УДК 616.24.002-616.9-097

ПРОГРЕСУЮЧА МУЛЬТИФОКАЛЬНА ЛЕЙКОЕНЦЕФАЛОПАТІЯ У ХВОРОЇ З КО-ІНФЕКЦІЄЮ – ВІЛ ТА ТУБЕРКУЛЬОЗОМ

І. М. Поясник

Івано-Франківський національний медичний університет;
кафедра неврології та нейрохірургії; м. Івано-Франківськ;
e-mail: ipoiasnik@mail.ru

Наведено випадок діагностики та перебігу однієї з форм вторинного нейроСНІДу – прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії. Продемонстровано сучасні діагностичні критерії.

Ключові слова: *прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, туберкульоз, ВІЛ, антиретровірусна терапія.*

Одним з опортуністичних захворювань при ВІЛ-інфекції, що має досить песимістичний прогноз, оскільки не розроблені методи специфічної терапії, є прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) [2].

Вважається, що вJC потрапляє в організм людини як повітряно-крапельним шляхом, так і через шлунково-кишковий тракт із зараженою водою. Первинне інфікування відбувається асимптомно, надалі вірус знаходиться в організмі в латентному стані, і у 50-60% осіб у віці від 20 до 50 років виробляються антитіла до вJC. Для реактивації вірусу необхідно виражене порушення Т-клітинного імунітету [2, 3, 4].

Тісний зв'язок ПМЛ з ВІЛ-інфекцією, а також можливість її розвитку при ідіопатічній CD4 +-лімфоцитопенії вказує на те, що і CD4 + Т-лімфоцити також захищають організм від виникнення ПМЛ. Це підтверджується тим, що після проведення антиретровірусної терапії (АРТ) на фоні відновлення числа CD4 + - і CD8 + -лімфоцитів настає ремісія ВІЛ-інфекції [4, 5].

Основним морфологічним проявом ПМЛ є демієлінізація, яка поступово захоплює велику зону головного мозку. Характерною рисою осередків ураження є відсутність ознак запалення [2].

Клінічні ознаки класичної ПМЛ неспецифічні. Приблизно в 25% випадків вона є першим проявом СНІДу. Найбільш часто ПМЛ представлена геміпарезом або гемісоматосенсорними розладами. Однак залежно від локалізації патологічного процесу можуть розвиватися порушення зору, афазія, апраксія, атаксія, дисметрія тощо. Симптоматика зазвичай наростає поступово в міру збільшення в розмірах вогнища пошкоджень. Приблизно у 20% хворих відзначаються епілептичні напади, що

пояснюється близькістю вогнищ до кори. Досить типові когнітивні порушення, часом до деменції. У клінічній картині симптоматика ураження півкуль головного мозку зустрічається в 10 разів частіше, ніж стовбурова [5, 8]. Як правило, клінічні прояви наростають протягом декількох днів або тижнів, але іноді можуть виникнути гостро, що вимагає проведення диференційної діагностики з інсультом [9].

Досить рідко реактивація вJC супроводжується вираженою запальною реакцією. На МРТ візуалізуються осередки, які накопичують контрастну речовину, і/або є мас-ефект з вазогенним набряком. Запальна ПМЛ зазвичай розвивається під час так званого запального синдрому відновлення імунітету в хворих зі СНІДом після лікування АРТ. Вона проявляється збільшенням кількості симптомів класичної ПМЛ [4, 5].

Як при класичній, так і при запальній формі ПМЛ нерідко в патологічний процес залучаються середні ніжки мозочка і прилеглі відділи варолієвого моста і/або півкулі мозочка. Однак є і особливий варіант ураження мозочка при інфікуванні вJC – гранулярна-клітинна нейронопатія. Клінічно ця форма ПМЛ проявляється ізольованою симптоматикою мозочка. На початку захворювання на МРТ не виявляється патології, а пізніше візуалізується атрофія мозочка і гіперінтенсивні в Т2-режимі осередки серпоподібної форми [3].

Whiteman M. et al. в 1993 р. вперше систематизували типові МРТ-ознаки ПМЛ. Зазвичай це зливні, двосторонні, але асиметричні, частіше супратенторіальні осередки в білій речовині головного мозку. Однак може бути і одностороннє ураження, можливо також формування лише одного вогнища. Таке одне вогнище, обмежене субкортикальними U-подібними волокнами, може бути помилково прийняте за інсульт. Найбільш часто в патологічний процес втягуються тім'яні й потиличні частки, рідше – лобні, а також мозолисте тіло. Ураження білої речовини починається з підкіркових ділянок, оскільки там найінтенсивніша зона кровопостачання, а потім залучаються глибинні відділи білої речовини – семіовальний центр і перівентрикулярна зона, що, втім, зустрічається нечасто. Ураження внутрішньої і зовнішньої капсул також є нетиповим для ПМЛ. У патологічний процес можуть втягуватися середні ніжки мозочка і прилеглі ділянки варолієвого мосту і мозочка. Із варолієвого мосту осередки можуть поширюватися в середній або довгастий мозок. Ізольоване ураження білої речовини мозочка або довгастого мозку зустрічається вкрай рідко. Незважаючи на явне превалювання ураження білої речовини, при ПМЛ може страждати і сіра речовина. Найбільш часто пошкоджується зоровий горб, рідше – базальні ганглії. У Т1-режимі осередки ПМЛ гіпоінтенсивні й не накопичують контраст, в Т2-режимі вони гіперінтенсивні і розташовані в основному субкортикально [10].

Відповідно до рекомендацій експертів Американської академії неврології діагноз достовірної ПМЛ правомірний в тих випадках, коли є

типові клінічні й нейровізуалізаційні дані та в ліквор визначається JC-вірусна ДНК або, крім клінічних і МРТ-ознак, виявляються типові морфологічні зміни в біоптаті тканини мозку. Однак з впровадженням АРТ нерідкими стали негативні результати ПЛР у хворих зі СНІДом при характерних для ПМЛ симптомах і даних МРТ. Цей феномен пояснюють можливістю придушення реплікації вірусу і зниженням концентрації вірусної ДНК в лікворі на тлі відновлення імунітету при АРТ. Діагноз ПМЛ трактується як імовірний при наявності тільки клінічних і нейровізуалізаційних змін або тільки класичної патоморфологічної тріади, або тільки вірусу в олігодендроцитах при електронній мікроскопії або імуногістохімічному дослідженні [1].

Наводимо клінічний випадок пацієнтки О., 1981 р. н., яка поступила 30.01.2017 р. на стаціонарне лікування у відділення бактеріовиділювачів Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру (ОФПЦ) зі скаргами на утруднене ковтання, зміну мови та важкість при розмові, слабість та відсутність рухів у правих кінцівках, виражену загальну слабкість. Дані зміни з'явились близько одного тижня тому та поступово наростали. Бригадою швидкої допомоги хвора була доставлена в ЦМКЛ, госпіталізована у відділення судинної неврології з діагнозом – дисциркуляторна енцефалопатія II ст., де в аналізі мокротиння при бактеріоскопії виявлені мікобактерії туберкульозу, у зв'язку з чим пацієнтка була переведена в стаціонар обласного протитуберкульозного диспансеру з діагнозом туберкульоз легень.

Із анамнезу відомо, що вона є активним споживачем ін'єкційних наркотиків, діагноз ВІЛ-інфекції та туберкульозу легень встановлено в 2014 р. З 2016 р. антиретровірусну та протитуберкульозну терапію не приймає, тому профілактика опортуністичних інфекцій не проводилась.

Загальний стан при поступленні важкий. Температура тіла – 37,2º С. Гіпотрофік: ріст – 168 см, вага – 30 кг. Шкірні покриви і видимі слизові оболонки – бліді. Грудна клітка симетрична, обидві половини беруть участь в акті дихання. При перкусії – ясний легеневий звук. Аускультативно – дихання жорстке з обох сторін на всьому протязі. ЧДР – 20/хв. Тони серця ритмічні, звучні. АТ – 90/60 мм рт ст, пульс – 104/хв, сатурація крові киснем – 98%. Живіт звичайної конфігурації, розширення підшкірних вен немає, приймає участь в акті дихання, при пальпації м'який, не болючий. Печінка на рівні реберної дуги, не болюча. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний. Фізіологічні відправлення в нормі. Набряки нижніх кінцівок відсутні.

Консультована неврологом ОФПЦ. У неврологічному статусі: очні щілини, зіниці D=S, рухи очних яблук в повному об'ємі, ністагм відсутній. Недостатність VII пари справа за центральним типом. Язик не висовує, атрофія і фібриляції м'язів язика відсутні. Виражена дизатрія, дисфагія. Екскурсія м'язів м'якого піднебіння, ковтальний рефлекс збережені. Сухожилкові рефлекси D>S з в/к, н/к – високі. Правобічний гли-

бокий геміпарез. С-м Бабінського (+) D. Симптом Марінеску-Радовичі (+) D і S. Менінгеальні симптоми відсутні. Помірні когнітивні розлади. Хвора в свідомості, інструкції частково виконує.

РТГ ОГК 30.01.17 р.: дисемінований туберкульоз легень у фазі інфільтрації та розпаду.

Загальний аналіз крові 30.01.2017 р.: Нв – 106 г/л, еритроцити – $3,4*10^{12}$/л, КП – 0,96, лейкоцити – $7,6*10^{9}$/л, ШОЕ – 52 мм/год, п – 2%, с – 88%, е – 0%, л – 6%, м – 4%.

Біохімічний аналіз крові 30.01.17 р.: загальний білок – 54,4 г/л, АлАТ-0,57, АсАТ – 0,41, сечовина – 4,7, креатинін – 58,9.

Бактеріоскопія харкотиння на КСБ 31.01.17 р.: КСБ (1-2/300 п.з.).

Імунограма 24.11.16 р. CD4+29,6% – 254 клітини, вірусне навантаження – 58800.

Консультація інфекціоніста ОКІЛ 31.01.2017 р. Діагноз: ВІЛ-інфекція. Клінічна стадія IV. РІФТБ (07.11.2014 р.) легень (дисемінований). Дестр.+, МБТ +, М, МТ+, РІФ+, рез (п), категорія 4, когорта 4 (14) з 07.07.15 р. паліативне лікування. Хронічний мікст-гепатит В+С (аНВ-cor+aHCV+) з мінімальною активністю. Хронічний холецистит. Кахексія. РПП внаслідок вживання опіоїдів. Синдром залежності. МРТ головного мозку з контрастуванням від 02.02.2017 р. Висновок: у ділянці базальних ядер зліва, візуалізується неправильної форми асиметрична ділянка зміненого МР-сигналу, гіпоінтенсивна на Т1, гіперінтенсивна на Т2 та FLAIR, із чіткими контурами, розмірами до 5*9*7 мм, що значною мірою відповідає ознакам демієлінізації. Постконтрастного посилення сигналу від даної ділянки не спостерігається.

На основі характерної клінічної картини, анамнезу захворювання (поступовий початок, відсутність антиретровірусної терапії) та даних МРТ хворій поставлено такий діагноз: Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, правобічний глибокий геміпарез, псевдобульбарний синдром.

На даний час хвора продовжує лікування протитуберкульозними препаратами та приймає АРТ. Стан хворої залишається попереднім.

Основою диференціальної діагностики ПМЛ є нейровізуалізаційні методи. Проведене порівняння МРТ пацієнтів з ПМЛ і розсіяним склерозом (РС) показало, що великі, зливні вогнища, гіперінтенсивні в Т2-режимі при ПМЛ виявляються в 74% випадків, тоді як при РС – тільки в 2%; втягнення глибокої сірої речовини – у 31% в порівнянні з 7%; серпоподібні осередки в мозочку при ПМЛ траплялися в 23% спостережень і не виявлялися при РС. Перивентрикулярна локалізація вогнищ, виявлалась при РС у 89% спостережень, при ПМЛ відзначені тільки в 9%, а характерні для РС «Пальці Доусона» (61%) лише зрідка зустрічаються при ПМЛ (2% спостережень). Допомогу в диференційній діагностиці з РС може надати і метод трансфер-магнітизації (перенесення намагніченості), що виявляє в осередках РС ознаки ремієлінізації, тоді як пошко-

дження в осередках ПМЛ незворотнє. Слід пам'ятати, що при ПМЛ ніколи не уражається зоровий нерв, утворюються тільки ретрохіазмальні вогнища, а також практично ніколи не буває спінальної симптоматики. T. Yousry і співавтори вважають, що для вогнищ ПМЛ на відміну від вогнищ РС, характерні такі ознаки: дифузне субкортикальне, а не перивентрикулярне ураження білої речовини; постійне збільшення вогнища, обмеженого білою речовиною; відсутність мас-ефекту навіть при дуже великому вогнищі; дифузне збільшення гіперінтенсивності в Т2-режимі – нещодавно залучені зони більш гіперінтенсівні, ніж раніше залучені; різке наростання гіпоінтенсивності в початкових ізо- або гіпоінтенсівних в Т1-режимі осередках (що є поганою прогностичною ознакою); відсутність накопичення контрасту навіть у великих осередках [11].

Специфічного лікування ПМЛ не існує. Рекомендується припинення застосування таких імуносупресорів, як кортикостероїди і цитостатики, або зменшення їх дози, як, наприклад, після пересадки нирки.

При появі ознак вогнищевого або мультифокального ураження білої речовини головного мозку, особливо у пацієнтів з імуносупресією, неврологам слід пам'ятати про можливість розвитку ПМЛ для своєчасної діагностики цього захворювання. Продемонстрований випадок ПМЛ на фоні вираженого імунодефіциту у хворої з ВІЛ підтверджує необхідність своєчасної антиретровірусної терапії, як єдиного способу профілактики даної патології з не розробленими методами специфічної профілактики і етіотропного лікування.

Література

1. Белов Б.С. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: ревматологические аспекты / Б.С. Белов // Современная ревматология. – 2015. – № 3. – С. 4-9.
2. JC virus infection of brain. Am. J. Neuroradiol / A. Bag, J. Cure, P. Chapman et al. 2010; 31: 1564-76.
3. Progressive multifocal leucoencephalopathy in HIV-1 infection / P. Cinque, I. Koralnik, S. Gerevini et al. // Lancet Infect. Dis. 2009; 9: 625-36.
4. Jensen P. A classification scheme for human polyomavirus JCV variants based on the nucleotide sequence of the noncoding regulatory region // P. Jensen, E.Major. – J. Neurovirol. 2011; 7: 280-7.
5. Changes in the natural history of progressive multifocal leucoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders; impact of novel therapies / J. Garcia-Suarez, D. deMiguel, I. Krsnik et al. // Am. J. Haematol. 2007; 80: 271-81.
6. Inflammatory progressive multifocal leucoencephalopathy in human immunodeficiency virus-negative patients / D. Huang, M. Cossoy, Li M. et al. //Ann. Neurol. 2007; 62: 34-9.
7. Seizures and their outcome in progressive multifocal leucoencephalopathy / M. Lima, F. Drislane, I. Koralnik // Neurology. 2008; 66: 262-4.

8. Polyomavirus JCV excretion and genotype analysis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy / J. Lednicky, R. Vilchez, W. Keitel et al. // AIDS. 2007; 17: 801–7.
9. Inflammatory reactions in progressive multifocal leucoencephalopathy after high active antiretroviral therapy / P. Miralles, J. Berenguer, C. Lacruz et al.AIDS. 2011; 15: 1900-2.
10. Progressive multifocal leucoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation / M. Whiteman, M. Post, J. Berger et al.Radiology. 2013; 187: 233-40.
11. Progressive multifocal leucoencephalopathy and relapsing-remitting multiple sclerosis / P. Wanke, A. Boster, S. Hreha, J. Berger // Arch. Neurol. 2009; 66: 593-9.

Стаття надійшла до редакційної колегії 21.06.2017 р.
Рекомендовано до друку д.м.н., проф. ***Геником С.М.,***
д.м.н., проф. ***Білобривком Р.І.*** *(м. Київ)*

A CASE OF PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY IN PATIENT WITH CO-INFECTION – HIV AND TUBERCULOSIS

I. M. Poyasnyk
Ivano-Frankivsk National Medical University;
Department of Neurology and Neurosurgery;
Ivano-Frankivsk; e-mail: ipoiasnik@mail.ru

A case of making a diagnosis and the course of a form of secondary neuroAIDS – progressive multifocal leukoencephalopathy – has been shown. Modern diagnostic criteria have been proposed.

Key words*: progressive multifocal leukoencephalopathy, tuberculosis, HIV, antiretroviral therapy.*