

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИСХОДА ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МНОГООЧАГОВОЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

©^{1,2}А. В. Покровская*, ²Е. А. Самотолкина, ¹С. В. Матосова, ¹Д. Е. Киреев, ¹Э. А. Домонова, ²С. Л. Вознесенский, ¹Т. Н. Ермак, ³Е. С. Самотолкина, ^{3,4}Ю. Г. Пархоменко, ³О. А. Тишкевич

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

⁴Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

Цель. Анализ клинико-лабораторных особенностей прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), определяющих прогноз исхода болезни у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ историй болезни ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением ЦНС за 2015–2017 гг. и динамическое наблюдение пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением ЦНС в 2018–2019 гг., проходивших стационарное лечение в отделении интенсивной терапии (ОИТ) Инфекционной клинической больницы № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Результаты и их обсуждение. Из 196 пациентов с поражением ЦНС у 124 (63%) выявлен JCРyV в спинномозговой жидкости (СМЖ) — исследуемая группа (JCРyV⁺), у 72 пациентов JCРyV не обнаружен — группа сравнения (JCРyV⁻). Отмечены поздние сроки госпитализации, преимущественно в группе JCРyV⁺ (среднее — 58±6 дней). У большинства пациентов наблюдался глубокий иммунодефицит, в группе JCРyV⁺ число пациентов с количеством CD4<200 клеток/мкл было достоверно больше, чем в группе JCРyV⁻ (87,8% и 75,8%, $p<0,05$). Только 22% пациентов получали антиретровирусную терапию (АРТ) до госпитализации. Основные клинические проявления ПМЛ в исследовании: параличи и парезы конечностей, нарушение речи, нарушение когнитивных функций в сочетании с общемозговой симптоматикой при отсутствии менингеальных знаков. У 87,8% пациентов с ДНК JCРyV в СМЖ не обнаружены другие возбудители, в группе пациентов без ПМЛ выявление инфекционных агентов в СМЖ тоже было редким (14,3%). Заболевание закончилось летальным исходом для 78% пациентов группы JCРyV⁺ и 72% группы JCРyV⁻, $p>0,05$. Шанс выживаемости выше в 2,5 раза для пациентов, госпитализированных в срок менее 14 дней после ухудшения состояния (OR=2,468 [95% ДИ 1,244–4,898]). При CD4<200 кл./мкл шанс летального исхода в 5,5 раз выше, чем при более высоких показателях CD4 (OR=5,449 [95% ДИ 2,388–12,431]). Не выявлено связи между концентрацией ДНК JCРyV и РНК ВИЧ в СМЖ и их влияния на исход заболевания.

Заключение. Прогноз выживаемости при ПМЛ в период лечения в ОИТ ухудшался для пациентов, госпитализированных после 14 дней от появления первых симптомов и имеющих количество CD4<200 кл./мкл. Раннее начало АРТ всем ВИЧ-позитивным лицам значительно повлияет на сокращение числа пациентов с оппортунистическими инфекциями и улучшит прогноз продолжительности жизни.

Ключевые слова: полиомавирус человека 2 типа, JCРyV-инфекция, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, ПМЛ, ВИЧ-инфекция

*Контакт: Покровская Анастасия Вадимовна, pokrovskaya_av@mail.ru

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES AND PROGNOSTIC FACTORS FOR OUTCOME OF PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY IN HIV-INFECTED PATIENTS

©^{1,2}А. В. Покровская*, ²Е. А. Самотолкина, ¹С. В. Матосова, ¹Д. Е. Киреев, ¹Э. А. Домонова, ²С. Л. Вознесенский, ¹Т. Н. Ермак, ³Е. С. Самотолкина, ^{3,4}Ю. Г. Пархоменко, ³О. А. Тишкевич

¹Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

²Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

³Infectious Clinical Hospital No. 2 of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia⁴Petrovsky National Research Center of Surgery (Petrovsky NRCS), Moscow, Russia

Objective: To analyze clinical and laboratory features to predict the outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in HIV-infected patients.

Materials and methods: Retrospective analysis of medical histories of HIV-infected patients with CNS lesions in 2015–2017, and dynamic monitoring of HIV patients with CNS lesions in 2018–2019, who were intensive care unit (ICU) in Infectious Clinical Hospital No. 2 of the Department of Health of Moscow.

Results and discussion: A total 196 patients with encephalitis/meningoencephalitis: 124 (63%) patients with detected JCPyV in the cerebrospinal fluid (CSF) — study group (JCPyV⁺), 72 patients with undetectable JCPyV in CSF — comparison group (JCPyV⁻). Late terms of hospitalization were noted, mainly in the JCPyV⁺ group (mean — 58±6 days). The majority of patients had severe immunodeficiency, in the JCPyV⁺ group the number of patients with CD4<200 cells/μl was significantly higher than in the JCPyV⁻ group (87.8% and 75.8%, p<0.05). Only 22% of patients received antiretroviral therapy (ART) prior to hospitalization. The main clinical manifestations of PML in the study were: paralysis and paresis of the limbs, speech impairment, cognitive disorders in combination with cerebral symptoms in the absence of meningeal signs. In 87.8% patients with positive JCPyV DNA no other pathogens were detected in the CSF; in the patients without PML the detection of infectious agents in the CSF was also rare (14.3%). The disease led to the death for 78% patients in the JCPyV⁺ group and 72% JCPyV⁻ group, p>0.05. The chance of survival was 2.5 times higher for patients admitted to hospital less than 14 days after deterioration (OR=2.468 [95% CI: 1.244–4.898]). Patients with CD4<200 cells/μL were 5.5 times more chance to die than patients with higher CD4 rates (OR=5.449 [95% CI: 2.388–12.431]). There was no relationship between the concentration of JCPyV DNA and HIV RNA in the CSF and their impact for the disease outcome.

Conclusion: Survival prognosis for PML during treatment in ICU was worse for patients hospitalized after 14 days from the onset of symptoms and with CD4<200 cells/μL. Early ART initiation for all HIV-positive individuals significantly reduces the number of opportunistic infections and improve life expectancy.

Keywords: Human polyomavirus 2, JCPyV infection, progressive multifocal leukoencephalopathy, PML, HIV infection.

*Contact: Pokrovskaya Anastasia Vadimovna, pokrovskaya_av@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Покровская А.В., Самотолкина Е.А., Матосова С.В., Киреев Д.Е., Домонова Э.А., Вознесенский С.Л., Ермак Т.Н., Самотолкина Е.С., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А. Клинико-лабораторные особенности и прогностические факторы исхода прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии у ВИЧ-инфицированных пациентов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 1. С. 50–59, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-50-59>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Pokrovskaya A.V., Samotolkina E.A., Matosova S.V., Kireev D.E., Domonova E.A., Voznesenskiy S.L., Ermak T.N., Samotolkina E.S., Parkhomenko Yu.G., Tishkevich O.A. // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 1. P. 50–59, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-50-59>.

Введение. В России продолжается эпидемия ВИЧ-инфекции, и вследствие увеличения числа ВИЧ-инфицированных лиц возрастает и частота регистрации оппортунистических заболеваний. На 31 декабря 2021 г. в стране проживали 1 137 596 россиян с лабораторно установленным диагнозом ВИЧ-инфекции. За весь период наблюдения умерли 27% всех зарегистрированных инфицирован-

ных ВИЧ россиян. При этом постоянно возрастает количество больных, умерших вследствие вторичных заболеваний¹. В 2018 г. в Российской Федерации умерли 36 868 больных ВИЧ-инфекцией, что составило 57% всех смертей, вызванных инфекционной патологией. Основными причинами летальных исходов являлись вторичные инфекции [1].

¹ Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г.», ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022, <http://www.hivrussia.info/dannye-po-vich-infektsii-v-rossii/>

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) является одним из самых тяжелых оппортунистических заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), вызывается *Human polyomavirus 2* (JCPyV) и характеризуется очаговой демиелинизацией. JCPyV широко распространен среди людей в форме бессимптомного носительства, антитела к нему обнаруживаются по разным данным у 40–85% людей [2, 3]. ДНК JCPyV определяется в моче у 20–30% иммунологически здоровых взрослых [4]. Остается предметом дискуссий, является ли JCPyV-инфекция латентно персистирующей в ЦНС или же ПМЛ возникает в результате гематогенного распространения возбудителя из других органов в головной мозг на фоне снижения иммунитета. В настоящее время в научных публикациях обсуждается возможная роль JCPyV не только в развитии ПМЛ, но и в этиологии опухолей, преимущественно головного мозга [3].

До 1980 г. ПМЛ диагностировалась крайне редко, в основном у пациентов с лимфомиелопрлиферативными заболеваниями, злокачественными опухолями, на фоне применения иммуносупрессивной терапии. На сегодняшний день основной причиной возникновения ПМЛ является иммунодефицит, вызванный ВИЧ [5]. До применения антиретровирусной терапии (АРТ) для лечения ВИЧ-инфекции ПМЛ диагностировалась у 3–7% пациентов с иммунодефицитом и зачастую приводила к летальному исходу [6]. По данным статистики ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора среди СПИД-индикаторных заболеваний в России в 2019 г. ПМЛ составляла 0,9%¹.

Клиническая картина ПМЛ характеризуется различной неспецифической неврологической симптоматикой, проявляющейся преимущественно очаговыми симптомами в сочетании с прогрессирующей энцефалопатией, деменцией или поведенческими нарушениями, сходными с другими вторичными поражениями ЦНС при ВИЧ-инфекции. Для установления диагноза большое значение имеют лучевые методы исследования головного мозга, предпочтение отдается МРТ.

Данные литературы показывают, что рутинные параметры спинномозговой жидкости (СМЖ) обычно остаются в пределах референсных значений при ПМЛ без ВИЧ-инфекции. Возможно умеренное повышение белка и количества клеток

до двузначного цитоza, обусловленное сочетанной инфекцией ВИЧ и JCPyV [7]. Подобные изменения СМЖ характерны и для энцефалитов, вызванных другими оппортунистическими агентами [2, 8].

Ключевым для диагностики ПМЛ является обнаружение ДНК JCPyV в СМЖ. До начала активного применения АРТ диагностическая чувствительность ПЦР составляла 72–92%, а специфичность — 92–100%. По некоторым данным, на фоне АРТ чувствительность ПЦР ДНК JCPyV снизилась до 58–60% [9, 10].

Вероятно, реальная распространенность ПМЛ шире, чем представлено в статистике, что связано с отсутствием в рутинной практике наборов для выявления JCPyV методом ПЦР. По нашим данным, среди 563 больных ВИЧ-инфекцией, находившихся под наблюдением в отделении интенсивной терапии ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы» (ИКБ № 2) в 2018 г., ПМЛ диагностирована у 2,1% пациентов [8].

Количественное определение ДНК JCPyV в СМЖ может добавить дополнительную информацию для прогноза ПМЛ у пациентов без ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих АРТ. Но взаимосвязь между количеством JCPyV в СМЖ и прогнозом заболевания менее ясна у пациентов, получающих АРТ [11–14]. На сегодняшний день также нет однозначных данных о связи интенсивности репликации ДНК JCPyV и наличия в СМЖ других возбудителей оппортунистических инфекций и/или РНК ВИЧ. Одно из исследований показало, что совместное инфицирование культуры клеток астроцитов JCPyV и ВИЧ приводит к снижению репликации ВИЧ и небольшому увеличению репликации JCPyV в этих клетках [15].

Основным методом неспецифической профилактики и лечения ПМЛ при ВИЧ-инфекции считается АРТ [4, 16]. Однако в большинстве случаев даже на фоне эффективной терапии прогноз у пациентов с развившейся клинической симптоматикой ПМЛ неблагоприятный, в течение нескольких месяцев заболевание, как правило, приводит к летальному исходу или тяжелой инвалидизации, хотя описаны и случаи полного выздоровления после ПМЛ [5, 17].

В исследовании, проведенном в Испании среди ВИЧ-позитивных пациентов с ПМЛ, количество

¹ Информационный бюллетень № 45 «ВИЧ-инфекция», ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2020, <http://www.hivrussia.info/elektronnye-versii-informatsionnyh-byulletenij/>

CD4-лимфоцитов было единственной переменной, для которой исследователи выявили прогностическое значение. Шанс смерти был в 2,7 раза выше для пациентов с количеством CD4 < 100 клеток/мкл по сравнению с пациентами, у которых количество CD4-лимфоцитов превышало данный показатель [18].

Цель. Анализ клиничко-лабораторных особенностей ПМЛ, определяющих прогноз исхода болезни у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. Проведены ретроспективный анализ историй болезни ВИЧ-инфицированных пациентов, госпитализированных с поражением ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит) в отделение интенсивной терапии (ОИТ) ИКБ № 2 за период 2015–2017 гг., и динамическое наблюдение и обследование пациентов с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции и поражением ЦНС, проходивших стационарное лечение в ОИТ ИКБ № 2 в период 2018–2019 гг.

Обследование и лечение пациентов проводилось согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи при ВИЧ-инфекции¹. В качестве дополнительных методов диагностики поражения ЦНС (этиологической верификации) проводилось качественное и количественное определение методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме «реального времени» в СМЖ ДНК JСРyV и других возбудителей, включая ДНК вирусов герпеса человека 1, 2, 3, 4, 5 и 6А/В типа; ДНК *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*; ДНК *Toxoplasma gondii*; ДНК *Cryptococcus neoformans*; ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex*; ДНК *Listeria monocytogenes*, и также количественное определение РНК ВИЧ в СМЖ с использованием наборов реагентов производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Статистическая обработка результатов осуществлена в программе Excel. Проведен расчет математической средней, медианы, минимальных и максимальных значений, стандартной ошибки, анализ таблиц сопряженности с расчетом χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Различия считались достоверно значимыми при $p < 0,05$. Для выявления связей между предположительными факторами исхода использован корреляционный анализ. Проведен расчет и оценка отношения шансов и отношения рисков. Построены кривые выживаемости Каплана–Мейера для группы исследования и сравнения.

Некоторым ограничением нашего исследования было отсутствие возможности наблюдения пациентов после выписки из стационара для оценки дальнейшей выживаемости и клиничко-лабораторной динамики.

Результаты и их обсуждение. Всего в исследование включено 196 пациентов с клинической картиной поражения ЦНС, из них исследуемую группу составили 124 (63%) пациента с обнаруженной ДНК JСРyV в СМЖ (группа JСРyV⁺). В группу сравнения были включены 72 пациента с симптомами энцефалита/менингоэнцефалита, у которых JСРyV в СМЖ не был обнаружен (группа JСРyV⁻).

Пациенты группы исследования и сравнения были сопоставимы по основным демографическим показателям, но в группе JСРyV⁻ и среди мужчин значительно преобладали лица с анамнезом употребления парентеральных психоактивных веществ, $p < 0,05$ (табл. 1).

Примерно у четверти пациентов обеих групп (JСРyV⁺ 24,2%; JСРyV⁻ 23,6%) диагноз ВИЧ-инфекции был впервые установлен в течение 30 дней до госпитализации или непосредственно во время пребывания в стационаре. При этом в группе JСРyV⁺ преобладали пациенты с продолжительностью жизни с ВИЧ более 5 лет (41,1%), в группе JСРyV⁻ таких лиц было 27,8% ($p < 0,001$). Максимальный стаж ВИЧ-инфекции в исследуемой группе составил 23 года, в группе сравнения — 19 лет.

Половина пациентов (54,2%) в группе с положительным JСРyV в СМЖ, для которых удалось выяснить анамнез ($n = 120$), поступили в стационар спустя более месяца после ухудшения самочувствия, и лишь 10,8% были госпитализированы в течение первых 7 дней заболевания, 23,3% — в течение 14 дней, среднее — 58 ± 6 дней. В группе сравнения ($n = 69$) поздние сроки госпитализации наблюдались достоверно реже (в течение 7 дней — 32,9%; в течение 14 дней — 47%; более 30 дней — 21,4%; среднее — 36 ± 6 дней), $p < 0,001$.

При обследовании на иммунный статус у больных обеих групп наблюдался глубокий иммунодефицит, но в группе JСРyV⁺ число пациентов с количеством CD4 < 200 кл./мкл было достоверно больше, чем в группе сравнения, $p < 0,05$. В группе с положительным JСРyV ($n = 123$) средний уровень CD4-лимфоцитов на момент госпитализации составил 93 ± 15 (0–1457) кл./мкл, медиана — 40 кл./мкл. В группе JСРyV⁻ ($n = 62$) средний

¹ https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1.

Основные демографические характеристики пациентов в исследовании

Таблица 1

Table 1

Demographic characteristics of patients in the study

Показатель	Все пациенты (n=196)		Группа JСРyV+ (n=124)		Группа JСРyV- (n=72)	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Пол пациентов (М — мужчины Ж — женщины)	126 (64,3%)	70 (35,7%)	76 (61,3%)	48 (38,7%)	50 (69,4%)	22 (30,6%)
Возраст, годы	39,2±0,7 (18–62), медиана — 38,5 Среднее — 39,3±0,5 (18–62), медиана — 39	39,4±0,8 (27–61), медиана — 39 Среднее — 39,3±0,5 (18–62), медиана — 39	39,3±0,9 (18–60), медиана — 40,5 Среднее — 39,3±0,7 (18–61), медиана — 40	39,2±1,1 (27–61), медиана — 38,5 Среднее — 39,3±0,7 (18–61), медиана — 40	39±1,1 (26–62), медиана — 37,5 Среднее — 39,2±0,8 (26–62), медиана — 38	39,7±1,1 (31–49), медиана — 39,5 Среднее — 39,2±0,8 (26–62), медиана — 38
Установленные пути зараже- ния (n=122)	ПИН* — 58 (73,4%) ПИН — 75 (61,5%) Половой — 47 (38,5%)	ПИН — 17 (39,5%)	ПИН — 34 (65,4%) ПИН — 42 (51%) Половой — 40 (49%)	ПИН — 8 (26,7%)	ПИН — 24 (89%) ПИН — 33 (82,5%) Половой — 7 (17,5%)	ПИН — 9 (69,2%)

*ПИН — потребители инъекционных наркотических веществ.

*ПИН — injecting drug users.

показатель CD4-лимфоцитов был 158 ± 27 (0–1040), медиана — 83 кл./мкл (рис. 1).

Большинство (81,2%) пациентов, обследованных на определение вирусной нагрузки ВИЧ (n=186), имели количество РНК ВИЧ в плазме крови более 1000 копий/мл. В группе JСРyV+ концентрация РНК ВИЧ составляла более 100 000 копий/мл

(12 больных) в группе JСРyV-. Длительность АРТ, назначенной до госпитализации, варьировала от 8 дней до 10 лет. При этом 30% больных с длительностью терапии дольше 24 недель имели вирусную нагрузку ВИЧ выше 1000 копий/мл, что, наиболее вероятно, является следствием низкой приверженности лечению. АРТ была начата в отделении 76% не получавших лечение ранее в группе JСРyV+ и 44% — в группе JСРyV-.

Основные клинические симптомы поражения ЦНС представлены в табл. 2. У пациентов с ПМЛ достоверно чаще встречались парез/паралич конечностей, нарушение речи, нарушение когнитивных функций, а менингеальные симптомы значительно реже, чем у пациентов с неподтвержденной ПМЛ.

Кроме неврологической симптоматики, у 51% пациентов группы JСРyV+ и у 43% пациентов группы JСРyV- с одинаковой частотой отмечалась лихорадка до 38,0° С и выше (p>0,05), что считается нетипичным для ПМЛ. В нашем исследовании это, наиболее вероятно, объясняется значительной долей пациентов, имеющих сочетанные вторичные заболевания, преимущественно с поражением легких (77% всех участников исследования).

В группе JСРyV+ МРТ головного мозга выполнена 72 (58%) пациентам, из них у 69% обнаружены типичные для ПМЛ изменения (асимметричные множественные диффузно-очаговые поражения подкорковых структур белого вещества головного мозга), 57 (46%) пациентам проведена КТ головного мозга, по результатам которой у 46% установлены признаки ПМЛ.

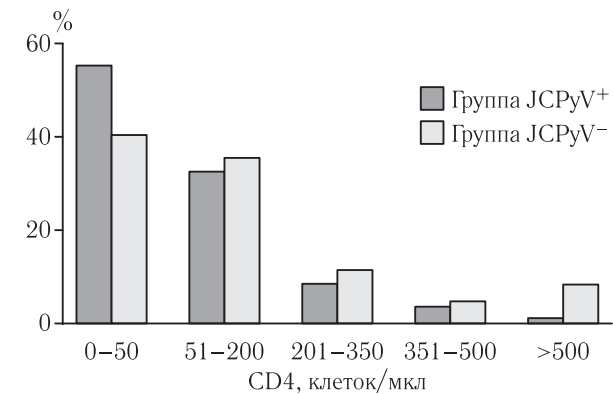


Рис. 1. Количество CD4-лимфоцитов у пациентов обеих групп

Fig. 1. CD4 count in patients in the study

у 55,3% обследованных, менее 500 копий/мл — у 13%, в среднем — $468\,664\pm88\,484$ копий/мл, максимальный показатель — 9 026 101 копий/мл. Лишь у 22,2% пациентов в группе JСРyV- уровень вирусной нагрузки ВИЧ был менее 500 копий/мл, у большинства (60,2%) показатель превышал 100 000 копий/мл, в среднем — $486\,292\pm115\,904$, максимум — 5 623 000 копий/мл, p>0,05.

Всего 22% пациентов получали АРТ до госпитализации: 25% (31 человек) в группе JСРyV+ и 17%

Основные клинические проявления поражения центральной нервной системы

Таблица 2

Table 2

The main clinical manifestations of CNS lesions

Показатель	Группа JCPyV ⁺ (n=124), %	Группа JCPyV ⁻ (n=72), %	p
Очаговая симптоматика:	98	76	>0,05
<i>парез/паралич конечностей*</i>	72	35	<0,001
<i>нарушение речи</i>	60	26	<0,001
шаткость походки/ нарушение координации	32	10	>0,05
<i>нарушение когнитивных функций</i>	39	24	<0,05
нарушение зрения	17	4	>0,05
нарушение глотания	6	3	>0,05
парез лицевого нерва	33	11	>0,05
Общемозговая симптоматика	88	94	>0,05
<i>Менингеальные симптомы</i>	17	42	<0,001

* Курсивом выделены показатели, для которых получены статистически достоверные различия.

* Indicators in italics for which statistically significant differences were obtained.

В группе JCPyV⁻ КТ головного мозга проведено 47 (65%) пациентам: характерных для ПМЛ данных не обнаружили у 37 (из них у 6 изменений в головном мозге не выявлено), нельзя исключить ПМЛ по описанию — 9, вероятно наличие ПМЛ — 1. У пациентов данной группы, которым была выполнена МРТ головного мозга (22 человека, 31%), получены следующие результаты: данных, свидетельствующих о ПМЛ, нет — 6 (из них у 2 изменений в головном мозге не выявлено), нельзя исключить ПМЛ по описанию — 12, описание соответствует ПМЛ — 4.

Таким образом, в нашем исследовании среди пациентов с ПМЛ, установленной по наличию клинической картины и результатам обнаружения ДНК JCPyV в СМЖ, диагноз чаще совпадал с результатами МРТ, чем КТ ($p < 0,05$).

При анализе СМЖ у 87,8% пациентов с ПМЛ не обнаружены нуклеиновые кислоты каких-либо возбудителей, кроме JCPyV. Другие возбудители оппортунистических инфекций: ДНК вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) — 7,3%; ДНК вируса герпеса 1/2 — 1,6%, ДНК цитомегаловируса человека (ЦМВ) — 1,6%, ДНК вируса герпеса 3 — 0,8%, ДНК вируса герпеса человека 6А/В — 0,8%, ДНК *T. gondii* — 0,8%. У одного пациента одновременно обнаружены ДНК трех разных возбудителей в СМЖ: JCPyV, ЦМВ, ВЭБ. В группе пациентов без ПМЛ выявление инфекционных агентов в СМЖ тоже было редким (14,3%), определены: ДНК *T. gondii* — 4,3%; ДНК ВЭБ — 2,9%; ДНК *L. monocytogenes* — 1,4%; ДНК *C. neoformans* — 5,7%.

На основании сочетания клинико-инструментальных методов у пациентов JCPyV, для которых нет дан-

ных об обнаружении инфекционных агентов в СМЖ, клинические диагнозы распределились следующим образом: энцефалит неуточненной этиологии — 34; ВИЧ-энцефалит — 7; менингоэнцефалит неуточненный — 7; энцефалит неуточненный, клиническая ПМЛ — 4; очаговые поражения головного мозга неуточненные — 4; токсоплазмоз головного мозга — 2; криптококковый менингоэнцефалит — 1; туберкулезный менингоэнцефалит — 1; нейрорлейкемия — 1.

У большинства (87,9%) пациентов с наличием только ДНК JCPyV в СМЖ определялись нормальные показатели цитоза, что было достоверно чаще по сравнению с больными, у которых обнаружены возбудители других оппортунистических инфекций в СМЖ (60%), и у пациентов без выявленных возбудителей инфекций ЦНС (75%), $p < 0,05$. Повышение содержания белка в СМЖ более 0,45 г/л отмечено более чем у половины всех участников исследования (64%). Однако в группе JCPyV⁺ это наблюдалось реже, чем у пациентов с другими инфекциями и с отрицательными результатами анализа СМЖ на наличие возбудителей нейроинфекций (53%, 80% и 76,7% соответственно, $p < 0,05$). Отклонение показателей содержания глюкозы в СМЖ в сторону повышения отмечено у 19,4% пациентов, снижения — у 8,6% пациентов всей выборки ($n=174$). Нормальные показатели СМЖ по исследованным характеристикам (цитоз, белок, глюкоза) были лишь у 25,5% пациентов с наличием только ДНК JCPyV⁺ в СМЖ, у 13,8% пациентов с отсутствием возбудителей в СМЖ и у 22,7% больных с другими оппортунистическими инфекциями ($p > 0,05$).

Концентрация ДНК JCPyV в СМЖ у пациентов исследуемой группы JCPyV⁺ варьировала от <500 до $1,0 \times 10^8$ копий/мл (рис. 2).

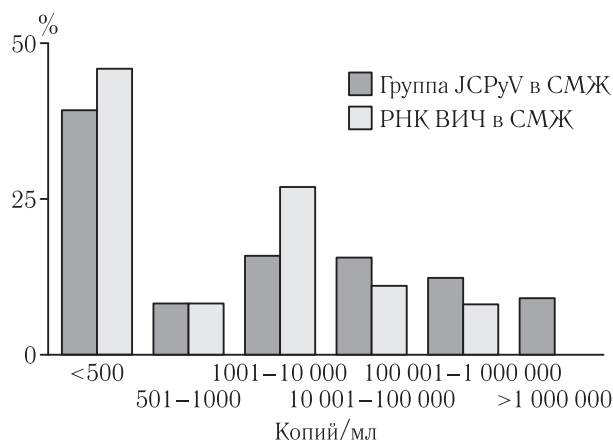


Рис. 2. Концентрация ДНК JCRyV и РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости у пациентов с ПМЛ

Fig. 2. JCRyV DNA and HIV RNA concentration in the CSF of patients with PML

Содержание РНК ВИЧ в СМЖ у пациентов этой группы, для которых был выполнен анализ ($n=100$), было от <500 до $569\,139$ копий/мл. Хотя у 46% обследованных наблюдались низкие показатели репликации ВИЧ в СМЖ (<500 копий/мл), у 38% пациентов концентрация вируса варьировала от 1001 до 100 000 копий/мл, что не позволяет исключить у них ВИЧ-энцефалит (см. рис. 2).

Расчет корреляции между содержанием РНК ВИЧ в плазме крови и в СМЖ показал слабую положительную связь показателей (коэффициент корреляции — 0,17).

Не получено корреляционной связи между концентрацией ДНК JCRyV и РНК ВИЧ в СМЖ (коэффициент корреляции составил — 0,04).

Учитывая малую долю в нашем исследовании пациентов, получающих эффективную АРТ, оценивать ее влияние на концентрацию ДНК JCRyV и РНК ВИЧ в СМЖ нецелесообразно.

Заболевание закончилось летальным исходом для большинства пациентов в обеих группах: в группе JCRyV⁺ умерли 78% пациентов, в группе JCRyV⁻ — 72% ($p>0,05$). Высокие показатели летальности являются следствием специфики отделения интенсивной терапии, в которое поступают ВИЧ-инфицированные больные в тяжелом состоянии, вызванном осложненным течением вторичных и сопутствующих заболеваний.

Анализ выживаемости показал, что половина пациентов в группе JCRyV⁺ оставалась в живых в течение 34 дней нахождения в ОИТ, в группе JCRyV⁻ — в течение 30 дней. В течение 60 дней выживали 20% пациентов с диагностированной ПМЛ и 33% пациентов с другими поражениями

ЦНС (рис. 3). Средняя длительность нахождения в ОИТ пациентов исследуемой группы составила 34 ± 2 (0–112) дня, медиана — 28,5 дней; пациентов группы сравнения — 37 ± 5 (0–202) дней, медиана — 24 дня, $p>0,05$.

Патологоанатомическое исследование проведено у 46 (31%) умерших пациентов (26% умерших в группе ДНК JCRyV⁺ и 40% умерших в группе ДНК JCRyV⁻). Клинико-лабораторный диагноз ПМЛ не подтвержден в одном случае — на аутопсии установлена лимфома левого полушария головного мозга с участками распада. Прижизненно у данного пациента в СМЖ обнаружены ДНК JCRyV в концентрации менее 500 копий/мл и ДНК ВЭБ — $2,7\times 10^3$ МЕ/мл. В группе умерших пациентов с ДНК JCRyV⁻ посмертных диагнозов ПМЛ не установлено.

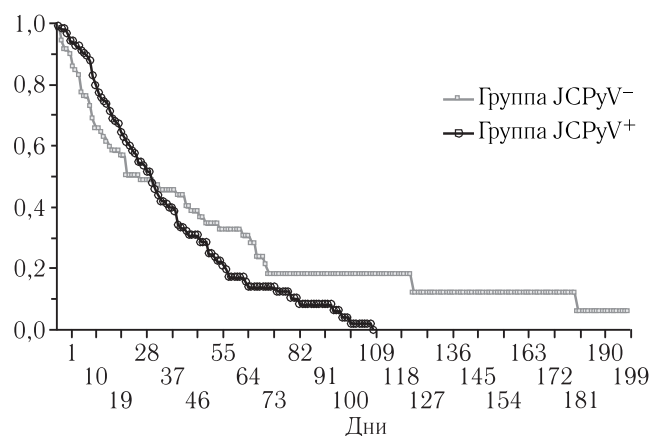


Рис. 3. График выживаемости пациентов в период нахождения в отделении интенсивной терапии

Fig. 3. Survival during ICU stay

При анализе различных факторов, потенциально связанных с летальным исходом для пациентов с ПМЛ, значимыми независимыми факторами, ведущими к неблагоприятному прогнозу заболевания, выявлены длительные сроки (14 дней и более) развития симптомов до госпитализации и показатели $CD4<200$ кл./мкл (табл. 3).

Шанс благоприятного исхода был выше в 2,5 раза для пациентов, госпитализированных в срок менее 14 дней после ухудшения состояния для всех участников исследования ($OR=2,468$ [95% ДИ 1,244–4,898]) и в 3 раза в группе JCRyV⁺ ($OR=3,074$ [95% ДИ 1,212–7,794]).

Вероятность летального исхода была достоверно выше у пациентов, имеющих низкие показатели иммунного статуса. При количестве $CD4<50$ кл./мкл шанс летального исхода в 2,5 раза выше в группе JCRyV⁺ ($OR=2,595$ [95% ДИ 1,074–6,267]), в 4 раза в группе JCRyV⁻ ($OR=4,0$ [95% ДИ 1,144–13,983],

Результаты однофакторного анализа переменных, связанных с летальностью пациентов с ПМЛ

Table 3

Results of univariate analysis of variables associated with mortality in patients with PML

Показатель	JСРyV ⁺ выжившие (n=27)	JСРyV ⁺ умершие (n=97)	p
Возраст, медиана, годы	37	40	>0,05
Мужской пол	13/27	63/97	0,11
Потребители инъекционных наркотических веществ	6/12	35/69	0,96
CD4<200 клеток/мкл*	20/27	88/96	<0,05
РНК ВИЧ >1000 копий/мл в плазме крови	20/27	82/96	>0,05
РНК ВИЧ >1000 копий/мл в СМЖ	7/21	39/79	>0,05
JСРyV ⁺ >1000 копий/мл в СМЖ	12/27	52/95	0,3
JСРyV ⁺ >10 000 копий/мл в СМЖ	8/27	37/95	>0,05
JСРyV ⁺ >100 000 копий/мл в СМЖ	2/27	23/95	>0,05
Наличие 3 и более симптомов поражения ЦНС	12/27	56/97	0,22
Госпитализация через 14 и более дней после первых симптомов	16/27	76/93	<0,05
Диагноз ВИЧ-инфекции более 5 лет	12/27	41/97	0,8
Отсутствие АРТ или прием менее 30 дней до госпитализации	20/27	76/97	>0,05

*Курсивом выделены показатели, для которых получены статистически достоверные различия.

*Indicators in italics for which statistically significant differences were obtained.

в 3 раза по всей выборке (OR=3,156 [95% ДИ 1,551–6,422]). При количестве CD4<200 кл./мкл. в 5,5 раз выше, чем при более высоких показателях клеточного иммунитета при анализе по всей выборке (OR=5,449 [95% ДИ 2,388–12,431]).

При оценке связи концентрации ДНК JСРyV и концентрации РНК ВИЧ в СМЖ и исходов госпитализации не установлено статистически достоверной разницы в показателях среди выживших и умерших пациентов группы JСРyV⁺.

Заключение. Основными клиническими проявлениями ПМЛ в нашем исследовании были параличи и парезы конечностей, нарушение речи, нарушение когнитивных функций в сочетании с общемозговой симптоматикой при отсутствии менингеальных знаков. У половины больных регистрировали лихорадку. Такая симптоматика присуща и другим оппортунистическим поражениям ЦНС и требует лабораторной и инструментальной расшифровки диагноза.

Прогноз выживаемости при ПМЛ в период лечения в ОИТ зависел от сроков госпитализации после появления первых симптомов заболевания и показателей иммунного статуса и ухудшался для

пациентов, госпитализированных после 14 дней ухудшения состояния и имеющих показатели CD4<200 кл./мкл. Не выявлено связи между концентрацией ДНК JСРyV и РНК ВИЧ в СМЖ и их влияния на исход заболевания. Возможно, исследование крови на ДНК JСРyV параллельно с исследованием СМЖ повысит диагностическую чувствительность метода.

ВИЧ-позитивным лицам с низкими показателями CD4-лимфоцитов (<200 кл./мкл) и симптомами поражения ЦНС рекомендовано проведение люмбальной пункции даже при отсутствии менингеальной симптоматики для исследования СМЖ методом ПЦР на наличие возбудителей оппортунистических инфекций.

Выявленные предикторы благоприятного исхода течения ПМЛ можно считать потенциально подверженными коррекции. Раннее начало АРТ, активное диспансерное наблюдение и контроль приверженности лечению, повышение уровня информированности людей, живущих с ВИЧ, о симптоматике вторичных заболеваний позволят улучшить выживаемость пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с. [On the state of sanitary and

- epidemiological well-being of the population in Russian Federation in 2018: State report*. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2019. 254 p. (In Russ.). <http://36.rospotrebnadzor.ru/download/gdri/gdri2018.pdf>.
2. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под ред. В. В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 696 с. [*HIV infection and AIDS: national guidelines* / ed. V. V. Pokrovsky. 2nd ed., revised and additional. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2020. 696 p. (In Russ.)].
 3. Del Valle L., Pina-Oviedo S. Human Polyomavirus JCPyV and Its Role in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Oncogenesis // *Front. Oncol.* 2019. Vol. 9. P. 711. doi: 10.3389/fonc.2019.00711
 4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6694743>.
 5. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy/JC Virus Infection. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/progressive-multifocal>.
 6. Самотолкина Е.А., Покровская А.В., Матосова С.В., Домонова Э.А. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-инфицированных пациентов: особенности клинической картины и диагностики (обзор литературы) // *Журнал инфектологии*. 2019. Т. 11, № 3. С. 5–12. [Samotolkina E.A., Pokrovskaya A.V., Matosova S.V., Domonova E.A. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients: clinical features and diagnosis (literature review). *Journal Infectology*, 2019, Vol. 11, No. 3, pp. 5–12 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-5-12. <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/925/716>.
 7. Lang W., Miklosy J., Deruaz J.P. et al. Neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a report of 135 consecutive autopsy cases from Switzerland // *Acta Neuropathol.* 1989. Vol. 77, No. 4. P. 379–390. doi: 10.1007/BF00687372.
 8. Möhn N., Luo Y., Skripuletz T. et al. Cerebrospinal fluid analysis in 108 patients with progressive multifocal leukoencephalopathy // *Fluids Barriers CNS*. 2020. Vol. 17. P. 60. doi: 10.1186/s12987-020-00227-y <https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12987-020-00227-y>.
 9. Вознесенский С.Л., Шахгильдян В.И., Петрова Е.В. и др. Энцефалиты неясной этиологии у больных ВИЧ-инфекцией: клиническая и патологоанатомическая расшифровка // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 11. С. 1278–1282. [Voznesenskiy S.L., Shakhgildyan V.I., Petrova E.V. et al. Unspecified encephalitis in HIV-infected patients: clinical and postmortem evaluation. *Therapeutic archive*, 2021, Vol. 93, No. 11, pp. 1278–1282 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201197. <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/98449>.
 10. Bag A.K., Curé J.K., Chapman P.R. et al. JC Virus Infection of the Brain // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2010. Vol. 9. P. 1564–1576. doi: 10.3174/ajnr.A2035. <http://www.ajnr.org/content/31/9/1564>.
 11. De Luca A., Ammassari A., Pezzotti P. et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis // *AIDS*. 2008. Vol. 22, No. 14. P. 1759–1767. doi: 10.1097/QAD.0b013e32830a5043. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18753934>.
 12. Yiannoutsos C.T., Major E.O., Curfman B. et al. Relation of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid to survival in acquired immunodeficiency syndrome patients with biopsy-proven progressive multifocal leukoencephalopathy // *Ann. Neurol.* 1999. Vol. 45, No. 6. P. 816–821. doi: 10.1002/1531-8249(199906)45:6<816::aid-ana21>3.0.co;2-w.
 13. Bossolasco S., Calori G., Moretti F. et al. Prognostic significance of JC virus DNA levels in cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 40, No. 5. P. 738–744. doi: 10.1086/427698. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15714422>.
 14. Delbue S., Elia F., Carloni C. et al. JC virus load in cerebrospinal fluid and transcriptional control region rearrangements may predict the clinical course of progressive multifocal leukoencephalopathy // *J. Cell Physiol.* 2012. Vol. 227, No. 10. P. 3511–3517. doi: 10.1002/jcp.24051. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3330164>.
 15. Dong-Si T., Gheuens S., Gangadharan A. et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy // *J. Neurovirol.* 2015. Vol. 21, No. 6. P. 637–644. doi: 10.1007/s13365-015-0316-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771865>.
 16. Kaniowska D., Kaminski R., Amini S. et al. Cross-Interaction between JC Virus Agnoprotein and Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Tat Modulates Transcription of the HIV-1 Long Terminal Repeat in Glial Cells // *Journal of Virology*. 2006. Vol. 80, No. 18. doi: 10.1128/JVI.02138-05. <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JVI.02138-05#R51>.
 17. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021. № 4 (приложение), 104 с. [Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V. et al. Recommendations for the treatment of HIV infection and related diseases, chemoprevention of HIV infection. *Epidemiology and infectious diseases. Current items*, 2021, No. 4 (app.), 104 p. (In Russ.)].
 18. Самотолкина Е.А., Покровская А.В., Самотолкина Е.С., Попова Д.М. Случай положительного исхода прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии у ВИЧ-инфицированного пациента // *Инфекционные болезни*. 2021. Т. 19, № 1. С. 131–134. [Samotolkina E.A., Pokrovskaya A.V., Samotolkina E.S., Popova D.M. Favorable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in an HIV-infected patient. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2021, Vol. 19, No. 1, pp. 131–134 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2021-1-131-134. <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2021/tom-19-nomer-1/41045>.

19. Berenguer J., Miralles P., Arrizabalaga J. et al. Clinical Course and Prognostic Factors of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy // *Clinical Infectious Diseases*. 2003. Vol. 36, No. 8. P. 1047–1052. doi: 10.1086/374048; <https://academic.oup.com/cid/article/36/8/1047/447557>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 21.12.2022 г.

Исследование выполнено в рамках темы Государственного задания ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора № 141-00094-21-00 «Совершенствование методов эпидемиологического мониторинга за внутриутробными, оппортунистическими и папилломавирусной инфекциями с использованием новых комплексных диагностических схем выявления их возбудителей», номер государственного учета НИОКТР АААА-А21-121011990055-2 и при поддержке Программы стратегического академического лидерства ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — Покровская А.В., Самолюкина Е.А. Вклад в сбор данных — Самолюкина Е.А., Самолюкина Е.С. Вклад в анализ данных и выводы — Покровская А.В., Самолюкина Е.А., Матосова С.В., Киреев Д.Е., Домонова Э.А., Вознесенский С.Л., Ермак Т.Н., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А. Вклад в подготовку рукописи — Покровская А.В., Вознесенский С.Л., Домонова Э.А., Ермак Т.Н., Киреев Д.Е., Самолюкина Е.А., Матосова С.В., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А.

Сведения об авторах:

Покровская Анастасия Вадимовна — к.м.н., старший научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: pokrovskaya_av@mail.ru; ORCID 0000-0002-2677-0404; SPIN 6911-8099;

Самолюкина Екатерина Андреевна — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: goldenmed-clinic@mail.ru; ORCID 0000-0002-3367-8913;

Матосова Светлана Владимировна — младший научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: svetlana.matosova@cmd.su; ORCID 0000-0001-5158-1755;

Киреев Дмитрий Евгеньевич — к.б.н., руководитель лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: dmitkiireev@yandex.ru; ORCID 0000-0002-7896-2379; SPIN 1445-8360;

Домонова Эльвира Алексеевна — к.б.н., руководитель научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; e-mail: elvira.domonova@pcr.ms; ORCID 0000-0001-8262-3938; SPIN 1781-8807;

Вознесенский Сергей Леонидович — к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: voznenskiy-sl@rudn.ru; ORCID 0000-0001-5669-1910; SPIN 4487-6744;

Ермак Татьяна Никифоровна — д.м.н., ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: t.ermak@hiv-russia.ru; ORCID 0000-0001-9490-7129; SPIN 7705-0611;

Самолюкина Елена Сергеевна — врач-инфекционист высшей категории отделения интенсивной терапии, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы»; 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15; e-mail: selenius@list.ru;

Пархоменко Юрий Георгиевич — д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории, заведующий патологоанатомическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», врач-патологоанатом федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15; e-mail: PAO@ikb2.ru; ORCID 0000-0001-9857-3402;

Тишкевич Олег Александрович — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы»; 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, к. 16; e-mail: PAO@ikb2.ru; ORCID 0000-0002-0789-7709.