(10):95-101.
Kulikova SN, Briukhov VV, Peresedova AV, et al. MRI-diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2013;113(10):95-101. (In Russ.).

66. Zhai S, Brew BJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol.* 2018;152:123-137. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63849-6.00010-4

Поступила 15.04.2024
Received 15.04.2024
Принята к печати 13.05.2024
Accepted 13.05.2024