

Received: 21 October 2019 // Accepted: 17 December 2019 / Published online: 29 February 2020

DOI:10.34689/SH.2020.22.1.007

УДК 616.832-004.2

## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНТИТЕЛ ПРОТИВ ВИРУСА ДЖОНА КАННИНГЕМА У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ – КАК СТРАТИФИКАЦИЯ СТЕПЕНИ РИСКА ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МУЛЬТИФОКАЛЬНОЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ ПРИ ДАННОМ ЗАБОЛЕВАНИИ**

**Акшолпан М. Шарапханова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5971-1358>

**Салтанат У. Каменова** <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5285-8469>

**Карлыгаш К. Кузубаева** <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7325-5624>

**Аида М. Кондыбаева** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2213-0263>

<sup>1</sup> Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Кафедра нервных болезней с курсом нейрохирургии, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби, Кафедра клинических дисциплин, г. Алматы, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение.** Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) является редким и тяжелым демиелинизирующим заболеванием белого вещества центральной нервной системы (ЦНС) и вызывается вирусом Джона Каннингема (JCV). Инфекция JCV приобрела важность для неврологов после сообщения о двух случаях ПМЛ у пациентов с рассеянным склерозом (РС), получавших натализумаб.

**Цель:** Изучить распространенность антител против вируса Джона Каннингема (JCV) у пациентов с рассеянным склерозом и выявить взаимосвязь между клиническими, демографическими характеристиками и серопозитивностью и серонегативностью к анти-JCV.

**Материалы и методы.** Мы провели ретроспективную оценку базы данных пациентов с РС, состоящих на учете в центре Рассеянного склероза г. Алматы, которые являются кандидатами на натализумаб, в период с апреля 2018 года по июнь 2019 года. Диагноз был диагностирован в соответствии с пересмотренными критериями Макдональда 2017 года. Были изучены несколько факторов, таких как возраст, пол, национальность, длительность заболевания, средний балл по расширенной шкале оценки степени инвалидизации EDSS, для определения когнитивной функций по шкале МОСА во время тестирования на антитела к JCV и предшествующая иммунотерапия. Оценена связь между серопозитивностью анти-JCV-антител и демографическими характеристиками, и характеристиками заболевания.

**Результаты.** Из 71 обследованных пациентов с РС на наличие антител против вируса JC были женщины 76.1% (54) и мужчин 23.9% (17). Средний возраст составил  $41.2 \pm 11.4$  лет, а длительность заболевания составила  $11.9 \pm 8.7$  лет. Большинство пациентов 77.5% (55) имели рецидивирующий - ремиттирующий РС, а средний балл по шкале EDSS в исследуемой группе составлял  $3.75 \pm 1.45$  баллов. Общая распространенность серопозитивности к антителу против вируса JC составила 85.9% (61), из которых - 73.8% составляли женщины.

**Заключение.** Таким образом, исследование подтвердило высокую распространенность антител против JCV у пациентов с РС на 85.9%. Результаты исследований, проведенных до настоящего времени, подтверждают прогностическую ценность измерения антител против JCV в оценке риска ПМЛ, тем не менее, изменения статуса JCV необходимо учитывать.

**Ключевые слова:** Вирус Джона Каннингема (JCV), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, рассеянный склероз, натализумаб.

### **Abstract**

## **THE PREVALENCE OF ANTIBODIES AGAINST JOHN CUNNINGHAM VIRUS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS – AS A STRATIFICATION OF THE PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY RISK DEGREE AT THIS DISEASE**

**Aksholpan M. Sharapkhanova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5971-1358>

**Saltanat U. Kamenova** <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5285-8469>

**Karlygash K. Kuzhybaeva** <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7325-5624>

**Aida M. Kondybayeva** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2213-0263>

<sup>1</sup> S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University,  
Department of Nervous Diseases with a course of neurosurgery,  
Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Department of Clinical Disciplines,  
Almaty, Republic of Kazakhstan

**Introduction.** Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare and severe demyelinating disease of the white matter of the central nervous system (CNS) and caused by the John Cunningham virus (JCV). JCV infection has become important for neurologists after reporting two cases of PML in patients with multiple sclerosis (MS) treated with natalizumab.

**Aim:** To study the prevalence of antibodies against John Cunningham virus (JCV) in patients with multiple sclerosis and identify the relationship between clinical, demographic characteristics and seropositivity and seronegativity for anti-JCV.

**Materials and methods.** We conducted a retrospective assessment of a database of MS patients registered at the Multiple Sclerosis Center of Almaty, who are candidates for natalizumab, from April 2018 to June 2019. The diagnosis was diagnosed in accordance with 2017 MacDonald's revised criteria. Several factors were studied, such as age, gender, nationality, duration of illness, average score on the advanced EDSS disability rating scale, to determine cognitive function on the MOCA scale during testing for anti-JCV antibodies and previous immunotherapy. The relationship between the seropositivity of the anti-JCV antibody and the demographic characteristics and disease characteristics was evaluated.

**Research results:** Of the 71 examined patients with MS for the presence of antibodies against the JC virus, 76.1% were women (54) and 23.9% were men (17). The average age was  $41.2 \pm 11.4$  years, and the duration of the disease was  $11.9 \pm 8.7$  years. Most patients 77.5% (55) had relapsing - remitting MS, and the average EDSS score in the study group was  $3.75 \pm 1.45$  points. The overall prevalence of seropositivity for anti-JC virus antibody was 85.9% (61), of which 73.8% were women.

**Conclusions:** Thus, the study confirmed the high prevalence of anti-JCV antibodies in patients with MS by 85.9%. The results of studies conducted to date confirm the prognostic value of measuring anti-JCV antibodies in assessing the risk of PML, however, changes in JCV status must be considered.

**Keywords:** John Cunningham virus (JCV), Progressive multifocal leukoencephalopathy Multiple Sclerosis, natalizumab.

Түйіндеме

## ШАШЫРАНДЫ СКЛЕРОЗБЕН НАУҚАСТАРДА ДЖОН КАННИНГЕМ ВИРУСЫНА ҚАРСЫ АНТИДЕНЕЛЕРДІҢ ТАРАЛУЫН АНЫҚТАУ – ОСЫ ДЕРТ КЕЗІНДЕГІ ҮДЕМЕЛІ МУЛЬТИФОКАЛЬДЫ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ҚАУІП –ҚАТЕРІНІҢ СТРАТИФИКАЦИЯСЫ РЕТІНДЕ

**Ақшолпан М. Шарапханова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5971-1358>

**Салтанат У. Каменова** <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5285-8469>

**Қарлығаш К. Кужыбаева** <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7325-5624>

**Аида М. Кондыбаева** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2213-0263>

<sup>1</sup> С.Ж. Асфендияров атындағы «Қазақ Ұлттық Медицина университеті»,  
Нейрохирургия курсымен жүйке аурулары кафедрасы, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Клиникалық пәндер кафедрасы,  
Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Үдемелі мультифокальды лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ) - Джон Каннингем вирусымен шақырылған (JCV) орталық жүйке жүйесінің (ОЖЖ) ақ затының сирек кездесетін және ауыр демиелинизациялық ауруы. Невропатологтар үшін JCV инфекциясы натализумабпен емделген шашыранды склерозбен (ШС) екі науқаста ҮМЛ жағдайы пайда болғаннан кейін маңызды болды.

**Мақсаты:** Шашыранды склерозбен науқастардағы Джонн Каннингем (ДК) вирусына қарсы антиденелердің таралуын зерттеу және оның клиникалық, демографиялық сипаттамасын және ДК вирусына қарсы серопозитивтілік пен серонегативтіліктің арасындағы байланысты анықтау.

**Материалдары мен әдістері.** Біз 2018 жылдың сәуірінен бастап 2019 жылдың маусымына дейін Алматы қаласындағы Шашыранды склероз орталығында тіркелген ШС науқастарының деректер базасына ретроспективті бағалау жүргіздік. Науқастарға диагноз 2017 жылғы MacDonald'sтың қайта қаралған критерийлеріне сүйене қойылған. Бірнеше факторлар қарастырылды, жасы, жынысы, ұлты, ауру ағымының ұзақтығы, сонымен қатар кеңейтілген мүгедектілік дәрежесі EDSS бойынша орташа бағасы, JCV антиденесін анықтауға дейінгі танымдық бұзылыстарын МОСА сынағасы бойынша және ағымдағы иммунотерапиясының байланысы зерттелді. Анти-JCV антиденесінің серопозитивтілігі, оның демографиялық және ауру сипаттамалары арасындағы байланыс бағаланды.

**Нәтижесі.** ШС –бен науқастардағы JC вирусына қарсы антиденелерді зерттеуге қатысқан 71 науқастың 76.1% (54) әйел адам және ер адам 23.9% (17) құрады. Ортаңғы жас көлемі  $41.2 \pm 11.4$ , ал аурудың ұзақтығы  $11.9 \pm 8.7$

жыл. 77.5% (55) ШС рецидивирлеуші – ремиттирлеуші ағымында, ал зерттеу тобындағы EDSS бағамы  $3.75 \pm 1.45$  баллды құрады. JCV қарсы антиденелердің серопозитивтілігінің таралуы 85.9% (61) құрады, оның 73.8% үлесі әйел науқастарда тиесілі.

**Қорытынды.** Осылайша, зерттеу нәтижесі ШС-бен ауыратын науқастарда JCV – қарсы антиденелердің жоғары таралуын растады, ол 85.9% құрады. Бүгінгі күнге дейін жүргізілген зерттеулер ҮМЛ қаупін бағалауда JCV -қарсы антиденелерді болжамды анықтаудың мәнінің зор екендігін анықтады, алайда JCV деңгейінің өзгеріп тұратындығын ескеру қажет.

**Түйінді сөздер:** Джон Каннингем вирусы (JCV), Үдемелі мультифокальды лейкоэнцефалопатия, шашыранды склероз, натализумаб.

### Библиографическая ссылка:

Шарапханова А.М., Каменова С.У., Кужыбаева К.К., Кондыбаева А.М. Распространенность антител против вируса Джона Каннингема у пациентов с рассеянным склерозом – как стратификация степени риска прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии при данном заболевании // Наука и Здравоохранение. 2020. 1 (Т.22). С.64-71. doi:10.34689/SH.2020.22.1.007

Sharapkhanova A.M., Kamenova S.U., Kuzhybaeva K.K., Kondybayeva A.M. The prevalence of antibodies against John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis – as a stratification of the progressive multifocal leukoencephalopathy risk degree at this disease // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 1, pp. 64-71. doi:10.34689/SH.2020.22.1.007

Шарапханова А.М., Каменова С.У., Кужыбаева К.К., Кондыбаева А.М. Шашыранды склерозбен науқастарда Джон Каннингем вирусына қарсы антиденелердің таралуын анықтау – осы дерт кезіндегі үдемелі мультифокальды лейкоэнцефалопатия қауіп – қатерінің стратификациясы ретінде // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 1 (Т.22). Б. 64-71. doi:10.34689/SH.2020.22.1.007

**Актуальность.** Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) - оппортунистическая вирусная инфекция центральной нервной системы (ЦНС), впервые описанная в 1958 году Астремом и его коллегами [1]. Это вызвано реактивацией вируса Джона Каннингема (JCV), двухцепочечного ДНК-вируса, принадлежащего вместе с вирусами SV-40 и BK, к семейству полиомавируса [6]. Реактивированная JCV инфекция против олигодендроцитов, астроцитов и нейронов приводит к тяжелой демиелинизации. ПМЛ происходит почти исключительно у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно у тех, у кого имеется нарушения клеточно-опосредованного иммунитета [21].

Ни одно клиническое заболевание не было связано с первичным заражением JCV и воздействие является распространенным явлением, тогда как осложнение ПМЛ встречается крайне редко и, почти во всех случаях, была связана со значительным нарушением клеточного иммунитета. ПМЛ была первоначально описана у пациентов с В-клеточным лимфопролиферативным нарушением [1]. Помимо пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями, ПМЛ наблюдается у пациентов с другими миелопролиферативными заболеваниями, такими как, карцинома, врожденные иммунодефициты, трансплантация органов, реже, при гранулематозном, воспалительном, или других иммуноопосредованных состояниях, отмеченных у многих пациентов, получавших терапию, которая влияет на клеточную иммунную систему до развития ПМЛ. Изначально этиология расстройства была неизвестна, но выделение вируса полиомы из глиальной клетки культуры пациента с ПМЛ была обнаружена в 1971 году, в связи JCV был назван в честь инициалов первого пациента (Джон Каннингем) [12].

Начиная с 1980-х годов с эпидемией ВИЧ / СПИДа, СПИД быстро стал самым распространенным заболеванием, предрасполагающим к развитию ПМЛ. В одном исследовании, проведенном в южной Флориде в период между 1980 и 1994 годами, Berger et al. идентифицировали 154 пациента с ПМЛ, осложняющей СПИД [3].

В 2005 году были высказаны опасения по поводу ПМЛ, поскольку он был выявлен у двух пациентов с рассеянным склерозом (РС) и у одного пациента с болезнью Крона, получавших натализумаб [19,9].

Большинство людей приобретают JCV, как правило, в детстве, так как оно встречается у 70–90% населения. Предполагается, что первоначальная инфекция возникает в миндалинах или желудочно-кишечном тракте, а затем вирус остается латентным, часто в почках или лимфоидных органах, в архетипической форме, которая неспособна продуктивно инфицировать глиальные клетки [5].

В настоящее время наши знания о передаче инфекции JCV и ее жизненном цикле в здоровой человеческой популяции ограничены. Передаваемая форма JCV обычно называется архетипом JCV, так как считается, что все другие генотипы происходят от него. JCV-архетип обнаруживается в моче. Наоборот, тип JCV - ПМЛ выглядит более нейротропным и выделен из мозга пациентов с ПМЛ. Этот патологический вариант характеризуется делециями, дупликацией и точечными мутациями в конкретной регуляторной области JCV. Скорее всего, эпизодически и, на низком уровне, реплицируемый архетип JCV в почках объясняет экскрецию мочи и JCV-ДНК в плазме пациентов с ослабленным иммунитетом. Растет количество доказательств стойкости JCV в ЦНС. Обычно ДНК JCV можно обнаружить в олигодендроцитах и астроцитах, и современная патогенная концепция подразумевает

литическую инфекцию глиальных клеток, вызывающую ПМЛ [13,17].

Недавно описанный фенотип этого заболевания включает прямую инфекцию нейронов. Этот отчетливый клинический и рентгенологический синдром называется нейропатией гранулярных клеток JCV, характеризующейся исключительной или преобладающей атрофией мозжечка [10].

Патогномоничные начальные симптомы ПМЛ не были определены, что часто затрудняет раннюю клиническую диагностику этого расстройства. Некоторые из классических клинических признаков и симптомов ПМЛ включают быстро прогрессирующую деменцию, двигательную дисфункцию и потерю зрения, которые трудно отличить от рецидивов РС [18].

Широкое использование иммуномодулирующих препаратов натализумаб (Тизабри, Биоген, США, 2009г), финголимод (Гиления, Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария, 2015г) и диметилфумарат (ДМФА) (Текфидера, Биоген, Европа, 2013 г) при лечении рассеянного склероза (РС), расширило популяцию пациентов с повышенным риском развития ПМЛ. Они обладают большей эффективностью в снижении рецидивов у многих пациентов с ремиттирующим РС, чем более старые виды лечения, такие как интерферон-β и ацетат глатирамера [22].

Натализумаб является гуманизированным моноклональным антителом иммуноглобулина G4, направленное на α4 молекулы адгезии интегрина, которые предотвращают миграцию иммунных клеток через гематоэнцефалический барьер, и был одобрен для лечения рецидивирующего –ремиттирующего РС (PPPC) с высокой эффективностью [14]. III Фаза испытаний натализумаба при PPPC установила, что, натализумаб уменьшает частоту рецидивов на 68%,

прогрессирование инвалидности на 54% и МРТ с усилением поражений гадолиния > 80% по сравнению с плацебо [15]. Систематический обзор испытаний по оценке натализумаба для PPPC, и объединенные данные безопасности и эффективности натализумаба при PPPC (AFFIRM) и безопасность и эффективность натализумаба в сочетании с интерфероном бета-1а у пациентов с PPPC (SENTINEL) показали, что натализумаб значительно снижает риск рецидива в течение 2 лет (относительный риск 0,57, 95% ДИ 0,47–0,89) [16].

В настоящее время можно определить три различных фактора риска, связанных с риском развития ПМЛ во время лечения натализумабом:

- 1) наличие антител против JCV,
- 2) продолжительность лечения более 24 месяцев и,
- 3) лечение иммунодепрессантом до назначения натализумаба (независимо от используемого иммунодепрессанта, времени его экспозиции и временного интервала между последним применением иммуносупрессивной терапии и началом лечения натализумабом) [20].

Особый интерес представляет стратификация риска, основанная на присутствии так называемого анти-JCV-антитела. Поскольку инфекция JCV является предпосылкой для развития ПМЛ, был разработан, оптимизирован и утвержден иммуносорбентный анализ с фермент-связью, который обнаруживает антитела против JCV в сыворотке или плазме человека. Серопревалентность, о которой сообщают пациенты с РС, находится в диапазоне 50-60% для большинства пациентов [11].

На основании этого анализа стала возможной стратификация риска ПМЛ [4] (Рисунок 1).

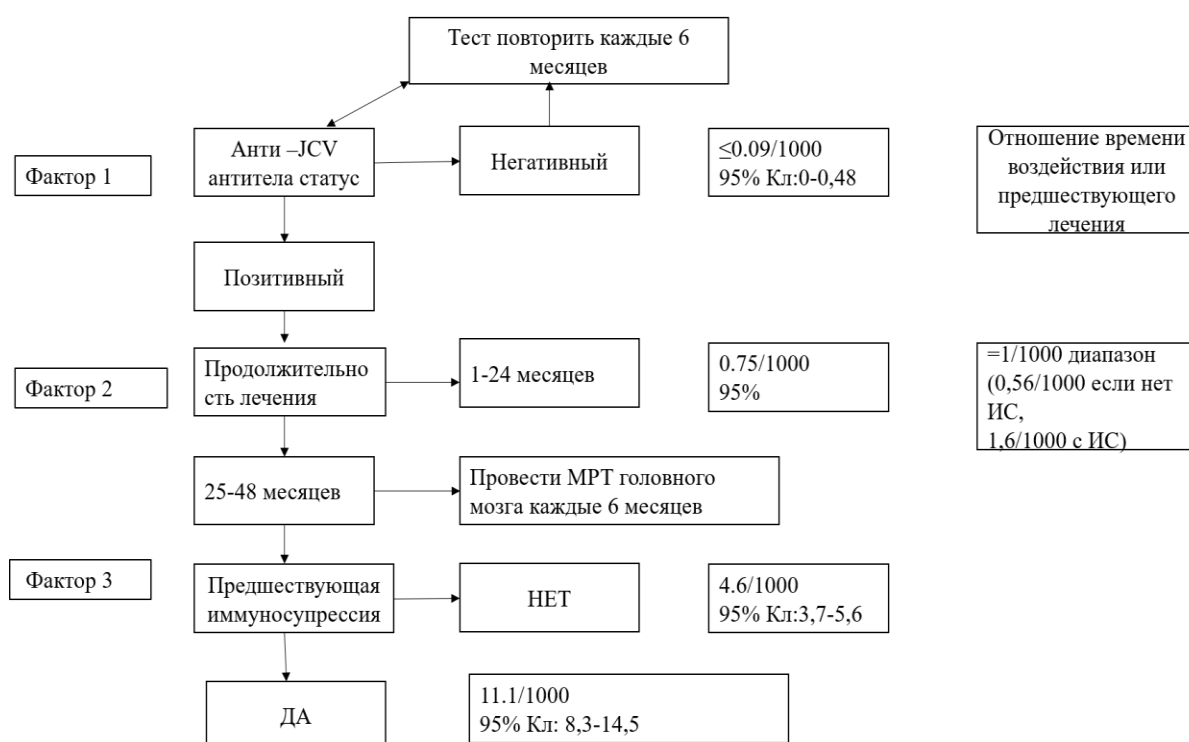


Рисунок 1. Оценка риска развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.  
(Figure 1. Assessment of the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy).

В случае, если тест на анти-JCV-антитело оказывается отрицательным, риск развития ПМЛ остается очень низким. Тест следует повторять каждые 6 месяцев для выявления возможной сероконверсии. Кроме того, был проведен анализ, чтобы проанализировать, могут ли уровни антител против JCV, измеренные как индекс, дополнительно определять риск ПМЛ у серопозитивных пациентов [14].

Этот анализ основывался на связи между уровнями анти-JCV-антител в сыворотке или плазме крови и риском ПМЛ у пациентов с РС-позитивными анти-JCV-антителами из клинических исследований натализумаба

и постмаркетинговых источников. Для пациентов с ПМЛ и анти-ПМЛ вероятности наличия индекса ниже и выше диапазона порогового значения индекса антитела против JCV были рассчитаны с использованием всех доступных данных и применены к алгоритму стратификации риска ПМЛ.

Ниже приводится (таблица 1) оценки риска ПМЛ по порогу индекса у пациентов с положительным антителом без предварительного использования иммунодепрессантов. Оценки риска ПМЛ для порога индекса анти-JCV антител были рассчитаны на основе текущего алгоритма стратификации риска ПМЛ [14].

Таблица 1.

**Оценка риска прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.  
(Risk assessment of progressive multifocal leukoencephalopathy).**

| Оценка риска ПМЛ (95% Кл) на 1000 пациентов (без предварительного использования ИС) |                 |                 |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Порог индекса                                                                       | 1-24 месяцев    | 25-48 месяцев   | 49-72 месяцев    |
| ≤ 0.9                                                                               | 0.1 (0.0-0.41)  | 0.3 (0.04-1.13) | 0.4 (0.01-2.15)  |
| ≤ 1.1                                                                               | 0.1 (0.0-0.34)  | 0.7 (0.21-1.53) | 0.7 (0.08-2.34)  |
| ≤ 1.3                                                                               | 0.1 (0.01-0.39) | 1.0 (0.48-1.98) | 1.2 (0.31-2.94)  |
| ≤ 1.5                                                                               | 0.1 (0.03-0.42) | 1.2 (0.64-2.15) | 1.3 (0.46-2.96)  |
| ≥ 1.5                                                                               | 1.0 (0.64-1.41) | 8.1 (6.64-9.8)  | 8.5 (6.22-11.28) |

Учитывая продольную стабильность индекса анти-JCV-антител у большинства пациентов, уровни анти-JCV-антител в сыворотке, измеренные как индекс, могут дифференцировать риск ПМЛ у пациентов с РС-позитивными анти-JCV-антителами, однако только у тех, у которых не было предшествующего использования иммунодепрессантов. Эта дополнительная информация может помочь стратифицировать риск ПМЛ у пациентов в группе риска. Однако необходимо собрать дополнительные данные, чтобы лучше понять реальную ценность этого измерения.

Критическим для диагностики ПМЛ являются наличие ПМЛ - ДНК в спинномозговой жидкости (СМЖ), оцениваемое с помощью полимеразной цепной реакции и МРТ.

Тем не менее, биопсия мозга является золотым стандартом для его диагностики [2,8]. Существующие терапевтические стратегии в контексте связанных с натализумабом ПМЛ включают прекращение использования натализумаба и рекомендуется курс плазмафереза [18].

Натализумаб является высокоэффективным средством лечения пациентов с рецидивирующими формами РС, у которых есть риск развития ПМЛ, что позволяет провести оценку рискованного эффекта. Сегодня неврологам приходится принимать сложные решения о лечении вместе со своими пациентами, иногда на основе очень ограниченных клинических данных и доказательств. Таким образом, оптимальная оценка рисков и эффективность терапии остается сложной задачей. Однако отказ от терапии может нанести вред пациентам с инвалидизирующим заболеванием, таким как РС [7].

**Цель.** Изучить распространенность антител против вируса Джона Каннингема (JCV) у пациентов с рассеянным склерозом и выявить взаимосвязь между клиническими, демографическими характеристиками и серопозитивностью и серонегативностью к анти-JCV.

### Материалы и методы

Тип исследования - обсервационное исследование. Мы провели ретроспективную оценку базы данных пациентов с РС, состоящих на учете в кабинете Рассеянного склероза г. Алматы, которые являются кандидатами на натализумаб, в период с апреля 2018 года по июнь 2019 года. В исследование включены 71 пациент, у которых диагноз был диагностирован в соответствии с пересмотренными критериями Макдональда 2017 года. Были изучены несколько факторов, таких как возраст, пол, национальность, длительность заболевания, степень инвалидизации (средний балл по расширенной шкале оценки степени инвалидизации EDSS, предложенной Дж. Куртцке в 1983 году). Для определения когнитивной функции (шкала MOCA (Монреальская когнитивная шкала), созданная в 1996 году Зиадом Насреддином) во время тестирования на антитела к JCV и предшествующая иммунотерапия. Оценена связь между серопозитивностью анти - JCV-антитела и демографическими характеристиками, и характеристиками заболевания.

Данные были проанализированы с помощью статистического пакета R, версия 3.4.0 для Mac. Для сравнения JCV позитивных и негативных были использованы тесты для сравнения количественных данных: *t*-test для независимых групп (Тест Стьюдента) для сравнения средних, Mann-Whitney U test (Wilcoxon) для сравнения медиан.

Для анализа таблиц сопряженности 2\*2 был использован Fisher - exact test, так как он используется для анализа категориальных данных с малым количеством пациентов в ячейках.

Для определения ассоциации между наличием JCV статусом (серопозитивный / серонегативный) и демографическими и клиническими характеристиками были рассчитаны отношение шансов и 95% Доверительные интервалы. Уровень значимости *p*-value был установлен на уровне 0.05.

# Результаты

Из 71 обследованных пациентов с РС (Рисунок 2) на наличие антител против вируса JC были женщины 76.1% (54) и мужчин 23.9% (17).

Средний возраст составил  $41.2 \pm 11.4$  лет, а

длительность заболевания составила  $11.9 \pm 8.7$  лет. Большинство пациентов 77.5% (55) имели рецидивирующий - ремиттирующий РС, вторично - прогрессирующий РС - 14.1% (10), первично - прогрессирующий РС - 8.5% (6).

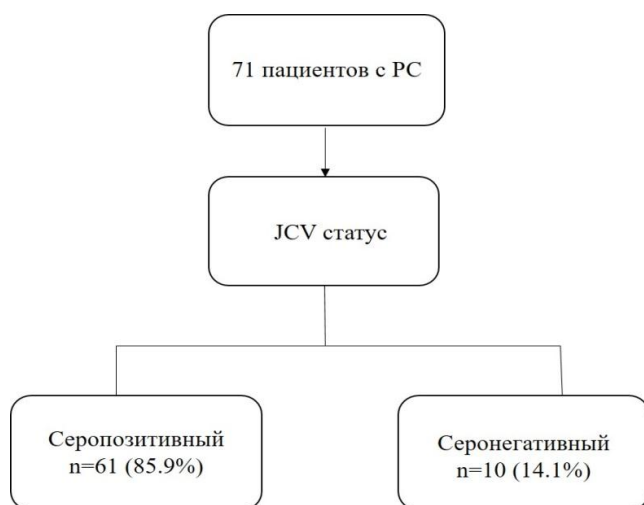


Рисунок 2. JCV- статус пациентов с РС.  
(Figure 2. JCV- status of patients with MS).

Общая распространенность серопозитивности к антителу против вируса JC составила 85.9% (61), из которых 73.8% составляли женщины. Серопозитивный индекс  $\leq 1.5$  у пациентов - 44.3% (27), индекс  $> 1.5$  у пациентов - 55.7% (34).

Следует отметить, что полученные значения p-value были больше критического 0.05 и 95% доверительные интервалы содержали 1. Возможно,

это было связано с небольшим количеством пациентов в выборке и при увеличении n мы можем получить интересные ассоциации.

Например, шансы быть JCV-позитивными у лиц старше 30 примерно на 27% больше, чем лиц младше 30 (Таблица 2). Но p-value = 0.673 > критического 0.05, следовательно, статистически не значимый результат.

**Дебют заболевания:** пирамидные функции - 18 (25.4), функции мозжечка - 10 (14.1), функции ствола головного мозга - 8 (11.3), функции зрения - 26 (36.6), чувствительность - 9 (12.6). Средний балл по шкале EDSS в исследуемой группе составлял  $3.75 \pm 1.45$  баллов.

**Терапия иммуномодуляторами:** на ИНФ бета -1 b (Бетаферон) - 35 (49.3), ИНФ бета 1 а 44 мкг (Ребиф) - 15 (21.1), ИНФ бета 1 а 30 мкг (Авонекс) - 27 (38.0), Глатирамера ацетат 20 мг (Копаксон) - 13 (18.3).

**Терапия интерферонами:** Интерферон принимали - 63 (88.7), не принимали - 8 (11.3). Длительность терапии иммуномодуляторами (в месяцах, межквартальный размах) - 48 (24-84).

Таблица 2.

## Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от JCV статуса.

(Comparative characteristics of patients depending on JCV status).

| Характеристики           |               | Серопозитивный<br>JCV-статус (n = 61)<br>n (%) | Серонегативный<br>JCV-статус (n = 10)<br>n (%) | Отношение<br>шансов OR | 95%<br>Доверительный<br>интервал | p-value<br><0.05 |
|--------------------------|---------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------|------------------|
| Возраст                  | $\geq 30$ лет | 51 (83.6)                                      | 8 (80.0)                                       | 1                      | 0.12-7.86                        | 0.673            |
|                          | <30 лет       | 10 (16.4)                                      | 2 (20.0)                                       | 1.27                   |                                  |                  |
| Пол                      | Мужской       | 16 (26.2)                                      | 1 (10.0)                                       | 1                      | 0.38-148.80                      | 0.433            |
|                          | Женский       | 45 (73.8)                                      | 9 (90.0)                                       | 3.16                   |                                  |                  |
| Национальность (раса)    |               |                                                |                                                |                        |                                  |                  |
| Европеоидная             |               | 53 (86.9)                                      | 7 (70.0)                                       | 1                      | 0.39-15.86                       | 0.180            |
| Азиатская                |               | 8 (13.1)                                       | 3 (30.0)                                       | 2.79                   |                                  |                  |
| Длительность заболевания |               |                                                |                                                |                        |                                  |                  |
| Менее 5 лет              |               | 12 (19.7)                                      | 1 (10.0)                                       | 1                      | 0.26-104.5                       | 0.676            |
| 5 лет и более            |               | 49 (80.3)                                      | 9 (90.0)                                       | 2.18                   |                                  |                  |
| Терапия интерферонами    |               |                                                |                                                |                        |                                  |                  |
| Не применяли             |               | 7 (11.5)                                       | 1 (10.0)                                       | 1                      | (0.12-58.34)                     | 1                |
| Принимали                |               | 54 (88.5)                                      | 9 (90.0)                                       | 1.16                   |                                  |                  |

Серопозитивный результат у пациентов РС европейской расы 86.9%, у пациентов азиатской расы 13.1%. Серопозитивность у пациентов РС европейской расы в 2.79 раза выше, чем у пациентов азиатской расы (p=0.180).

Серопозитивность у мужчин была в 3,16 раза выше, чем у женщин, имела тенденцию к увеличению с возрастом и не была затронута различными иммуномодулирующими терапиями.

Интересно, что у больных с длительностью заболевания менее 5 лет шансы JCV-позитивного статуса в 2.18 раза больше, чем более длительно страдающими РС (p=0.676).

Та же картина с наличием когнитивных нарушений, здесь, возможно у серопозитивных пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет, когнитивные нарушения еще не успели развиться.



Таблица 3.

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от JCV статуса.  
(Comparative characteristics of patients depending on JCV status).

| Характеристики                                                                                                      | Серопозитивный JCV - статус (n = 61) | Серонегативный JCV- статус (n = 10) | t-value/ U        | p-value        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|----------------|
| <b>Длительность заболевания (в годах),</b><br>среднее (стандартное отклонение)<br>медиана [межквартильный интервал] | 10.8 (6.9)<br>10.0 [6.0-14.8]        | 18.6 (14.4)<br>13.5 [9.0-20.0]      | -2.05*<br>201.5** | 0.045<br>0.088 |
| <b>Длительность терапии иммуномодуляторами (в месяцах),</b><br>медиана [межквартильный размах]                      | 42 [24.0-72.0]                       | 96 [58.5-117.0]                     | 200.5**           | 0.085          |
| <b>Шкала EDSS,</b><br>Среднее (стандартное отклонение)<br>Медиана [межквартильный размах]                           | 3.9 (1.7)<br>3.5 [3.0-5.0]           | 4.6 (1.4)<br>4.7 [3.5-5.9]          | -1.36*<br>217**   | 0.177<br>0.146 |

На коробчатых диаграммах (Рисунок 3) графически представлена разница в длительности заболевания РС у JCV-позитивных и JCV- негативных пациентов. Медиана длительности заболевания РС у серопозитивных пациентов составляла 10 лет и межквартильный интервал от 6.0-14.8 лет.

Медиана длительности заболевания РС у серонегативных пациентов составляла 13.5 лет и межквартильный интервал от 9.0-20.0 лет (Таблица 3).

Выявленная разница между серопозитивными и серонегативными пациентами (у серопозитивных медиана ниже) была оценена с помощью теста Манна-Уитни и было установлено, что разница была статистически не значимой (p-value=0.088). Данное значение p-value является пограничным и, возможно, при увеличении выборки мы бы увидели статистически значимую разницу.

Подобная картина наблюдается по данным длительности иммуномодулирующей терапии (Рисунок 4).

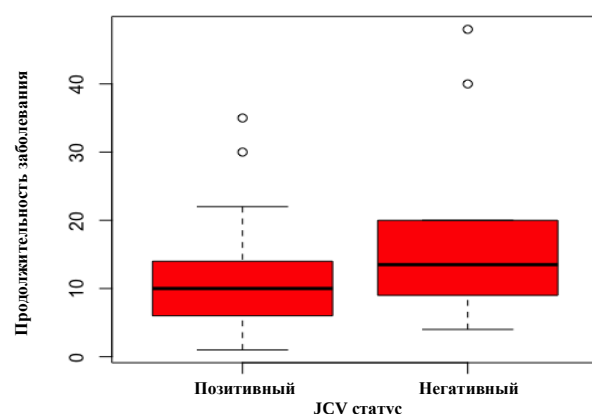


Рисунок 3. Коробчатые диаграммы длительности заболевания РС (в годах) у JCV-позитивных и JCV- негативных пациентов.

(Figure 3. Boxed Duration Charts MS disease (years) in JCV-positive and JCV-negative patients).

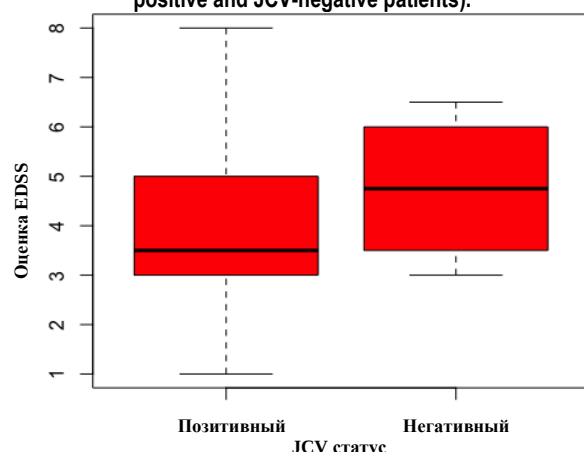


Рисунок 5. Коробчатые диаграммы баллов по шкале EDSS у JCV-позитивных и JCV- негативных пациентов (Figure 5. Box diagrams of points on the EDSS scale in JCV-positive and JCV-negative patients).

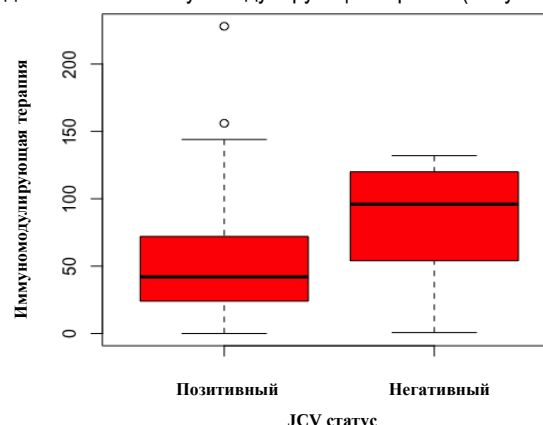


Рисунок 4. Коробчатые диаграммы терапии иммуномодуляторами (в месяцах) у JCV-позитивных и JCV- негативных пациентов (Figure 4. Box diagrams of immunomodulator therapy (in months) in JCV-positive and JCV-negative patients).

На 5-м рисунке видно, что медиана общего балла по шкале EDSS ниже JCV-позитивных пациентов по сравнению с JCV-негативными пациентами, но разница статистически не значима на уровне критического альфа 0.05 (Рисунок 5).

#### Обсуждение результатов

Мы определили распространенность антител против JCV у пациентов с РС, который составил - 85,9%, что является самым высоким из зарегистрированных в мире, в Турции 68%, в Гонконге 80%, в Норвегии 47%, в Италии 58%. Эти результаты могут повлиять на рекомендации препаратов изменяющие течения РС (ПИТРС) для пациентов с РС.

Наше исследование показало, что серопозитивность у мужчин выше, чем у женщин, и имела тенденцию к увеличению с возрастом и не была затронута различными иммуномодулирующими препаратами, течением и обострениями заболевания, когнитивными

нарушениями. Следует отметить, что полученные значения *p*-value были больше критического 0.05 и 95% доверительные интервалы содержали 1. Возможно это было связано с небольшим количеством пациентов в выборке и при увеличении *n* мы можем получить интересные ассоциации.

**Заключение.** Таким образом, исследование подтвердило высокую распространенность антител против JCV у пациентов с РС на 85.9%. Результаты исследований, проведенных до настоящего времени, подтверждают прогностическую ценность измерения антител против JCV в оценке риска ПМЛ, тем не менее, изменения статуса JCV необходимо учитывать.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при выполнении данного исследования. Авторы гарантируют, что в статье нет фактов плагиата.

**Финансирование:** в финансировании статьи сторонние организации участия не принимали, дополнительных источников финансирования нет.

**Сведения о публикации:** ни один фрагмент данной статьи не был опубликован в других журналах и не находится на рассмотрении другими издательствами.

#### Литература:

1. Aström K.E., Mancall E.L., Richardson E.P. Jr. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease // *Brain*. 1958; 81:1.
2. Berger J.R., Aksamit A.J., Clifford D.B. et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section // *Neurology*. 2013; 80: 1430–8.
3. Berger J.R., Pall L., Lanska D., Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection // *J Neurovirol* 1998; 4(1):59-68.
4. Bloomgren G., Richman S., Hotermans C. et al. Risk of natalizumab – associated progressive multifocal leukoencephalopathy // *N Engl J Med*. 2012; 366:1870-1880.
5. Brew B.J., Davies N.W., Cinque P., Clifford D.B., Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease // *Nat Rev Neurol* (2010) 6(12):667–79.10.1038/nrneurol.2010.164
6. Frisque R.J., Bream G.L., Cannella M.T. Human polyomavirus JC virus genome // *J Virol*. 1984; 51:458-469.
7. Heesen C., Kleiter I., Nguyen F. et al. Risk perception in natalizumab –treated multiple sclerosis patients and their neurologists // *Mult Scler*. 2010; 16:1507-1512.
8. Katsuchi M. Prion Disease and Late Infection Research Group: 2017 Treatment Guide for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML). [http://prion.umin.jp/guideline/guideline\\_PML\\_2017.pdf](http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML_2017.pdf). Japan.№4879 (28.10.2017)
9. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Tyler K.L. Progressive multi-focal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis // *N Engl J Med*. 2005; 353: 369–74.
10. Koralnik I.J., Wuthrich C., Dang X. et.al. JC virus granule cell neuronopathy: a novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leukoencephalopathy // *Ann. Neurol*. 2005; 57:576-580.
11. Lee P., Plavina T., Castro A. et al. A second – generation ELISA (STRATIFI JCV DxSelect) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification // *J. Clin Virol*. 2013; 57:141-146.
12. Padgett B.L., Walker D.L., Zu Rhein G.M. et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy // *Lancet*. 1971; 1:1257-60.
13. Perez-Liz G., Del Valle L., Gentilella A., Croul S., Khalili K. Detection of JC virus DNA fragments but not proteins in normal brain tissue // *Ann Neurol*. 2008; 64:379-387.
14. Plavina T., Subramanyam M., Bloomgren G. et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab – associated progressive multifocal leukoencephalopathy // *Ann Neurol*.2014; 76:802-812.
15. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis // *N Engl J Med*. 2006; 354:899–910.
16. Pucci E., Giuliani G., Solari A. et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 5: CD007621.
17. Rollison D.E., Utaipat U., Ryschkewitsch C. et al. Investigation of human brain tumors for the presence of polyomavirus genome sequences by two independent laboratories // *Int J Cancer*. 2005; 113:769-774.
18. Ruth A., Ariel V. Translation neuroimmunology in Multiple sclerosis. Elsevier; 2016. 223-224. ISBN: 978-0-12-801914-6.
19. Sandborn W.J., Colombel J.F., Enns R., et al. Natalizumabinduction and maintenance therapy for Crohn's disease // *N Engl J Med*. 2005; 353:1912–25.
20. Sorensen P.S. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27:246-259.
21. Tan C.S., Koralnik I.J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis // *Lancet Neurol*. 2010;9: 425–37.
22. Vargas D.L., Tyor W.R. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis // *J Investig Med* (2017) 65(5):883–91.10.1136/jim-2016-000339

#### Контактная информация:

**Шарапханова Акшолпан Мейрхановна** – PhD докторант 3-го года обучения по специальности «Медицина» Казахский Национальный Медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** г. Алматы, ул. Утеген батыра 17/4, кв. 29.

**E-mail:** sham8725@mail.ru

**Телефон:** 87014559558