



Л. В. ПАНТЕЛЕЄНКО¹, О. А. МЯЛОВИЦЬКА¹, О. В. ЛОБАНОВ²

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

²Київська міська клінічна лікарня № 3

Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія у хворих на синдром набутого імунodefіциту (огляд літератури та власне клінічне спостереження)

Наведено огляд літератури, присвячений прогресивній мультифокальній лейкоенцефалопатії (ПМЛ) у хворих на синдром набутого імунodefіциту. Висвітлено диференційно-діагностичні критерії ПМЛ. Наведено власне клінічне спостереження хворої з ПМЛ на тлі синдрому набутого імунodefіциту.

Ключові слова: прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія, СНІД.

Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) — демієлінізувальне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), яке характеризується поширеним ураженням унаслідок інфікування олігодендроцитів JC-вірусом. Є дані про те, що у близько 4—5% хворих на синдром набутого імунodefіциту (СНІД) розвивається ПМЛ і СНІД є основною причиною 55—85% випадків ПМЛ [6, 12, 18]. Захворювання вперше описано в 1958 р. у хворих на лейкоз і лімфому. Імуносупресія була майже універсальною особливістю у цих випадках. Лімфопроліферативні порушення переважали як основна причина. Також описано випадки ПМЛ у реципієнтів при трансплантації органів, пацієнтів, які перебувають на протипухлинній терапії, та хворих на аутоімунні захворювання або хворобу Уїппла [14, 19]. У 1959 р. Savaugh припустив, що роль імуносупресії була вирішальною і що опортуністичні віруси, ймовірно, відповідальні за розвиток ПМЛ [12]. Згодом в інфікованій олігодендроглії хворих, котрі померли від ПМЛ, було виявлено віріони, які морфологічно належали до поліомавірусів (раніше — паповавірусів). Вірус було виділено з головного мозку Джона Каннінгама (John Cun-

ningham), пацієнта з ПМЛ, чий ініціал і дали назву збуднику — JC-вірус.

Вважають, що JC-вірус потрапляє в організм людини як повітряно-крапельним шляхом, так і через шлунково-кишковий тракт із зараженою водою. Первинне інфікування відбувається асимптомно, в подальшому вірус перебуває в організмі у латентному стані. До шести років 50% дітей мають сероконверсію, а до середнього віку від 60 до 90% населення є інфікованим [12, 13, 20]. У пацієнтів після трансплантації нирок та у вагітних жінок JC-вірус часто виявляється у сечі, це дало підставу для припущення, що нирка є місцем латентної інфекції. Проте геном вірусу, виділеного із сечі, не завжди збігається з геномом вірусу, який виявляють у головному мозку хворих на ПМЛ. S.A. Houff та співавт. виявили JC-вірус у В-лімфоцитах кістково-го мозку та селезінки. Тому припускають, що активність лімфоцитів у хворих з імунodefіцитом призводить до наявності вірусу в лімфоцитах периферичної крові. Можливо, що ВІЛ-інфіковані макрофаги в ЦНС виробляють цитокіни, які є хемотаксичними, в результаті чого лімфоцити проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, що призводить до інфекції головного мозку внаслідок продуктивного розмноження JC-вірусу в олігодендроцитах.

© Л. В. Пантелеєнко, О. А. Мяловицька, О. В. Лобанов, 2017

Інфіковані олігодендроцити гинуть з вивільненням віріонів, які інфікують сусідні олігодендроцити, тому захворювання швидко поширюється. Пошкодження олігодендроцитів може призвести до демієлінізації протягом 6—7 днів [3, 7, 11].

Для реактивації вірусу потрібне виражене порушення Т-клітинного імунітету. Спричинену JC-вірусом ПМЛ описано при злоякісних захворюваннях крові (13 % випадків), після трансплантації органів (5 %), при автоімунних захворюваннях, для лікування яких застосовують імуномодулювальну та імуносупресорну терапію (3 %) [3, 8, 9].

Типова клінічна картина ПМЛ характеризується швидким розвитком вогнищового неврологічного дефіциту внаслідок демієлінізації білої речовини півкуль. Оскільки практично будь-яка ділянка головного мозку може бути уражена при ПМЛ, клінічні вияви є різноманітними. Психічні та когнітивні порушення спостерігаються в третини—половини хворих. Також типовими клінічними виявами є центральні парези і паралічі, дефекти полів зору, порушення ходи, координації та мовні розлади. Головний біль, блювота і порушення свідомості виникають рідко, оскільки немає мас-ефекту, навіть якщо ураження зачіпає значну частину півкулі. Ригідність потиличних м'язів, лихоманка і плеоцитоз спостерігаються нечасто через відсутність запальних реакцій в ураженій ділянці. Нехарактерно також виникнення епілепсії, оскільки переважно уражається біла речовина мозку [1, 2, 17].

Множинне багатовогнищеве ураження білої речовини мозку характерне для розгорнутої стадії захворювання, тоді як на початку хвороби як клінічно, так і радіологічно, може спостерігатися невелике монофокальне вогнище. Ураження зорового нерва не є типовим для ПМЛ, дефекти полів зору зазвичай виникають унаслідок демієлінізації в ділянці зорової променистості. Залучення в патологічний процес спинного мозку описане при патоморфологічному дослідженні, але клінічні ознаки його ураження рідкісні. Периферична нервова система при ПМЛ не уражається [5, 10].

За наявності зазначених клінічних ознак дані нейровізуалізації відіграють важливу роль у встановленні діагнозу ПМЛ. На комп'ютерних томограмах (КТ) мозку в цих випадках зазвичай виявляють ділянки низької щільності в білій речовині з незначним мас-ефектом. У невеликій кількості пацієнтів спостерігається незначне периферичне підсилення сигналу.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку є значно інформативнішим методом при ПМЛ. Ураження може виникнути у будь-якій ділянці головного мозку, найчастіше є мультифокальним, можливе також монофокальне ураження. У більшості хворих ураження охоплює білу речовину лобових часток та тім'яно-потиличні ділянки. Можливе залучення у патологічний процес базальних гангліїв, зовнішньої капсули. Структури задньої черепної

ямки (мозочок та стовбур головного мозку) уражаються в 10—20 % випадків. Аномальна ділянка має сигнал низької щільності на T1- та підвищеної щільності на T2-зважених зображеннях, гомогенна за структурою з нечітко окресленими межами. Зона ураження має зубчасту форму внаслідок того, що короткі асоціативні волокна на межі сірої/білої речовини (так звані U-волокна) лишаються відносно збереженими. На МРТ-зображеннях у ділянках ураження не виявляють мас-ефекту [4, 10].

Загальний аналіз спинномозкової рідини зазвичай нормальний. При ПМЛ на тлі ВІЛ-інфекції може спостерігатися незначний лімфоцитарний плеоцитоз (до 20 клітин/мм³), у близько половини хворих виявляється підвищення вмісту білка. Такі зміни можуть виникнути у ВІЛ-інфікованих пацієнтів без ПМЛ [12]. Найважливіше значення для підтвердження діагнозу має виявлення JC-вірус-специфічних послідовностей ДНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Оскільки вірусемія JC-вірусу можлива у здорових пацієнтів, слід пам'ятати, що хибнопозитивний результат ПЛР можна отримати у разі контамінації ліквора кров'ю при люмбальній пункції. Негативна ПЛР не може остаточно заперечити ПМЛ, і в деяких випадках необхідно провести біопсію мозку з ПЛР з тканиною мозку [13, 15].

Діагноз ПМЛ ґрунтується на клінічній картині наявності вогнищового неврологічного дефіциту без ознак підвищеного внутрішньочерепного тиску, даних нейровізуалізації, вірусологічних досліджень і біопсії мозку. Американською академією неврології запропоновано критерії для встановлення діагнозу ПМЛ [4] (табл. 1).

Диференціальну діагностику вогнищового неврологічного дефіциту у хворого на СНІД проводять з церебральним токсоплазмозом, який зазвичай

Таблиця 1
Встановлення діагнозу «прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія» за допомогою клінічних, радіологічних та серологічних критеріїв

Вірогідність діагнозу	Характерні клінічні ознаки	Характерні радіологічні ознаки	ПЛР на наявність JC-вірусу в лікворі
Вірогідний	+	+	+
Імовірний	+	–	+
	–	+	+
Можливий	+	+	–/НВ
	–	–	+
	–	–	–
Не ПМЛ	+	–	–
	–	+	–

НВ — не досліджували або результат невизначений, «+» — результат позитивний, «–» — результат негативний.

має коротшу історію (менш ніж 2 тиж), тоді як у разі ПМЛ його тривалість становить декілька тижнів або місяців. Зазвичай за наявності токсоплазмозу вогнищеві симптоми наявні одночасно зі зміною психічного стану, пригніченням свідомості та дезорієнтацією. Більш поширені епілептичні напади. Головний біль часто наявний при токсоплазмозі та рідко трапляється при ПМЛ.

Крім того, слід диференціювати ПМЛ від лімфоми з аналогічним анамнезом тривалістю від 2 до 8 тиж. Зміни психічного стану, судоми, пригнічення свідомості та головний біль також більш імовірні при лімфомі, ніж при ПМЛ [4, 9] (табл. 2).

Церебральний інфаркт, який виявляють на автопсії приблизно у 25% хворих на СНІД, також супроводжується виникненням вогнищевих неврологічного дефіциту, але зазвичай він має раптовий початок, і на КТ або МРТ-зображеннях головного мозку вогнище має характерні ознаки судинного процесу.

При ПМЛ наявність змін за даними МРТ з високою щільністю сигналу на T2-зваженому зображенні, які не схожі на характерні для токсоплазмозу, абсцесу або лімфоми, можна прийняти за такі при енцефаліті, спричиненому цитомегаловірусом або ВІЛ. При ВІЛ-енцефаліті малоймовірно виникнення геміпарезу, тому важливим є зіставлення клінічної картини та даних нейровізуалізації.

Прогноз для виживання після встановлення діагнозу ПМЛ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів несприятливий — у середньому близько 4 міс. Відомі поодинокі випадки тривалішого виживання, а у пацієнтів без СНІД перебіг ПМЛ може мати ремісивний характер, якщо імунodefіцит зменшується. Тому в більшості країн у таких пацієнтів застосовують агресивніше антиретровірусне лікування, якщо можливо [11, 16].

Клінічне спостереження

Пацієнтка П., 1961 року народження, не працює, в минулому — маляр-штукатур, мешканка

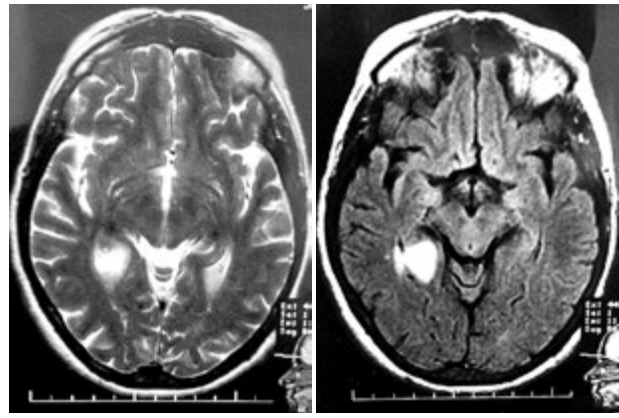


Рис. 1. МРТ головного мозку на початку захворювання

Хмельницької області. Госпіталізована в порядку швидкої допомоги у супроводі синів з діагнозом: Багатовогнищеве ураження головного мозку. Скарги при госпіталізації на сліпоту на обидва ока, помірну слабкість у верхніх кінцівках та виражену слабкість у нижніх, затримку сечі, пекучі відчуття в усьому тілі, болючість у колінних суглобах при навіть незначних рухах. Зі слів родичів, хворіє близько 8 міс, коли почав прогресивно погіршуватися зір, виникла слабкість у нижніх кінцівках, перестала контролювати сечовипускання, змінилася поведінка (стала забудькувата, частково дезорієнтована). Обстежена за місцем проживання. Проведено МРТ головного мозку (рис. 1), виявлено вогнище демієлінізації у правій скроневій частці. Встановлено діагноз: Розсіяний склероз, рецидивно-ремісивний тип перебігу, стадія загострення. Стаціонарне та амбулаторне лікування без ефекту, стан пацієнтки прогресивно погіршувався.

Неврологічний стан при госпіталізації: пацієнтка у свідомості, дезорієнтована у місті, часі та власній особистості, пам'ять на минулі та поточні події різко знижена, періодичне психомоторне збудження. Інструкції виконує після неодноразо-

Таблиця 2

Диференційні ознаки вогнищевих симптомів у хворих на прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію, нейротоксоплазмоз та первинну лімфому ЦНС на тлі СНІД

Ознаки	ПМЛ	Токсоплазмоз	Лімфома
Тривалість перебігу	Тижні/місяці	Менше ніж 2 тиж	2—8 тиж
М'язова слабкість (моно-/геміплегія)	85 %	50 %	40 %
Розлади мови (афазія, дизартрія)	30 %	10 %	40 %
Зорові порушення (гомонімна геміанопсія, фотопсії, диплопія, кіркова сліпота)	30 %	10 %	Немає даних
Психічні та когнітивні порушення (зміни особистості, порушення пам'яті, зниження уваги)	25 %	60 %	50 %
Епілептичні напади	5 %	30 %	20 %
Головний біль	< 5 %	55 %	30 %
Пригнічення свідомості	1 %	5—30 %	20 %

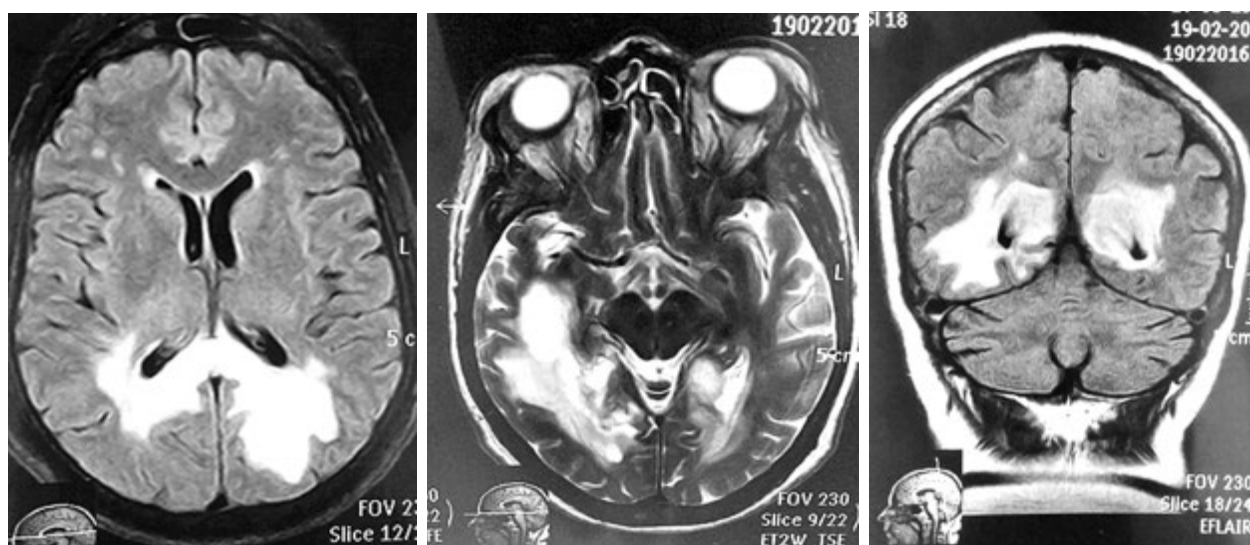


Рис. 2. Повторна МРТ головного мозку



Рис. 3. МРТ шийного відділу спинного мозку

вого повторення. Зіниці D=S, фотореакції збережені. Погляд не фіксує. Обличчя симетричне, ковтання, фонація не порушені. Язик по середній лінії. Сила у верхніх кінцівках — 4 бали, у нижніх — 3 бали. Тонус у ногах підвищений за спастичним типом. Рефлекси з кінцівок підвищені, D=S. Симптом Бабінського з обох боків. Чутливу та координаторну функцію оцінити неможливо внаслідок когнітивних порушень пацієнтки. Менінгеальних знаків немає. Затримка сечі (встановлено постійний катетер).

Аналіз крові: гемоглобін — 122 г/л, еритроцити — $4,0 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити — $5,0 \cdot 10^9$ /л (еозинофіли — 1%, паличкоядерні нейтрофіли — 1%, сегментоядерні — 60%, лімфоцити — 27%, моноци-

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Л. П.; збір матеріалу, написання тексту — Л. П., О. Л.; опрацювання матеріалу, редагування тексту — Л. П., О. М.

ти — 11%), тромбоцити — $250 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 30 мм/год. Глюкоза крові — 5,8 ммоль/л.

Дослідження крові на ВІЛ — позитивне.

Загальне дослідження ліквору: прозорий, безбарвний, цитоз — 2—6 клітин/мкл (лімфоцити), білок — 0,99 г/л, глюкоза — 4,2 ммоль/л.

Дослідження ліквору за допомогою ПЛР на наявність вірусів герпесу 1, 2, 6-го типу, цитомегаловірусу і токсоплазми, а також на імуноглобуліни М та G до цих збудників — негативні.

На очному дні: факосклероз, гіпертонічна ангіопатія сітківки.

Психіатр: Органічне ураження головного мозку. Деменція тотального типу з епізодами психомоторного збудження.

Проведено повторну МРТ головного мозку (рис. 2), виявлено вогнища демієлінізації у валиках мозолистого тіла з поширенням в обидві потиличні та праву скроневу частки.

На МРТ-зображеннях шийного відділу спинного мозку (рис. 3) — два неоднорідних вогнища демієлінізації на рівні С2—С4 та С5—С6 шийних хребців.

Діагноз ПМЛ установлено відповідно до критеріїв, а саме: прогресивний перебіг (протягом 8 міс), характерні клінічні ознаки (комбінація рухових порушень у вигляді центрального тетрапарезу, психічних та когнітивних змін, порушення пам'яті, зорових порушень у вигляді кіркової сліпоті), радіологічні критерії (наявність вогнищ демієлінізації у скроневих та потиличних частках, шийному відділу спинного мозку) у пацієнтки зі СНІД, але ПЛР до JC-вірусу в лікворі не визначалася з технічних причин, що робить цей діагноз імовірним.

Для подальшого лікування пацієнтку було переведено в Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України.

Література

1. Бвтушенко С. К., Єфіменко О. М. Прояви ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих і стратегія подальшого спостереження // Міжнар. неврол. журн. — 2015 — № 4 (74). — С. 20—26.
2. Шмидт Т. Е. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие неврологические проявления реактивации вируса JC // Неврол. журн. — 2014. — № 4. — С. 4—10.
3. Bag A., Cure J., Chapman P. et al. JC virus infection of brain // *Am. J. Neuroradiol.* — 2010. — Vol. 31. — P. 1564—1576.
4. Berger J. R., Aksamit A. J. et al. PML diagnostic criteria. Consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section // *Neurol.* — 2013. — Vol. 80. — P. 1430—1438.
5. Bernal-Cano F., Joseph J. T., Koralnik I. J. Spinal cord lesions of progressive multifocal leukoencephalopathy in an acquired immunodeficiency syndrome patient // *J. Neurovirol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 474—476.
6. Bienaime A., Colson P., Moreau J. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-2-infected patient // *AIDS.* — 2006. — Vol. 20 (9). — P. 1342—1343.
7. Casado J. L., Corral I., Garcia J. et al. Continued declining incidence and improved survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV/AIDS patients in the current era // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2014. — Vol. 33 (2). — P. 179—187.
8. Focosi D., Marco T. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: what's new? // *Neuroscientist.* — 2010. — Vol. 16 (3). — P. 308—323.
9. Lewden C., May T., Rosenthal E. et al. Changes in causes of death among adults infected HIV between 2000 and 2005 // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* — 2008. — Vol. 48. — P. 590—598.
10. Miller R. F., Lucas S. B., Hall-Craggs M. A. et al. Comparison of magnetic resonance imaging with neuropathological findings in the diagnosis of HIV and CMV associated CNS disease in AIDS // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1997. — Vol. 62. — P. 346—351.
11. Miralles P., Berenguer J., Lacruz C. et al. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after highly active antiretroviral therapy // *AIDS.* — 2001. — Vol. 15. — P. 1900—1902.
12. Perrons C. J., Chinn R. J. S. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy inpatients with AIDS: detection of JC virus DNA in CSF and brain // *Genitourin. Med.* — 1995. — Vol. 71. — P. 35—40.
13. Samorei I. W., Schmid M., Pawlita M. et al. High sensitivity detection of JC-virus DNA in postmortem brain tissue by in situ PCR // *J. Neurovirol.* — 2000. — Vol. 6. — P. 61—74.
14. Tan C. S., Koralnik I. J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis // *Lancet Neurol.* — 2010. — Vol. 9. — P. 425—437.
15. Taoufik Y., Gasnault J., Karaterki A. et al. Prognostic value of JC virus load in cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy // *J. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 178 (6). — P. 1816—1820.
16. Vendrely A., Bienvu B., Gasnault J. et al. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy // *Acta Neuropathol.* — 2005. — Vol. 109 (4). — P. 449—455.
17. Verma A. Neurological manifestations of human immunodeficiency virus infection in adults // *Neurol. Clin. Practice.* — 2004. — N 2. — P. 1581—1602.
18. Weissert R. Progressive multifocal leukoencephalopathy // *J. Neuroimmunol.* — 2011. — Vol. 231 (1—2). — P. 737.
19. White M. K., Khalili K. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy — revisited // *J. Inf. Dis.* — 2011. — Vol. 203 (1). — P. 578—586.
20. Wuthrich C., Koralnik I. J. Frequent infection of cortical neurons by JC virus in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2012. — Vol. 71. — P. 54—65.

Л. В. ПАНТЕЛЕЕНКО¹, Е. А. МЯЛОВИЦКАЯ¹, О. В. ЛОБАНОВ²

¹Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

²Киевская городская клиническая больница № 3

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия у больных синдромом приобретенного иммунодефицита (обзор литературы и собственное клиническое наблюдение)

Представлен обзор литературы, посвященный прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у больных синдромом приобретенного иммунодефицита. Освещены дифференциально-диагностические критерии ПМЛ. Приведено собственное клиническое наблюдение больной с ПМЛ на фоне синдрома приобретенного иммунодефицита.

Ключевые слова: прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, СПИД.

L. V. PANTELEIENKO¹, O. A. MIALOVYTSKA¹, O. V. LOBANOV²

¹O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Kyiv City Clinical Hospital № 3, Kyiv

Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS patients (literature review and own clinical observation)

Article represents a review of the literature on progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in AIDS patients. Differential diagnosis criteria for PML are presented. We report our own clinical observation of patients with PML and AIDS.

Key words: progressive multifocal leukoencephalopathy, AIDS.