

УДК 616.98

https://doi.org/10.33619/2414-2948/102/39

**ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННАЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ
С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МНОГООЧАГОВОЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ
(обзор литературы и клинические случаи)**

©Сатыбалдыев М. М., Ошский государственный университет,
г. Ош, Кыргызстан, medik-2010@mail.ru

**NEWLY DIAGNOSED HIV INFECTION IN PATIENTS WITH
PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY
(Literature Review and Clinical Cases)**

©Satybaldyev M., Osh State University,
Osh, Kyrgyzstan, medik-2010@mail.ru

Аннотация. В последние годы в Кыргызской Республике ВИЧ-инфекция чаще выявляется в продвинутую стадию на фоне запущенных оппортунистических инфекций. Позднее выявление лиц, живущих с ВИЧ является причиной инвалидизации больных и летальных исходов из-за несвоевременного начала антиретровирусной терапии и поздней профилактики оппортунистических инфекций. Самым трудно диагностируемым вторичным заболеванием в продвинутую стадию ВИЧ-инфекции является прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия часто с неблагоприятным исходом. Представлены два впервые выявленных клинических случая ВИЧ-инфекции у больных со сложной диагностикой прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией, которые могут повлиять на повышение настороженности врачей в отношении этих заболеваний.

Abstract. In recent years, in the Kyrgyz Republic, HIV infection is more often detected at an advanced stage based on of advanced opportunistic infections. Late detection of people living with HIV causes disability and death due to untimely initiation of antiretroviral therapy and late prevention of opportunistic infections. The most difficult secondary disease to diagnose in the advanced stage of HIV infection is progressive multifocal leukoencephalopathy, often with an unfavorable outcome. This article presents two newly identified clinical cases of HIV infection in patients with difficult-to-diagnose progressive multifocal leukoencephalopathy, which may increase doctors' alertness to these diseases.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, продвинутая стадия, оппортунистические инфекции, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.

Keywords: HIV infection, advanced stage, opportunistic infections, progressive multifocal leukoencephalopathy.

По определению ВОЗ, продвинутая стадия ВИЧ-инфекции характеризуется количеством клеток CD4 < 200 клеток/мм³ или клинической стадией 3 или 4 по ВОЗ у взрослых и подростков. Люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ) в продвинутую стадию подвергаются высокому риску смерти даже после начала АРТ; этот риск увеличивается с уменьшением количества клеток CD4. Наиболее распространенными причинами тяжелых заболеваний и

смерти являются туберкулез, тяжелые бактериальные инфекции, криптококковый менингит и прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) [1].

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — это тяжелая оппортунистическая инфекция центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции, вызываемое вирусом JC (JCV). У ЛЖВ при CD4+ менее 200 клеток/мм³ JCV вызывает перестройку своей молекулярной структуры и вызывает литическую инфекцию олигодендроцитов и астроцитов центральной нервной системы, приводя к множественной демиелинизации в полушариях головного мозга, мозжечке и стволе мозга. До появления комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ) ПМЛ развивалась у 3–7% пациентов в стадии СПИДа и почти всегда приводила к летальному исходу; спонтанные ремиссии были редкими. Благодаря широкому использованию АРТ заболеваемость ПМЛ и смертность среди ЛЖВ, у которых развилось заболевание, существенно снизилась. Однако стоит отметить, что прогноз заболевания, по-прежнему, остается плохим при не диагностированной ВИЧ-инфекции. Обычно пациенты, страдающие ВИЧ-ассоциированной ПМЛ, быстро прогрессируют и умирают в течение 6 месяцев.

ПМЛ может проявляться различными клиническими симптомами в зависимости от места локализации поражения головного мозга, что делает его потенциально схожим с другими заболеваниями головного мозга, приводя к неверной диагностике [2, 3].

Целью является представление двух клинических случаев впервые выявленной ВИЧ-инфекции у больных с развитием ПМЛ в сопровождении с литературным обзором для повышения настороженности врачей в отношении данных заболеваний.

Клинический случай 1: Больной А. 49 лет, госпитализирован в мае 2022 года в реанимационное отделение стационара в тяжелом состоянии с подозрением на Ишемический инсульт, при поступлении постоянная головная боль, головокружение, заторможенность, шаткость при ходьбе, периодическое нарушение речи, общая слабость, повышение температуры тела выше 38°C, снижение аппетита, сонливость. На кожных покровах всей поверхности туловища имеются аллергические высыпания. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Сухожильные рефлексы D=S, живые, двусторонний симптом Маринеску-Радовича, в позе Ромберга не устойчив, при проведении пальценосовой пробы *промахивается*.

Со слов пациента и родственников вдовец несколько лет, 20 дней назад перенес сильный стресс, что привело к обострению псориаза и подагры, получил лечение народными средствами (травами), после чего появились вышеописанные жалобы. В 2004 г в результате ДТП перенес ЧМТ, страдает подагрическим артритом в течение многих лет.

Лабораторные данные: В общем анализе крови отмечались эозинофилия (15%); ускоренное СОЭ (33 мм/ч); остальные показатели не отклонялись от нормы, включая лимфоциты (30%).

В ликворе обнаружен цитоз — 27 кл/мкл, представлен нейтрофилами (14%), лимфоцитами (10%) и эпителиальными клетками (3%), другие показатели были в пределах нормы; в анализе крови обнаружены антитела к SARS-COV-2 классов IgM (КП=3.39) и IgG (КП=2.64); цитомегаловирусу (IgG-111.7 Ед/мл), ВПГ I и II типа (IgG-13.7 S/Co). Криптококковый антиген в СМЖ и микобактерии были отрицательными.

После получения результата МРТ головного мозга, где обнаружено многоочаговое поражение головного мозга (Рисунок 1), было проведено тестирование на ВИЧ.

Результат анализа на ВИЧ оказался положительным с высокой вирусной нагрузкой 1480000 копий/мл. Был установлен диагноз впервые выявленной ВИЧ-инфекции, стадии 4. Но через 3 дня с момента установления диагноза больной скончался.

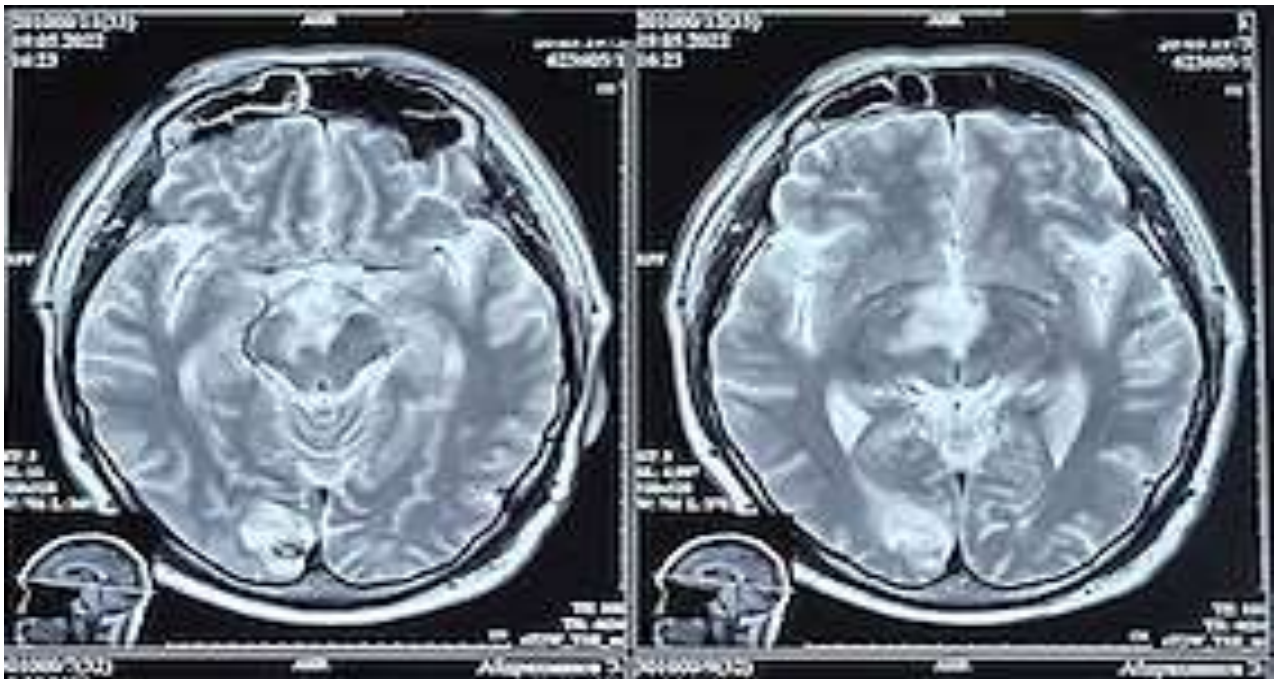


Рисунок 1. МРТ больного А. В таламусах, левой гемисфере мозжечка и затылочной доле правого полушария головного мозга определяются очаги с неоднородно гиперинтенсивным МР-сигналом. Мелкие очаги Т2 просвечивания в лобных долях, височной доле справа и затылочной доле слева

Клинический случай 2: Больной Т. 23 лет не женат, трудовой мигрант в РФ, госпитализирован в декабре 2023 года в отделение неврологии в тяжелом состоянии с подозрением на менингоэнцефалит. При поступлении сознание нарушено, не ориентирован в месте и времени, пониженного питания, увеличены задне-шейные, подчелюстные и паховые лимфоузлы, явления стоматита, герпетические высыпания на губах, положительные менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернинга, Брудзинского). Со слов родственников 3-4 месяца назад начал жаловаться на периодическое повышение температуры тела, озноб, судороги, потерю массы тела. Месяц назад госпитализирован с диагнозом лабораторно не подтвержденный COVID-19.

Инфаркт головного мозга неизвестного срока давности. Синдром вертебробазилярной артериальной системы. После проведенного лечения состояние не улучшилось. Настоящая госпитализация повторная. Лабораторные данные: В общем анализе крови отмечались анемия (Hb-84 г/л), лимфопения (12,4%); остальные показатели в пределах нормы. Печеночные и почечные тесты без отклонений.

Анализ ликвора показал слабо мутную прозрачность, повышение цитоза — 34 кл/мкл, представлен нейтрофилами (19%), лимфоцитами (15%), другие показатели были в пределах нормы. При посеве ликвора обнаружен *Staphylococcus aureus*. МРТ головного мозга данные за многоочаговые поражения обоих полушарий головного мозга, ствола и обоих гемисфер мозжечка (Рисунок 2).

Результат МРТ послужил основанием для тестирования на ВИЧ. Получен положительный результат, вирусная нагрузка составила 5410000 копий/мл, CD4+ 30 клеток/мм³. Был установлен диагноз впервые выявленной ВИЧ-инфекции, стадии 4. Больной скончался через 4 дня от момента установления диагноза.

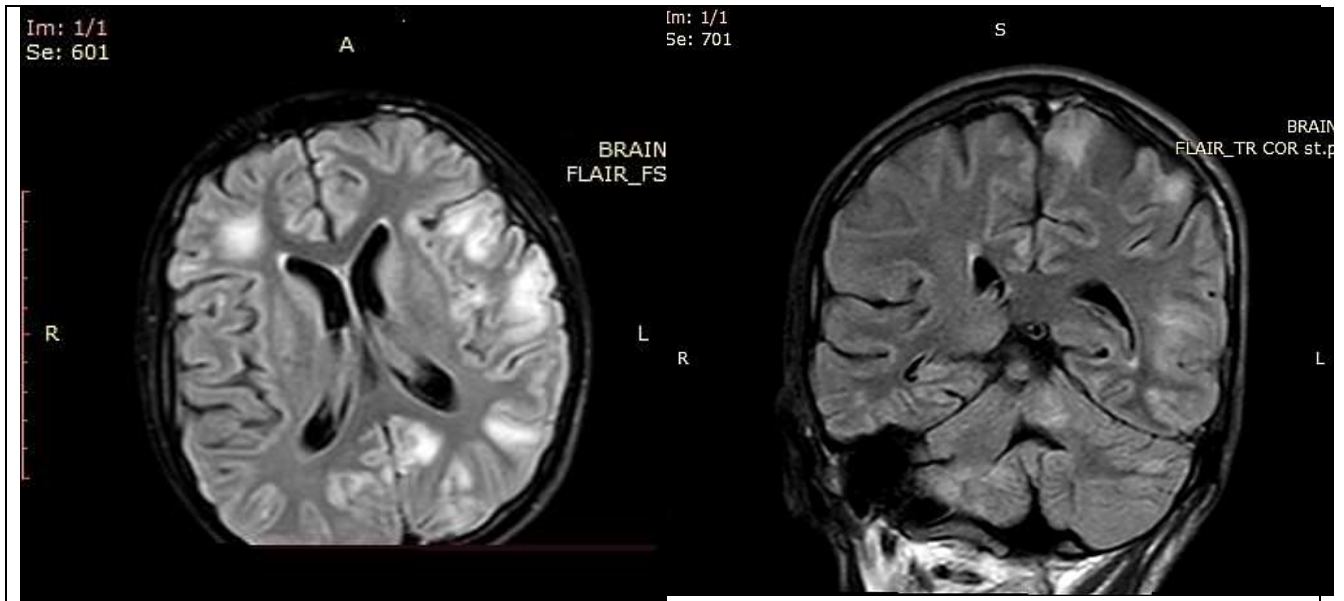


Рисунок 2. МРТ больного Т. Субарахноидальные пространства умеренно расширено в лобных долях. Определяются многоочаговые поражения обоих полушарий головного мозга, обеих гемисфер мозжечка и ствола головного мозга, без четких контуров, с усилением МР-сигнала в Т2.

Обсуждение. Представленные клинические случаи показывают выявление ВИЧ-инфекции на продвинутой стадии при развитии ПМЛ, которая вызвала трудности диагностики. Затруднения связаны с очаговым неврологическим дефицитом ПМЛ, который варьирует от локализации процесса, поскольку демиелинизирующие поражения могут воздействовать на различные области мозга, приводя к единичным или множественным очаговым изменениям. Нарушения могут затрагивать затылочные доли (что приводит к гемианопсии), лобные и теменные доли (проявляющиеся как афазия, гемипарез и гемисенсорный дефицит), а также ножки мозжечка и глубокое белое вещество (проявляющиеся как дисметрия и атаксия). Поражение спинного мозга встречается редко, в то время как зрительные нервы не затрагиваются [4, 5].

Первоначальные симптомы обычно начинаются с ограниченных нарушений (например, слабости в одной ноге), которые со временем усиливаются и распространяются на большую область (например, развивается гемипарез), поскольку поражения распространяются по концентрическим или соседним участкам белого вещества. Более широкие клинические синдромы ПМЛ, такие как изменения поведения, деменция или энцефалопатия, возникают в результате множественных поражений, но редко проявляются сразу в клинической симптоматике [6, 7].

Динамика развивающейся демиелинизации с клиническим прогрессированием в течение нескольких недель часто дает ключ к постановке диагноза ПМЛ, поскольку другие основные оппортунистические очаговые заболевания головного мозга (церебральный токсоплазмоз и первичная лимфома ЦНС) обычно прогрессируют в течение нескольких часов или дней, а инфаркты головного мозга начинаются еще более внезапно. Тем не менее, ПМЛ иногда ошибочно принимают за развивающийся инсульт, который, как и ПМЛ, ярко выражен на магнитно-резонансной томографии (МРТ). Очаговое поражение головного мозга может имитировать инсульт; однако прогрессирующее течение должно сделать этот диагноз менее вероятным. Головная боль и лихорадка не характерны для ПМЛ, а их наличие может указывать на наличие другой оппортунистической инфекции. Судороги возникают почти в

20% случаев ПМЛ и связаны с поражениями, непосредственно прилегающими к коре головного мозга [8].

Диагностика прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии вызывает затруднения. Изменения показателей периферической крови не характерны для этого заболевания. При исследовании спинномозговой жидкости, признаки воспаления обычно отсутствуют, хотя может отмечаться небольшое повышение уровня белка и незначительный цитоз. Однако, для подтверждения диагноза ПМЛ возможно обнаружение JC-вируса в ликворе с помощью полимеразной цепной реакции. Однако чувствительность метода составляет около 80%, специфичность 90-99%. 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 МРТ 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. Дополнительные результаты, подтверждающие диагноз, включают положительный ВИЧ статус и количество лимфоцитов CD4+ менее 200 клеток/мм³.

Эффективного лечения данного заболевания не существует. У некоторых больных наступает стабилизация процесса или улучшение на фоне АРТ, у других — прогрессируют неврологические нарушения. Назначение АРТ показано всем больным с ПМЛ. В большинстве случаев развитие летального исхода наблюдается через несколько месяцев, медиана продолжительности жизни после установления диагноза ПМЛ составляет 2-4 месяца. Несмотря на снижение заболеваемости ПМЛ в эру АРТ, заболевание по-прежнему приводит к очень высокой смертности, а у выживших больных сохраняются тяжелые неврологические расстройства. Выявление ВИЧ-инфекции на ранних стадиях и быстрое начало АРТ может предотвратить развитие ПМЛ, что требует повышенной настороженности врачей в отношении состояний, развивающихся в более ранние сроки заболевания [9-12].

Список литературы:

1. García-Deltoro M. Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy after HIV Diagnosis // AIDS reviews. 2019. V. 21. №2. <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.M19000027>
2. Engsig F. N., Hansen A. B. E., Omland L. H., Kronborg G., Gerstoft J., Laursen A. L., Obel N. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study // The Journal of infectious diseases. 2009. V. 199. №1. С. 77-83. <https://doi.org/10.1086/595299>
3. Mascarello M., Lanzafame M., Lattuada E., Concia E., Ferrari S. Progressive multifocal leukoencephalopathy in an HIV patient receiving successful long-term HAART // Journal of neurovirology. 2011. V. 17. P. 196-199. <https://doi.org/10.1007/s13365-011-0020-y>
4. Schweitzer F., Laurent S., Cortese I., Fink G. R., Silling S., Skripuletz T., Warnke C. Progressive multifocal leukoencephalopathy: pathogenesis, diagnostic tools, and potential biomarkers of response to therapy // Neurology. 2023. V. 101. №16. P. 700-713. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207622>
5. Delobel P., Brassat D., Delisle M. B., Scaravilli F., Clanet M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in an HIV patient with normal CD4 T-cell count and magnetic resonance imaging // AIDS. 2004. V. 18. №4. P. 702-704.

6. Густов А. В., Руина Е. А., Шилов Д. В., Ерохина М. Н. Клинические варианты поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции // *Современные технологии в медицине*. 2010. №3. С. 61-65. EDN: MUDATZ.

7. Конькова-Рейдман А. Б., Михеева Т. В., Вексей А. А., Смирнова Н. В., Ермоленко Ю. Ю., Радзиховская М. В. Анализ случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-эпидемиологические, диагностические и терапевтические аспекты проблемы // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 12. №4. С. 81-86. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-81-86>

8. Hussain S. H. Z., Sunmboye K. O. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Mimicking a Cerebral Vasculitis Flare // *Cureus*. 2023. V. 15. №6.

9. Шмидт Т. Е. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие неврологические проявления реактивации вируса JC // *Неврологический журнал*. 2014. Т. 19. №4. С. 4-10. EDN: SNYFLX.

10. Валиева Д. И., Пузырева Л. В. Мультифокальная лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-инфицированных пациентов // *Крымский терапевтический журнал*. 2017. №2 (33). С. 50-54. EDN: YLITJX.

11. Брынза Е. П., Сидорук Е. В., Пилипенко Е. Б. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия // *Молодой ученый*. 2018. №47. С. 205-207. EDN: YOvxRB.

12. Леонова О. Н., Степанова Е. В., Фоменкова Н. В., Смирнова Н. Л., Чикова Р. С., Шеломов А. С. Поражения нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией на опыте работы отделения паллиативной медицины // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2011. Т. 3. №2. С. 62-69. EDN: NUMPIV.

References:

1. García-Deltoro, M. (2019). Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy after HIV Diagnosis. *AIDS reviews*, 21(2). <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.M19000027>

2. Engsig, F. N., Hansen, A. B. E., Omland, L. H., Kronborg, G., Gerstoft, J., Laursen, A. L., ... & Obel, N. (2009). Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *The Journal of infectious diseases*, 199(1), 77-83. <https://doi.org/10.1086/595299>

3. Mascarello, M., Lanzafame, M., Lattuada, E., Concia, E., & Ferrari, S. (2011). Progressive multifocal leukoencephalopathy in an HIV patient receiving successful long-term HAART. *Journal of neurovirology*, 17, 196-199. <https://doi.org/10.1007/s13365-011-0020-y>

4. Schweitzer, F., Laurent, S., Cortese, I., Fink, G. R., Silling, S., Skripuletz, T., ... & Warnke, C. (2023). Progressive multifocal leukoencephalopathy: pathogenesis, diagnostic tools, and potential biomarkers of response to therapy. *Neurology*, 101(16), 700-713. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207622>

5. Delobel, P., Brassat, D., Delisle, M. B., Scaravilli, F., & Clanet, M. (2004). Progressive multifocal leukoencephalopathy in an HIV patient with normal CD4 T-cell count and magnetic resonance imaging. *AIDS*, 18(4), 702-704.

6. Gustov, A. V., Ruina, E. A., Shilov, D. V., & Erokhina, M. N. (2010). Klinicheskie varianty porazheniya nervnoi sistemy pri VICH-infektsii. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*, (3), 61-65. (in Russian).

7. Kon'kova-Reidman, A. B., Mikheeva, T. V., Veksei, A. A., Smirnova, N. V., Ermolenko, Yu. Yu., & Radzikhovskaya, M. V. (2021). Analiz sluchaev progressiruyushchei mul'tifokal'noi

leikoentsefalopatii u bol'nykh VICH-infektsiei: kliniko-epidemiologicheskie, diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty problemy. *VICH-infektsiya i immunosupressii*, 12(4), 81-86. (in Russian). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-81-86>

8. Hussain, S. H. Z., & Sunmboye, K. O. (2023). Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Mimicking a Cerebral Vasculitis Flare. *Cureus*, 15(6).

9. Shmidt, T. E. (2014). Progressiruyushchaya mul'tifokal'naya leikoentsefalopatiya i drugie nevrologicheskie proyavleniya reaktivatsii virusa JC. *Nevrologicheskii zhurnal*, 19(4), 4-10.

10. Valieva, D. I., & Puzyreva, L. V. (2017). Mul'tifokal'naya leikoentsefalopatiya u VICH-infitsirovannykh patsientov. *Krymskii terapevticheskii zhurnal*, (2 (33)), 50-54. (in Russian).

11. Brynza, E. P., Sidoruk, E. V., & Pilipenko, E. B. (2018). Progressiruyushchaya mul'tifokal'naya leikoentsefalopatiya. *Molodoi uchenyi*, (47), 205-207. (in Russian).

12. Leonova, O. N., Stepanova, E. V., Fomenkova, N. V., Smirnova, N. L., Chikova, R. S., & Shelomov, A. S. (2011). Porazheniya nervnoi sistemy u bol'nykh s VICH-infektsiei na opyte raboty otdeleniya palliativnoi meditsiny. *VICH-infektsiya i immunosupressii*, 3(2), 62-69. (in Russian).

Работа поступила
в редакцию 12.04.2024 г.

Принята к публикации
206.04.2024 г.

Ссылка для цитирования:

Сатыбалдыев М. М. Впервые выявленная ВИЧ-инфекция у больных с прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией (обзор литературы и клинические случаи) // Бюллетень науки и практики. 2024. Т. 10. №5. С. 306-312. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/102/39>

Cite as (APA):

Satybaldyev, M. (2024). Newly Diagnosed HIV Infection in Patients with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (Literature Review and Clinical Cases). *Bulletin of Science and Practice*, 10(5), 306-312. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/102/39>