

Мультифокальная лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-инфицированных пациентов

Д.И. Валиева, Л.В. Пузырева

Multifocal leukoencephalopathy at HIV-positive patients

D.I. Valiyeva, L.V. Puzyreva

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Омск

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические заболевания, летальный исход, мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Резюме

Мультифокальная лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-инфицированных пациентов

Д.И. Валиева, Л.В. Пузырева

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Омск, Россия

Резюме. Согласно литературным данным, до 70% ВИЧ-инфицированных пациентов имеют различные неврологические симптомы, развивающиеся на всех стадиях заболевания. При патоморфологическом исследовании поражения нервной системы выявляются у 80–90% умерших от СПИДа. У 45% пациентов неврологические симптомы выступают в качестве инициальных симптомов ВИЧ-инфекции. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия развивается у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 18–25% случаев, заканчиваясь смертельным исходом. Клинические проявления носят неврологический характер. Гистопатологически заболевание считается доказанным в случае обнаружения JC-протеина, продуцируемого вирусом (при проведении иммуногистохимического исследования) или обнаружение генома JC-вируса при гибридизировании ткани. В каждом случае требуется проведение специфической и симптоматической терапии, поэтому уточнение характера патологического процесса является весьма важным.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические заболевания, летальный исход, мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Abstract

Multifocal leukoencephalopathy at HIV-positive patients

D.I. Valiyeva, L.V. Puzyreva

Omsk state medical university of the Ministry of Health Russian Federation, Omsk, Russia

Summary. According to literary data, up to 70% of HIV-positive patients have various neurologic symptoms developing at all stages of a disease. Damage of nervous system are observed in 80–90% of

Валиева Диана Ильдаровна – ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, студентка 515 группы лечебного факультета. Адрес: 644099, Омск, ул. Ленина 12, тел. 89006757526. E-mail: valieva.diana.1994@mail.ru

Пузырёва Лариса Владимировна – ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, ассистент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук. Адрес: 644099, Омск, ул. Ленина 12, (3812) 53-26-66, 8-904-078-8138, e-mail: puzirevalv@mail.ru

dead AIDS-patients at a pathomorphologic research. At 45% of patients neurologic symptoms act as initial symptoms of HIV infection. The progressing multifocal leukoencephalopathy develops at patients with HIV infection in 18-25% of cases, coming to an end with death. Clinical manifestations have neurologic character. Histopathologically, the disease is considered proven in case of detection of JC protein produced by a virus (when carrying out an immunohistochemical research) or detection of a genome of a JC virus at a fabric gibridization. In each case performing specific and symptomatic therapy therefore specification of nature of pathological process is very important is required.

Keywords: HIV infection, opportunistic diseases, lethal outcome, multifocal leukoencephalopathy

В связи с многообразием клинических проявлений СПИДа, протекающего с поражением многих органов и систем человека, борьба с этим заболеванием сегодня становится проблемой междисциплинарной.

Общее число россиян, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), зарегистрированных в Российской Федерации на 31 декабря 2015 г., достигло 1 006 388 человек, из них умерло по разным причинам 212 579 больных, в т.ч. 27 564 больных в 2015 г (на 12,9% больше, чем за аналогичный период 2014 г.) [1]. В Омской области на 01.09.2016 года зарегистрировано 14183 случая ВИЧ-инфекции. Показатель пораженности составил 717,0 на 100 тысяч населения. За 8 месяцев 2016 г зарегистрировано 1458 случаев, показатель заболеваемости – 73,7 на 100 тысяч населения [1-5].

Изначально вирус иммунодефицита человека поражает иммунную и нервную системы (НС), вызывая разноуровневые поражения НС с различной, зачастую трудно дифференцируемой клинической симптоматикой, поэтому врач любой специальности должен уметь распознать первые признаки того или иного заболевания и правильно продолжить дальнейшую тактику диагностики и лечения [6].

Краткий исторический очерк. В 1974 г. из мозга пациента, умершего от ходжкинской лимфомы, В. Padgett и сотрудниками был выделен неизвестный до тех пор вирус, относящийся к семейству полиомавирусов [7]. По инициалам погибшего больного – John Cunningham – он получил название вирус JC. Однако клиническая картина вызываемого им заболевания была описана К. Astrom и соавт. под названием «прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия» (ПМЛ) еще в 1958 г., как осложнение хронического лимфолейкоза и ходжкинской лимфомы. Вирус JC поражает только людей и экспериментальной модели ПМЛ не существует [8].

В отличие от многих других оппортунистических инфекций ЦНС, инфекция вирусом JC развивается на ранних стадиях СПИДа при числе лимфоцитов CD4 > 200 кл/мкл и даже может развиваться на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [9, 10].

Патогенез прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Вирус JC — ДНК-содержащий двухцепочечный кольцевой вирус,

принадлежащий к семейству полиомавирусов. Это небольшой вирус, обладающий иксаэдральной симметрией. Капсид вируса содержит три вирусных белка: VP1, VP2, VP3, из них преобладающим является VP1, который может образовывать вирусоподобные частицы, вызывающие иммунный ответ организма [11]. Выделяют три фазы развития ПМЛ. Первая – клинически асимптомное инфицирование. Вторая – персистенция вируса JC в латентном состоянии в почках, костном мозге и, возможно, в селезенке. Третья – реактивация вируса и проникновение его в ЦНС, сроки которого и точные пути распространения неизвестны. Не исключено, что это может случиться на любой стадии: первичного инфицирования, во время персистенции вируса на периферии или во время реактивации вируса JC при нарушении клеточного иммунитета [9, 10, 12-15].

В ЦНС вирус JC вызывает лизис олигодендроцитов, что приводит к массивной демиелинизации. Особо высок риск развития ПМЛ у пациентов с нарушением клеточного, а не гуморального 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. Тесная связь ПМЛ с ВИЧ-инфекцией, а также возможность ее развития при идиопатической CD4+-лимфоцитопении указывает на то, что и CD4+ Т-лимфоциты также защищают организм от ее возникновения. Это подтверждается тем, что после проведения ВААРТ на фоне восстановления числа CD4+- и CD8+-лимфоцитов наступает ремиссия [16, 17].

До недавнего времени ПМЛ была единственным проявлением поражения ЦНС вирусом JC. Она не имеет каких-либо специфических клинических проявлений, но сопровождается типичными морфологическими и нейровизуализационными изменениями. Внедрение в клиническую практику ВААРТ привело к изменениям как клинической, так и морфологической и нейровизуализационной картины ПМЛ. Недавно выделены и описаны 3 новые клинические формы JC-инфекции центральной нервной системы (ЦНС) – гранулярно-клеточная нейронопа-

тия, менингоэнцефалит, ассоциированный с вирусом JC, и JC-энцефалопатия [18, 19].

Наличие в крови или спинномозговой жидкости (СМЖ) цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичных в отношении вируса JC, снижает риск развития заболевания и улучшает прогноз. Таким образом, цитотоксические Т-лимфоциты играют ключевую роль в иммунном ответе против вируса [14, 15]. Четкая связь заболевания с ВИЧ-инфекцией и случаи ПМЛ в отсутствие ВИЧ, на фоне идиопатической CD4-лимфоцитопении, указывают на то, что Т-лимфоциты CD4 также играют важную роль в борьбе с инфекцией, вызванной вирусом JC. Гуморальный же иммунитет от инфекции вирусом не защищает. Насколько важна сохранность иммунитета, видно из того, что ПМЛ часто развивается при иммунодефицитах различной этиологии, а также из случаев ее ремиссии с началом ВААРТ. Ремиссия заболевания часто совпадает с ростом числа лимфоцитов CD4 и цитотоксических Т-лимфоцитов в крови и СМЖ [20].

Основным морфологическим проявлением ПМЛ является демиелинизация, которая постепенно захватывает обширную зону головного мозга. В тяжелых случаях в ее центре возникает некротическая полость. В зоне демиелинизации обнаруживаются лизис олигодендроцитов, которые становятся набухшими, содержащими увеличенные ядра и белки вируса JC. Инфицированные олигодендроциты преимущественно располагаются по краям очага демиелинизации. Вирус JC также поражает и астроциты, которые иногда содержат гиперхроматические ядра, что напоминает неопластические клетки. Морфологи называют их неправильными, «странными» или «причудливыми астроцитами». Некоторые авторы описывают отсутствие признаков воспаления [20], иные считают воспаление характерной гистологической особенностью ПМЛ [21]. В очень редких случаях наблюдаются кровоизлияния в очагах поражения.

Клиническая картина

Симптомы классической ПМЛ неспецифичны. Примерно у 25% пациентов ПМЛ становится первым диагностическим критерием СПИДа [22].

При классической ПМЛ симптомы постепенно нарастают, в зависимости от того, какие области мозга поражаются следующими. Примерно у 20% пациентов со временем развиваются эпилептические припадки. Возможны также нарушения когнитивной функции. В некоторых случаях на основании одной только клинической картины трудно отличить ПМЛ от ВИЧ-энцефалопатии. С гистологической точки зрения основным признаком является демиелинизация. Первоначальные очаги демиелинизации увеличиваются и сливаются. В далеко зашедших случаях возможен некроз с образованием полостей [24].

Как уже было сказано выше, классическая ПМЛ характеризуется отсутствием воспалительных из-

менений в ткани головного мозга. В редких случаях реактивация вируса и развитие ПМЛ сопровождаются выраженной воспалительной реакцией – воспалительная ПМЛ (вПМЛ). Характерна диффузная или очаговая периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, главным образом, Т-лимфоцитами CD3, моноцитами или макрофагами, В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами CD4 и плазматическими клетками [21].

Рентгенологически очаги воспаления характеризуются накоплением контраста и/или смещением структур мозга с вазогенным отеком. Обычно вПМЛ развивается в двух случаях. Чаще всего она наблюдается на фоне воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИ) у ВИЧ-инфицированных после ВААРТ. Указано, что при вПМЛ на фоне ВСВИ неврологические симптомы ПМЛ обычно выражены сильнее [25].

Задняя черепная ямка часто поражается как при кПМЛ, так и при вПМЛ. Очаги инфекции обычно затрагивают средние ножки мозжечка и мост, либо полушария мозжечка. Характерны изолированные мозжечковые симптомы, в т. ч. атаксия и дизартрия. Полагают, что такая тропность вируса к зернистым клеткам мозжечка связана с уникальной мутацией гена VP1 вируса [26].

Диагностика

Основные методы диагностики – компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. При КТ в белом веществе видны неконтрастируемые очаги пониженной плотности; отека и смещения прилежащих структур нет [27]. Очаги чаще располагаются в перивентрикулярных областях, полуовальных центрах, теменно-затылочных областях и в мозжечке. МРТ более чувствительна, чем КТ. Поскольку вирус JC обладает тропностью к олигодендроцитам, поражаться может любая область мозга. Чаще всего встречается асимметричное многоочаговое двустороннее сливное супратенториальное поражение белого вещества [28]. Однако может обнаруживаться единственный очаг поражения, расположенный в подкорковых ассоциативных волокнах; в таких случаях ПМЛ иногда ошибочно принимают за инсульт. Чаще всего поражается теменная доля, затем лобная. Супратенториальные очаги поражения, как правило, захватывают подкорковое белое вещество и имеют неровные края. Могут поражаться также семиовальный центр и перивентрикулярное белое вещество.

Следующим по частоте поражается белое вещество затылочной ямки, как правило, средняя ножка мозжечка и прилегающие области варолиевого моста и мозжечка. Очаги поражения в варолиевом мосту могут распространяться на средний и/или продолговатый мозг. Изолированные поражения белого вещества мозжечка или изолированные поражения продолговатого мозга встречаются реже [27]. Поражение серого вещества почти всегда сопутствует

поражению белого вещества. В очень редких случаях очаги поражения при ПМЛ могут захватывать только серое вещество [29].

Спинальный мозг при ПМЛ поражается крайне редко. Известны лишь отдельные протоколы вскрытия, в которых описаны такие поражения [30].

При ЭЭГ практически всегда выявляется локальное или генерализованное замедление ритма, иногда еще до появления изменений при КТ [31].

СМЖ чаще не изменена, иногда слегка повышена концентрация белка или IgG, менее чем у четверти больных выявляется цитоз, преимущественно лимфоцитарный и не превышающий 25 в мкл [9].

Перспективный метод диагностики – выявление ДНК вируса JC в СМЖ использованием ПЦР. Специфичность этого метода высока, но данные о чувствительности противоречивы. В единичных случаях ДНК папавируса (как он назывался ранее) была обнаружена с помощью ПЦР в СМЖ ВИЧ-инфицированных пациентов без клинических симптомов прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и без ее признаков при КТ и МРТ [6, 21, 22]. Пока не ясно, свидетельствует ли это о ложноположительных результатах или о выявлении болезни на доклинической стадии [24].

При обнаружении олигоклональных иммуноглобулинов, выраженного цитоза, наличия нейтрофилов либо эритроцитов в СМЖ необходимо исключить рассеянный склероз, острый геморрагический лейкоэнцефалит, СПИД-дементный синдром и ВИЧ-миелопатию, менингоэнцефалит, вызванный вирусом varicella-zoster, постинфекционный и поствакцинальный энцефаломиелит [32].

Окончательный диагноз ставится на основании биопсии или аутопсии. В ткани мозга можно выявить антигены вируса JC (иммуноцитохимически) и ДНК вируса (методами флуоресцентной гибридизации in situ или ПЦР), но они обнаруживаются в ткани мозга и у здоровых людей. Около 80-90% людей среднего возраста имеют антитела к вирусу JC. Он может находиться в мозге или других тканях в латентном состоянии и реактивироваться при ослаблении иммунитета. С другой стороны, возможно развитие прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии у лиц с ослабленным иммунитетом при первом контакте с вирусом; об этом свидетельствует тот факт, что 10-20% больных на момент установления диагноза серонегативны [30].

Как правило, болезнь – и на фоне СПИДа, и без него – неуклонно прогрессирует вплоть до летального исхода.

Специфического лечения при инфекции вирусом JC не существует. Для ВИЧ-инфицированных наилучшим методом является оптимизация ВААРТ. ВААРТ в 50-60% случаев может привести к стабилизации клинической картины и картины по МРТ [33]. В отсутствие ВИЧ-инфекции методом выбора является устранение, насколько это возможно, причины иммунодефицита (прием глюкокортикоидов, ингибиторов кальциневрина у реципиентов после

трансплантации, натализумаба и т. п.). В различных клинических исследованиях изучена эффективность ряда препаратов – например, цитарабина, цидофовира и топотекана – в отношении вируса JC. Все они либо были неэффективны, либо наряду с некоторой эффективностью демонстрировали высокую токсичность. В случаях ПМЛ – ВСВИ при ухудшении состояния, вызванном воспалением, назначают глюкокортикоиды [34].

Выводы:

- Симптомы ПМЛ начинаются со слабости или проблем координации в руках или ногах. Возможны сложности с мышлением или речью. Пациенты могут иметь место проблемы со зрением и памятью, припадки и головные боли. В 50% случаев она заканчивается смертельным исходом. Эти симптомы могут также возникнуть при других оппортунистических инфекциях, в том числе токсоплазмозе, лимфоме, инфекциях внутреннего уха, или криптококковом менингите. Важно исключить эти заболевания.

- Поскольку ПМЛ не имеет определенного и типичного места локализации поражения, то и типичной симптоматики у этой болезни нет. Очаги лейкоэнцефалопатии могут быть обнаружены как в мозжечковой или теменной части головного мозга, так и перивентрикулярно. При проведении лучевой диагностики необходимо учитывать те факты, что инфекция может не быть прогрессирующей, может не сопровождаться множественными очагами поражения, а очаги поражения могут не ограничиваться белым веществом.

- Исходя из звеньев патогенеза, клинической картины и разнообразия проявлений ПМЛ, своевременная антиретровирусная терапия является единственным способом профилактики данной патологии с неразработанными методами специфической профилактики и этиотропного лечения.

- На сегодняшний день современная медицина пока еще не обладает эффективными методами лечения ПМЛ. Прогноз негативный. Если не удалось восстановить или улучшить функцию иммунной системы, смерть наступает в интервале от 3 до 20 месяцев после постановки диагноза ПМЛ.

- Учитывая, что лейкоэнцефалопатия возникает на фоне тотального иммунодефицита, любые меры по её профилактике, должны быть направлены на поддержание защитных сил организма, и предотвращению ВИЧ-инфицирования.

Литература

1. Нечаева О.Б. Ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 9-15.
2. Мордык А.В., Пузырёва А.В., Ахюткина А.П. Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулезом // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2013. – № 22. – С. 92-98.
3. Пузырёва А.В., Сафонов А.А., Назарова О.П. и др. Основные клинические причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных в Омской области в 2012-2015 годах // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 59-64.

4. Довгополок Е.С., Пузырева А.В., Сафонов А.Д. и др. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 году // ЖМЭИ. – 2016. – № 2. – С. 37-41.
5. Мордык А.В., Пузырева А.В., Ситникова С.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Омской области с 1996 по 2013 г. // Медицинский альманах. – 2014. – № 2 (32). – С. 62-64.
6. Шеломов А.С., Степанова Е.В., Леонова О.Н. и др. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией. Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 107-115.
7. Padgett B., Walker D., Zu Rhein G. et al. Cultivation of paroviralike virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy // *Lancet*. – 1971. – V. 29. – P. 1257-60.
8. Astrom K., Mancall E., Richardson E. Progressive multifocal leucoencephalopathy: a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukemia and Hodgkin's disease // *Brain*. – 1958. – V. 81. P. 93-111.
9. Weber T. Progressive multifocal leucoencephalopathy // *Neurol Clin*. – 2008. – V. 26. – P. 833-854.
10. Lednicky J., Vilchez R., Keitel W. et al. Polyomavirus JC virus excretion and genotype analysis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy // *AIDS*. – 2003. – V. 17. P. 801-807.
11. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. О классификации поражения нервной системы у ВИЧ-инфицированных лиц и при синдроме приобретенного иммунодефицита // *Нейроиммунология: Материалы X конф. (28-31 мая 2001 г., г. Донецк)*. — Донецк, 2001. — Т. 2. — С. 223-229.
12. Tan C., Dezube B., Bhargava P. et al. Detection of JC virus DNA and proteins in the bone marrow of HIV-positive and HIV-negative patients; implication for viral latency and neurotropic transformation // *J. Infect. Dis*. – 2009. – V. 199. – P. 881-888.
13. Cinque P., Koralnik I., Gerevini S. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy in HIV-1 infection // *Lancet Infect. Dis*. – 2009. – V. 9. – P. 625-636.
14. Jensen P., Major E.A. Classification scheme for human polyomavirus JC virus variants based on the nucleotide sequence of the noncoding regulatory region // *J. Neurovirol*. – 2001. – V. 7. – P. 280-287.
15. Lima M., Marzocchetti A., Antissier P. et al. Frequency and phenotype of JC virus-specific CD8+T lymphocytes in the peripheral blood of patients with progressive multifocal leucoencephalopathy // *J. Virol*. – 2007. – V. 81. – P. 3361-3368.
16. Bag A., Cure J., Chapman P. et al. JC virus infection of brain // *Am. J. Neuroradiol*. – 2010. – V. 31. – P. 1564-1576.
17. Bloomgren G., Richman S., Hotermans C. et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leucoencephalopathy // *N. Engl. Med*. – 2012. – V. 366. – P. 1870-1880.
18. Van Assche G., Van Ranst M., Scirot R. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease // *N. Engl. J. Med*. – 2005. – V. 353. – P. 362-368.
19. Garcia-Suarez J., de Miguel D., Krsnik I. et al. Changes in the natural history of progressive multifocal leucoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders; impact of novel therapies // *Am. J. Haematol*. – 2005. – V. 80. – P. 271-281.
20. Белозёров Е.С.? Буланьков Ю.И., Тапберген Т.С. Медленные инфекции. – Павлодар: НИФ «ЭКО», 2005. – 480 с.
21. Boster A., Hreha S., Berger J., Wanke P. Progressive multifocal leucoencephalopathy and relapsing-remitting multiple sclerosis // *Arch. Neurol*. – 2009. – V. 66. – P. 593-599.
22. Steiner I., Berger J. Update on progressive multifocal leucoencephalopathy // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. – 2012. – V. 12. – P. 680-686.
23. Linda H., von Heijne A. Presymptomatic diagnosis with MRI and adequate treatment ameliorate the outcome after natalizumab-associated progressive multifocal leucoencephalopathy // *Front. Neurol*. – 2001. – V. 4. P. 1-6.
24. Worley J., Price R. Clinical manifestation of HIV-1 infection of the nervous system. In: *Handbook of Neurovirology*. McKondall, W. Stroop (edit) // *New York*. – 1994. – P. 705-707.
25. Гаура В.В. Поражение центральной нервной системы при синдроме приобретенного иммунодефицита // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 1995. – Т. 96, № 2. — 100-108.
26. Lima M., Drislane F., Koralnik I. Seizures and their outcome in progressive multifocal leucoencephalopathy // *Neurology*. – 2006. – V. 66. – P. 262-264.
27. Jellinger K.A., Seniter U., Dricek M., Bom G. Neuropathological and general autopsy findings in AIDS during last 15 years // *Acta Neuropathol*. – 2004. V.100, No 2. – P. 213-220.
28. Whiteman M., Post M., Berger J. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation // *Radiology*. – 1993. – V. 187. – P. 233-240.
29. Cinque P., Scapellini P., Vago L. et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction // *AIDS*. – 1997. – V. 11. – P. 1-17.
30. Мозгалева Н.В., Пархоменко Ю.Г., Сильвейстрова О.Ю., и др. John Cunningham вирус – ассоциированное поражение головного мозга при ВИЧ-инфекции // *Клиническая морфология*. – 2015. – № 1. – С. 24-27.
31. Захарова М.Н. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (обзор литературы) // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2012. – № 9. Вып. 2. – С. 29-33.
32. Koralnik I., Wutrich C., Dang X. et al. JC virus granule cell neuronopathy: a novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leucoencephalopathy // *Ann. Neurol*. – 2005. – V. 57. – P. 576-580.
33. Huang D., Cossoy M., Li M. et al. Inflammatory progressive multifocal leucoencephalopathy in human immunodeficiency virus-negative patients // *Ann. Neurol*. – 2007. – V. 62. – P. 34-39.
34. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция (клиника и лечение). – СПб: ССЗ, 2000. – 370 с.