



Лурье Т.В.<sup>1</sup>✉, Дрик О.Н.<sup>2</sup>, Воронцова Ж.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> 10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

## Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия в практике врача-невролога: современные представления, клинический случай

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Лурье Т.В. – концепция, обзор публикаций по теме статьи, обработка, написание текста статьи, редактирование; Дрик О.Н. – сбор клинических данных, динамическое наблюдение за пациентом, редактирование статьи; Воронцова Ж.В. – нейровизуализация, редактирование статьи.

**Информированное согласие:** авторы получили подписанное информированное согласие родственников пациента на опубликование его данных в медицинском издании.

Подана: 14.08.2024

Принята: 21.11.2024

Контакты: [lurye@tut.by](mailto:lurye@tut.by)

### Резюме

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия – прогрессирующее фатальное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, вызванное реактивацией существующего в латентном состоянии JC-вируса на фоне выраженного иммунодефицита. В то же время в ряде случаев развитие заболевания происходит и при отсутствии тяжелого иммунодефицита. Диагноз прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии основывается на определении JC-вирусной ДНК методом полимеразной цепной реакции в цереброспинальной жидкости (чувствительность 64–90%, специфичность 100%) и данных магнитно-резонансной томографии головного мозга. Стандартом диагностики считается гистологическое исследование биоптата головного мозга. Специфическое лечение прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии не разработано. При развитии данной патологии целесообразно отменить или максимально снизить дозу глюкокортикоидов и цитотоксических препаратов. В большинстве случаев заболевание приводит к летальному исходу в течение нескольких месяцев.

Представлен клинический случай иммунокомпетентного пациента с установленным диагнозом прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Данное клиническое наблюдение подтверждает сложность диагностики данного заболевания в связи с отсутствием выраженности симптоматики, которая неспецифична, а также с необходимостью подтверждения диагноза дополнительными методами (инструментальными, лабораторным), не всегда доступными в повседневной практике.

**Ключевые слова:** JC-вирус, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, критерии диагностики, воспалительный синдром восстановления иммунитета



Lurye T.<sup>1</sup>✉, Drik O.<sup>2</sup>, Voroncova G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> 10<sup>th</sup> City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

## Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Neurologist's Practice: Current Insights and a Case Report

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Lurie T. – concept, review of publications on the topic of the article, text writing, editing; Drik O. – clinical data collection, case follow-up, text editing; Voroncova G. – neuroimaging, text editing.

**Informed consent:** the authors obtained the signed informed consent from patient's relatives to publish his data in a medical journal.

Submitted: 14.08.2024

Accepted: 21.11.2024

Contacts: lurye@tut.by

### Abstract

Progressive multifocal leukoencephalopathy is a progressive fatal demyelinating disease of the central nervous system caused by reactivation of the latent JC-virus against the background of severe immunodeficiency. However, in some cases, the disease may also occur with no severe immunodeficiency. The diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy is based on the determination of JC-viral DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid (sensitivity 64–90%, specificity 100%) and data from magnetic resonance imaging of the brain. A histological examination of brain biopsy specimen is considered the diagnostic standard. No specific treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy has been established. In this pathology, it is advisable to withdraw or minimize glucocorticoids and cytotoxic medicinal products dosage. In most cases, the disease is fatal within a few months.

A case report of an immunocompetent patient with diagnosed progressive multifocal leukoencephalopathy is presented. This clinical observation confirms the diagnostic challenge for this disease due to the lack of symptom severity which are nonspecific, as well as the need for additional methods (instrumental and laboratory) to confirm the diagnosis, which are not always available in routine practice.

**Keywords:** JC-virus, progressive multifocal leukoencephalopathy, diagnostic criteria, symptomatic, inflammatory syndrome of immunity recovery

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) – редкое тяжелое прогрессирующее фатальное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с асимметричным поражением головного мозга (ГМ), возникающее в результате активации полиомавируса человека 2-го типа (JCV), носителями которого является около 70–90 % населения, при ослабленном иммунитете. Первичная ПМЛ, развивающаяся у иммунокомпетентного пациента, встречается достаточно редко [1].

JCV – это ДНК-содержащий двухцепочечный кольцевой вирус, принадлежащий к семейству полиомавирусов (семейство безоболочечных вирусов). Капсид вируса содержит три вирусных белка: VP1, VP2 и VP3. Преобладающим является белок VP1, частицы которого и вызывают иммунный ответ организма. Геном вируса разделен на ранний, поздний и некодируемый участки (non-coding control region – NCCR) [2]. NCCR и участок капсида вируса VP1 подвержены мутациям и генетическим перестройкам. На фоне иммуносупрессии геном JCV изменяется вследствие перегруппировки NCCR и мутаций VP1-области, и в таком состоянии вирус способен проникать через гематоэнцефалический барьер [3]. Кроме того, значительную роль в виремии, активации JCV и развитии ПМЛ играют В-клетки и CD34+ клетки-предшественники, являясь резервуаром для JCV [4–6].

JCV распространен повсеместно. Инфицирование происходит двумя путями – капельно-воздушным и алиментарным. Первичное инфицирование происходит в ранний период жизни и протекает асимптомно. Из миндалин и лимфоцитов периферической крови JC-вирус проникает в эпителиальные клетки почек, костный мозг и селезенку, где находится в состоянии персистенции (бессимптомного носительства) – I стадия (субклиническая). На стадии носительства участок вирусной ДНК между ранними и поздними вирусными генами сохраняет стабильную последовательность [2, 9]. II стадия – активация/реактивация вируса вследствие нарушения иммунного контроля (клеточного иммунного ответа) и накопление нейротропных вариантов JCV с перестройками некодирующей контрольной области (NCCR) и мутаций VP1-области [3]. Лейкоциты, включая CD34+ клетки-предшественники, клетки линии В-клеток и другие подмножества лимфоцитов, могут быть переносчиками гематогенного распространения JCV либо через инфицирование этих клеток, либо через пассивный транспорт вируса по поверхности клеток [9]. III стадия – клинически выраженная ПМЛ. При восстановлении иммунитета в результате либо специфического лечения ПМЛ, либо прекращения иммуносупрессивной терапии может возникнуть субклинический или клинический воспалительный синдром восстановления иммунной системы (СВИС). IV стадия – восстанавливается равновесие между хозяином и вирусом и устанавливается латентная или персистирующая инфекция с измененным патогенным вирусом в ГМ [9].

В ЦНС JCV вызывает лизис олигодендроцитов, что приводит к массивной демиелинизации. Особо высок риск развития ПМЛ у пациентов с нарушением клеточного 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 [1, 2].

Группы риска по ПМЛ:

- ВИЧ-инфекция (протекает с угнетением клеточного иммунитета);
- гемобластозы (раковые поражения клеток крови приводят к формированию состояния иммунодефицита);
- аутоиммунные заболевания (на фоне активного иммуносупрессивного лечения (терапия СКВ, склеродермии и др.));
- иммуносупрессии при трансплантации органов;
- наследственные заболевания (протекающие с иммунодефицитом);



- вторичные иммунодефициты (как результат проведения химиотерапии при онкозаболеваниях) [2, 7, 8].

Спектр заболеваний, вызываемых JC-вирусом [12]:

I. Типичные формы:

- ПМЛ;
- ПМЛ СВИС.

II. Атипичные формы:

- гранулярно-клеточная нейропатия JCV (поражение мозжечка);
- JCV-менингит с формированием гидроцефалии с когнитивной дисфункцией, дисфункцией походки и мочеиспускания;
- JCV-энцефалопатия.

Клинические признаки классической ПМЛ неспецифичны. Примерно в 25% случаев она является первым проявлением СПИДа. Как правило, отсутствуют признаки инфекции, а также общемозговые и менингеальные симптомы. Наиболее часто ПМЛ представлена гемипарезом или гемисоматосенсорными расстройствами. Однако в зависимости от локализации патологического процесса могут развиваться нарушения зрения, афазия, апраксия, атаксия, дисметрия и др. Симптоматика обычно нарастает постепенно по мере увеличения в размерах очага повреждения. Примерно у 20% пациентов отмечаются эпилептические припадки, что объясняется близостью очагов к коре. Достаточно типичны когнитивные нарушения, вплоть до деменции [2]. В клинической картине симптоматика поражения полушарий ГМ 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.

При более редкой воспалительной форме ПМЛ реактивация JCV сопровождается выраженной воспалительной реакцией. В этих случаях в очагах выявляется диффузная или локальная периваскулярная инфильтрация CD3+ и CD4+ T-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 СВИС у пациентов 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 [11, 12]. О диагнозе СВИС следует подумать в случае, если у ВИЧ-инфицированного пациента, 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. Факторами риска СВИС являются длительность и степень иммунодефицита, а также скорость восстановления иммунитета. СВИС при ПМЛ на фоне ВИЧ-инфекции может развиваться в любую из двух фаз иммунного восстановления после начала ВААРВТ. Воспалительная природа очагов объясняет накопление контраста (МРТ-маркер развития СВИС). Однако следует отметить, что контрастирование очагов при проведении МРТ обнаруживается только у 56% пациентов. Таким образом, отсутствие накопления контраста при клиническом ухудшении не может исключить диагноз СВИС. Лечение СВИС состоит в проведении внутривенной

кортикостероидной пульс-терапии (по 1 г в течение 5 дней) с последующим пероральным назначением преднизолона в течение 1–2 месяцев и временном прекращении антивирусной терапии. Имеются сообщения и об эффективном применении внутривенного иммуноглобулина G. В тяжелых случаях может понадобиться искусственная вентиляция легких [1, 13–15].

Описаны особые формы ПМЛ – гранулярно-клеточная невропатия, проявляющаяся изолированной мозжечковой симптоматикой (поражаются только гранулярные нейроны, а олигодендроциты не страдают), JC-менингоэнцефалит/менингит (ДНК JCV в цереброспинальной жидкости), JC-энцефалопатия (нарушение высших психических функций при отсутствии очаговой симптоматики) [1].

Течение ПМЛ варьируемо, летальный исход наступает в течение 6–12 мес. [16]. В терминальной стадии заболевания развиваются тяжелая деменция, кома, пациент умирает [7].

В диагностике данного заболевания условно можно выделить 3 этапа:

I. Подозрение на ПМЛ:

- жалобы пациента: различные (нарушения речи, двигательные, чувствительные нарушения, нарушение координации);
- анамнез: подострое начало, неврологическая симптоматика появляется и нарастает с течением времени;
- фоновые факторы: иммунодефицит (при классической ПМЛ), недавний старт антиретровирусной терапии (АРВТ) (при ПМЛ СВИС);
- клиническая картина: неоднородная – симптомы будут зависеть от локализации очага.

После осмотра – направление пациента на МРТ ГМ и исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [10].

II. Нейровизуализация

Для скрининга и динамического наблюдения ПМЛ наиболее информативны импульсные последовательности:

- T2-ВИ (T2W): зоны гиперинтенсивного сигнала с преимущественной локализацией в субкортикальном и перивентрикулярном белом веществе, с вовлечением субкортикальных U-волокон;
- T2-FLAIR: зоны гиперинтенсивного сигнала в субкортикальном и перивентрикулярном белом веществе;
- T2-взвешенный (DWI): более новые поражения характеризуются легким ограничением диффузии в своих краевых отделах; более старые поражения диффузию не ограничивают;
- T1-ВИ (T1W): гипоинтенсивные зоны с преимущественной локализацией в субкортикальном и перивентрикулярном белом веществе;
- постконтрастные T1-ВИ: типично отсутствие контрастирования, но иногда наблюдается слабоинтенсивное периферическое контрастное усиление, обычно у пациентов с высокой долгосрочной выживаемостью. Так, более высокая интенсивность контрастирования, масс-эффект и отек связаны с восстановлением активности иммунной системы (очаги не дают масс-эффекта и не копят контраст!);
- МРТ-спектроскопия: снижение содержания N-ацетил-аспартата (NAA) и значительное увеличение количества холина и липидов [17–19].



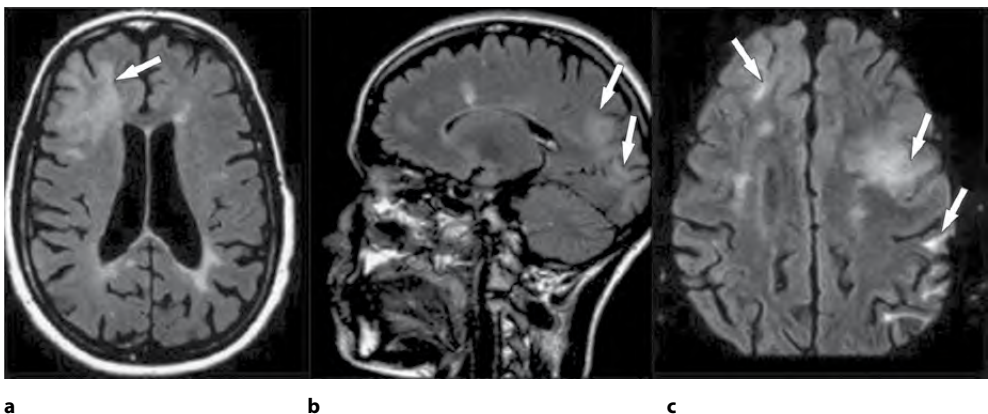
Задачи при описании МРТ в случае ПМЛ:

- Локализация и размеры очагов:
  - Лучший диагностический критерий – мультифокальные гиперинтенсивные на T2-ВИ супратенториальные очаги демиелинизации в белом веществе ГМ (субкортикальное белое вещество (характерно вовлечение субкортикальных U-волокон)) и распространяющиеся на глубокое белое вещество.
  - В позднем периоде очаги поражения белого вещества сливные, двусторонние, как правило, асимметричные.
  - Серое вещество часто остается сохранно вплоть до поздней стадии заболевания. В случае поражения серого вещества чаще страдают таламус и базальные ганглии.
  - Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются теменные и затылочные доли, реже – лобные, а также мозолистое тело; возможно поражение ствола мозга и мозжечка.
  - Поражения могут быть одиночными, мультифокальными или распространенными (рис. 1).
- Характеристика границ очагов: как правило, более четкие в направлении коры и размытые в направлении белого вещества.
- Динамика поражения вещества мозга – при отсутствии лабораторного подтверждения ПМЛ эволюция очагов в режиме T2 является клиническим критерием подтверждения диагноза.
- Наличие поражения спинного мозга или зрительных трактов исключает диагноз ПМЛ [17–20].

В зависимости от распространенности очагов выделяют следующие формы ПМЛ

(рис. 1):

- унилобарную;
- мультилобарную;
- распространенную [20].



**Рис. 1. Поражение головного мозга JC-вирусом 2: а – унилобарная (1 доля); б – мультилобарная (смежные доли); с – распространенная (отстоящие друг от друга доли, билатеральное поражение)**  
**Fig. 1. Brain damage by JC virus 2: a – unilobar (1 lobe); b – multilobar (adjacent lobes); c – widespread (lobes separated from each other, bilateral lesion)**

Следует отметить, что объем поражения ГМ коррелирует с нагрузкой JCV в ликворе: чем меньше объем поражения при МРТ (T2) на момент постановки диагноза, тем ниже вирусная нагрузка и тем выше вероятность того, что ДНК JCV не будет обнаружена в ЦСЖ.

III. Лабораторная диагностика (вирусологический анализ) и гистологическое подтверждение (при биопсии очага или аутопсии) [10].

Диагноз ПМЛ основывается на определении JC-вирусной ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в ЦСЖ. ПЦР обладает высокой чувствительностью (64–90%) и специфичностью (100%) в диагностике ПМЛ [1]. Однако с внедрением ВААРТ нередкими стали отрицательные результаты ПЦР у пациентов со СПИДом при характерных для ПМЛ симптомах и данных МРТ (подавление репликации вируса и снижение концентрации вирусной ДНК в ЦСЖ на фоне восстановления иммунитета при АРВТ). Чувствительность определения JC-вирусной ДНК с помощью ПЦР у этих пациентов снизилась до 58%. Отрицательный результат ПЦР не исключен и при отсутствии ВААРТ вследствие возможного полиморфизма JC-вирусной ДНК [2].

По литературным данным, практически все пациенты с ПМЛ являются серопозитивными по JC-вирусу на момент постановки диагноза. Однако в клинической практике JC-вирус лабораторно выявляется далеко не всегда (на ранних этапах заболевания количество JC-вируса в ликворе может быть недостаточным).

В случае отсутствия лабораторного подтверждения JC-вируса необходимо исключение других курабельных процессов, вызывающих неврологическую симптоматику. Также необходимы наблюдение за клинической картиной заболевания и нейровизуализация в динамике. На поздних этапах развернутая клиническая картина уже достаточна для клинического подтверждения диагноза [10, 21, 22].

Стандартом диагностики ПМЛ считается гистологическое исследование биоптата ГМ. Чувствительность и специфичность метода составляют 64–91% и 100% соответственно. В то же время следует отметить, что нежелательные реакции при проведении биопсии встречаются в 2,9% случаев, а осложнения – в 8,4% [2, 13].

В случае летального исхода в стационаре ПМЛ подтверждается по результатам аутопсии.

В соответствии с рекомендациями экспертов Американской академии неврологии диагноз достоверной ПМЛ правомочен в тех случаях, когда имеются типичные клинические и нейровизуализационные данные и в СМЖ определяется JC-вирусная ДНК либо, помимо клинических и МРТ-признаков, выявляются типичные морфологические изменения в биоптате ткани мозга. Диагноз ПМЛ трактуется как вероятный при наличии только клинических и нейровизуализационных изменений, либо только классической патоморфологической триады, либо только вируса в олигодендроцитах при электронной микроскопии или иммуногистохимическом исследовании (см. таблицу) [2, 9].

При ВИЧ-инфекции для клинического подтверждения диагноза необходимо динамическое наблюдение за пациентом. При небольшом объеме поражения вещества мозга часто встречаются ложноотрицательные результаты ДНК JC-вируса в ликворе. Нарастание неврологического дефицита и объема поражения по МРТ является одним из подтверждающих критериев ПМЛ [5, 10].



Диагностические критерии ПМЛ  
Diagnostic criteria of PML

|                                                                       | Диагностические признаки                                                                                                                                                                                                                                                                               | Достоверная ПМЛ                                                                                  | Вероятная ПМЛ                                                                               | Возможная ПМЛ                                                                       | НеПМЛ                                              |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Патоморфологические признаки                                          | Гистопатологическая триада демиелинизации, причудливых астроцитов и увеличенных олигодендроглиальных ядер.<br>Белок JCV обнаружен при очаговых поражениях ГМ методом иммуногистохимии или электронной микроскопии.<br>ДНК JCV обнаружена в очаговых поражениях ГМ методом гибридизации in situ или ПЦР | Гистопатологическая триада с обнаружением белка JCV и/или ДНК JCV                                | Только гистопатологическая триада                                                           | Обнаружение только белка JCV                                                        | Гистопатологических признаков JCV-инфекции нет     |
| Комбинированный клинический, рентгенологический и лабораторный анализ | Клинические проявления: прогрессирующие неврологические симптомы.<br>Визуализация: особенности МРТ.<br>Лаборатория: ДНК JCV обнаружена в ликворе методом ПЦР                                                                                                                                           | ДНК JCV обнаружена в ликворе, присутствуют как признаки визуализации, так и клинические признаки | ДНК JCV обнаружена в ликворе и присутствуют либо визуализирующие, либо клинические признаки | Только визуализация и клинические признаки или только обнаружение ДНК JCV в ликворе | Отдельные клинические или визуализирующие признаки |

- ПМЛ следует дифференцировать с:
- рассеянным склерозом (РС);
  - энцефалитами цитомегаловирусной, токсоплазменной природы и ВИЧ-1-ассоциированной энцефалопатией;
  - острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК);
  - лимфомой, глиобластомой;
  - синдромом MELAS;
  - острым рассеянным энцефаломиелитом (ОРЭМ).
- Основой дифференциальной диагностики ПМЛ и РС являются нейровизуализационные методы. Необходимо помнить, что при ПМЛ никогда не поражается зрительный нерв, образуются только ретрохиазмальные очаги, а также практически никогда не бывает спинальной симптоматики.
- Для очагов ПМЛ в отличие от очагов РС при МРТ характерны следующие признаки:
- диффузное субкортикальное, а не перивентрикулярное поражение белого вещества (при РС очаги имеют преимущественно вытянутую форму и располагаются перивентрикулярно, образуя пальцы Доусона);
  - постоянное увеличение очага, ограниченного белым веществом;
  - отсутствие масс-эффекта даже при очень крупном очаге;
  - диффузное увеличение гиперинтенсивности в T2-режиме – недавно вовлеченные зоны более гиперинтенсивны, чем ранее вовлеченные;
  - резкое нарастание гипоинтенсивности в изначально изо- или гипоинтенсивных в T1-режиме очагах (что является плохим прогностическим признаком);

- отсутствие накопления контраста даже в крупных очагах (при обострении РС очаги будут накапливать контрастное вещество) [1].

ВИЧ-инфицирование часто приводит к поражению ЦНС с развитием ВИЧ-энцефалита, что обычно случается на поздней стадии. Неврологические проявления variabelны и чаще выражаются 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 нейropsychологическом обследовании уже на ранней стадии [1, 23].

Наиболее характерные нейровизуализационные признаки ВИЧ-энцефалита:

- атрофия коркового серого вещества, особенно передней поясной извилины, латеральных височных областей, первичной сенсорной и моторной коры, теменных и лобных долей;
- изменение МР-сигнала от глубинных зон белого вещества и его атрофия;
- волюметрическая редукция базальных ганглиев, обуславливающая нарушения моторики;
- нарушения целостности белого вещества мозолистого тела и лучистого венца;
- на более поздних стадиях – сливные симметричные билатеральные очаги в полушарном белом веществе, преимущественно перивентрикулярно и в семиовальных центрах, с относительной интактностью его субкортикальных зон и области задней черепной ямки [1, 23].

При ПМЛ в отличие от ОНМК более обширное поражение, отмечается несоответствие очагов зонам кровоснабжения ГМ. Кровоизлияния не характерны для ПМЛ.

В случаях перехода очагов ПМЛ с одного полушария на другое через мозолистое тело он может имитировать картину лимфомы или глиобластомы [24].

В ряде случаев необходимо проводить дифференциальную диагностику ПМЛ с синдромом MELAS. Этот синдром клинически проявляется одним или несколькими признаками: эпилептические припадки, когнитивные нарушения, утомляемость, мышечная слабость и инсультоподобные эпизоды. Симптоматика последних может быть как обратимой, так и необратимой. Обычными проявлениями инсультоподобных эпизодов являются гемипарезы, гемипарезия или корковая слепота. На МРТ часто обнаруживается поражение затылочных долей ГМ с наибольшим вовлечением коры, нежели подкоркового белого вещества. Очаги поражения крупные, сливные, обычно асимметричные. В коре ГМ при МРТ в режиме T1 может выявляться накопление контрастного вещества. На КТ можно наблюдать отложения кальция в бледном шаре и хвостом ядра, что способствует правильной диагностике [1, 25].

ОРЭМ – обычно монофазное заболевание, развитию которого часто предшествует какое-нибудь вирусное заболевание.

Характерные нейровизуализационные признаки ОРЭМ:

- множественные асимметричные двусторонние очаги, накапливающие контраст в режиме T1 на МРТ;
- повторное МРТ спустя время выявляет отсутствие новых очагов и разрешение старых;
- могут обнаруживаться очаги в спинном мозге [1, 26].

Этиологического и патогенетического лечения ПМЛ в настоящее время не разработано, а АРВТ при ВИЧ-инфекции является лишь лечением, модифицирующим



болезнь за счет восстановления клеточного иммунитета, при котором ПМЛ может приостановить свое развитие. Однако следует помнить и понимать, что при назначении агрессивной АРВТ ВИЧ-инфекции или отмене супрессивной терапии, реакция иммунитета может оказаться настолько выраженной, что может привести к развитию СВИС (при нейровизуализации на фоне СВИС выявляются значительное усиление накопления контрастного вещества очагами и иногда отек ГМ). В таких случаях прибегают к лечению глюкокортикостероидами, ограничивающими повреждение инфицированных участков ЦНС.

Проблемы в стратегии болезнь-модифицирующего лечения: ПМЛ обычно диагностируется только тогда, когда проявляется неврологический дефицит, и к этому времени даже эффективное создание противовирусного иммунного ответа может быть слишком поздно, чтобы изменить ситуацию [9, 10].

Рекомендуется прекращение применения таких иммуносупрессоров, как кортикостероиды и цитостатики, или уменьшение их дозы. При ПМЛ, развившейся на фоне применения натализумаба, необходимо отменить введение препарата и проводить плазмаферез или иммуносорбцию для его выведения. Рекомендуется проведение 5 сеансов плазмафереза через день. Плазмаферез или иммуносорбцию следует сочетать с введением кортикостероидов для предупреждения развития СВИС [1, 27].

Хотя рандомизированных исследований по лечению ПМЛ нет, некоторые авторы предлагают в течение 3 следующих за плазмаферезом дней назначать 250 мг мефлоцина (далее препарат применяют 1 раз в неделю) и 30 мг миртазапина. Мефлоцин – антималярийный препарат – замедляет репликацию JC-вируса. Миртазапин – антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина – замедляет распространение JC-вируса, блокируя 5-HT<sub>2</sub>-рецепторы, которые являются мишенями для JC-вируса [1, 27, 28].

Немногочисленные данные свидетельствуют о том, что лечение с помощью ингибиторов программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) пембролизумаба или ниволумаба (ингибиторы иммунных контрольных точек) может уменьшить вирусную нагрузку в ЦСЖ, повысить противовирусную клеточную иммунную активность и привести к клиническому улучшению [28–30].

На протяжении всего заболевания необходимы адекватное поддержание витальных функций, калоража питания, профилактика гиподинамических осложнений – пролежней и пневмоний и другая симптоматическая терапия.

## ■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 51 год, поступил в кардиологическое отделение № 2 УЗ «10-я городская клиническая больница» 31.07.2023. На момент поступления контакт с ним затруднен из-за моторной афазии (понимает обращенную речь, на вопросы кивает головой, периодически отвечает односложно).

Заболевание началось 1 год назад с постепенной потери массы тела (похудел на 20 кг). Обследовался и лечился в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии (09.02.2023 – 07.04.2023), где выполнялась биопсия легочной ткани. Выставлен диагноз: идиопатическая интерстициальная пневмония. Принимал по схеме медрол (22 мг 1 раз в сутки с последующим снижением дозы на 2 мг 1 раз в месяц). На момент госпитализации принимал 16 мг медрола. Ухудшение состояния началось приблизительно с 11.07.2023: нарушились речь, память, внимание, постепенно перестал

разговаривать. Госпитализирован спустя 1 неделю с диагнозом «криптогенный инфаркт мозга в левом каротидном бассейне» (по эпикризу) в Воложинскую ЦРБ. В стационаре отмечались нарушения ритма сердца. Перенесенные заболевания: простудные, аппендэктомия.

Диагноз при поступлении: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, частая суправентрикулярная экстрасистолия. Н1. ЦВБ: криптогенный инфаркт головного мозга в ЛКБ от 19.07.2023, NIHSS 9 баллов, острый период, выраженная сенсомоторная афазия, правосторонняя пирамидная недостаточность, бульбарный синдром. Идиопатический легочный фиброз ДН 1. Атеросклероз аорты. Расширение восходящего отдела аорты.

31.07.2023 выполнена МРТ ГМ (рис. 2): при исследовании ГМ с в/в введением контрастного вещества (КВ) (Омнискан 0,2 мл/кг) в белом (перивентрикулярно, суб-/юкстакортикально) веществе с вовлечением серого вещества обоих полушарий ГМ определяются массивные участки повышенного на T2W и FLAIR, гипоинтенсивного на T1W МР-сигнала, ограничивающие диффузию, ИКД=0,52×10<sup>-3</sup> мм<sup>2</sup>/с. Очаги подобного МР-сигнала определяются в базальных ядрах левого полушария, левой ножке мозга и левой половине Варолиева моста. На постконтрастных изображениях без убедительного накопления контрастного вещества (достоверно оценить не представляется возможным из-за артефактов). Перивентрикулярное белое вещество полушарий мозга без особенностей. Заключение: МР-картина мультифокального демиелинизирующего процесса – на момент исследования в пользу ОРЭМ.

Эхокардиография от 01.08.2023: атеросклероз аорты. Расширение восходящего отдела аорты. Фиброз аортального клапана. Регургитация на АК минимальная подклапанная. Фиброз митрального клапана. Регургитация на МК 1-й ст. Регургитация на ТК 1-й ст. Регургитация на клапане ЛА 1-й ст. Полости сердца не расширены. Нарушений локальной сократимости левого желудочка не выявлено. Нарушение диастолической функции левого желудочка, первый тип. Систолическая функция ЛЖ не нарушена. ФВ 60%.

Осмотрен неврологом, выполнена диагностическая люмбальная пункция 01.08.2023. Неврологический статус: в сознании. Контакт затруднен из-за выраженных афатических нарушений. Зрачки D=S. Нистагма, глазодвигательных нарушений нет. Ослаблена конвергенция с двух сторон. Легкая асимметрия оскала слева. Глотание, фонация не нарушены. СОА (+). Мышечный тонус в конечностях с тенденцией к повышению. Сила в руках и ногах снижена до 4–4,5 балла. Глубокие рефлексy D=S, оживлены, расширены рефлексогенные зоны. Рефлекс Бабинского с двух сторон. В позе Ромберга пошатывание. ПНП выполняет неуверенно.

Учитывая данные МРТ ГМ, выставлен диагноз: острый рассеянный энцефаломиелит с выраженными афатическими и легкими координаторными нарушениями, легким спастическим тетрапарезом, когнитивным снижением. Скорректировано лечение: назначен солү-медрол 1000 мг внутривенно капельно с последующим приемом таблетированных форм (по идиопатической интерстициальной пневмонии), плазмаферез, курс иммуноглобулинов (октагам).

Исследование ЦСЖ от 01.08.2023. Биохимическое исследование: белок 0,36 г/л, глюкоза 3,84 ммоль/л, хлориды 116,2 ммоль/л. Клеточный состав: цитоз 2 (10<sup>6</sup>/л), нейтрофилы 0,25, лимфоциты 1,75. Вирусология: ВПГ 1,2; ВЭБ, ЦМВ, ВЗВ, В. burdorferi – ДНК не выявлена.

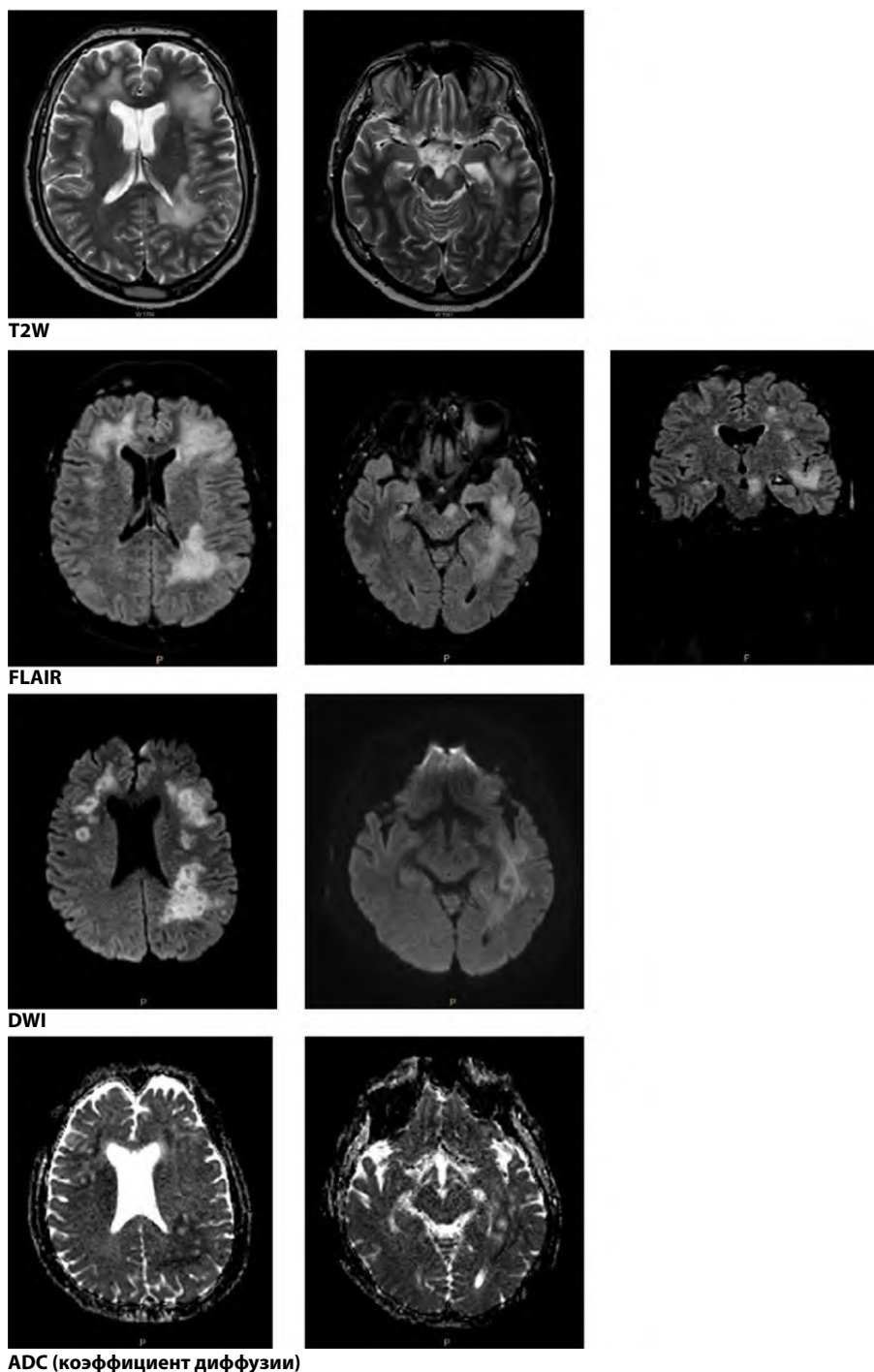


Рис. 2. МРТ головного мозга пациента К., 31.07.2023  
Fig. 2. MRI of the brain of patient K., 31.07.2023

На фоне проводимой терапии состояние пациента с отрицательной динамикой в неврологическом и соматическом статусе. 07.08.2023 выполнены иммунограмма и исследование ЦСЖ в динамике (15.08.2023) с вирусологическим исследованием на ДНК JCV.

Иммунограмма от 07.08.2023. Т-лимфоциты (Е-РОК) 54% (↓), Т-лимфоциты (Е-РОК)  $0,17 \times 10^9$ /л (↓), Т-лимфоциты (актив.) 41% (↑), Т-лимфоциты (актив.)  $0,13 \times 10^9$ /л, В-лимфоциты (М-РОК) 4 (↓), В-лимфоциты (М-РОК)  $0,012 \times 10^9$ /л, Т-хелперы (СД4) 40%, Т-супрессоры (СД8) 14%, титр компл. по 50% гемол. 66, ЦИК комплексы 1 усл. ед., фагоц. активн. нейтроф. 76, ЛКТ тест 1,01, ИРИ 2,85, иммуноглобулин G 1400 мг/дл, иммуноглобулин А 371 мг/дл, иммуноглобулин М 131 мг/дл.

Неврологический статус (11.08.2023): в сознании. Глубокое оглушение (ШКГ 12 б.). Контакт затруднен из-за тяжести состояния и выраженных афатических нарушений сенсомоторного характера. Зрачки D=S. Нистагма нет. За молоточком не следит. Ориентировочно парез взора вправо. Опушен правый угол рта. Умеренная дисфагия. Глоточный рефлекс высокий. Оживлен н/челюстной рефлекс. Язык не показывает. Мышечный тонус снижен справа, слева неизменен. Сила в правых конечностях снижена до плетии, в левых оценить затруднительно (объем движений сохранен, ориентировочно легкий гемипарез). Глубокие D>S, оживлены. Рефлекс Бабинского справа. Чувствительность и координацию оценить не представляется возможным. Менингеальных симптомов нет.

12.08.2023 консультирован инфекционистом: диагноз требует уточнения. Дифференциальный диагноз с ПМЛ, острым рассеянным энцефаломиелитом, герпетическим энцефалитом, паранеопластическим поражением ЦНС, лимфомой.

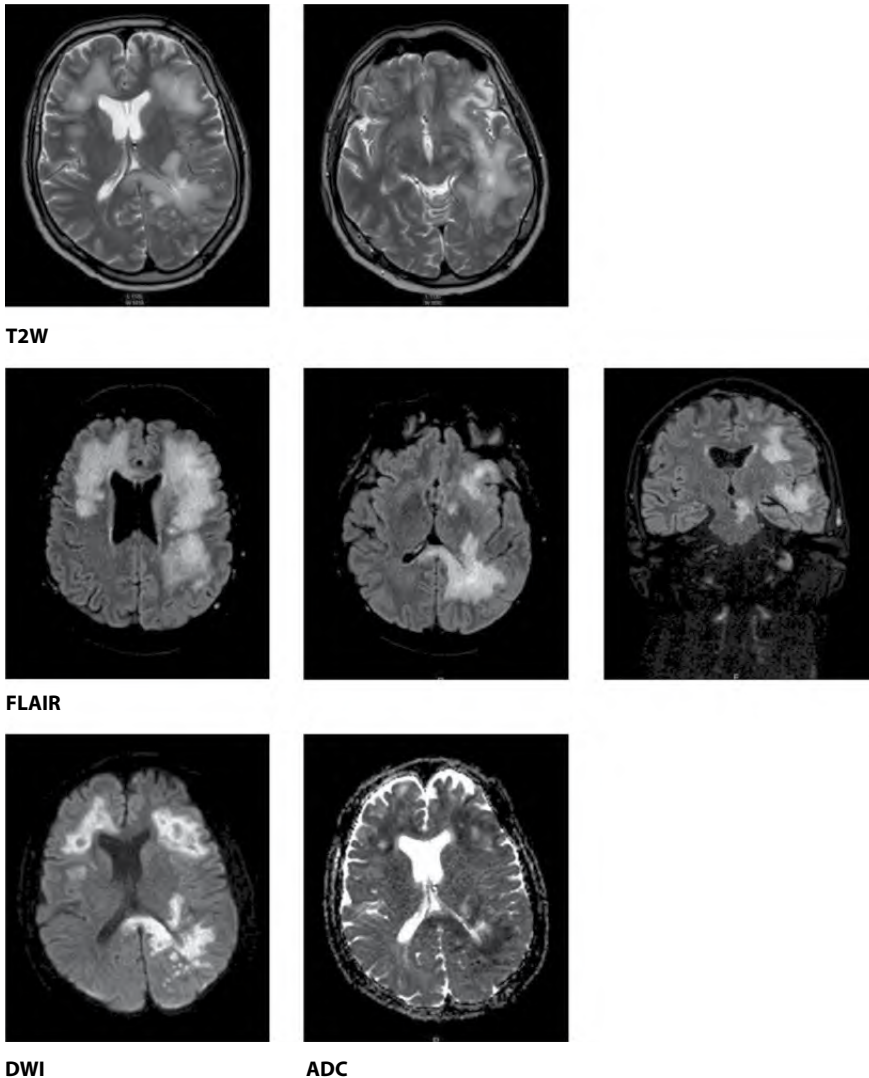
MPT ГМ с в/в введением контрастного вещества (Омнискан 0,2 мл/кг) от 14.08.2023 (рис. 3): выраженные динамические артефакты, затрудняющие интерпретацию изображений, наиболее выраженные на постконтрастных изображениях (исследование выполнено при седации пациента). В сравнении с MPT от 31.07.2023 отмечается:

- некоторое распространение участков патологического сигнала в пространстве: более обширное поражение белого вещества правой лобной доли, левых височной и теменных долей, более выраженное вовлечение валика мозолистого тела;
- масс-эффект минимален (незначительно выражен лишь в левой лобной доле);
- на диффузионной MPT отмечается более выраженное концентрической формы (по периферии) ограничение диффузии,  $ИКД=0,42 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ;
- на постконтрастных изображениях по-прежнему без накопления контрастного вещества;
- при спектроскопии в участках демиелинизации отмечается снижение уровня N-ацетиласпартата, повышение уровня холина.

Заключение: МР-картина мультифокального иммуноопосредованного демиелинизирующего процесса в ГМ (динамика – см. описание).

Исследование ЦСЖ от 15.08.2023. Биохимическое исследование: белок 0,28 г/л, глюкоза 4,36 ммоль/л, хлориды 124,3 ммоль/л. Клеточный состав: цитоз 3 ( $10^6$ /л), нейтрофилы 1,66, лимфоциты 1,34. Вирусология: ВПГ 1,2; ВЭБ, ЦМВ, ВЗВ, В. burdorferi, M. tuberculosis, T. gondii – ДНК не выявлена. N. meningitis, S. pneumoniae, H. influenzae – нет реактива.

КТ грудной полости 15.08.2023: КТ-картина выраженного интерстициально-инфильтративного процесса в обоих легких. Кардиомегалия. Снижение плоскостных характеристик печени по типу стеатогепатоза.



**Рис. 3. МРТ головного мозга пациента К., 14.08.2023**  
**Fig. 3. MRI of the brain of patient K., 14.08.2023**

Исследование ЦСЖ от 28.08.2023. Вирусологическое исследование: ДНК JCV  $6,2 \times 10^5$  г/мл.

С учетом отрицательной динамики клинической картины, МРТ-данных и выявления ДНК JCV в ЦСЖ выставлен диагноз: прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПЦР от 28.08.2023. ДНК JCV в ликворе  $6,2 \times 10^5$  г/мл), сопор, выраженные афатические нарушения, выраженный бульбарно-псевдобульбарный синдром, тетрапарез: гемиплегия справа, выраженный спастический гемипарез слева, выраженные нарушения регуляции вегетативных функций. Отек головного мозга.



**Рис. 4. Секционный материал: головной мозг умершего от ПМЛ пациента К. (непосредственная причина смерти – отек-набухание головного мозга)**

**Fig. 4. Sectional material: the brain of a patient who died from PML K. (the immediate cause of death is edema: swelling of the brain)**

Попытки отмены глюкокортикостероидных препаратов (до 5 дней) усугубляли симптомы дыхательной недостаточности при пневмонии.

Неврологический статус (09.09.2023): кома (ШКГ 5 б.). Глаза открыты. Реакция зрачков на свет вялая. Тризм жевательной мускулатуры. Питание зондовое. Оживлен н/челюстной рефлекс. На болевой раздражитель издает отдельные звуки. Мышечный тонус в левых конечностях низкий, в правых повышен по пирамидному типу. Пароксизмы гипертонуса в левых конечностях. Сила в правых конечностях снижена до пlegии, в левых оценить затруднительно (минимальная двигательная реакция в левых конечностях на болевой раздражитель). СПР S>D. Рефлекс Бабинского с двух сторон. Менингеальных симптомов нет.

12.09.2023 у пациента произошла остановка сердечной деятельности и дыхания вследствие отека и дислокации ГМ (рис. 4), констатирована биологическая смерть.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПМЛ – тяжелое прогрессирующее заболевание ЦНС, которое чаще всего развивается на фоне клеточной иммунной дисфункции. Поздняя диагностика этого заболевания на основании неспецифических симптомов является распространенным явлением. Поэтому когда наблюдается неврологическое осложнение у пациента с ослабленным иммунитетом, необходимо помнить о ПМЛ. Сложнее предстоит задача, когда пациент иммунокомпетентный. Если до недавнего времени угнетение клеточного иммунитета считалось абсолютно необходимым для развития ПМЛ, то к настоящему времени все чаще встречаются описания ПМЛ даже у иммунокомпетентных пациентов.

Особенностью данного клинического случая является то, что пациент неиммунокомпрометированный: нет фонового заболевания, которое привело бы к иммуносупрессии; нет медикаментозной иммуносупрессии. Лишь прогрессирование



мозговых клинических симптомов и динамика МРТ-изменений ГМ позволили заподозрить данное заболевание, а выявление ДНК вируса в ЦСЖ позволило достоверно установить диагноз. Таким образом, при появлении признаков очагового или мультифокального поражения белого вещества головного мозга при отрицательной динамике этих изменений (клинических, нейровизуализационных), следует иметь в виду возможность развития ПМЛ и своевременно начинать адекватную терапию этого потенциально опасного заболевания.

Другой особенностью данного клинического случая является то, что диагноз ПМЛ предполагает отмену глюкокортикостероидного препарата, а наличие (в нашем случае) коморбидной патологии (идиопатическая интерстициальная пневмония) требует его назначения. Прогрессирование неврологической симптоматики и отека мозга привели к его дислокации и, как следствие, фатальному исходу.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERECES

1. Shmidt T.E. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other neurological symptoms of active JC virus. *Neurological journal*. 2014;4:4–10. (in Russian)
2. Belov B.S. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Rheumatological aspects. *Modern. Rheumatology Journal*. 2015;9(3):4–9. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-4-9>. (in Russian)
3. Reid C.E., Li H., Sur G. et al. Sequencing and analysis of JC virus DNA from natalizumab-treated PML patients. *J. Infect. Dis.* 2011;204:237–244. doi: 10.1093/infdis/jir256
4. Zakharova M.N., Lysogorskaia E.V., Ivanova M.V., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy as a complication of disease-modifying treatment of multiple sclerosis. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018;12(4):62–66. doi: 10.25692/ACEN.2018.4.9 (in Russian)
5. Weissert R. Progressive multifokale Leukenzephalopathie. *Journal of Neuroimmunologie*. 2011;231:73–74. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.09.021
6. Warnke C., Adams O., Kieseier B. Relevance of CD34+ cells as a reservoir for JC virus in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2014;71:1192. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1858
7. Zakharova M.N. Progressive multifocal leukoencephalopathy (review). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(9-2):29-33. (in Russian)
8. Molloy E.S., Calabrese L.H. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2009;60(12):3761–5. doi: 10.1002/art.24966
9. Irene Cortese, Daniel S. Reich, Avindra Nath. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nature Reviews Neurology* volume. 2021;17:37–51. Cite this article. doi: 10.1038/s41582-020-00427-y
10. Koloteva A.V., Bazyuk E.M. Progressive multi-focal leukoencephalopathy in patients with HIV infection: the present state of the problem (experience of St. Petersburg State Medical Institution "Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases"). The VII St. Petersburg Forum on HIV Infection with international participation. 2023 Oct. (in Russian)
11. Huang D., Cossoy M., Li M., et al. Inflammatory progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus-negative patients. *Ann. Neurol*. 2007;62:34–9. doi: 10.1002/ana.21085
12. Miralles P., Berenguer J., Lacruz C. et al. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after high active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15:1900–2. doi: 10.1097/00002030-200109280-00028
13. Bag A.K., Cure J.K., Chapman P.R., et al. JC-virus infection of the brain. *Am. J. Neuroradiol*. 2010;31(9):1564–76. doi: 10.3174/ajnr.A2035
14. Sahraian M., Radue E., Eshaghi A., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy; a review of the neuroimaging features and differential diagnosis. *Eur. J. Neurol*. 2012;19(8):1060–9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03597.x
15. Tan K., Roda R., Mai V. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestation and treatment with steroids. *Neurology*. 2009;72:1458–64. doi: 10.1212/01.wnl.0000343510.08643.74
16. Tan S.K., Koralnik I.J.C. BK and other polyomaviruses: Progressive multifocal leukoencephalopathy. In: Bennet J.E., Dolin R., Blaser M.J., editors. *Mandel, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases*, 8th ed. New York: Saunders; 2015;2:1807–1814.e3. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00147-8>.
17. Radzinski T., Sharma R., Nassar I., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Reference article, Radiopaedia.org. 2024. doi: <https://doi.org/10.5334/rld-12098>
18. Baldassari L.E., Wattjes M.P., Cortese I.C.M., et al. The neuroradiology of progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical trial perspective. *Brain*. 2022 Apr 18;145(2):426–440. doi: 10.1093/brain/awab419
19. Ruiz Romagnoli E., Akly M.P., Miquelini L.A., et al. Understanding progressive multifocal leukoencephalopathy: links between milky-way appearance and mismatch TZ/FLAIR. *Neuroradiol J*. 2021 Dec;34(6):646–655. DOI: 10.1177/19714009211019374
20. Leonova O.N. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV-infection. *Pallium*. 2021;4:32–37. (in Russian)
21. Pokrovskaya A.V., Samotolkina E.A., Matosova S.V., et al. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2023;15(1):50–59. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-50-59>. (in Russian)
22. Möhn N., Luo Y., Skripuletz T., et al. Cerebrospinal fluid analysis in 108 patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Fluids Barriers CNS*. 2020 Oct 27;17(1):65. doi: 10.1186/s12987-020-00227-y
23. Antinori A., Arendt G., Becker J., et al. Update research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789–99. doi: 10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b

24. Samotolkina E.A., Pokrovskaya A.V., Matosova S.V., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients: clinical features and diagnosis (literature review). *J. Infectology*. 2019;11(3):5–12.
25. Rosen L., Phillips S., Enzmann D. MRI in MELAS syndrome. *Neuroradiology*. 1990;32(2):168–71. doi: 10.1007/BF00588572
26. Okun M., Millar B., Watson R. Early diagnostic MRI in acute disseminated encephalomyelitis. *South. Med. J.* 2000;93(8):793–6.
27. Steiner I., Berger J. Update on progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012;12(6):680–6. doi: 10.1007 /s11910-012-0313-4.
28. Anand P., Hotan G.C., Vogel A., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A 25-year retrospective cohort study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019 Sep 25;6(6):e618. doi: 10.1212/NXI.0000000000000618
29. Cortese I., Muranski P., Enose-Akahata Y., et al: Pembrolizumab treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(17):1597–1605. doi: 10.1056/NEJMoa1815039
30. Lambert N., El. Moussaoui M., Maquet P.: Immune checkpoint inhibitors for progressive multifocal leukoencephalopathy: Identifying relevant outcome factors. *Eur J Neurol.* 2021;28(11):3814–3819. doi: 10.1111/ene.15021