Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: ревматологические аспекты

Белов Б.С.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — тяжелое прогрессирующее заболевание вирусной этиологии, протекающее с поражением ЦНС у больных с иммунодефицитом. Оно может развиваться как осложнение у больных с системными воспалительными ревматическими заболеваниями (в первую очередь с системной красной волчанкой), в том числе при проведении активной противоревматической терапии.

В статье изложены данные об эпидемиологии, этиологии и патогенезе заболевания, охарактеризована клиническая картина, описаны основные подходы к диагностике, приведены современные диагностические критерии. Представлен опросник, применяемый с целью мониторинга неврологического статуса. Подчеркивается важность такого мониторинга, так как ранняя диагностика и своевременное прекращение лечения препаратом — потенциальным «триггером» ПМЛ — являются факторами, в наибольшей степени определяющими прогноз.

Ключевые слова: прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; клиника; диагностика; ревматические заболевания; противоревматическая терапия.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: ревматологические аспекты. Современная ревматология. 2015;9(3):4–9.

Progressive multifocal leukoencephalopathy: rheumatological aspects

Belov B.S.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a severe progressive viral disease that affects the central nervous system in patients with immunodeficiency. It may develop as a complication in patients with systemic inflammatory rheumatic diseases (primarily in those with systemic lupus erythematosus), including that during active antirheumatic therapy. The paper presents data on the etiology, epidemiology, and pathogenesis of the disease, characterizes its clinical presentation, highlights main approaches to its diagnosis, and gives current diagnostic criteria. A questionnaire used to monitor neurological status is shown. The paper emphasizes the importance of this monitoring, for early diagnosis and timely cessation of PML treatment with a drug, a potential trigger, are factors that influence prognosis to the utmost degree.

Keywords: progressive multifocal leukoencephalopathy; clinical presentation; diagnosis; rheumatic diseases; antirheumatic therapy.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Rheumatological aspects. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(3):4–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-4-9>

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — тяжелое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание ЦНС, возникающее вследствие реактивации полиомавируса (JC-вируса) при иммунодефицитных состояниях.

В 1958 г. К.Е. Astrom и соавт. [1] описали 2 случая ПМЛ, развившейся у пациентов с хроническим лимфолейкозом и неходжкинской лимфомой. По мере накопления информации об этом заболевании стало понятно, что «оно, оставаясь редким, является непредсказуемым, часто фатальным, а эффективные методы лечения отсутствуют» [2]. Для ревматологии актуальность данного вопроса обусловлена возможностью развития ПМЛ как опасного осложнения и в рамках системного воспалительного ревматического заболевания (РЗ), и на фоне иммуносупрессивной терапии.

Этиология

В 1971 г. В.Л. Padgett и соавт. [3] выделили из мозга больного, страдавшего ПМЛ и умершего от неходжкинской лимфомы, вирус, относящийся к семейству полиомавирусов. Он получил название «JC-вирус» по первым буквам имени и фамилии погибшего больного (John Cunningham).

Считается что ПМЛ по сути является оппортунистической вирусной инфекцией. JC-вирус представляет собой ДНК-содержащий двухцепочечный кольцевой вирус, принадлежащий к семейству полиомавирусов. Капсид вируса содержит три вирусных белка: VP1, VP2 и VP3. Преобладающим является белок VP1, который образует вирусоподобные частицы, вызывающие иммунный ответ организма. Геном вируса разделен на ранний, поздний и некодируемый участки (non-coding control region — NCCR). В соответствии с различиями в NCCR выделяют два типа JC-вирусов — ар-

ЛЕКЦИЯ

хетип (классическая форма) и прототип (инвазивная форма). Одним из рецепторов JC-вируса является Т-связанный гликопротеин, представленный на поверхности большинства соматических клеток. Кроме того, JC-вирус способен связываться с серотониновыми рецепторами типа 5HT₂, представленными на различных типах клеток, включая почечный эпителий, В-лимфоциты, тромбоциты, глиальные клетки и нейроны. В большинстве этих клеток также определяется ДНК вируса.

JC-вирус распространен повсеместно. Предполагают воздушно-капельный и фекально-оральный пути заражения. Первичное инфицирование происходит в ранний период жизни и протекает асимптомно. Из миндалин и лимфоцитов периферической крови JC-вирус проникает в эпителиальные клетки почек, костный мозг и селезенку, где находится в состоянии персистенции (бессимптомного носительства). Антитела к JC-вирусу выделяются у здоровых индивидов в 50% (дети старше 11 лет) – 80% (взрослые старше 30 лет) случаев. Следующая стадия инфекции – реактивация вируса и его распространение в организме с предположительно гематогенным путем попадания в ЦНС.

Эпидемиология

В истории эпидемиологических исследований при ПМЛ условно выделяют три этапа. До 1990-х годов ПМЛ рассматривалась как редкая оппортунистическая инфекция, ее частота составляла 1:100 тыс. С 1958 по 1984 г. описано всего 230 случаев ПМЛ, связанных, как правило, с лимфопролиферативными заболеваниями. С начала 1990-х годов параллельно с ростом распространенности ВИЧ-инфекции заболеваемость ПМЛ в популяции выросла в 5 раз, и сегодня она достигает 1:20 тыс. ВИЧ-инфицирование является причиной ПМЛ в абсолютном большинстве случаев. Однако частота ПМЛ, развивающейся на фоне ВИЧ-инфекции, составляет, по неизвестным пока причинам, лишь 4–5%. Третий период характеризуется нарастанием распространенности ПМЛ вне ВИЧ-инфекции у больных с аутоиммунными заболеваниями в результате применения новых методов агрессивной иммунотерапии, в частности препаратов моноклональных антител.

Патогенез

На стадии носительства участок вирусной ДНК между ранними и поздними вирусными генами сохраняет стабильную последовательность. При нарушениях клеточного иммунитета по тем или иным причинам происходит перестройка этой последовательности, что ведет к реактивации вируса, инфицированию олигодендроцитов с последующим их лизисом и развитием массивной демиелинизации. Отмечено, что риск развития ПМЛ особенно высок при нарушениях клеточного, а не гуморального иммунитета. Эффекторами клеточного иммунитета являются CD8⁺ Т-лимфоциты (цитотоксические Т-лимфоциты). Они убивают инфицированные вирусами клетки при распознавании на них процессированных вирусных эпитопов (белков или их составных частей, выявляемых иммунной системой макроорганизма). Наличие в крови или спинномозговой жидкости (СМЖ) цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичных в отношении JC-вируса, снижает риск возникновения ПМЛ и улучшает прогноз в случае ее развития. Следовательно, цитотоксические Т-лимфоциты играют ключевую роль в иммунном от-

вете против вируса. Четкая ассоциация заболевания с ВИЧ-инфекцией и развитие в отсутствие последней случаев ПМЛ на фоне идиопатической CD4⁺ лимфоцитопении указывают на то, что CD4⁺ Т-лимфоциты также играют важную роль в борьбе с инфекцией, вызванной JC-вирусом [4]. Это подтверждается тем, что при развитии ремиссии ПМЛ у больных ВИЧ-инфекцией в результате высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) наблюдается рост числа CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов в крови и СМЖ.

Патоморфология

Основное патоморфологическое проявление ПМЛ – демиелинизация, протекающая с увеличением и слиянием первоначальных очагов и, в тяжелых случаях, развитием некротических полостей. Характерен лизис олигодендроцитов, которые выглядят набухшими с увеличенными ядрами, содержащими эозинофильные включения, и дают положительную реакцию на белки и ДНК JC-вируса при иммуногистохимическом исследовании. Инфицированные олигодендроциты располагаются, как правило, по краям очагов демиелинизации. Также поражаются астроциты, которые иногда содержат многодольчатые гиперхроматические ядра и напоминают опухолевые клетки («причудливые» астроциты). Для ПМЛ также характерна слабая выраженность воспаления или его отсутствие в очагах поражения.

Клиническая картина

Клинические признаки классической ПМЛ неспецифичны. Заболевание характеризуется подострым (несколько дней) или постепенным (несколько недель) развитием неврологической и психопатологической симптоматики. Как правило, отсутствуют признаки инфекции, а также общемозговые и менингеальные симптомы. Чаще всего наблюдаются гемипарезы и гемипарестезии. В зависимости от локализации очагов поражения возможны нарушения зрения (гемианопсия), высших мозговых функций (афазия), психические расстройства. Примерно у 20% больных отмечаются эпилептические припадки. В финальной стадии заболевания наблюдаются деменция и кома. Течение вариабельно, летальный исход наступает в течение 10–12 мес.

В редких случаях реактивация вируса и развитие ПМЛ сопровождаются выраженной воспалительной реакцией. Описаны особые формы ПМЛ – гранулярно-клеточная невропатия (проявляющаяся изолированной мозжечковой симптоматикой), JC-менингоэнцефалит, JC-энцефалопатия (нарушение высших психических функций при отсутствии очаговой симптоматики) [5].

Диагностика

Диагноз ПМЛ основывается на определении JC-вирусной ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в СМЖ и данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. ПЦР обладает высокой чувствительностью (72–92%) и специфичностью (92–100%) в диагностике ПМЛ. Однако с внедрением ВААРТ нередкими стали отрицательные результаты ПЦР у больных со СПИДом при характерных для ПМЛ симптомах и данных МРТ. Этот феномен объясняют возможностью подавления репликации вируса и снижением концентрации вирусной ДНК в СМЖ на фоне восстановления иммунитета при антиретровирусной терапии. В результате чувствительность определения JC-вирусной ДНК с по-

ЛЕКЦИЯ

мощью ПЦР у этих больных снизилась до 58%. Отрицательный результат ПЦР не исключен и при отсутствии ВААРТ вследствие возможного полиморфизма JC-вирусной ДНК.

К типичным МРТ-формам ПМЛ относят сливные, двусторонние (но при этом асимметричные) супратенториальные очаги в белом веществе головного мозга. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются темные и затылочные доли, реже — лобные, а также мозолистое тело. В случае поражения серого вещества чаще страдают таламус и базальные ганглии. При исследовании в T1-режиме очаги ПМЛ гипоинтенсивны без накопления контрастного вещества, в T2-режиме интенсивность сигналов в очагах поражения выше, чем в окружающей ткани мозга.

Стандартом диагностики ПМЛ считается гистологическое исследование биоптата головного мозга. Чувствительность и специфичность метода составляют 64–91 и 100% соответственно. В то же время нежелательные реакции при проведении биопсии встречаются в 2,9% случаев, а осложнения — в 8,4% [4].

Диагностические критерии

В соответствии с рекомендациями экспертов Американской академии неврологии (табл. 1, 2) диагноз определенной ПМЛ правомочен в тех случаях, когда имеются типичные клинические и нейровизуализационные данные и в СМЖ определяется JC-вирусная ДНК либо, помимо клинических и МРТ-признаков, выявляются типичные морфологические изменения в биоптате ткани мозга. Диагноз ПМЛ трактуется как вероятный при наличии только клинических и нейровизуализационных изменений, либо только классической патоморфологической триады, либо только вируса в олигодендрокитах при электронной микроскопии или иммуногистохимическом исследовании.

ПМЛ при ревматических заболеваниях

В 2007 г. L.N. Calabrese и соавт. [7] опубликовали статью, в которой проанализировали 36 случаев ПМЛ, развившейся на фоне различных РЗ, включая системную красную волчанку (СКВ, n=23), ревматоидный артрит (РА, n=2), гранулематоз с полиангиитом (n=4), дерматомиозит/полимиозит (ДМ/ПМ, n=6), системную склеродермию (ССД, n=1). Средний возраст пациентов с СКВ составил 43 года, с другими РЗ — 50 лет, доля женщин — 53 и 46% соответственно. Клиническая картина ПМЛ была типичной, характеризовалась быстро прогрессирующей очаговой неврологической симптоматикой и практически не отличалась от таковой при поражении ЦНС в рамках СКВ или системных васкулитах. JC-вирус выявлен в СМЖ с помощью ПЦР в 100% случаев (в 10 из 10) при СКВ и в 50% (в 3 из 6) при других РЗ. Обращала на себя внимание высокая вариабель-

Таблица 1. Клинические, МРТ- и лабораторные критерии диагноза ПМЛ [6]

Диагноз	Типичные клинические признаки	Типичные МРТ- признаки	Позитивная ПЦР в образцах СМЖ
Определенный	+	+	+
Вероятный	+	—	+
	—	+	+
Возможный	+	+	—
	—	—	+
Отвергнутый	—	—	—
	+	—	—
	—	+	—

Таблица 2. Патоморфологические критерии диагноза ПМЛ [6]

Диагноз	Классическая патоморфологическая триада*	Результаты иммуногистохимического исследования или электронной микроскопии	Позитивная ПЦР в образцах ткани мозга
Определенный	+	+	+
	+	—	+
	+	+	—
Вероятный	+	—	—
Возможный	—	+	—
Отвергнутый	—	—	—

* — демиелинизация, «причудливые» астроциты, увеличение ядер олигодендроцитов.

ность иммуносупрессии в течение 6 мес, предшествовавших развитию ПМЛ. Так, из 20 больных СКВ, данные о предшествующей терапии которых были доступны, 5 получали циклофосфамид (ЦФ), 8 — преднизолон в низких дозах (≤ 15 мг/сут) и/или гидроксихлорохин. При других РЗ терапия алкилирующими цитотоксиками и преднизолоном в низких дозах проводилась 5 и 2 пациентам соответственно. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что наличие фонового РЗ (особенно СКВ) само по себе имеет большое значение для развития ПМЛ наряду с лекарственной иммуносупрессией.

В США при анализе данных всех больных, выписанных из стационара с 1958 по 2005 г., выявлено 9675 случаев ПМЛ. В указанной когорте большинство составляли пациенты с ВИЧ-инфекцией (7934/82%), онкогематологическими заболеваниями (813/8,4%), солидными опухолями (274/2,83%). Среди больных с РЗ 43 (0,44%) случая ПМЛ отмечено при СКВ, 24 (0,25%) — при РА, 25 (0,26%) — при других системных заболеваниях соединительной ткани (синдром Шёгрена, ДМ/ПМ, ССД). При исключении иных факторов риска (ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, трансплантация костного мозга или органов) частота ПМЛ у больных СКВ, РА, прочими РЗ и в общей популяции составила 4; 0,4; 2 и 0,2 на 100 тыс. выписанных пациентов соответственно. Авторы подчеркивают большую распространенность ПМЛ при СКВ по сравнению с другими РЗ даже при отсутствии данных о проводимой иммуносупрессивной терапии [8].

Анализ данных Шведского ревматологического регистра, включающего более 66 000 больных РА, выявил 3-крат-

ЛЕКЦИЯ

Таблица 3. Опросник для раннего выявления ПМЛ-симптомов при оценке безопасности препаратов в клинических испытаниях

Признаки	По сравнению с вашим обычным самочувствием были ли у вас существенные изменения в любой из следующих ситуаций?		При ответе «Да» получить описание признака (-ов) с примерами	Проведение тестов, документирование результатов
	да	нет		
1. Имеются ли у вас какие-либо стойкие проблемы со зрением (снижение зрения или двоение в глазах)? Есть ли затруднения при чтении?				Исследование полей зрения и окуломоторики
2. Имеются ли у вас какие-либо стойкие проблемы с речью или пониманием вашей речи другими людьми?				Выявление при разговоре с больным дисфагии и дизартрии. Попросить больного назвать несколько окружающих объектов и повторить многокомпонентные фразы
3. Испытываете ли вы стойкую слабость в руках или ногах?				Верхняя проба Барре или тест с фиксацией вращения руки. Оценка способности поднять любую ногу, постукивание пальцами кистей или стопами. Тест на мышечную силу
4. Вы заметили, что регулярно натываетесь на окружающие предметы или появились проблемы с почерком?				Попросить образцы почерка, провести специальные пробы (пальценосовая, коленно-пяточная, тандемная походка)
5. Испытываете ли вы стойкие трудности в понимании речи окружающих?				Способность выполнять серии команд
6. Есть ли у вас стойкие проблемы с памятью или мышлением?				Запомнить 3 объекта в течение 1 мин с отвлечением. Способность выполнять команды
7. Испытываете ли вы какое-либо стойкое онемение или иную потерю чувствительности?				Исследование чувствительности с обеих сторон при уколах иглой

ное нарастание частоты ПМЛ у этой категории пациентов по сравнению с популяционными данными: 1,0 и 0,3 случая на 100 тыс. пациентов-лет соответственно [9].

Значение проблемы ПМЛ для клиницистов, в том числе для ревматологов, существенно возросло, когда начали поступать сообщения о развитии этой патологии у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Так, развитие ПМЛ у 2 больных рассеянным склерозом и 1 пациента с болезнью Крона приостановило продвижение натализумаба, селективного ингибитора молекул адгезии, на который возлагались большие надежды при лечении ССД, РА и терминального илеита. Препарат был повторно разрешен к применению в 2006 г. с рядом ограничений. К концу 2012 г. стало известно о 312 случаях ПМЛ, возникших на фоне его использования. Показано, что предшествующее лечение иммуносупрессорами, наличие антител к JC-вирусу, применение натализумаба более 24 мес повышают вероятность развития ПМЛ до 11,1 на 1000 больных [10].

Из-за развития 4 случаев ПМЛ, закончившихся летально, в июне 2009 г. был отозван с рынка предназначенный для лечения псориаза препарат эфализумаб, представляющий собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, направленные против CD11a. Расчетная частота ПМЛ при лечении эфализумабом составила 7 на 10 000 пациентов, принимавших препарат [11].

Ритуксимаб (РТМ) — химерное моноклональное антитело к CD20-антигену В-клеток — активно используется для

лечения системных воспалительных РЗ. Хорошо известна связь применения РТМ с развитием ПМЛ у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. В 2006 г. на сайте Американской комиссии по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration — FDA) появилось сообщение о 2 случаях развития ПМЛ у больных СКВ при лечении РТМ. После этого FDA обязала фармкомпанию-производителя внести соответствующие дополнения в инструкцию по применению препарата. В 2010 г. в базе данных AERS (Adverse Effect Reporting System) было идентифицировано 34 случая ПМЛ при системных воспалительных РЗ (при СКВ — 17, при РА — 10, при васкулитах — 4, при ДМ — 3). РТМ получали 14 пациентов (5 с СКВ, 6 с РА, 2 с криоглобулинемическим васкулитом и 1 с ДМ), ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) — 6, в том числе 5 — в качестве стартовой терапии с последующим назначением РТМ. Из 14 больных, леченных РТМ, 10 получали как минимум 1 базисный противовоспалительный препарат (БПВП). В 19 случаях применяли только БПВП, в том числе в 14 — алкилирующие препараты [12]. Двумя годами позже в этой же базе данных фигурировали 26 случаев верифицированной ПМЛ, развившейся в рамках РЗ при лечении РТМ. Симптоматика ПМЛ появлялась в среднем через 15 и 5 мес после первой и последней инфузии РТМ соответственно [13]. Испанскими авторами представлен случай развития ПМЛ у больного с антисинтегальным синдромом при лечении РТМ [14].

ЛЕКЦИЯ

Опубликованы сообщения о развитии ПМЛ у больных РА, которым назначали инфликсимаб [15], этанерцепт [16], адалимумаб [17], тоцилизумаб (ТЦЗ) [18], метотрексат (МТ) [19], лефлуномид [20], а также у больных СКВ, получавших терапию микофенолата мофетилем [21]. В начале 2014 г. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации опубликовала письмо, в котором сообщалось о 2 случаях ПМЛ у пациентов с СКВ, леченных белимумабом в пострегистрационном периоде [22].

С учетом нарастания числа рисков, при которых создаются оптимальные условия для пролиферации JC-вируса под влиянием медикаментозной иммунокоррекции, предложен термин «лекарственная ПМЛ» [23]. Исходя из эпидемиологических данных, L.H. Calabrese и соавт. [2] предложили условную градацию рисков, разработанную для лекарственной ПМЛ. В 1 класс включены натализумаб (фигурирует на рынке США) и эфализумаб (снят с производства) как препараты, обладающие высоким риском развития ПМЛ (1/10 000–1/100). Ко 2-му классу (низкий риск) отнесены РТМ, белимумаб, ЦФ, азатиоприн, микофенолата мофетил и МТ. В 3-й класс (очень низкий риск) входят иФНОα, абатацепт, ТЦЗ, анакинра, устекинумаб и тофациитиниб. Авторы подчеркивают необходимость информирования больного о риске развития ПМЛ, а также тщательно наблюдения за пациентом в процессе лечения указанными препаратами.

Лечение

Специфическое лечение ПМЛ не разработано. При развитии данной патологии целесообразно максимально снизить дозу глюкокортикоидов и цитотоксических препаратов. Некоторые авторы предлагают сочетание плазмафереза (5 сеансов через день) с последующим приемом аминокислотного препарата мефлоцина и мirtазапина (антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина, за-

медляющий распространение JC-вируса путем блокирования специфических рецепторов) [24].

Профилактика

Всем больным с рассеянным склерозом, у которых предполагается лечение натализумабом, показано превентивное обследование на JC-вирусы (определение JC-антител в сыворотке крови методом ELISA). Однако проведение указанных исследований при РА представляется нецелесообразным, поскольку они не дают какой-либо прогностической информации из-за редкости ПМЛ у этих пациентов, а также высокой частоты JC-вирусного носительства. Как показано в недавно опубликованной работе германских авторов, частота выделения JC-вирусной ДНК в образцах мочи больных РА составила 33% [25].

В конце 2013 г. экспертами-неврологами FDA был разработан несложный опросник, позволяющий выявить ранние изменения зрения, речи, походки, сенсорики (восприятия), апперцепции (понимания), координации и особенностей личности при мониторинге больных, участвующих в клинических испытаниях препаратов с возможным риском развития ПМЛ (табл. 3) [26]. Подчеркивается важность такого мониторинга, так как ранняя диагностика и своевременное прекращение лечения препаратом, «подозрительным» в отношении ПМЛ, являются факторами, в наибольшей степени влияющими на прогноз. По мнению D. Borie и J.M. Kremer [27], применение такого опросника для оценки состояния больного РА «не вызовет особых затруднений у ревматологов».

Таким образом, ПМЛ – редкое, но коварное заболевание, которое может встретиться в ревматологической практике. Следует постоянно помнить, в том числе при проведении активной противоревматической терапии, о возможности развития этой патологии у пациентов с системными воспалительными РЗ (в первую очередь с СКВ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain*. 1958 Mar;81(1):93–111.
2. Calabrese LH, Molloy E, Berger J. Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(2):119–23. doi: 10.1038/nrrheum.2014.167.
3. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet*. 1971;1(7712):1257–60.
4. Bag AK, Cure JK, Chapman PR, et al. JC-virus infection of the brain. *Am J Neuroradiol*. 2010;31(9):1564–76. doi: 10.3174/ajnr.A2035.
5. Tan SK, Koralnik I. JC, BK and other polyomaviruses: Progressive multifocal leukoencephalopathy. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandel, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases*, 8th ed. New York: Saunders; 2015. P. 1574–89.
6. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1
7. Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, Ransohoff RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2116–28. DOI: 10.1002/art.22657.
8. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2009;60(12):3761–5. doi: 10.1002/art.24966.
9. Arkema EV, van Vollenhoven RF, Askling J; ARTIS Study Group. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatoid arthritis: a national population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1865–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201638.
10. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1870–80. doi: 10.1056/NEJMoa1107829.
11. Kothary N, Diak IL, Brinker A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with efalizumab use in psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):546–51. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.033.
12. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3043–51. doi: 10.1002/art.34468.
13. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with biologic therapy in rheumatic diseases: strengthening association with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2014;66(Suppl 10):369.
14. Belhassen-Garcia M, Rabano-Gutierrez A, Velasco-Tirado V, et al. Atypical progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with antisynthetase syndrome. *Intern Med*. 2015;54(5):519–24. doi: 10.2169/intermalmedicine.54.2748
15. Kumar D, Bouldin TW, Berger RG.

Л Е К Ц И Я

- A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab the University of North Carolina at Chapel Hill. *Arthritis Rheum* 2010; 62(11):3191–5. doi: 10.1002/art.27687
16. Yamamoto M, Takahashi H, Wakasugi H, et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(1):72–4. doi:10.1007/s10165-006-0530-2.
17. Ray M, Curtis JR, Baddley JW. A case report of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1429–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204978
18. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2009;48(15):1307–9. Epub 2009 Aug 3. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1926>.
19. Lach B, Connolly B, Wüthrich C, Koralnik IJ. Inflammatory infratentorial progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with rheumatoid arthritis. *Neuropathology*. 2014;34(1):39–44. doi: 10.1111/neup.12045.
20. Rahmlow M, Shuster EA, Dominik J, et al. Leflunomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol*. 2008;65(11):1538–9. doi: 10.1001/archneur.65.11.1538.
21. Molloy ES. PML and rheumatology: the contribution of disease and drugs. *Cleve Clin J Med*. 2011 Nov;78 Suppl 2:S28–32. doi: 10.3949/ccjm.78.s2.07.
22. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 7 февраля 2014 г. № 02И-110/14 «О новых данных по безопасности лекарственного препарата Бенлиста». [The letter of the Federal service for supervision in the sphere of health № 02И-110/14 dated February, 07 2014 «About new data about safety of drug Benlysta». (in Russ.)]. <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70485650/#ixzz3OWJIGxDT>.
23. Vinhas de Souza M, Keller-Stanislawski B, Blake K, et al. Drug-induced PML: a global agenda for a global challenge. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):747–50. doi: 10.1038/clpt.2012.4.
24. Steiner I, Berger JR. Update on progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(6):680–6. doi: 10.1007/s11910-012-0313-4.
25. Verheyen J, Maizus K, Feist E, et al. Increased frequency of JC-polyomavirus detection in rheumatoid arthritis patients treated with multiple biologics. *Med Microbiol Immunol*. 2015;204(5):613–8. doi: 10.1007/s00430-015-0390-5/
26. US Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research. Briefing document for the joint meeting of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee (CIDAC) and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee (DSaRMAC). December, 9, 2013. www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugs/AdvisoryCommittee/UCM377618.pdf.
27. Borie D, Kremer JM. Considerations on the appropriateness of the John Cunningham virus antibody assay use in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Jun 17. pii: S0049-0172(15)00141-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.003

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.