

Случай прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии у ВИЧ-инфицированной пациентки

Е.А. САМОТЛКИНА¹, А.В. ПОКРОВСКАЯ^{1,2}, Е.С. САМОТЛКИНА³, С.Л. ВОЗНЕСЕНСКИЙ¹,
Е.В. ПЕТРОВА³

¹ФГБУ РУДН, Москва, Россия; ²ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва, Россия; ³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2 ДЗМ» Москва, Россия

Аннотация

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), вызываемая вирусом JC, — тяжелое поражение центральной нервной системы, развивающееся на фоне выраженного иммунодефицита. В большинстве случаев заболевание приводит к летальному исходу в течение нескольких месяцев. В настоящее время единственным методом профилактики и лечения ПМЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов считается антиретровирусная терапия. Представлен положительный опыт лечения ВИЧ-инфицированной пациентки с установленным диагнозом ПМЛ.

Ключевые слова: прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, ВИЧ-инфекция, вирус JC.

A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a HIV-infected female patient

E.A. SAMOTOLKINA¹, A.V. POKROVSKAYA^{1,2}, E.S. SAMOTOLKINA³, S.L. VOZNESENKY¹, E.V. PETROVA³

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ²Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia; ³Infectious Diseases Clinical Hospital Two, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) caused by JC virus is a severe central nervous lesion developing in the presence of obvious immunodeficiency. In most cases, the disease results in a fatal outcome within a few months. Antiretroviral therapy is currently considered to be the only method for the prevention and treatment of PML in HIV-infected patients. The paper describes a positive experience in treating the HIV-infected female patient with the established diagnosis of PML.

Keywords: Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), HIV infection, JC virus.

АРВТ — антиретровирусная терапия
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
КТ — компьютерная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография

ПМЛ — прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция

Одним из самых тяжелых вторичных заболеваний, возникающих при ВИЧ-инфекции, является прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Эту инфекцию вызывает полиомавирус JC. Возбудитель широко распространен: антитела к нему обнаруживаются у 80% людей, однако реактивация вируса и клинические проявления возникают только при выраженном снижении клеточного иммунитета. Как правило, симптомы ПМЛ появляются у больных с уровнем лимфоцитов CD4 менее 100 в 1 мкл, но отмечены случаи заболевания и при количестве CD4, превышающем 200 в 1 мкл. ПМЛ диагностируется примерно у 2–5% больных инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [1].

Сведения об авторах:

Самотолкина Екатерина Андреевна — клин. ординатор кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии и фтизиатрии

Самотолкина Елена Сергеевна — врач-инфекционист высшей категории отд-ния интенсивной терапии

Вознесенский Сергей Леонидович — к.м.н., доц. каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии

Петрова Елена Викторовна — врач-инфекционист высшей категории, зав. отд-нием интенсивной терапии

Вирус JC инфицирует и разрушает олигодендроциты головного мозга, продуцирующие миелин. Это приводит к множественной демиелинизации в полушариях головного мозга, мозжечке и стволе мозга. Для клинической картины ПМЛ характерны когнитивные расстройства, снижение остроты зрения, афазия, атаксия, моно- и гемипарезы, эпилептиформные припадки, а также другие признаки очаговых поражений головного мозга. Болезнь медленно прогрессирует в течение нескольких недель и даже месяцев и, как правило, приводит к летальному исходу [1, 2].

Прижизненная диагностика ПМЛ затруднена. Для заболевания не характерны изменения показателей периферической крови. При исследовании спинномозговой жидкости признаки воспаления отсутствуют, может отмечаться небольшое повышение уровня белка и двузначный цитоз. Возможно обнаружение JC-вируса в ликворе методом полимеразной цепной реакции. Однако чувствительность

Контактная информация:

Покровская Анастасия Вадимовна — к.м.н., н.с. ЦНИИ эпидемиологии, ассистент каф. инфекционных болезней с курсом эпидемиологии и фтизиатрии РУДН; 105275 Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15, кор. 2; тел.: +7(495)365-3009; e-mail: pokrovskaya_av@mail.ru

метода составляет около 80%, специфичность 90—99% [3]. Для установления диагноза наибольшее значение имеют лучевые методы исследования головного мозга, предпочтение отдается магнитно-резонансной томографии (МРТ), так как при компьютерной томографии (КТ) очаги пониженной плотности плохо визуализируются. Изменения на магнитно-резонансной томограмме при ПМЛ всегда начинаются с небольшого, единичного очага демиелинизации, постепенно приобретая картину многоочагового поражения мозга. Очаги могут располагаться в любой части головного мозга, как правило, они асимметричны [4].

Специфическое лечение ПМЛ с доказанной эффективностью в настоящее время отсутствует. Пока антиретровирусная терапия (АРВТ) является основным методом лечения ПМЛ при ВИЧ-инфекции. Но даже на фоне АРВТ прогноз у пациентов с развившейся клинической симптоматикой ПМЛ неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни составляет 1—6 мес, крайне редко отмечаются случаи стабилизации и улучшения состояния больных на протяжении более 2 лет [5].

В виду трудности диагностики и лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с ПМЛ, высокой летальности, наличия реальной возможности стабилизации их состояния представляем наш положительный опыт лечения ВИЧ-инфицированной пациентки с установленным диагнозом ПМЛ.

Пациентка Д., 33 года, поступила 20.06.14 в ГБУЗ ИКБ №2 ДЗМ (ИКБ №2) в профильное отделение для больных ВИЧ-инфекцией переводом из Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (НИИ им. Н.В. Склифосовского) в тяжелом состоянии с направительным диагнозом: очаговые поражения головного мозга. ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний. При поступлении уровень сознания — оглушение, выраженные нарушения когнитивных функций, выраженная дизартрия, тетрапарез.

Со слов мужа, диагноз ВИЧ-инфекции установлен в 2006 г., нигде не наблюдалась, АРВТ не получала. Путь заражения половой. Ухудшение состояния с 24.05.14, когда отметила сильную слабость, в последующие дни — нарушение речи (речь стала невнятной, замедленной), шаткость походки. По «03» госпитализирована в НИИ им. Н.В. Склифосовского с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. При обследовании в общем анализе крови, мочи, биохимическом анализе крови существенных отклонений от нормы не обнаружено, в ликворе — незначительное повышение белка (до 0,43 г/л). Пациентке дважды проведена КТ головного мозга — патологических изменений не обнаружено. Однако при МРТ выявлено очаговое поражение мозжечка, моста, правой ножки мозга, правой теменной доли, единичные мелкие очаги в правом таламусе. После получения положительного анализа на ВИЧ-инфекцию больная переведена в профильное отделение ИКБ №2.

23.06 состояние пациентки ухудшилось: в речевой контакт практически не вступала, стала заторможена, пассивно лежала в кровати, уровень сознания — оглушение. Больная переведена в отделение интенсивной терапии (ОИТ) для больных ВИЧ-инфекцией. Количество лимфоцитов CD4 339 в 1 мкл (20%), нагрузка ВИЧ в крови 160 761 копий/мл. В крови методом полимеразной цепной реакции обнаружена ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) — 93

копий/мл. В ликворе зафиксирован подъем уровня белка до 0,69 г/л, цитоз до 5 лейкоцитов в 1 мкл, в мазке из 10 клеток все лимфоциты. В анализе ликвора на оппортунистические инфекции методом ПЦР обнаружена ДНК JC-вируса. Другие инфекции (ДНК ЦМВ, ДНК вируса Эпштейна—Барр, ДНК вируса герпеса VI типа, ДНК вируса простого герпеса I и II типа, ДНК *Candida albicans, glabrata, krusei, parapsilosis, tropiccalis*, ДНК *Varicellae zoster virus*, ДНК *Toxoplasma gondii*, ДНК *Cryptococcus neoformans, Mycobacterium tuberculosis complex*) не обнаружены. РНК ВИЧ в ликворе 341 копия в 1 мл.

Пациентка находилась в ОИТ с 23.06 по 10.09.14, где проводилась внутривенная дезинтоксикационная, антибактериальная, противоотечная, фунгицидная, седативная терапия, бисептол, цимевен, с последующим переходом на вальцит. Начата АРВТ по схеме: лопинавир/ритонавир, зидовудин и ламивудин в стандартных дозировках. Затем в связи с развитием цитопении (анемия, лейкопения) зидовудин заменен абакавиром.

У пациентки восстановилось сознание, она стала контактна, адекватна, ориентирована, критична. Дизартрия незначительная. По остальным органам и системам без динамики. К моменту выписки клинически значимых изменений в общем и биохимическом анализе крови не отмечалось. На фоне АРВТ нагрузка ВИЧ в крови снизилась до 709 копий в 1 мл, однако уровень лимфоцитов CD4 составлял 163 в 1 мкл (19%). После курса лечения цимевеном ДНК ЦМВ в клетках крови не обнаружена. В ликворе положительная динамика в виде снижения цитоза до 1 клетки в 1 мкл, снижения уровня белка с 0,69 до 0,55 г/л, РНК ВИЧ 20 копий в 1 мл. При последующих исследованиях ликвора ДНК JC-вируса обнаружить не удалось. На повторном снимке МРТ головного мозга отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения зоны патологических изменений с распространением диффузного билатерального симметричного поражения средних ножек мозжечка, определения патологической зоны в правой ножке мозга.

По настоятельной просьбе родственников пациентка выписана на амбулаторное лечение с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования вне АРВТ: прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, клинически проявляющаяся цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) с поражением центральной и периферической нервной системы. Снижение массы тела более 10%. Осложнения: анемия.

Пациентка встала на учет в Клинико-диагностический центр СПИД в составе ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (КДО СПИД), продолжала получать АРВТ по прежней схеме.

За период наблюдения пациентка дважды госпитализирована в ИКБ №2 с 17.09 по 23.10 и с 05.05.15 по 25.07 в связи с различными нарушениями сознания (переставала вступать в контакт, появлялись словесные эмболы, страх смерти, эпизоды возбуждения, агрессии, инверсия сна, дизартрия). При обследовании в период госпитализаций данные, подтверждающих присоединение вторичных заболеваний, не выявлялись. В отделении проводилась инфузионная, противоотечная, противогрибковая, антибактериальная, противосудорожная, ноотропная терапия, по назначению психиатра получала галоперидол и циклодол. АРВТ по прежней схеме беспрепятственно.

При МРТ головного мозга (от 05.07.15) картина очаговых и диффузных изменений вещества (в лобных долях интрасубкортикально очаги повышенного МР-сигнала без признаков перифокального отека до $0,4 \times 0,3$ см, в гемисферах мозжечка — диффузные зоны повышенного МР-сигнала без признаков перифокального отека).

В настоящее время пациентка наблюдается амбулаторно в КДО СПИД с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза ремиссии на фоне АРВТ: прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. В анамнезе клинически проявляющаяся ЦМВИ с поражением нервной системы. Сопутствующий диагноз: энцефалопатия сложного генеза. Психоорганический синдром в связи с ВИЧ-инфекцией.

Продолжает получать АРВТ по прежней схеме (лопинавир/ритонавир, абакавир и ламивудин), карбамазепин (финлепсин). Состояние стабильное, без ухудшений, выраженные когнитивные расстройства не наблюдаются, ограниченно себя обслуживает. Сохраняется вялый пара-

парез нижних конечностей. В показателях общего и биохимического анализов крови значительных отклонений нет. От 07.06.16: количество лимфоцитов CD4 1115 кл/мкл (26%), РНК ВИЧ в крови не определяется.

Данное клиническое наблюдение подтверждает сложность диагностики ПМЛ, в связи с отсутствием специфической симптоматики и необходимостью подтверждения диагноза дополнительными инструментальными и лабораторными методами, не всегда доступными в повседневной практике.

В связи с отсутствием специфической профилактики и этиотропного лечения ПМЛ, ВИЧ-инфицированным пациентам необходимо своевременное начало АРВТ. Несмотря на неблагоприятный прогноз заболевания, у пациентов, приверженных АРВТ, при иммунологической и вирусологической эффективности лечения возможно замедление развития ПМЛ, стабилизация состояния и сохранение качества жизни пациента.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. *ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство*. Под ред. акад. РАМН Покровского В.В. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. *Лечение ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов по Джею Сэнфорду*. Под ред. Сааг М., Чемберс Г., Элиоупулос Дж., Гилберт Д., Мёллеринг Р. мл. Издательство Гранат; 2015.
3. Проскура Л.В. Случай развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у больного с сочетанной патологией ВИЧ и туберкулез. *Наука и здравоохранение*. 2013;1:71-72.
4. Шмидт Т.Е. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие неврологические проявления реактивации вируса JC. *Неврологический журнал*. 2014;4:4-10.
5. Bag AK, Curéa JK, Chapman PR, Roberson GH, Shah R. JC Virus Infection of the Brain. *American Journal of Neuroradiology*. 2010;31(9):1564-1576. doi:10.3174/ajnr.A2035

Поступила 06.07.2016