Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) тяжёлое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание ЦНС, возникающее вследствие реактивации JC-вируса (ДНК-содержащий вирус из семейства полиомавирусов) при иммунодефицитных состояниях.

Вирус JC (John Cunningham virus, вирус Джона Каннингема) является ДНК-содержащим двухцепочечным кольцевым вирусом .В соответствии с различиями в NCCR выделяют два типа JC-вирусов – архетип (классическая) и прототип (инвазивная). JC-вирус способен связываться с рецепторами, представленными на почечном эпителии, В- имфоцитах, тромбоцитах, глиальных клетках

Предполагают в-к и ф-о пути заражения..

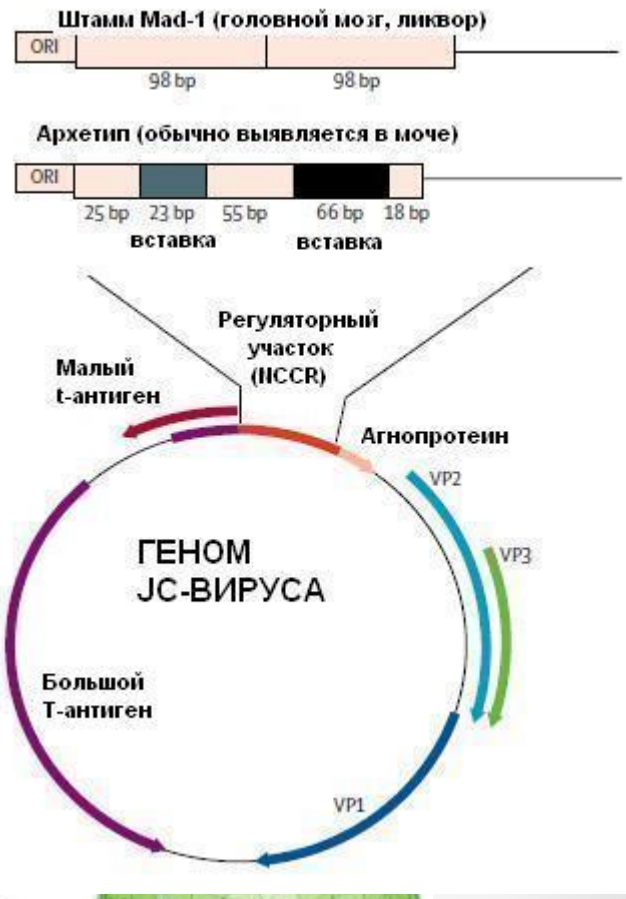
Антитела к JC-вирусу выделяются

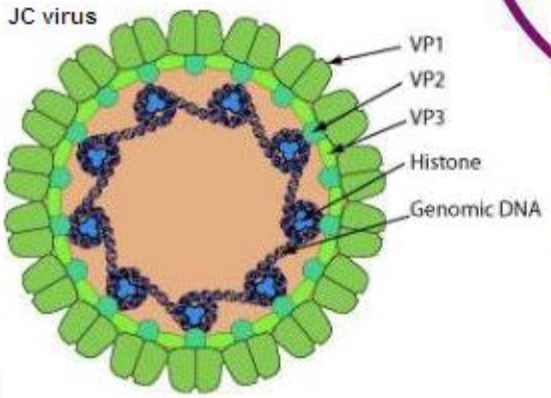
у здоровых индивидов

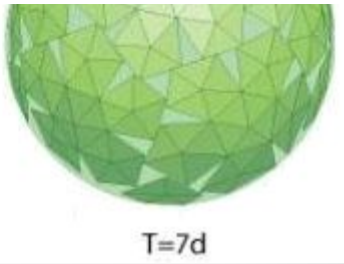
в 50% (дети старше 11 лет) –

80% (взрослые старше 30 лет)

случаев.



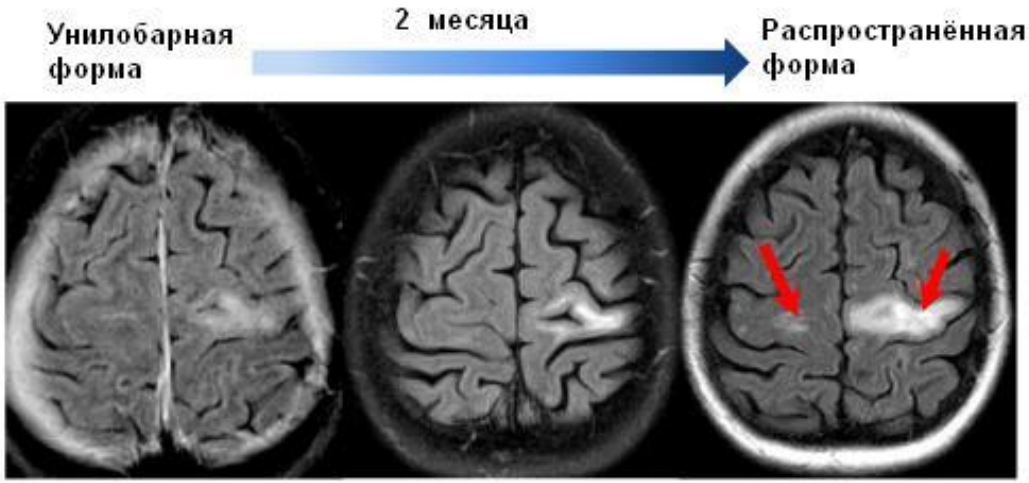




Патогенез

Выделяют три фазы развития ПМЛ.

- Первая – клинически асимптомное инфицирование.
- Вторая – персистирование вJC 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 вJC неизвестны.
- Не исключено, что это может случиться на любой стадии: первичного инфицирования, во время персистирования вируса на периферии или во время реактивации вJC при нарушении клеточного иммунитета. Перестройка последовательности ведет к реактивации вируса, инфицированию олигодендроцитов с последующим их лизисом и развитием массивной демиелинизации. Цитотоксические Т-лимфоциты играют ключевую роль в иммунном ответе против вируса. Чёткая 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.

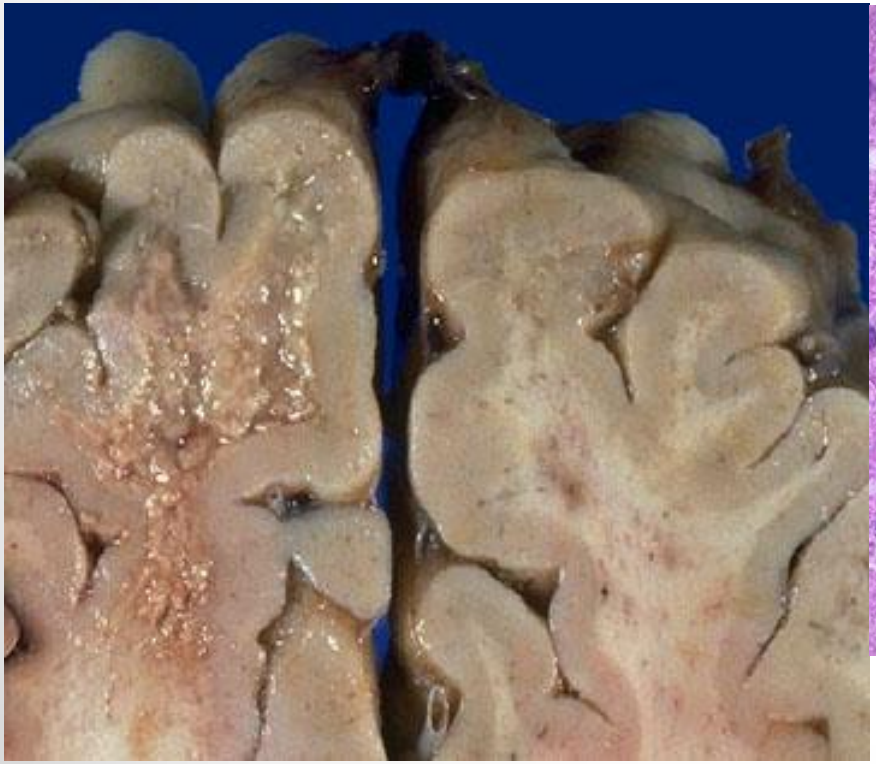


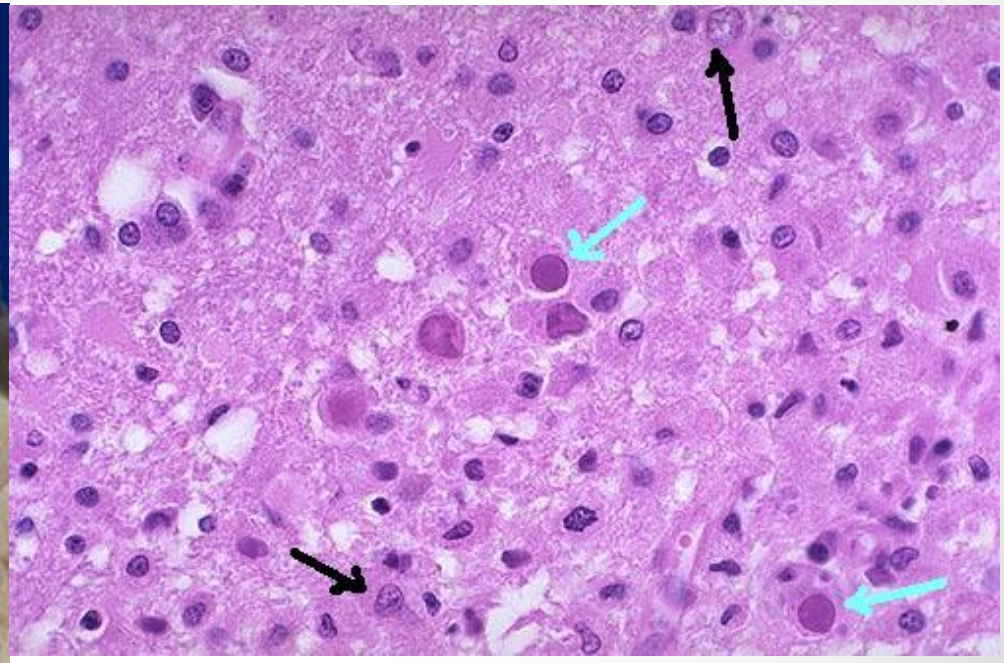
Типичное прогрессирование МРТ-картины ПМЛ

Морфология

Основным морфологическим проявлением ПМЛ является **демиелинизация**, которая постепенно захватывает обширную зону головного мозга. В тяжёлых случаях в ее центре возникает некротическая полость. В зоне демиелинизации обнаруживается **лизис олигодендроцитов**, которые становятся набухшими, содержащими увеличенные ядра и белки JC-вируса. Инфицированные олигодендроциты преимущественно располагаются по краям очага демиелинизации. Вирус также поражает и **астроциты**, которые иногда содержат гиперхроматические ядра, что **напоминает неопластические клетки** (т.н. «причудливые», «неправильные», «странные» астроциты).

Характерной чертой очагов поражения является **отсутствие признаков воспаления**.

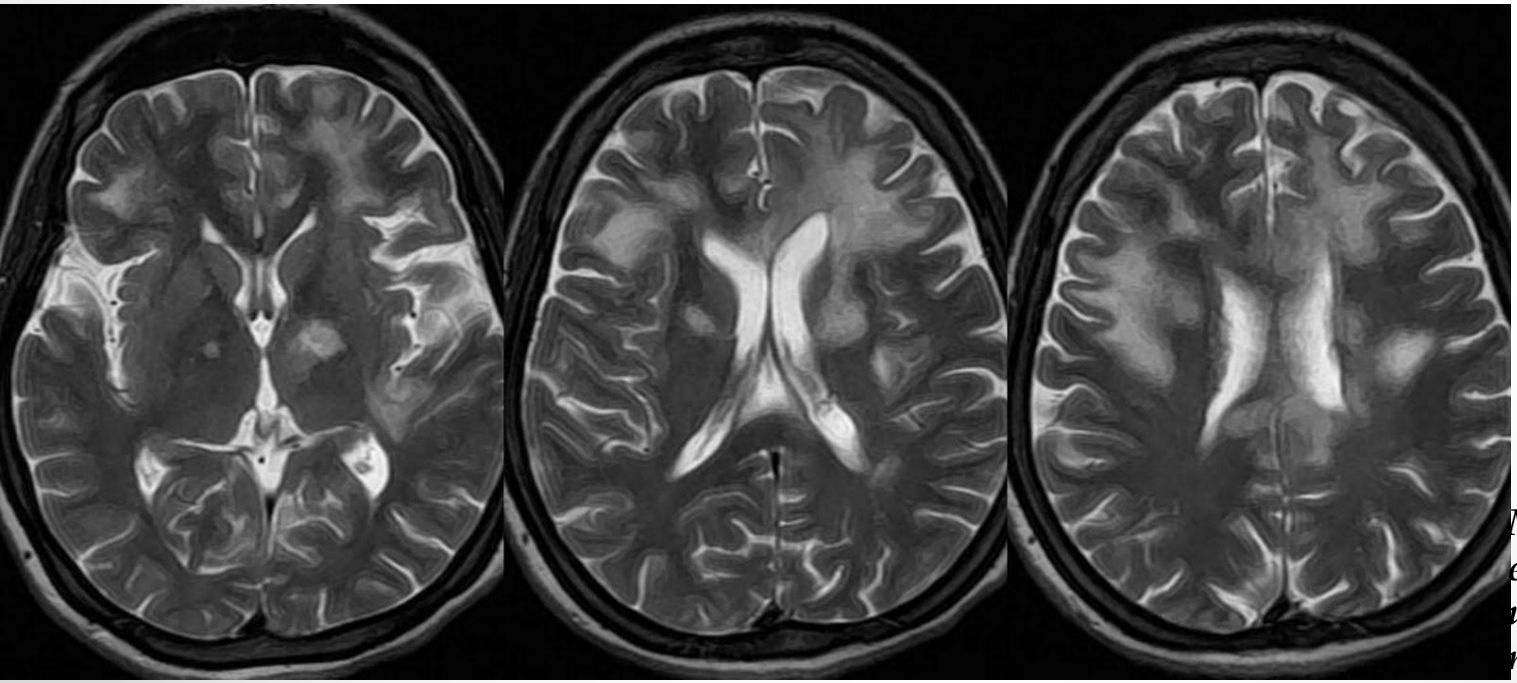




Срез биоптата головного мозга больного ПМЛ. Чёрные стрелки реактивные астроциты, зачастую имеющие «причудливую» форму. Голубые стрелки ядра олигодендроцитов, содержание частицы JC-вируса

Группы риска

- *ВИЧ-инфицированные пациенты* (около 80% всех случаев ПМЛ)
- *онкогематологические пациенты* (около 10% всех случаев ПМЛ).
- *больные РС, получающие лечение натализумабом* (около 5% всех случаев ПМЛ)
- после пересадки органов, при солидных опухолях, саркоидозе, аутоиммунных, врождённых иммунодефицитах
- случаи ПМЛ при циррозе печени, почечной недостаточности, псориазе и беременности.
- Описано около 25 случаев у совершенно здоровых лиц, без какого-либо доказанного иммунодефицита, причём в большинстве случаев – с летальным исходом



МРТ головного мозга в T2w-режиме ВИЧ-инфицированного пациента с ПМЛ.

Опросник для раннего выявления симптомов ПМЛ при оценке безопасности препаратов в клинических исследованиях

Признаки	Изменения		Описание	Проведение тестов, документирование результатов
	Д	Н		
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 натыкаетесь 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?				Оценка способности выполнять серии команд
6. Есть ли у вас стойкие проблемы с памятью или мышлением?				Запомнить 3 объекта в течение 1 мин с отвлечением. Оценка способности выполнять команды
7. Испытываете ли вы какое-либо стойкое онемение или иную потерю чувствительности?				Исследование чувствительности с обеих сторон при уколах иглой

Классификация

Клинически выделяют несколько форм JC-вирусной инфекции:

- Классическая JC-вирусная инфекция (ПМЛ), иногда осложняющаяся ВСВИ.
- JC-вирусная гранулярно-клеточная нейронопатия
- JC-вирусный менингит
- JC-вирусная энцефалопатия

В зависимости от распространённости очагов выделяют

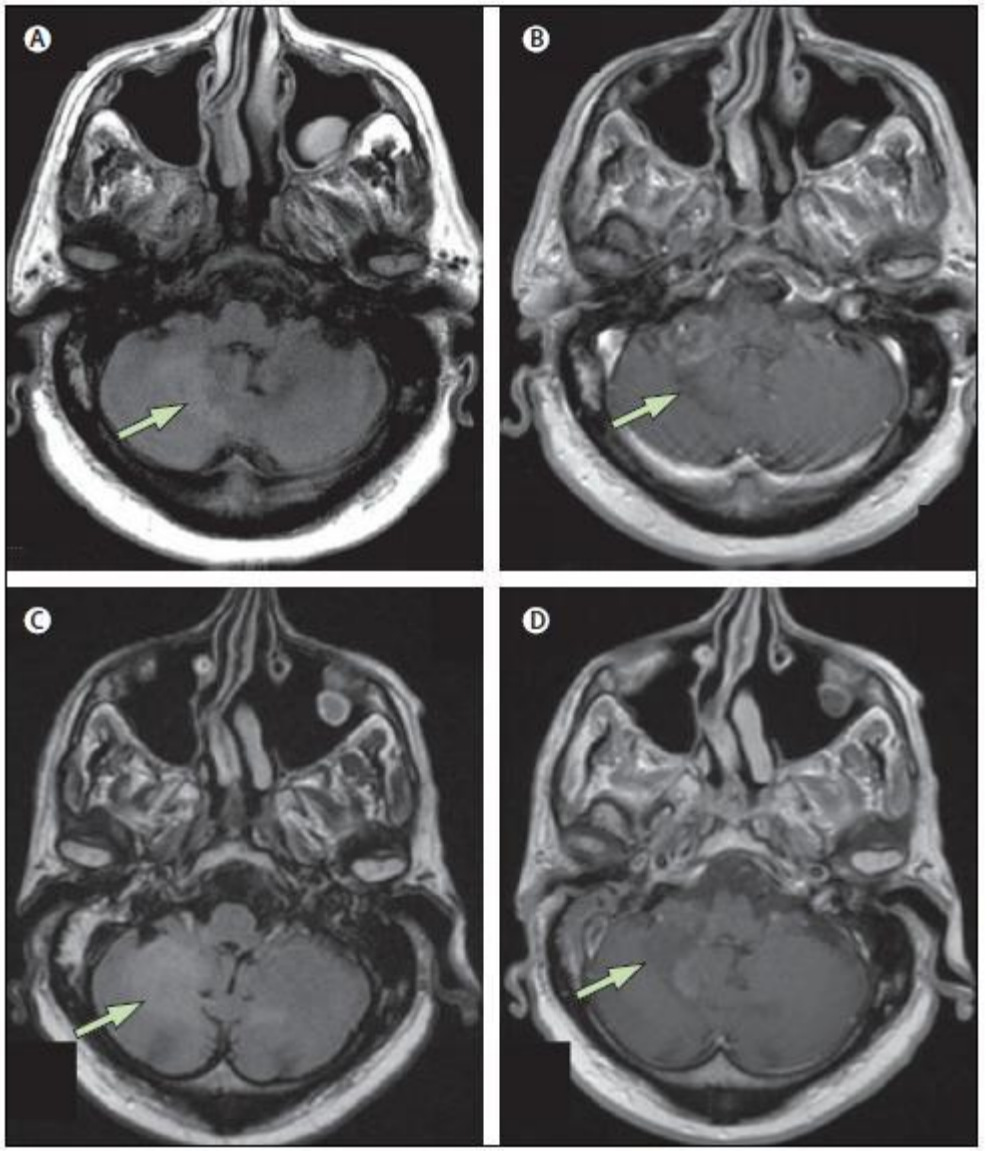
- унилобарная
- мультилобарная
- распространённая

иногда осложняющаяся ВСВИ.

Симптоматика во многом зависит от локализации участков демиелинизации в головном мозге. Клиническая картина ПМЛ развивается подостро и достаточно вариабельна.

Может включать:

- развитие парезов (более характерны гемипарезы) - 43%
- нарушения речи (например, дизартрию, афазию) – 28%
- когнитивные (вплоть до деменции) и поведенческие расстройства - 22%
- гемианопсию – 16%
- нарушения походки и координации движений
- чувствительные расстройства (например, парестезии),
- Возможно развитие судорожных припадков (около 17% случаев ПМЛ)



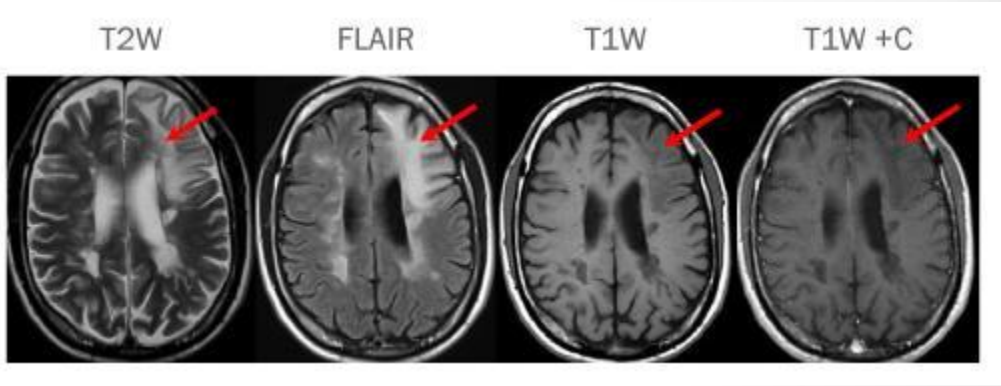
МРТ головного мозга больного ПМЛ, развившейся на фоне хронического лимфоцитарного лейкоза. Гиперинтенсивный очаг в правой гемисфере мозжечка и правой ножке мозжечка (A), который выглядел гипоинтенсивным и не накапливал контраст (B). Через 10 дней увеличение размеров очага с распространением на левое полушарие мозжечка и ствол мозга в режиме (C) без накопления контраста (D).

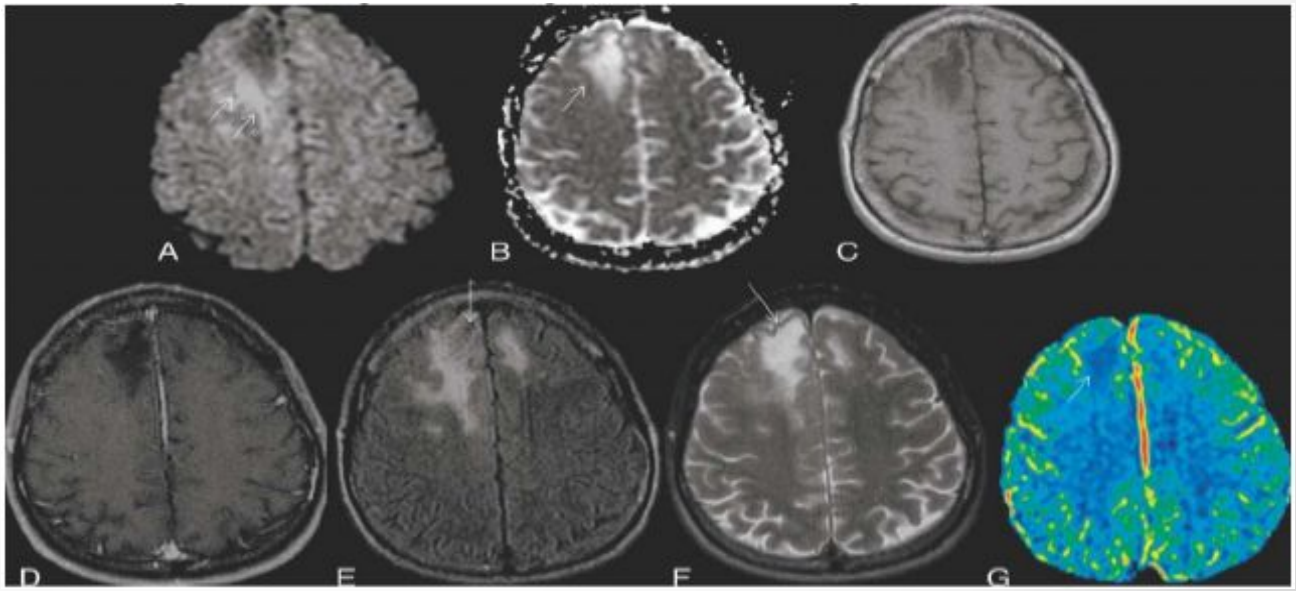
Диагностика

Основывается на клинических данных, МРТ-исследовании, выявлении JC-вируса в цереброспинальной жидкости методом ПЦР и результатах биопсии мозга.

При ПЭТ в большинстве случаев обнаруживаются участки пониженного метаболизма. Анализ ликвора на JC-вирус методом ПЦР является обязательным для подтверждения диагноза ПМЛ.

При нейровизуализационных методах исследования (КТ и, прежде всего, МРТ) в головном мозге выявляются очаги демиелинизации, не соответствующие зонам кровоснабжения определённых ветвей церебральных артерий.
Эти очаги крупные, с тенденцией к слиянию, вовлекающие преимущественно белое, хотя иногда и серое, вещество, гиперинтенсивные в режимах T2w и FLAIR, гипоинтенсивные в режиме T1w, не дающие масс-эффекта и не копящие





Типичная картина супратенториального поражения правой лобной доли при ПМЛ у ВИЧ-инфицированного

Клинические, МРТ- и лабораторные критерии диагноза ПМЛ

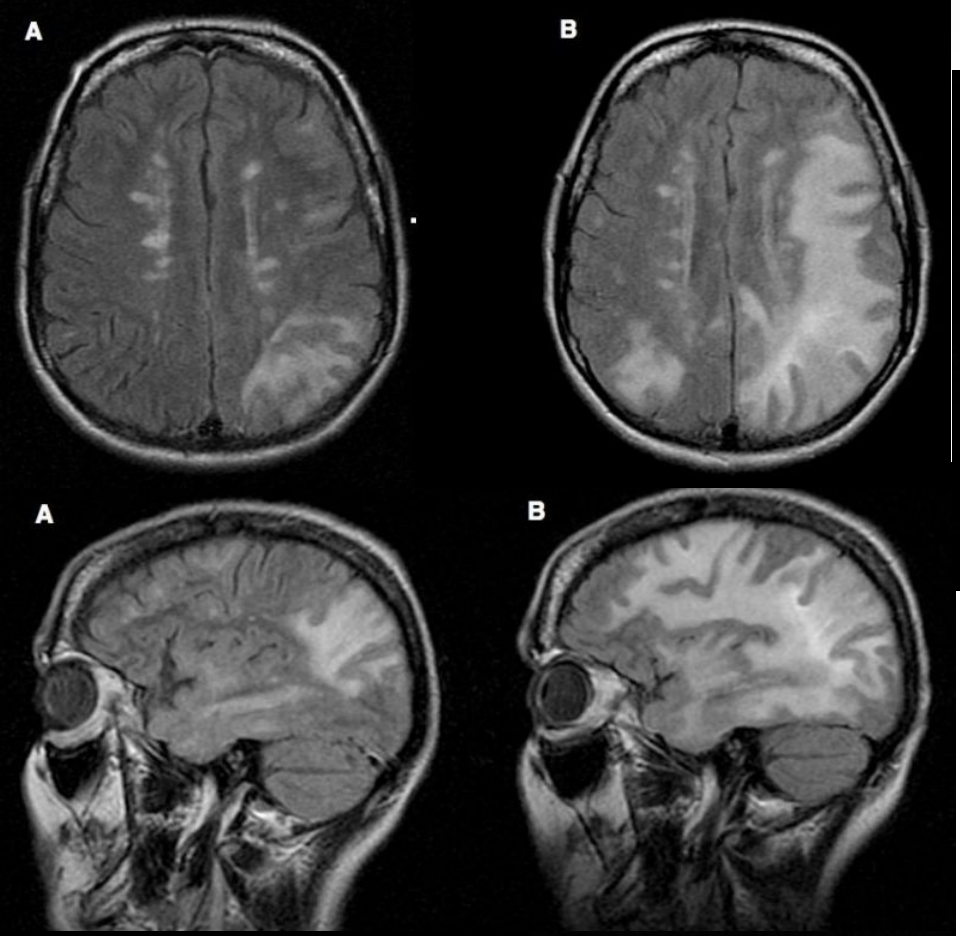
Диагноз	Типичные клинические признаки	Типичные МРТ- признаки	Позитивная ПЦР в образцах СМЖ
Определенный	+	+	+
Вероятный	+	–	+
	–	+	+
Возможный	+	+	–
	–	–	+
Отвергнутый	–	–	–
	+	–	–
	–	+	–

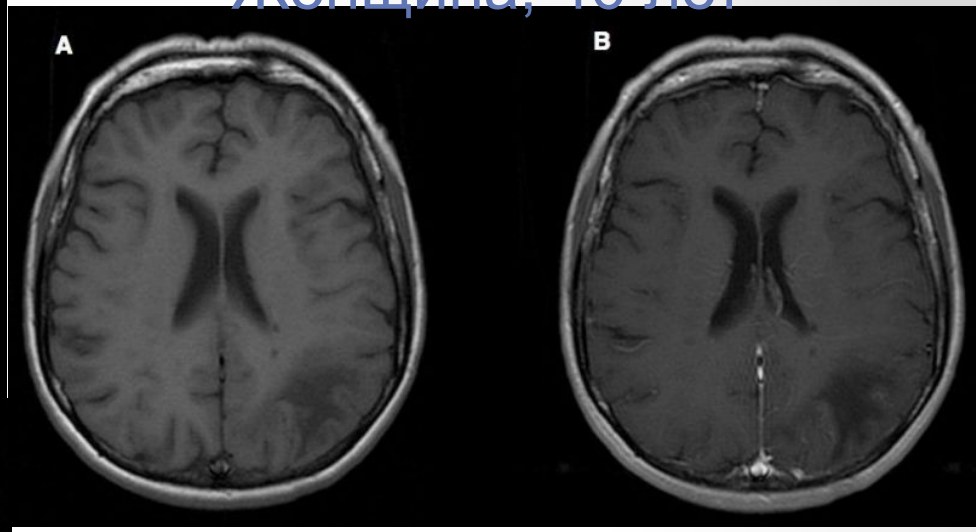
Таблица 2. *Патоморфологические критерии диагноза ПМЛ*

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.

Женщина, 46 лет



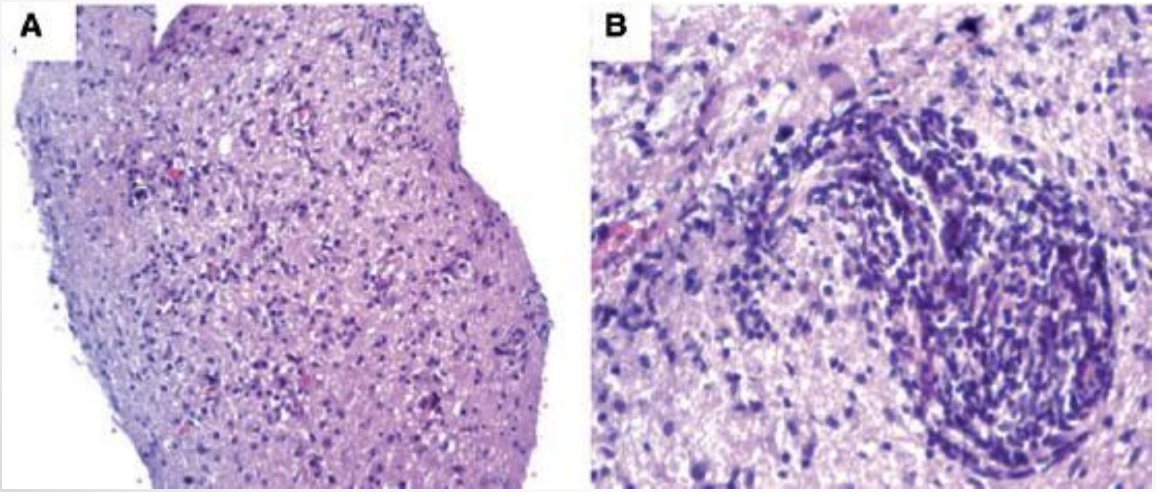


Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ)

- ВСВИ (воспалительный синдром восстановления иммунитета), обусловленный резким повышением количества Т-лимфоцитов на фоне присоединения ВААРТ у больных СПИД или отмены иммуносупрессивных препаратов у ВИЧ-негативных больных Факторами риска ВСВИ являются длительность и степень иммунодефицита, а также скорость восстановления иммунитета.
- Сроки развития ВСВИ оцениваются в интервале от 1 до 104 недель после начала кАРТ у больных СПИД, у больных рассеянным склерозом, которым был отменён натализумаб, то необходимо отметить, что биологическая активность сохраняется в организме в течение 3 месяцев; в течение всего этого времени возможно дальнейшее прогрессирование ПМЛ,

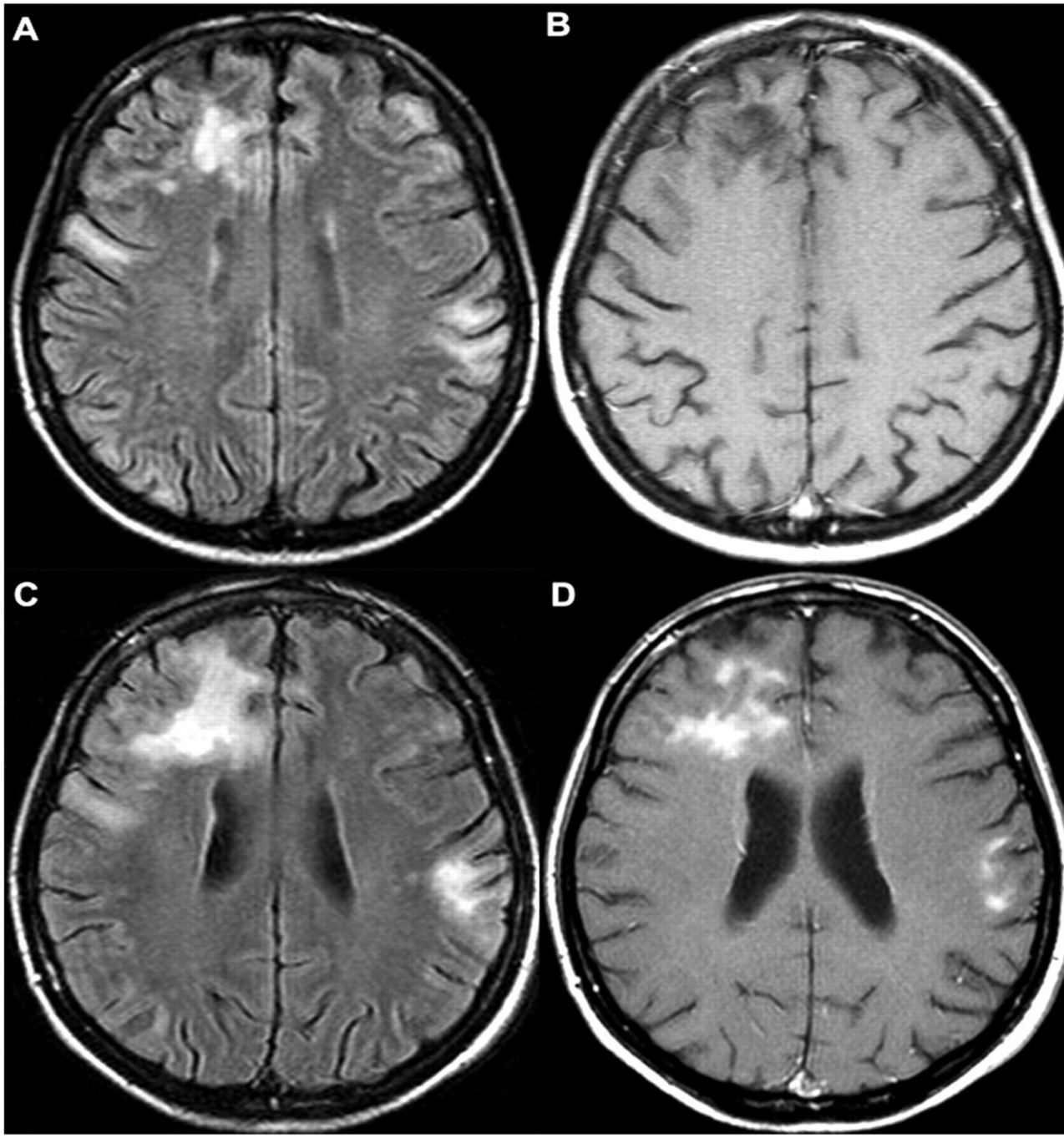
По клиническим проявлениям ВСВИ разделяют на:

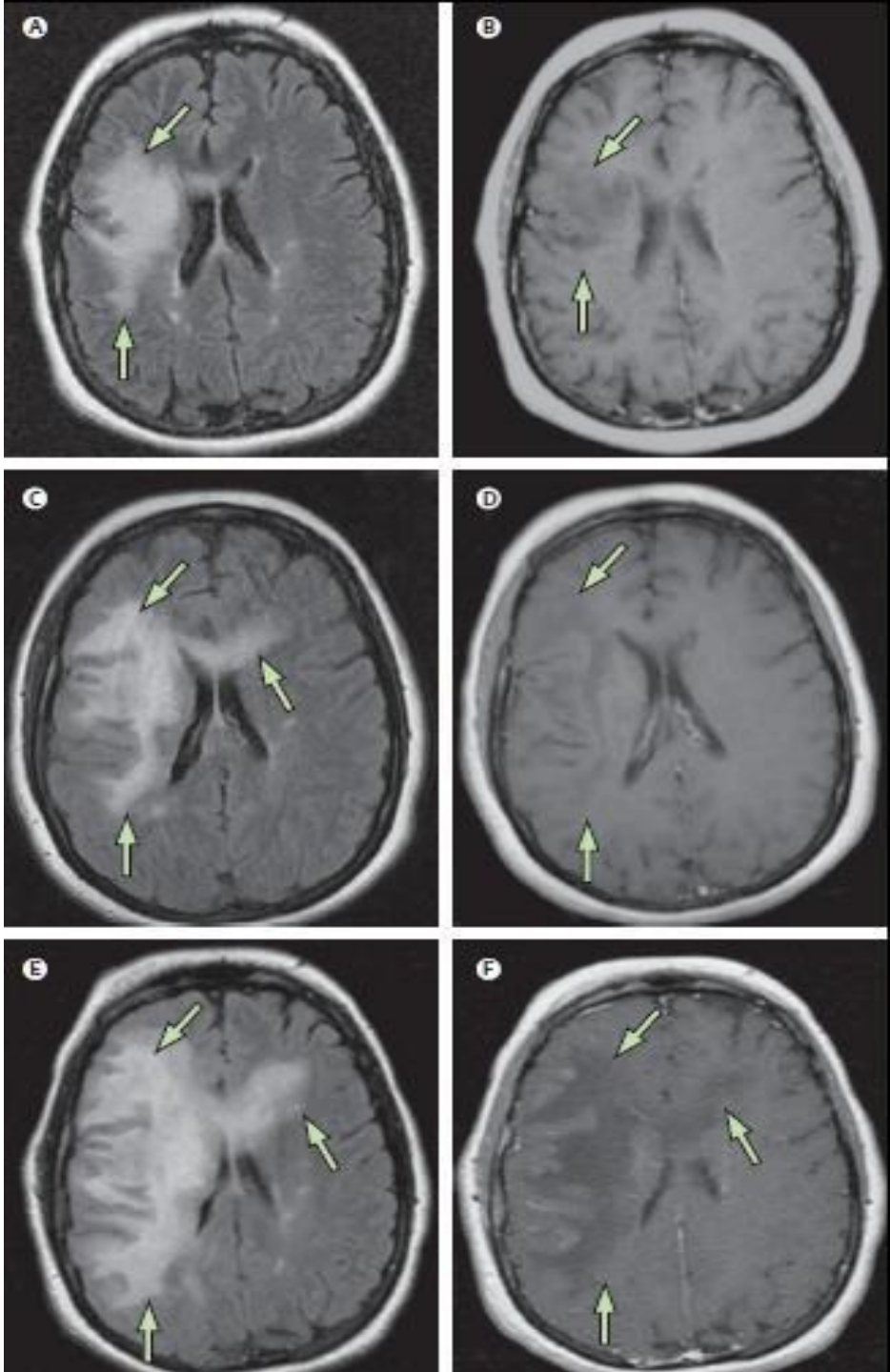
- асимптомный (отсутствие клинических признаков),
- симптомный (объективное ухудшение неврологической симптоматики)
- фатальный (значительное неврологическое ухудшение, отек мозга, кома, признаки вклинения вещества мозга)



Гистологическая картина ВСВИ, развившейся у 45-летнего больного СПИД, после перенесённой ПМЛ (увеличение х20 (А) и х40 (В)). Видна лимфоцитарная инфильтрация вещества головного мозга, преимущественно в периваскулярных областях.

МРТ-картина ВСВИ. В верхнем ряду – МР-томограммы головного мозга при обращении пациентки. На снимке в аксиальной проекции в режиме FLAIR (A) видны пятнистые гиперинтенсивные субкортикальные очаги, не дающие масс-эффекта. На снимке в режиме T1w с контрастом (B) виден гипоинтенсивный очаг субкортикально в правой лобной доле, не копящий контраст. На снимке спустя 18 дней в аксиальной проекции в режиме FLAIR (C) видно увеличение гиперинтенсивных субкортикальных очагов, с развитием масс-эффекта. На снимке в режиме T1w с контрастом (D) видно очаговое накопление контраста билатерально.

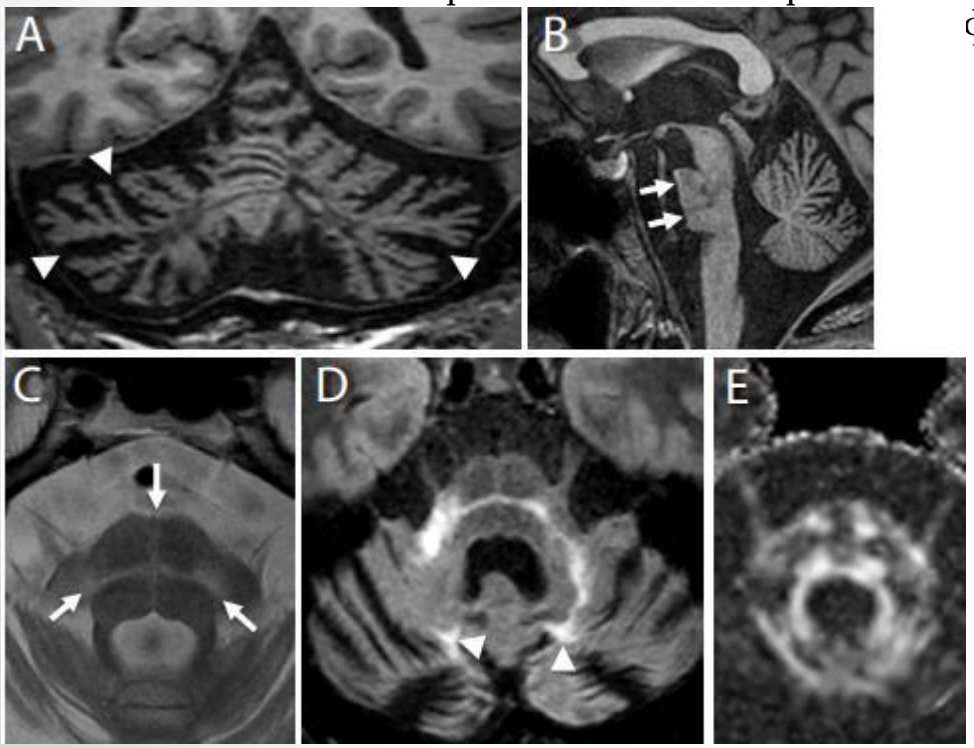




МРТ головного мозга 35-летней больной ремиттирующим РС, которая в течение последних 2 лет получала монотерапию натализумабом. При МРТ головы в режиме FLAIR был выявлен гиперинтенсивный очаг в правой лобной доле, распространяющийся на мозолистое тело (A), не накапливающий контраст на T1w-изображении (B). Через 3 недели больной было выполнено динамическое МРТ-исследование, которое показало увеличение зоны поражения в режиме FLAIR с присоединением масс-эффекта в виде компремирования правого бокового желудочка (C), без накопления контраста в режиме T1w (D). МРТ головы, выполненное ещё через 3-5 недель, было выявлено дальнейшее увеличение гиперинтенсивного в режиме FLAIR очага с распространением на обе лобные и правую теменную доли, отёком мозга и нарастанием масс-эффекта по отношению к боковым желудочкам (E) с участками слабого линейного накопления контраста в режиме T1w (F).

JC-вирусная гранулярно-клеточная нейронопатия

- При этой форме JC-вирусной инфекции изолированно поражаются гранулярные клетки мозжечка, олигодендроциты остаются интактными.
- JC-вирусная гранулярно-клеточная нейронопатия может развиваться как самостоятельно, так и параллельно с классической формой ПМЛ. Она встречается не менее чем в 51% случаев ПМЛ
- Клинически JC-вирусная гранулярно-клеточная нейронопатия проявляется подострым или хроническим развитием мозжечковой симптоматики – атаксии при ходьбе, дизартрии, нарушения координации движений.
- В начале болезни МРТ не выявляет никакой патологии, позже выявляются атрофия мозжечка и гиперинтенсивные в Т2-режиме очаги серповидной формы, иногда – с феноменом «белого креста» ,сходным с мультисистемной атрофии.



МРТ-картина JC-вирусной гранулярно-клеточной нейронопатии. На 3D-градиент-эхо-Т1-взвешенных корональном и сагиттальном изображениях (A, B) выявляется атрофия мозжечка и моста . На аксиальном Т2-изображении (C) виден симптом «белого креста». На аксиальном Т2-изображении в режиме FLAIR (D) видны гиперинтенсивные очаги в мозжечке и средних мозжечковых ножках. При диффузионной тензорной магнито-резонансной трактографии (E) выявлено снижение фракционной анизотропии в понтоцеребеллярных поперечных волокнах

JC-вирусный менингит

- Клинически JC-вирусный менингит проявляется развитием менингеального синдрома, без очаговой неврологической симптоматики. Очаговых изменений не выявляется и на МРТ; возможно небольшое расширение желудочков мозга.
- Диагноз подтверждается положительной ПЦР на JC-вирус при исключении других нейротропных вирусных инфекций.

JC-вирусная энцефалопатия

- JC-вирус в основном тропен к белому веществу головного мозга, однако возможно и первичное поражение серого вещества.
- При МРТ-исследовании выявляются множественные неконтрастируемые очаги, первоначально локализующиеся в полушарном сером веществе с последующим распространением на субкортикальные зоны.
- Ввиду наличия в коре головного мозга миелинизированных волокон, на них может распространяться поражение при ПМЛ

Дифференциальная диагностика

- Рассеянный склероз (РС)
- Энцефалиты цитомегаловирусной, токсоплазменной природы и ВИЧ-1–ассоциированная энцефалопатия
- ОНМК
- Лимфома, глиобластома
- Синдромом MELAS
- Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ)

ПМЛ и РС

Для очагов ПМЛ в отличие от очагов РС характерны следующие признаки:

1)диффузное субкортикальное, а не перивентрикулярное поражение белого вещества;

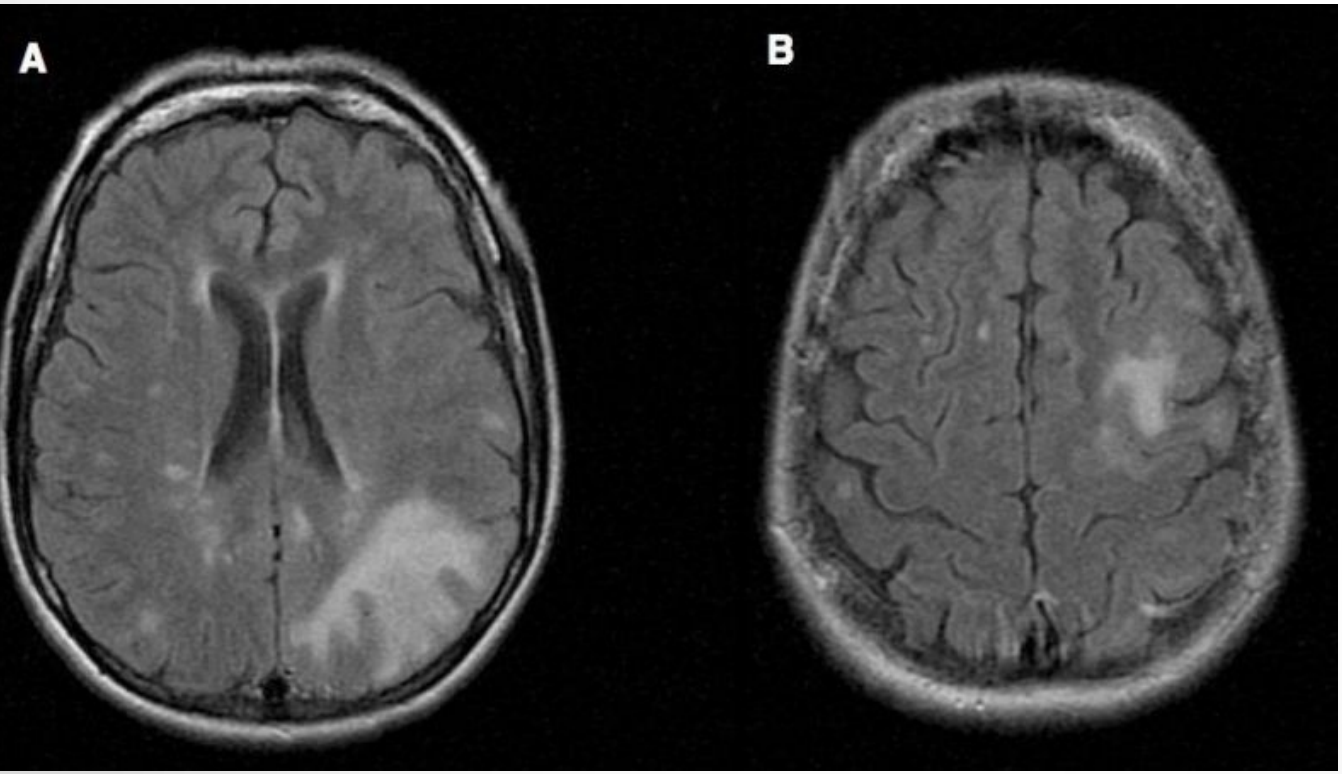
2)постоянное увеличение очага, ограниченного белым веществом;

3)отсутствие масс-эффекта даже при очень крупном очаге;

4)диффузное увеличение гиперинтенсивности в Т2-режиме – недавно вовлеченные зоны более гиперинтенсивны, чем ранее вовлеченные;

5)резкое нарастание гипоинтенсивности в изначально изо- или гипоинтенсивных в Т1-режиме очагах (что является плохим прогностическим признаком);

6)отсутствие накопления контраста даже в крупных очагах.



МРТ-картина начинающейся ПМЛ у больной РС на фоне двухлетней терапии натализумабом. На аксиальных изображениях в режиме FLAIR видны гиперинтенсивные субкортикальные очаги в левой теменно-затылочной области (А) и левой лобно-теменной области (В). Очаг на изображении А обусловлен рассеянным склерозом (обратите внимание на характерный рисунок «пальцев Доусона»), в то время как очаг на изображении В является проявлением ПМЛ.

ПМЛ и ВИЧ-энцефалит

ВИЧ-инфицирование часто приводит к поражению ЦНС с развитием ВИЧ-энцефалита, что обычно случается на поздней стадии. Неврологические проявления вариабельны и в целом называются когнитивными расстройствами – HAND.

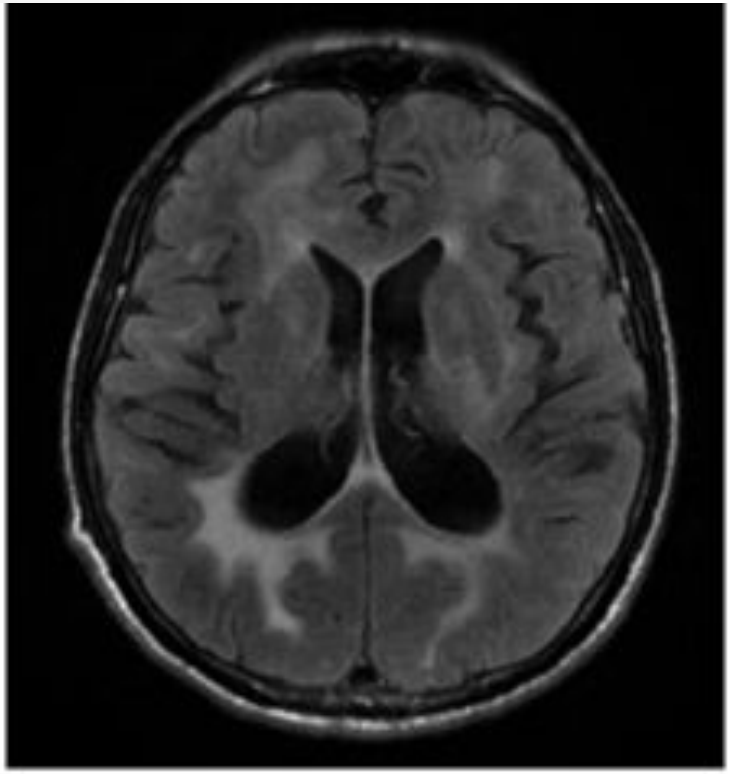
Наиболее характерными нейровизуализационными признаками этого востояния являются:

1)атрофия коркового серого вещества, особенно передней поясной извилины, латеральных височных областей, первичной сенсорной и моторной коры, теменных и лобных долей;

2)изменение мр-сигнала от глубинных зон белого вещества и его атрофия

3)волюметрическая редукция базальных ганглиев, обусловливающая нарушения моторики;

4)нарушения целостности белого вещества мозолистого тела и лучистого венца;



5) на более поздних стадиях – сливные симметричные билатеральные очаги в полушарном белом веществе, преимущественно перивентрикулярно и в семиовальных центрах, с относительной интактностью его субкортикальных зон и области задней черепной ямки.

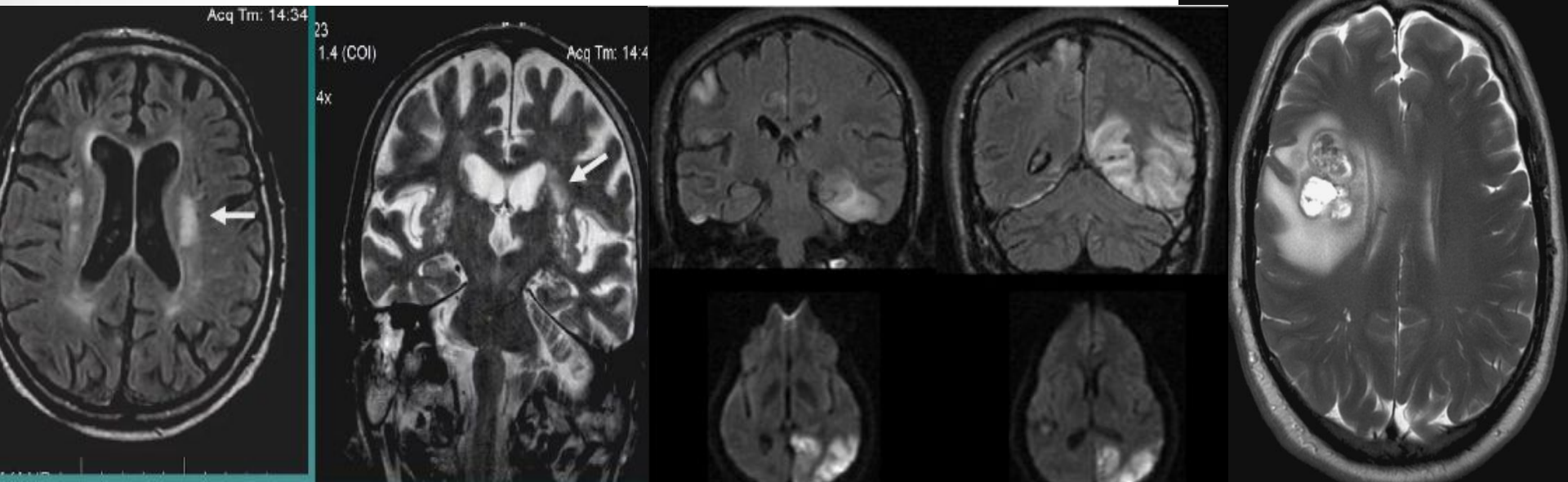
МРТ-картина ВИЧ-ассоциированной деменции). На представленном снимке обращают на себя внимание зоны гиперинтенсивного сигнала от перивентрикулярных и глубоких отделов полушарий, имеющие симметричный характер.

Дифференциальный диагноз между ПМЛ и ОНМК основан на более обширном поражении и несоответствии очагов зонам кровоснабжения головного мозга. Кровоизлияния, нехарактерные для ПМЛ.

В случаях перехода очагов ПМЛ с одного полушария на другое через мозолистое тело, он может имитировать картину лимфомы или глиобластомы.

ПМЛ и один из вариантов митохондриальных энцефалопатий – синдромом MELAS. На МРТ обнаруживается поражение затылочных долей головного мозга с бóльшим вовлечением коры, нежели подкоркового белого вещества. Очаги поражения крупные, сливные, обычно асимметричные. В коре головного мозга при проведении МРТ в режиме Т1 может выявляться накопление контрастного вещества. На КТ можно видеть отложения кальция в бледном шаре и хвостатом ядре, что помогает правильной диагностике .

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) – обычно монофазное заболевание, развитию которого часто предшествует какое-нибудь вирусное заболевание. На МРТ выявляются множественные асимметричные двусторонние очаги, накапливающие контраст в режиме Т1. Повторное проведение МРТ через некоторое время выявляет отсутствие новых очагов и разрешение старых. Также могут обнаруживаться очаги в спинном мозге.



Лечение

- К настоящему времени не существует ни специфической профилактики, ни специфического лечения ПМЛ. Попытки поиска этиотропной терапии не увенчались успехом.
- У ВИЧ-инфицированных пациентов она достигается назначением кАРТ. У ВИЧ-отрицательных пациентов прежде всего, по возможности, отменяют иммуносупрессивную терапию, что возвращает иммунной системе способность контролировать JC-вирусную инфекцию.
- Однако при назначении АРТ или отмены супрессивной терапии, реакция иммунитета может оказаться настолько выраженной, что может привести к развитию ВСВИ. В таких случаях прибегают к лечению глюкокортикостероидами, ограничивающими повреждение инфицированных участков ЦНС.

Селективное подавление воспалительной реакцию в ЦНС, не затрудняющее при этом восстановление иммунитета:

1) Первое направление: ингибирование клеточной миграции – маравирок, натализумаб, финголимода
2) Второе направление: ингибирование цитокинов - ингибирование фактора некроза опухоли-альфа (TNFα), антагонисты рецептора интерлейкина-1 (*анакинра*) и более специфичные антагонисты рецептора интерлейкина-6 (*тоцилизумаб*).

- Однако наиболее перспективным методом в настоящее время представляется направленная активация клеточного иммунного ответа против JC-вируса, реализуемая, например, с помощью методики вакцинации дендритных клеток

Прогноз

- Таким образом, в целом ПМЛ имеет неблагоприятный прогноз как для жизни (летальность около 20%), так и, прежде всего, для восстановления нарушенных в её результате функций: лишь у 20% пациентов наблюдается относительно благоприятный исход с лёгкой инвалидизацией.
- Летальность, даже на фоне кАРТ у ВИЧ-инфицированных, остаётся высокой: годичная 30%, двухгодичная 50-60%
- Прогноз в группе онкогематологических пациентов самый плохой, с летальностью 90% в течение 2 месяцев с момента постановки диагноза ПМЛ
- Больные рассеянным склерозом, получающие лечение натализумабом

1. С положительным статусом анти-JCV-антител, если ранее не проводилась терапия иммунодепрессантами, то в первые 2 года заболеваемость ПМЛ составляет 0,7 на 1000 пациенто-лет, через 2-4 года возрастает до 5,3 на 1000 пациенто-лет, а через 4-6 лет – до 6,1 на 1000 пациенто-лет.
2. JCV-положительный пациент до лечения натализумабом получал иммунодепрессанты, то риск развития ПМЛ ещё более возрастает (1,8 на 1000 пациенто-лет в течение первых 2 лет лечения натализумабом и 11,2 в течение 2-4 лет)

- У JCV-негативных пациентов риск развития ПМЛ существенно ниже (менее 0,1 на 1000 пациентов)

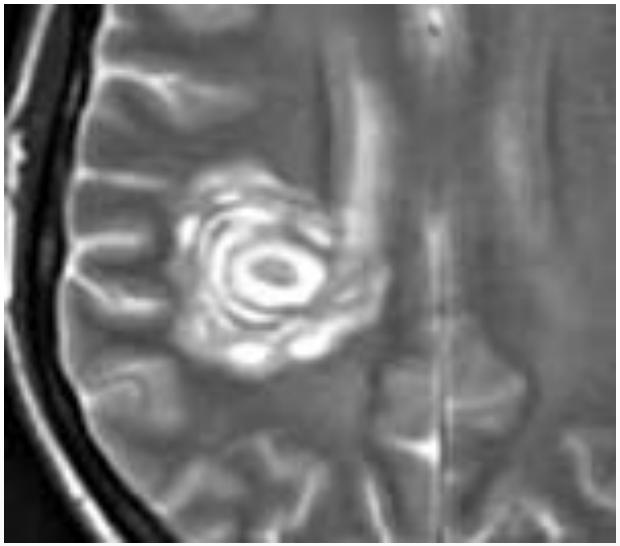
Концентрический склероз Бало

Концентрический склероз Бало (КСБ) –

редкое демиелинизирующее заболевание, которое характеризующееся появлением в качестве патоморфологического субстрата концентрических колец демиелинизации по типу «годичных колец на спиле дерева» с чередующимися слоями ремиелинизации и демиелинизации

Истинная частота КСБ неизвестна, однако считается, что эта патология относится к редким заболеваниям нервной системы с несколько большей распространенностью в странах Азии.

Женщины и мужчины заболевают одинаково часто, при этом большинство случаев заболевания приходится на возраст 20–50 лет.



Патогенез

- Заболевание обычно начинается у лиц молодого возраста, отмечается взаимосвязь с перенесенными инфекциями и (или) стрессовыми ситуациями.

Различные теории его патогенеза:

1. концентрической ремиелинизации,
2. дистальной олигодендроцитопатии - «гистотоксическая» ишемия
3. теория астроцитопатии на примере колец Лизеганга
4. теория о цитокинах и их влиянии на демиелинизацию
5. гипоксическая теория

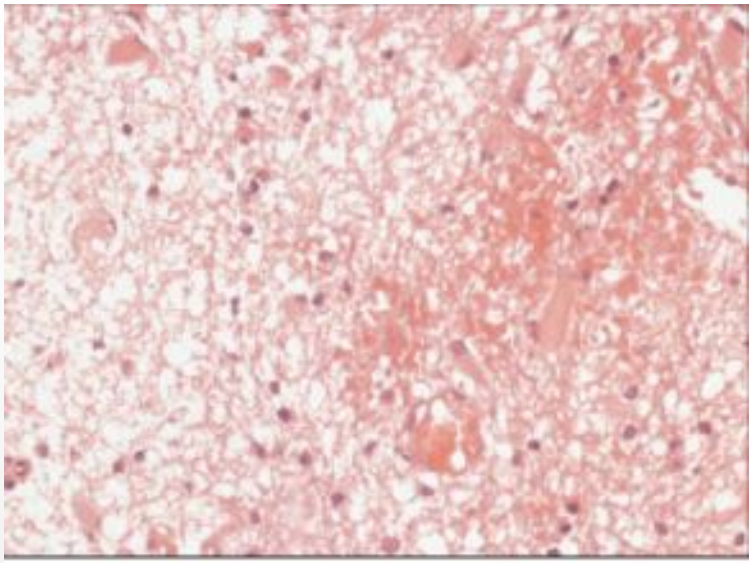


Рис. 6. *Участок некроза и очаг кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40*

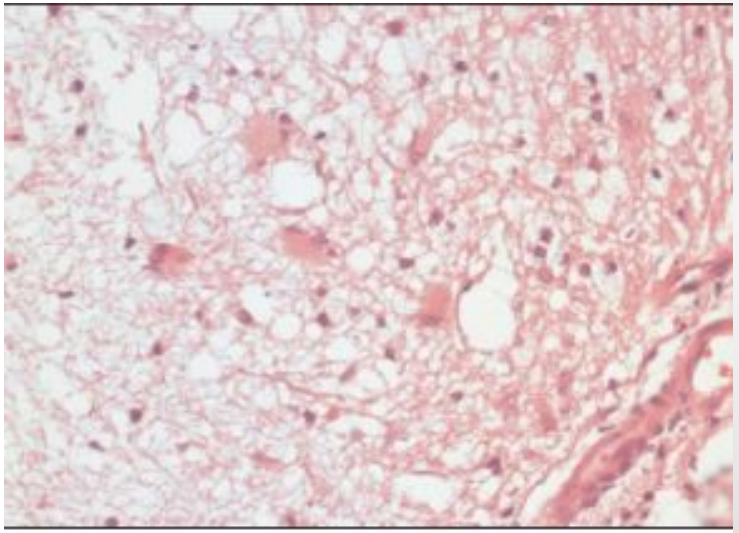


Рис. 5. *Многоядерные астроциты, умеренно выраженная демиелинизация в участке элективного некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40*

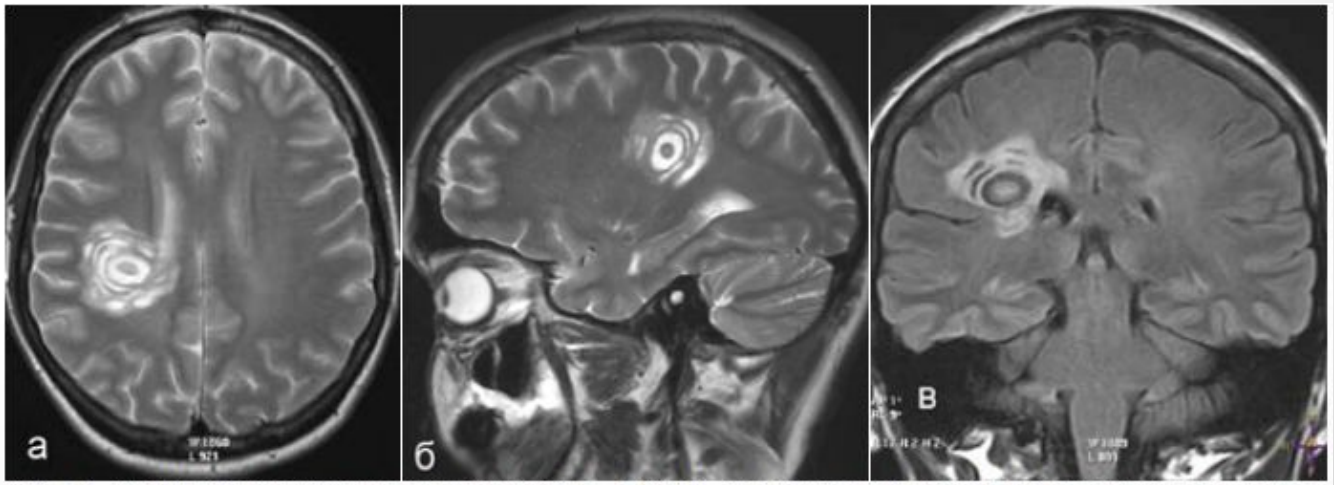
Клиническая картина

- Исследователями описаны различные варианты течения КСБ — от бессимптомного, спонтанно регрессирующего до фульминантного, резистентного к иммуносупрессивной терапии. Заболевание может быть как монофазным, так и очередным обострением хронического демиелинизирующего заболевания.
- Симптоматика чаще всего развивается подостро, в течение нескольких дней или недель.
- Клинические проявления КСБ обычно представлены выраженной очаговой (пирамидные, мозжечковые симптомы, ретробульбарный неврит, когнитивные нарушения) неврологической симптоматикой в сочетании с общемозговой (головная боль, эпилептический синдром), часто с когнитивным дефицитом. Описаны случаи КСБ, начинающиеся с гемианопсии и изолированной амнестической афазии, а также единичные наблюдения бессимптомного течения концентрического склероза Бало, выявленные при аутопсии. Несмотря на изначально большую зону поражения, общемозговые симптомы, как правило, появляются на поздних стадиях заболевания.

Диагностика

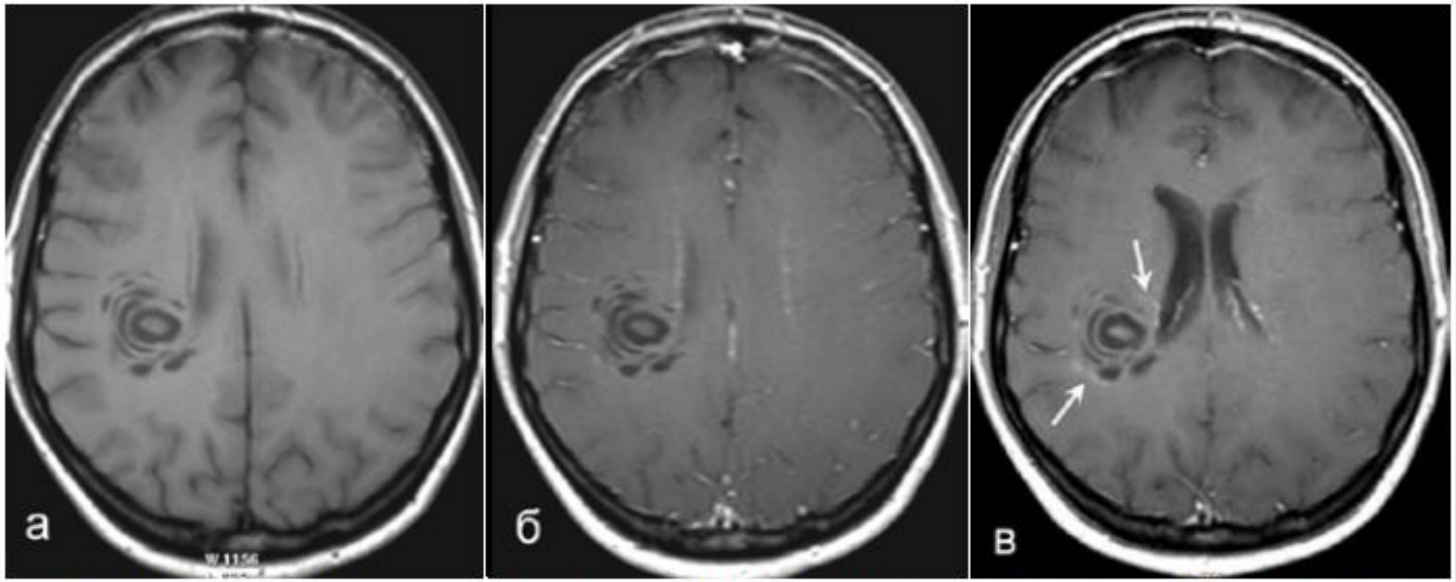
К типичным признакам КСБ при МРТ относят концентрические кольца, напоминающие завитки или «спил дерева» на Т2- и Т1-взвешенных изображениях с чередованием структур измененного и неизмененного в соответствующем режиме МР-сигнала. Важным моментом является незначительная выраженность масс-эффекта при достаточно большом объеме поражения и особенности локализации очагов, присущие демиелинизации. Внутривенное контрастирование (при проведении МРТ) позволяет оценить активность процесса.

В настоящее время КСБ обсуждается как диагноз при выявлении на МРТ двух и более концентрических участков демиелинизации, накапливающих контрастное вещество по одному кольцу и более или его части. Максимально часто встречается локализация концентрических очагов в белом веществе лобных и теменных долей полушарий большого мозга,однако описаны случаи поражения мозжечка, ствола головного мозга и спинного мозга.



МРТ. а, б – Т2-ВИ, аксиальная и сагиттальная плоскости, в – FLAIR-ИП, корональная плоскость. В белом веществе правого полушария определяется патологическое образование, имеющее неоднородную слоистую структуру, без перифокального отека и масс-эффекта.

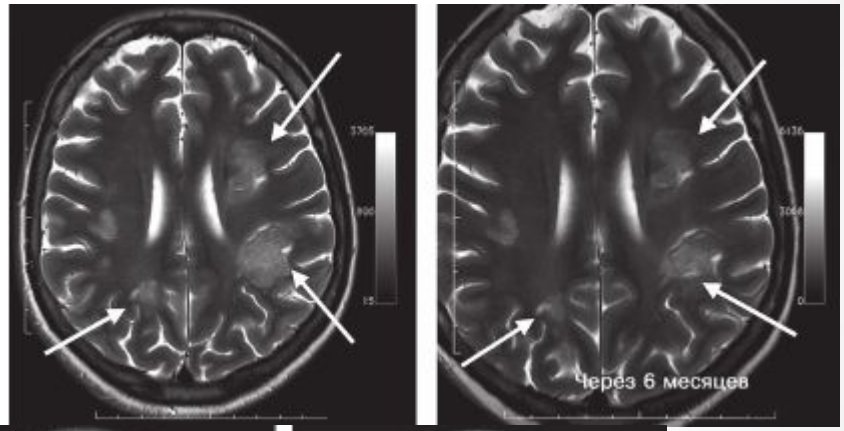
- Исключить поражения головного мозга другой этиологии также позволяют комплексные данные МР-спектроскопии и СКТ-перфузионного исследования. Также необходимо отметить роль ПЭТ, позволяющей достоверно судить о неопухолевой природе выявляемых на МРТ изменений.
- Диагноз КСБ устанавливается на основании сопоставления классической картины МРТ головного мозга с результатами клинического обследования. При исследовании ликвора часто выявляются мононуклеарные воспалительные реакции, повышение концентрации белка и олигоклональные IgG у 10 % больных
- Учитывая быструю отрицательную динамику без лечения, в таких случаях оправдано проведение биопсии.



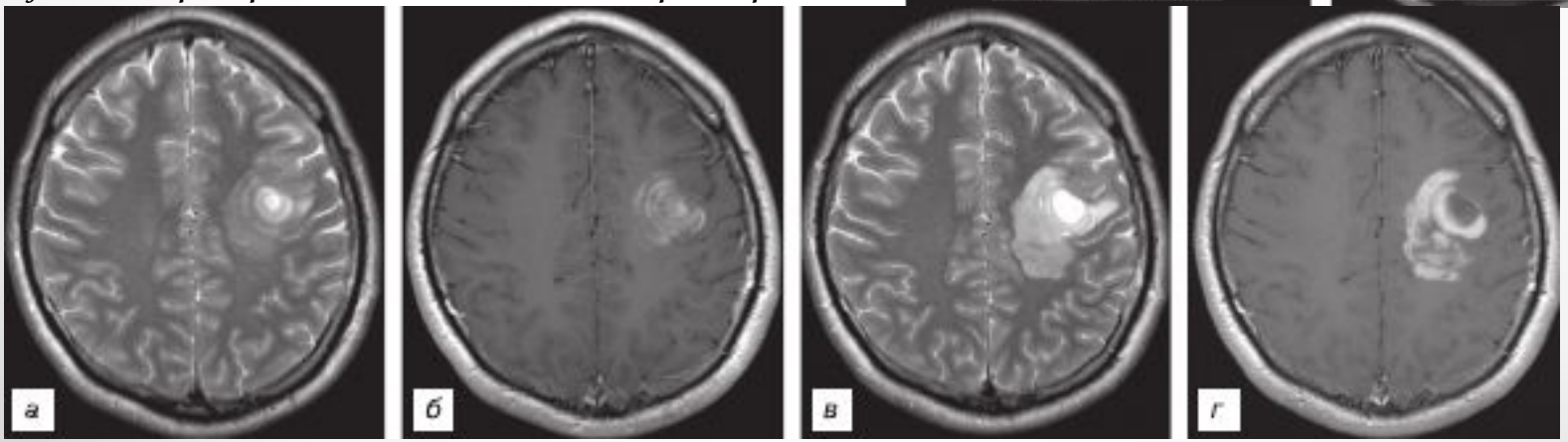
МРТ. Т1-ВИ, аксиальная плоскость, а – преконтрастное изображение и б – немедленное постконтрастное изображение. Контрастирование патологического очага практически не дифференцируется. в – отсроченное постконтрастное Т1-ВИ, аксиальная плоскость. Определяется «слоистое» неинтенсивное накопление контрастного вещества, преимущественно по периферии поражения (стрелки).

Лечение

- В острый период необходимо применять гормональную пульс-терапию в качестве лечения первого выбора и плазмаферез в качестве второго
- Применение цитостатической терапии препаратами митоксантрон, циклофосфамид и азатиоприн должно рассматриваться в индивидуальном порядке.
- Применении в качестве патогенетической терапии препаратов β-интерферона
- Применение препарата натализумаб
- Антиконвульсанты



На аксиальных Т2 ВИ от 11.03.12 в белом веществе левой лобной доли определяется концентрический очаг с перифокальным отеком(а) и контрастным усилением по типу множественных колец(б). На аксиальных Т2 ВИ от 29.03.12 очаг в лобной доле увеличился в размерах, в его структуре появились новые кольца(в), котнрастное усиление приобрело более интенсивный характер(г)



Литература

- статья «Демиелинизирующие заболевания» Ю.И. Стаднюк, Д.С. Лезина, О.В. Воробьева
- статья «Инфекция головного мозга вирусом JC (обзор)» A.K. Bag, J.K. Curé, P.R. Chapman, G.H. Roberson, R. Shah
- статья «Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие неврологические проявления реактивации вируса JC» Шмидт Т.Е
- статья «Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: ревматологические аспекты (лекция)» Белов Б.С
- статья «John Cunningham (JC) вирус-ассоциированное поражение головного мозга при ВИЧ-инфекции» Н. В. Мозгалёва, Ю.Г. Пархоменко, О.Ю. Сильвейстрова, Т.С. Скачкова, О.Ю. Шипулина, Ю.Я. Венгеров
- статья «Случай развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у больного с сочетанной патологией ВИЧ и туберкулез» Л.В.
- статья «Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (обзор литературы)» М.Н. Захарова
- статья «МРТ-диагностика прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии» С.Н. КУЛИКОВА, В. В. БРЮХОВ, А.В. ПЕРЕСЕДОВА, М.В. КРОТЕНКОВА, И.А. ЗАВАЛИШИН
- статья « Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (синдром Астрёма – Мэнколла – Ричардсона)» Широков С. Л. 2017г
- статья «Концентрический склероз Бало (клинический случай)» Литвиненко И.В., Бисага Г.Н., Чирский В.С., Гимадутдинов Р.Ф., Дынин П.С., Голохвастов С.Ю., Лобзин В.Ю.
- статья «Атипичный рассеянный склероз - концентрический склероз Бало: два клинических наблюдения и обзор» Е.В. Попова, В.В. Брюхов, А.Н. Бойко, М.В. Кротенкова, О.Е. Коновалова, С.Н. Шаранова
- статья «Концентрический склероз Бало: клинический случай ремиссии» Л.В. Лорина, А.О. Буршинов
- статья «Склероз Бало и Бало-подобные синдромы: диагностика и лечение» А.А. Воробьева, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова, А.В. Переседова, М.Н. Захарова
- статья «Концентрический склероз Бало» Т.Н. Трофимова, Е.С. Малахова, Ж.И. Савинцева, Т.Ю. Скворцова, З.Л. Бродская, Л.Н. Прахова
- статья « Концентрический склероз Бало: научный обзор и личное наблюдение» Гаршова С.В., Пономарев В. В.
- статья « Клиническая и нейровизуализационная характеристика концентрического склероза Бало: анализ собственных наблюдений» Лихачев С.А., Брант Е.В., Марьинко И.П., Рушкевич Ю.Н., Антоненко А.И., Науменко Д.В., Наумовская Н.А., Дымковская М.Н., Шуревич М.А., Свинковская Т.В.
- статья « Принципы лечения рассеянного склероза» Шмидт Т.Е.