

Аверченков Дмитрий Михайлович

**ЛЕВАМИЗОЛ-АССОЦИИРОВАННАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ
ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ**

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Гехт Алла Борисовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Захарова Мария Николаевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», 6-е неврологическое отделение, руководитель отделения, главный научный сотрудник.

доктор медицинских наук, профессор

Котов Сергей Викторович

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», руководитель неврологического отделения для взрослых, заведующий кафедрой неврологии ФУВ.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.13 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6 и на сайте: <http://www.rsmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В спектре аутоиммунно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) выделяют ряд остро развивающихся состояний, приводящих к демиелинизирующему поражению центральной нервной системы. Международная группа ученых объединила эти состояния в группу острой демиелинизации (ОД) и определила их как острую атаку демиелинизирующего поражения ЦНС, иногда сопровождающуюся серьезными неврологическими нарушениями и их осложнениями, развивающимися непосредственно в результате поражения головного либо спинного мозга или вследствие вторичных осложнений. Дебют рассеянного склероза (РС) является наиболее частым вариантом ОД, однако он реже приводит к тяжелым поражениям. К причинам ОД, чаще сопровождающимися серьезными клиническими нарушениями, относят острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), заболевания спектра нейрооптикомиелита (ЗСНОМ), опухолеподобные формы РС, в том числе концентрический склероз Бало и вариант Марбурга и ряд более редких состояний. [Bunyan R.F. и соавт., 2012г.] Левамизол-ассоциированная воспалительная лейкоэнцефалопатия (ЛАВЛЭ) также рассматривается как одна из возможных форм ОД, которую следует в первую очередь дифференцировать с другими вариантами ОД.

Левамизол зарегистрирован в Российской Федерации как противоглистное лекарственное средство и входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Среди населения нашей страны препарат левамизол получил широкое распространение в качестве меры профилактики гельминтозов, в особенности у хозяев домашних животных, без врачебного назначения и контроля, что подтверждается данными аналитической системы IQVIA, констатирующей в 2018 году продажу 3 335 030 упаковок препарата по России и 361 781 пачек в Москве, а за 2019 год 2 255 659 упаковок только в Москве. В последующие годы этот показатель значительно снизился, до 21 558 пачек в 2020 году и 95 181 пачек в 2021 году. Следует отметить, что Всемирная Организация Здравоохранения подобную профилактику для России не рекомендует. [Helminth control in school age children: a guide for managers of control programmes. Second edition. WHO. 2011г.] О высоком спросе препарата среди населения свидетельствует и аналитическая работа по изучению регионального рынка противоглистных лекарственных препаратов в 2015г. [Михайлова С.А. и соавт., 2015г.]

За время применения препарата был выявлен ряд серьезных побочных эффектов, таких как кожный васкулит, ANA и ANCA-положительных васкулиты мелких сосудов, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз [Qiuu Jin и соавт., 2018г.], а также ЛАВЛЭ, что в 2000 году привело к изъятию препарата с рынка в США и в 2003 году в Канаде [Lee K.C. и соавт., 2012г.], а в последующем и в Европе, где в настоящее время он чаще всего используется в качестве антигельминтного средства в ветеринарной медицине. Несмотря на такую тенденцию сообщения о случаях ЛАВЛЭ у пациентов, употребляющих кокаин, контаминированный левамизолом, публикуются по сегодняшний день [Tollens N. и соавт., 2022г.].

ЛАВЛЭ является потенциально фатальным осложнением применения препарата левамизол. В инструкции к препарату сообщено о развитии такой нежелательной реакции со стороны нервной системы как энцефалопатия [grls.rosminzdrav.ru].

В публикациях встречаются различные варианты названия данного состояния: мультифокальная воспалительная лейкоэнцефалопатия, индуцированная левамизолом [Hook C.C. и соавт., 1992г., Cortes, L. и соавт., 2022г.], демиелинизирующая лейкоэнцефалопатия индуцированная левамизолом [Yan R. и соавт., 2013г.], левамизол-ассоциированный/индуцированный острый рассеянный энцефаломиелит [Lucia P. и соавт., 1996г.], энцефалопатия, вызванная противогельминтными имидазолами. [El Kallab K. и соавт., 2003г.] Однако определение ЛАВЛЭ вероятно является наиболее близко отражающее суть патологического процесса, так как полученные результаты анализов, нейровизуализации, результаты биопсии определенно указывают на воспалительный характер заболевания. Четкая клиническая связь дебюта заболевания с приемом левамизола при отсутствии прямого токсического действия препарата на центральную нервную систему, возможное участие нескольких пусковых факторов при развитии заболевания, таких как использование препарата в комбинированной адьювантной терапии, в составе кокаина или при его приеме на фоне вакцинации или инфекционного заболевания верхних дыхательных путей, а также недостаток экспериментальных данных, определяют выбор термина «ассоциированная» при определении данного состояния.

Факт приема препарата до дебюта ЛАВЛЭ в большинстве случаев не уточняется при сборе анамнеза у пациентов с ОД, что может привести к ошибочной диагностике РС или ОРЭМ ввиду схожего с данными заболеваниями фенотипом клинической и нейровизуализационной картины. Как следствие данное обстоятельство приводит к социально-экономическим потерям в виде нецелесообразного назначения препаратов, изменяющих течение РС, и наносит моральный ущерб пациентам в случае постановки неверного диагноза с более тяжелым долгосрочным прогнозом.

Цель и задачи

Цель настоящего исследования – анализ частоты встречаемости, клинической картины, диагностических маркеров, патогенеза ЛАВЛЭ и создание алгоритма её диагностики.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи.

1. Изучить частоту встречаемости ЛАВЛЭ и оценить прогноз течения заболевания;
2. Охарактеризовать основные клинические проявления ЛАВЛЭ: фазы течения заболевания, частоту встречаемости различных симптомов;
3. Проанализировать данные нейровизуализации – магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с ЛАВЛЭ;
4. Провести анализ лабораторных маркеров воспаления и нейродегенерации в сыворотке и спинномозговой жидкости пациентов с ЛАВЛЭ и группе сравнения;
5. Разработать алгоритм диагностики ЛАВЛЭ.

Научная новизна работы

На основании исследования частоты встречаемости заболевания, сбора клинических данных, анализа МРТ, иммуногистохимического исследования биопсийного материала и сравнительного биохимического анализа cerebro-спинальной жидкости (ЦСЖ) и сыворотки крови пациентов с ЛАВЛЭ и другими острыми демиелинизирующими заболеваниями, а также проспективного наблюдения пациентов с ЛАВЛЭ получены новые данные о частоте встречаемости заболевания, особенностях клинической картины, прогнозе течения ЛАВЛЭ, выделены МРТ паттерны поражения

вещества головного мозга, описаны особенности патологической активации иммунного ответа при ЛАВЛЭ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Описаны алгоритм и методы диагностики ЛАВЛЭ, применяемые практикующими врачами, специализирующимися на диагностике и лечении аутоиммунных заболеваний ЦНС, позволяющий уменьшить вероятность ошибочного диагноза РС и как следствие снизить как психосоциальное, так и экономическое бремя, так как постановка хронического заболевания обуславливает необходимость назначения дорогостоящего лечения и является психотравмирующей ситуацией. Обозначены предпочтительные методы лечения заболевания исходя из его патогенеза, важность проведения профилактической работы с населением, направленной против бесконтрольного приема левамизола, что позволит предотвратить развитие такой формы ОД как ЛАВЛЭ.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала изучение частоты встречаемости ЛАВЛЭ, анализ клинической картины, данных нейровизуализации и результатов лабораторных методов исследования, оценку течения и исходов заболевания. Метод исследования – ретроспективный анализ данных с серией проспективных наблюдений. Для достижения поставленных целей использованы клинические, нейровизуализационные, морфологические, иммуногистохимические и серологические методы исследования. Полученные данные подвергнуты статистическому анализу.

Положения, выносимые на защиту

1. Впервые проведен анализ частоты встречаемости ЛАВЛЭ в группе пациентов с ОД, выявленных на базе одного центра. При изучении прогноза течения ЛАВЛЭ было установлено, что у четвертой части пациентов с ЛАВЛЭ и олигоклональным типом интратекального синтеза антител заболевание прогрессирует в РС. Ни у одного пациента с ЛАВЛЭ из данного исследования с поликлональным типом синтеза иммуноглобулинов не развился РС. При повторном приеме препарата возможен рецидивирующий характер течения заболевания.

2. Описано двухфазное течение клинической картины заболевания, представлены наиболее частые симптомы клинической картины по фазам его течения.

3. Представлены МРТ паттерны поражения вещества головного мозга у пациентов с ЛАВЛЭ, позволяющие проводить дифференциальную диагностику с ОД другой этиологии со схожими изменениями на МРТ головного мозга.

4. Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала головного мозга демонстрирует воспалительный характер поражения вещества головного мозга без признаков аксонального поражения, что соответствует морфологической картине пациентов с ОРЭМ другой этиологии.

5. При анализе ЦСЖ и сыворотки крови пациентов с ЛАВЛЭ и ОД другой этиологии отмечено повышение уровня воспалительных маркеров в обеих группах, свидетельствующих о повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Сравнение уровня данных маркеров между указанными группами продемонстрировало их большее значение в группе пациентов с ЛАВЛЭ, что является отражением более выраженной патологической активации иммунного ответа.

6. Разработан алгоритм диагностики ЛАВЛЭ, в который, в дополнении к общепринятому алгоритму диагностики ОД, включены этапы выявления факта приема

препарата левамизол в течении 6 месяцев до дебюта заболевания и уточнения характера течения клинической картины заболевания с выделением двух фаз её развития.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе данного исследования результатов обеспечивается достаточным числом наблюдений с формированием групп наблюдаемых с соответствующими критериями их включения и исключения, соблюдением алгоритмов забора, подготовки к хранению и хранения биологического материала, стандартизированными современными методами оценки клинических и получения лабораторных и инструментальных данных обследования, корректным использованием современных методов статистической обработки полученных результатов. Сформулированные в данной исследовательской работе положения, практические рекомендации и выводы являются логическим отражением системного анализа, полученных в ходе его проведения, данных.

Материалы диссертации были обсуждены и одобрены на российских и международных конференциях и заседании кафедры: онлайн школа «Болезни мозга» (Москва, Российская Федерация, май 2021 год), заседание кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Российская Федерация, май 2022 год), пятый цикл школы «Болезни мозга» (Москва, Российская Федерация, май 2022 год), II международная конференция по неврологии среди студентов и молодых ученых «MedNeuroScience» (Ставрополь, Российская Федерация, март 2022 года), 8-ой конгресс Европейской академии неврологии (Вена, Австрия, июнь 2022 года), XXVI научная школа-конференция молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии (Москва, Российская Федерация, октябрь 2022 года).

Апробация работы состоялась 26 июня 2024 года на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №32.

Публикации материалов исследования

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, из которых 2 статьи в рецензируемых изданиях из перечня ВАК, 1 статья в иностранном журнале, индексируемом в библиографической базе данных Scopus, а также 1 тезис на международной конференции.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология. Неврология – область медицинской науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы. В представленной работе описаны данные о частоте встречаемости заболевания, особенности и характерные черты клинической картины, результатов лабораторных и нейровизуализационных изменений у пациентов с ЛАВЛЭ, оценены методы лечения и прогноз течения заболевания. Результаты соответствуют области исследования специальности: п. №4 (Демиелинизирующие заболевания нервной системы), п. №19 (Нейровизуализационные и инструментальные методы исследования в неврологии), п.

№20 (Лечение неврологических больных и нейрореабилитация) паспорта специальности 3.1.24. Неврология.

Внедрение результатов в практику

Описанный алгоритм диагностики применяется в работе практикующих врачей скорпомощных отделений и амбулаторных подразделений, специализирующихся на лечении и диагностике аутоиммунных заболеваний нервной системы и внедрен в работу межклубного отделения рассеянного склероза №1 ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ» и консультативно-диагностического отделения ГБУЗ «НПЦ им. З.П. Соловьева» ДЗМ.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ключевая роль в разработке дизайна и организации научно-исследовательской работы, поиске и анализе научной литературы по теме диссертации. Автор выполнял анализ архивной медицинской документации, курировал пациентов из основной группы и группы сравнения в ходе их лечебно-диагностического процесса в условиях стационара, выполнял тестирование пациентов по шкале EDSS (Расширенная шкала оценки степени инвалидизации Куртцке), люмбальные пункции, забор и консервацию биологического материала, необходимого для последующего проведения биохимических и клинических анализов. Автор принимал непосредственное участие в организации проведения, интерпретации и анализе МР-исследований, лабораторных данных, статистической обработке и оформлении всех полученных результатов исследования, подготовке научных статей, докладов и написании текста диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, содержит 1 схему, 1 инфорграфику, 5 таблиц, 14 рисунков и 12 диаграмм, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 113 источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Дизайн исследования

Сбор данных осуществлялся в двух крупных московских больницах с отделениями для больных РС: ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ» и ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» с 2018 по 2021 год. Исследование одобрено Московским городским независимым этическим комитетом (МГЭК) (Протокол № 6/49). Все пациенты подписали информированное согласие перед включением в исследование. Тип исследования – наблюдательное с ретроспективным анализом данных, серией проспективных наблюдений.

Критерии включения в исследование:

1. Острое развитие неврологических симптомов, сопровождающихся много-и/или крупноочаговыми изменениями на МРТ соответствующими демиелинизирующему заболеванию;
 - а) Прием левамизола в течение 6 месяцев до появления неврологических симптомов (для основной группы);
2. Возраст старше 18 лет;
3. Информированное согласие пациента (или опекуна).

Критериями исключения:

1. Обнаружение в ликворе методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК вирусов простого герпеса 1 и 2 типа, вируса опоясывающего герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, боррелий, токсоплазм, энтеровируса, микобактерий туберкулёза.
2. Положительные анализы на ВИЧ-инфекцию, сифилис, подтвержденная острая инфекция (например, COVID-19);
3. Другие неврологические диагнозы, установленные во время обследования;
4. Отзыв информированного согласия пациентов.

С целью выявления пациентов с клинко-инструментальной картиной ОД проведен анализ 18523 медицинских карт пациентов за период с 2018 по 2021 год. Из них 12657 карт пациентов получавших медицинскую помощь в амбулаторных условиях в межокружном отделении РС (МОРС) №1, и 5866 медицинских карт стационарных больных неврологического отделения №1 на базе ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ». В рамках данного поиска проводилась оценка всех карт с МКБ кодами, соответствующими ОД, а именно G04.9, G04.8, G37.5, G37.9, G36.8 и G36.9, устанавливался факт приема левамизола в анамнезе. После оценки анамнеза и МРТ-картины были проанализированы только случаи, в рамках которых пациентам был выставлен диагноз одного из вариантов ОД: ЛАВЛЭ, ОРЭМ, а также РС или демиелинизирующее заболевание ЦНС, сопровождающиеся острым много- или крупноочаговым поражением ЦНС по данным МРТ. Пациенты с ЛАВЛЭ отобраны в основную группу, пациенты с другими формами ОД объединены в группу сравнения. Пациенты основной группы были старше, по полу основная группа и группа сравнения были сопоставимы.

Основная группа – 42 пациента с ЛАВЛЭ. Данные пациентов использованы для оценки клинической картины и прогноза течения заболевания

У 39 пациентов доступны для анализа изображения МРТ головного мозга

Данные 34 пациентов основной группы были использованы для оценки частоты встречаемости заболевания, анализа рутинных показателей ЦСЖ

Данные 21 пациента группы сравнения были использованы для оценки частоты встречаемости заболевания, 18 пациентов для анализа рутинных показателей ЦСЖ

У 28 пациентов основной группы была доступна информация о типе интратекального синтеза антител

У 17 пациентов группы сравнения была доступна информация о типе интратекального синтеза антител

Анализ уровня маркеров воспаления и нейродегенерации выполнен у 21 пациента основной группы и группы сравнения

Инфографика №1. Набор пациентов в исследование.

Методы исследования

Сбор анамнестических данных и клинический осмотр.

При сборе анамнеза у обратившихся за медицинской помощью пациентов или их родственников акцентировалось внимание на выявлении провоцирующих заболевание факторов, в частности прием препарата левамизол или употребления кокаина в период за шесть месяцев до дебюта заболевания. В случае установки факта приема препарата левамизол уточнялась дозировка принятого препарата и кратность его приема.

Во время клинического осмотра оценивались показатели витальных функций, состояние кожных покровов и слизистых, измерялась температура тела, проводился неврологический осмотр с тестированием пациентов по расширенной шкале оценки степени инвалидизации Куртцке (EDSS).

Нейровизуализация.

МРТ головного мозга и по показаниям спинного мозга с внутривенным контрастированием проводилось на томографе с напряженностью магнитного поля 1.5 тесла. Протокол сканирования МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием: T2-ВИ в аксиальной плоскости, FLAIR ИП в аксиальной плоскости, ДВИ (b=1000) в аксиальной плоскости с построением ИКД-карт, T2*-ВИ в аксиальной плоскости, 3D-FLAIR ИП в сагиттальной плоскости, 3D-T1-ВИ с жироподавлением в аксиальной плоскости, 3D-T1-ВИ с жироподавлением в аксиальной плоскости после введения контрастного препарата. Протокол сканирования МРТ спинного мозга с внутривенным контрастированием: T2-ВИ в сагиттальной плоскости, STIR ИП в сагиттальной плоскости, T1-ВИ в сагиттальной плоскости, T1-ВИ в сагиттальной плоскости после введения контрастного препарата.

Исследования проводились при дебюте заболевания и при динамическом наблюдении в сроки от 11,5 до 59 месяцев от дебюта заболевания. Средний период наблюдения 27,5 месяцев, медиана – 21 месяц, 25% – 15, 75% – 34 месяца.

При анализе томограмм оценивалось наличие очагов в веществе головного и спинного мозга, их форма, контуры, расположение, структура и характер накопления ими контрастного препарата, наличие или отсутствие корковой или центральной атрофии головного мозга исходя из расширения борозд в лобных, теменно-затылочных и височных областях, а также расширения боковых и третьего желудочков как при первичном, так и при повторных исследованиях. Описание МРТ изображений проводилось рентгенологами ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ» и ФГБНУ НЦН. Анализ данных МРТ основан на полученных описаниях.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование препаратов головного мозга.

Морфологический материал головного мозга получен у двух наблюдаемых пациентов. В одном случае прижизненная биопсия псевдотуморозного очага демиелинизации проведена в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, во втором – получен в результате аутопсии в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ».

ИГХ исследования препаратов головного мозга проведены в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ (материал, полученный при аутопсии) и в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ (материал, полученный при биопсии).

Анализ лабораторных показателей, маркеров воспаления и нейродегенерации пациентов основной группы и группы сравнения.

У пациентов основной группы и группы сравнения оценены следующие лабораторные показатели:

1. Данные люмбальной пункции: плеоцитоз, уровень белка, тип интратекального синтеза олигоклональных антител (ОГ-АТ). По показаниям анализ ЦСЖ методом ПЦР на нейроинфекции (вирусы простого герпеса, Варицелла-Зостер, цитомегаловирус, Эпштейн-Барр, боррелии, токсоплазма, энтеровирус, микобактерия туберкулёза).

2. Маркеры воспаления и нейродегенерации в сыворотке и ЦСЖ: концентрация альбумина и общего иммуноглобулина (ИГ) в сыворотке крови и ЦСЖ, определение концентрации свободных легких цепей ИГ каппа и лямбда в ЦСЖ, уровень фосфорилированных тяжёлых цепей нейрофиламентов (фНФТ) в ЦСЖ.

3. Результаты анализов, выполненных по медицинским показаниям, на выявление маркеров системных заболеваний соединительной ткани (антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипину, миелопероксидазе, бета-2 гликопротеиду, С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ) и аквапорину 4 (AQP4).

Люмбальная пункция была выполнена с медицинской диагностической целью после получения информированного согласия. Пробы ЦСЖ были собраны в стерильные пробирки, центрифугированы в течение 10 минут при 1500 оборотах/мин. при комнатной температуре, затем аликвотированы и заморожены при температуре -70°C .

Забор и хранение биологического материала.

Биологический материал – ЦСЖ и сыворотка крови, был собран у пациентов основной группы и группы сравнения.

Образцы сыворотки крови и ЦСЖ были получены во время стационарного лечения у пациентов ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ». Забор крови осуществлялся из локтевой вены в утренние часы натощак в пробирки с активатором свертывания (Vacutainer, BD). Сыворотку отделяли от клеток крови путем центрифугирования в течение 20 минут при 1500 оборотах/мин. Полученную надосадочную жидкость переносили в отдельные пробирки, образцы хранились при температуре -70°C до момента выполнения исследования.

Биохимические методы исследования сыворотки крови и ЦСЖ.

Определение концентрации свободных легких цепей ИГ каппа и лямбда в ЦСЖ проводилось с использованием коммерческих диагностических наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) фирмы «Полигност» (Россия).

Уровень фНФТ в ЦСЖ измерялся с использованием коммерческих диагностических наборов для ИФА фирмы BioVendor (Чехия).

Уровень альбумина (спектрофотометрический тест с бромкрезоловым зеленым) и общего ИГ (турбидиметрический тест в реакции преципитации) в сыворотке определялись на автоматическом биохимическом анализаторе А-15 (Random Access) с использованием диагностических наборов для определения альбумина и общего ИГ (BioSystems, Испания). Концентрация альбумина и общего ИГ в ЦСЖ измерялась методом нефелометрии на иммунохимическом анализаторе BN ProSpec (Siemens Healthineers) с использованием реагентов фирмы Siemens Healthcare (Германия).

Определение уровня ОГ-АТ в сыворотке крови и ЦСЖ проводилось по стандартной методике изоэлектрофокусирования в сочетании с иммуноблоттингом (Helena Biosciences, Великобритания).

Антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ) в сыворотке крови определялись с использованием доступных на момент исследования коммерческих диагностических наборов для ИФА фирмы Cloud-Clone Corp (США). Титр антител к МОГ был определен у 11 из 42 пациентов основной группы и 16 из 21 пациентов группы сравнения. Ни у одного пациента основной группы антитела к МОГ не определялись. В группе сравнения у 3 пациентов выявлено транзитное повышение уровня антител к МОГ методом непрямой ИФА, не подтвержденное при контрольном исследовании методом клеточной презентации или повторном ИФА.

Описанные выше биохимические исследования проводились в Лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по Молекулярной Медицине ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Антитела к AQP4 в сыворотке крови определялись с использованием реакции непрямой иммунофлюоресценции с трансфицированными клетками (EU 90) в коммерческой лаборатории. Кровь на антитела к AQP4 была протестирована у 6 пациентов основной группы и 7 пациентов группы сравнения. Ни в одном случае антител не обнаружено.

Маркеры системных заболеваний соединительной ткани и васкулитов.

Части пациентам основной группы и группы сравнения проведены лабораторные тесты на уровень СРБ, СОЭ, маркеры системных заболеваний соединительной ткани.

В основной группе уровень СОЭ был доступен для анализа у 13 из 42 пациентов, у 3 (23%) из них он был повышен до 17, 22 и 39 мм/ч при норме до 15 мм/ч. Уровень СРБ был определен у 19 пациентов, у 2 (10,5%) он был повышен до 18 и 46 г/л. В группе сравнения уровень СОЭ был оценен у 9 пациентов, у 2 (22,2%) из них он был повышен до 17 и 38 мм/ч. СРБ определен у 12 пациентов, не было зарегистрировано случаев его повышения. Определение уровня СОЭ и СРБ сыворотки крови проводилось в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ».

Маркеры системных заболеваний соединительной ткани и васкулитов (антитела к двуспиральной ДНК, АНФ, антинуклеарный блот, антитела к МРО, протеиназе-3, базальной мембране клубочков, бета-2-гликопротеиду, кардиолипинам, аннексину, антифосфолипидные антитела) были протестированы у 10 пациентов основной группы и у 6 пациентов в группе сравнения. Только у одного пациента основной группы было зарегистрировано повышение уровня специфических антинуклеарных антител, таких как антитела к цитоплазматическому антигену – SSA/Ro-52 +++ и SSA (60 kDa) ++. У этого же пациента был определён 2 тип интратекального синтеза антител. Лабораторные исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ "МНПЦЛИ ДЗМ".

Для последующего анализа результаты исследований сыворотки крови на антитела к МОГ, AQP4, маркеры системных заболеваний не использовались.

Исследование нейроинфекций

У пациентов с повышенным уровнем плеоцитоза методом ПЦР ЦСЖ, а также ИФА ЦСЖ и сыворотки крови, не было обнаружено вирусных и паразитарных возбудителей инфекционных заболеваний (вирус простого герпеса 1 и 2 типа, вирус

опоясывающего герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, боррелии, токсоплазма, энтеровирус, микобактерия туберкулёза), в 1 эпизоде выявлен транзиторный положительный результат ПЦР Эпштейн-Барр вируса, однако в последующем диагноз вирусного энцефалита был опровергнут.

Статистическая обработка результатов исследования.

С учетом небольшого количества наблюдений в группах достоверно исключить ненормальность распределения данных невозможно в связи с чем данные оценивались как ненормально распределенные и применялись непараметрические методы статистического анализа. Количественные переменные описывали следующими параметрами: числом пациентов, средним арифметическим значением (М), медианой (m) и 25-75 перцентилей (%). Сравнение групп между собой проводили с использованием критериев Манна-Уитни и хи-квадрата, теста Фишера. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Расчет и построение диаграмм выполнены на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel 2003 и пакета статистического анализа данных Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Основные результаты исследования

Частота встречаемости и прогноз

На базе одного центра, ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ», за период с 2018 по 2021 года выявлено 55 случаев ОД, из которых 34 случая ЛАВЛЭ (основная группа) и 21 случай других форм ОД (группа сравнения). При оценке возможной причины развития ОД было установлено, что доля пациентов с ЛАВЛЭ, употреблявших левамизол в период от 1 дня до 24 недель до дебюта заболевания, составила 61,8% по отношению к пациентам с ОД другой этиологии. Среди других причин развития ОД диагностировано 11 случаев ОРЭМа и 10 случаев дебюта РС. В 1 случае пусковым фактором ОРЭМа, предположительно, являлся прием альбендазола, в 1 – мебендазол и у 1 пациента ОРЭМу предшествовала вакцинация от гриппа. У 8 пациентов с ОРЭМ и 10 пациентов с дебютом РС триггерный фактор не установлен.

Возраст пациентов с ЛАВЛЭ составил от 19 до 65 лет (средний возраст – 41,2 года; медиана – 42; 25% – 34, 75% – 50), среди них – 27 женщин и 7 мужчин.

Возраст пациентов группы сравнения составил от 19 до 58 лет (средний возраст – 30,7 лет; медиана – 30; 25% – 24, 75% – 34), среди них – 11 женщин и 10 мужчин.

Сравнивая группы между собой, можно сделать вывод, что в среднем в группе с ОД другой этиологии возраст пациентов на 12 лет младше, чем в группе ЛАВЛЭ (U-критерий Мана-Уитни: $p = 0,001$). Статистически значимого различия по половому признаку между группами не выявлено. (критерий χ^2 : $p = 0,071$) (Таблица №1).

Таким образом, преобладающей формой ОД была ЛАВЛЭ.

Дозировка препарата левамизол варьировала от 50 до 300 мг (обычно больные описывали, что принимали либо 1, либо 2 таблетки препарата, в двух разных дозировках, 50 и 150 мг.) В подавляющем большинстве случаев левамизол принимался однократно в дозе 150мг.

Оцениваемые параметры	ЛАВЛЭ	ОД другой этиологии	Сравнение групп
Количество	34	21	Доля ЛАВЛЭ в общей группе ОД 61,8%

Возраст, лет	m=42 (25%=34, 75%=50)	m=30 (25%=24, 75%=34)	p = 0,001*
Пол, ж/м	27/7 (3,9/1)	11/10 (1,1/1)	p = 0,071**
Тип интратекального синтеза антител	Проанализирован у 28 пациентов 14 – 2 тип (50%) 11 – 1 тип (39,3%) 2 – 3 тип (7,1%) 1 – 4 тип (3,6%)	Проанализирован у 17 пациентов 13 – 2 тип (76,47%) 4 – 1 тип (23,53%)	2 тип синтеза регистрируется с одинаковой частотой p = 0,148**
Развитие РС	4 (11,8%)	14 (66,6%)	p = 0,00005***
Летальные исходы	1	нет	

Таблица №1. Частота встречаемости и прогноз. * – U-критерий Мана-Уитни. ** – критерий χ^2 . *** – тест Фишера.

Особенности клинической картины

В ходе сбора анамнеза, оценке течения клинической картины у 42 пациентов с ЛАВЛЭ, выявленных на базе двух центров, ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ» и ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ», отмечено, что в 27 случаях (62,8%) можно выделить 2 фазы развития клинической картины заболевания.

Первая фаза – фаза продромальных явлений, время развития от 1 дня до 22 недель от момента приема препарата. Наиболее частыми симптомами данной фазы заболевания является гипертермия – выявлялась в 18 случаях (66,7%), реже встречается общая слабость – в 14 случаях (51,9%), головокружение несистемного характера – 12 (44,4%), тошнота и рвота – 11 (40,7%), головная боль – 8 (29,6%), эпизоды дезориентации – 7 (25,9%), боли в животе миалгии и боли в спине – 2 (7,4%), атаксия, потеря сознания, нарушение вкуса и обоняния – в 1 случае (3,7%).

В 10 случаях (23,3%) у пациентов с ЛАВЛЭ заболевание протекало с одной фазой, а в 5 случаях (11,6%) информация о характере течения заболевания была недоступна.

Вторая фаза – фаза неврологических симптомов. Развитие второй фазы заболевания наступало в интервале от 2 дней до 24 недель от момента приема препарата. В клинической картине второй фазы заболевания у пациентов с ЛАВЛЭ наиболее частой была мозжечковая и пирамидная симптоматика – в 23 случаях (54,8%), несколько реже когнитивные нарушения – 21 (50%), еще реже нарушение чувствительности и стволовая симптоматика – 16 (38,1%), нарушение зрения – 6 (14,3%), аффективные нарушения и общая слабость – 5 (11,9%), гипертермия – 3 (7,1%), тазовые нарушения – 2 (4,8%) и нейропатическая боль – в 1 случае (2,4%).

Нейровизуализация

Для анализа были доступны данные МРТ 39 пациентов основной группы, выявленных на базе двух центров, ГБУЗ «ГКБ имени В.М.Буянова ДЗМ» и ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ». При оценке МРТ было выделено 6 паттернов поражения вещества головного мозга.

1. Паттерн сходный с РС выявлен у 14 пациентов (35,9%). Множественные небольшие (до 1 см) очаги вытянутой формы, часть из которых накапливает контрастное вещество. При этом часто наблюдаются некоторые особенности, отличающие данный МРТ паттерн от истинной МРТ картины при РС, например, множественные линейные

очаги строго перпендикулярны боковым желудочкам, без вовлечения центральных отделов корпуса мозолистого тела.

2. Паттерн атипичной демиелинизации, не соответствующей критериям диагностики РС [согласованные рекомендации MAGNIMS от 2016г.] и ОРЭМ [рекомендации международной исследовательской группы по рассеянному склерозу у детей от 2013 и 2018гг. и рабочей группы Брайтонского сотрудничества от 2007г.], после исключения других заболеваний недемиелинизирующего характера, выявлен у 9 пациентов (23,1%).

2.1. Атипичная диффузная демиелинизация выявлена у 6 пациентов. Крупных размеров (более 1 см) диффузные зоны поражения чаще с неоднородной структурой, иногда по периферии накапливающие контрастное вещество.

2.2. Концентрический склероз Бало выявлен у 3 пациентов. Немногочисленные очаги крупных размеров (более 1 см) округлой формы с неоднородной (кольцевидной) структурой, иногда по периферии накапливающие контрастное вещество.

2.3. Паттерн “Облаковидных очагов” по типу облаковидных диффузных изменений выявлен у 1 пациента. Множественные средних размеров очаги сливного характера, слабо визуализируемые в режимах T2 и T2FLAIR, но имеющие признаки ограничения диффузии и лучше определяемые в режиме DWI (b1000) с понижением ИКД в острый период заболевания; и более четко проявляющиеся в режимах T2 и T2FLAIR в отдаленные периоды болезни.

3. ОРЭМ-подобный паттерн выявлен у 4 пациентов (10,3%). Множественные средних и крупных размеров (более 1 см) очаги, окруженные перифокальным отеком, тотально, чаще кольцевидно, накапливающие контрастное вещество.

4. Смешанный паттерн определен у 12 пациентов (30,8%). Одновременно наблюдались очаговые изменения с различными вышеописанными характеристиками.

При оценке локализации поражения вещества головного мозга супратенториальное поражение отмечено у всех 39 пациентов. В сочетании с супратенториальной локализацией очагов поражение мозжечка и ствола выявлялось у 8 пациентов (20,5%), базальных ядер у 6 пациентов (15,4%). Из 16 проведенных исследований спинного мозга у 6 (14,3% от всех пациентов этой группы) пациентов отмечено его поражение различной протяженности, размеры очагов варьировали от 1 до 4 сегментов спинного мозга. Характер накопления гадолиний-содержащего контрастного вещества в режиме T1 в очагах поражения был также различным: от отсутствия такового до частичного накопления частью очагов/зон и тотального накопления всеми очагами.

Для оценки динамики изменений на МРТ головного мозга были доступны данные 19 пациентов. У 13 пациентов (68,4%) отмечена положительная динамика в виде уменьшения размера очагов, у 3 (15,8%) не отмечено никакой динамики, и у 3 (15,8%) – отрицательная динамика в виде увеличения размеров и/или количества очагов на фоне рецидива заболевания при повторном приеме препарата. При оценке выраженности атрофии вещества головного мозга отмечено, что в дебюте заболевания корковая атрофия выявлялась у 10 (52,6%) пациентов, выраженность которой прогрессировала у одного (5,3%) пациента при оценке через полгода. У 3 (15,8%) пациентов корковая атрофия появилась через 1 и 2 года наблюдения, у 6 (31,6%), в том числе 2 пациента с рецидивами ЛАВЛЭ, атрофии вещества головного мозга не регистрировалось ни в дебюте заболевания, ни за весь период наблюдения в срок от 1 до 5 лет. (Таблица №2).

Паттерн МРТ – 39 всего.	Локализация очагов поражения.	Динамика МРТ-изменений – 19
1. РС-подобный – 14 (35,9%)	• Супратенториальное поражение (большие полушария)	Корковая атрофия в дебюте – 10 (52,6%)
2. Атипичная диффузная демиелинизация – 6 (15,4%)	• Базальные ганглии – 6 (15,4%)	Центральная атрофия – 0
3. ОРЭМ-подобный – 3 (7,7%)	• Инфратенториальное поражение	Корковая атрофия в динамике: 3 (15,8%) вновь развившаяся, 1 (5,3%) прогрессирование выявленной в дебюте
4. Концентрический склероз Бало – 3 (7,7%)	(мозжечок, ствол головного мозга) – 9 (23%)	Увеличение размера/количества очагов – 3 (15,8%) (2 рецидива ЛАВЛЭ, 1 трансформация в РС)
5. Облака – 1 (2,5%)	• Спинной мозг – 6 (15%)	Уменьшение размера очагов – 13 (68,4%)
6. Смешанный – 12 (30,8%)		Уменьшение количества очагов – 0 Без динамики по количеству или размеру очагов – 3 (15,8%)

Таблица №2. МРТ-паттерны поражения вещества головного мозга, распределение очагов поражения, данные динамического наблюдения пациентов с ЛАВЛЭ.

Патоморфология при ЛАВЛЭ

В 2 случаях проведено морфологическое и ИГХ исследования препаратов головного мозга пациентов с ЛАВЛЭ, в одном случае, полученном в результате прижизненной биопсии у пациентки с очагом демиелинизации по типу концентрического склероза Бало и в одном случае в результате аутопсии. Морфологическое описание препаратов демонстрирует периваскулярный характер демиелинизации с сохранением целостности аксонов, периваскулярную воспалительную инфильтрацию макрофагами CD68+, в меньшей степени Т-лимфоцитами CD3+, CD4+ и CD8+ и В-лимфоцитами CD20+. Разрежение белого вещества головного мозга сопровождалось участками вакуолизации и гемистоцитарного глиоза. Полученные данные соответствуют опубликованным ранее в мировой литературе и как было отмечено ранее имеют схожие результаты с изменениями, обнаруживаемыми при проведении морфологического и ИГХ исследований у пациентов с ОРЭМ другой этиологии. [Pohl D. и соавт., 2016г.]

Подходы к лечению ЛАВЛЭ и долгосрочные исходы

Из 42 пациентов основной группы, выявленных на базе двух центров, ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ» и ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ», 7 больных терапию не получали. Из них 1 пациент отказался от системной терапии глюкокортикостероидами (ГКСТ) (выполнялись ретробульбарные инъекции ГКСТ), у 6 пациентов диагноз был установлен в отсроченном периоде на амбулаторном приеме. Несмотря на отсутствие терапии у этих 7 пациентов произошло спонтанное восстановление или уменьшение выраженности неврологического дефицита до 1-1,5 баллов по шкале EDSS, что вероятно обусловлено невысоким уровнем инвалидизации в дебюте заболевания (1-3 балла по шкале EDSS).

Терапию в остром периоде заболевания получили 35 из 42 пациентов. Из них 9 пациентов получили только внутривенную (в/в) пульс-терапию метилпреднизолоном, у 4 пациентов в/в пульс-терапия сочеталась с последующим назначением таблетированных стероидов (преднизолон или метилпреднизолон в дозе 1мг/кг из расчета по преднизолону) с постепенной его последующей отменой. У 8 пациентов в/в пульс-терапия ГКСТ сочеталась с плазмаферезом (ПФ), еще у 9 в/в ГКСТ сочетались с их назначением в таблетированной форме и ПФ. 5 пациентов получили цитостатики (циклофосфамид и митоксантрон) в сочетании с ГКСТ и ПФ. Доза метилпреднизолона на курс пульс-терапии составила от 5 до 7 грамм при проведении монотерапии, а в сочетании с ПФ – от 7 до 10 грамм, в сочетании с ПФ и назначением ГКСТ в таблетированной форме – от 5 до 10 грамм, в сочетании с цитостатиками от 5 до 9 грамм. Объем удаленной плазмы во время проведенного ПФ составил от 1,5 до 14 л.

За период наблюдения у 4 из 42 пациентов основной группы (9,5%) развился второй эпизод неврологической дисфункции в период от 3 до 49 месяцев с момента дебюта заболевания в виде ЛАВЛЭ, позволивший диагностировать РС. В 3 случаях (7,1%) ЛАВЛЭ рецидивировало на фоне повторного приема препарата через 3, 5 и 13 лет. В 1 случае при ЛАВЛЭ наступил летальный исход (2,4%). В остальных 34 случаях ЛАВЛЭ исходом заболевания было восстановление без последующих рецидивов. При этом в 3 случаях (7,1%) выздоровление сопровождалось полным отсутствием неврологического дефицита (EDSS 0 баллов). Надо отметить, что в дебюте заболевания вышеописанных случаев неврологический дефицит был минимальным (EDSS 1 и 1,5 баллов). В 23 случаях ЛАВЛЭ (54,8%) исходом заболевания был неврологический дефицит с его оценкой по шкале EDSS от 1 до 2 баллов, в 10 случаях (23,8%) неврологический дефицит составил от 2,5 до 4 баллов и в 2 случаях (4,8%) от 4,5 до 6 баллов по шкале EDSS.

При анализе эффективности проводимой терапии отмечено, что в соответствии с мировыми данными исход заболевания не имеет прямой зависимости от схемы примененной терапии, а зависит от степени тяжести поражения ЦНС в дебюте заболевания и в ходе его течения, что в свою очередь и обуславливает выбор схемы применяемой терапии, однако с учётом патогенеза заболевания использование цитостатиков с преимущественным воздействием на Т-клеточное звено иммунитета (например, циклофосфамид и митоксантрон) и ГКСТ имеет преимущественно перед ПФ и ВВИГ (Таблица №3).

Терапия	EDSS Дебют	EDSS Исход
Пульс-терапия ГКСТ в/в (метилпреднизолон)	1-4,5	0-2,5
монотерапия		
1-7. Метилпреднизолон №5	1-7. 1-4,5	1-7. 0-2,5
	8. 3,5	8. 1,5 => РС

8. Метилпреднизолон №6	9. 4,5	9. 1,5
9. Метилпреднизолон №7		
<i>Пульс-терапия ГКСТ в/в + ПФ</i>	2,5-9	1,5-3,5
10. Метилпреднизолон №9 + ПФ 1,5л	10. 9	10. 3,5
11. Метилпреднизолон №7 + ПФ 3л	11. 5,5	11. 3
12. Метилпреднизолон №5 + ПФ 14л	12. 9,5	12. Летальный исход
13. Метилпреднизолон №10 + ПФ №2	13. 7,5	13. 2 => РС
14. Метилпреднизолон №X + ПФ №4	14. 2,5	14. 2
15-17. Метилпреднизолон №5 + ПФ №5	15-17. 2,5-4	15-17. 1,5
<i>Пульс-терапия ГКСТ в/в + ГКСТ Per os</i>	3,5-5	1-3,5
18. Метилпреднизолон №5 + ГКСТ Per os	18. 5	18. 2
19. Метилпреднизолон №6 + ГКСТ Per os	19. 3,5	19. 1
20. Метилпреднизолон №8 + ГКСТ Per os	20. 4,5	20. 3,5
21. Метилпреднизолон №9 + ГКСТ Per os	21. 3,5	21. 2
<i>Пульс-терапия ГКСТ в/в + ПФ + ГКСТ Per os</i>	3,5-6,5	0-3
22. Метилпреднизолон №8 + ПФ 3,3л + Per os	22. 6,5	22. 2
23. Метилпреднизолон №8 + ПФ 3,8л + Per os	23. 6	23. 0
24-25. Метилпреднизолон №6-8 + ПФ 4л + Per os	24-25. 4-4,5	24-25. 2,5
26. Метилпреднизолон №10 + ПФ 4,6л + Per os	26. 4,5	26. Рецидив – 5 лет
Метилпреднизолон №7 + ПФ 3л + Per os	3	3
27. Метилпреднизолон №6 + ПФ 4,9л + Per os	27. 4,5	27. 3
28. Метилпреднизолон №X	28. X	28. Рецидив – 3 года
Метилпреднизолон №9 + ПФ 6л + Per os	3,5	1,5
29-30. Метилпреднизолон №5-10 + ПФ №5 + Per os	29-30. 4-4,5	29-30. 1,5
<i>Пульс-терапия ГКСТ в/в + Митоксантрон (МС)</i>		
31. Метилпреднизолон №9 + МС 20мг	31. 2,5	31. X => РС
<i>Пульс-терапия ГКСТ в/в + ПФ + ГКСТ Per os + МС</i>	7-8,5	3-4,5
32. МП №8 + ПФ 4л + Per os + МС 10мг №2	32. 8,5	32. 4,5 => РС
33. МП №6 + ПФ 13,5л + Per os + МС 20мг	33. 7	33. 3
<i>Пульс-терапия ГКСТ в/в + ПФ + ГКСТ Per os + Циклофосфамид (ЦФ)</i>	4-9	3,5-5
34. МП №5 + ПФ 14л + Per os + ЦФ 1г №2	34. 9	34. 5
35. МП №7 + ПФ №4 + Per os + ЦФ 1г №1	35. 4	35. 3,5
<i>Без терапии №7</i>	1-3	0-1,5

Таблица №3. Терапия и исходы заболевания ЛАВЛЭ

Лабораторные данные

В ходе диагностического процесса осуществлялся забор ЦСЖ и сыворотки крови для проведения общего и биохимического анализа, определения типа интратекального синтеза олигоклональных антител, оценки уровня воспалительных и нейродегенеративных маркеров, таких как альбумин и IgG, а также альбуминовый и иммуноглобулиновый индекс (IgG-index), каппа и лямбда-цепи ИГ, фНФТ.

Плеоцитоз

Анализ ЦСЖ был проведен у 34 из 42 пациентов основной группы. Информация об уровне плеоцитоза была доступна у 33 пациентов. В 20 случае (60,6%) был нормальным, в 13 случаях (39,4%) он был увеличен в диапазоне от 27 до 163 клеток в 3 мкл. (Среднее значение плеоцитоза – 29,06 клеток в 3 мкл.; медиана – 6; 25% – 5, 75% – 30). Плеоцитоз

в подавляющем большинстве случаев носил лимфоцитарный характер. Полученные результаты соответствуют мировым данным.

При анализе ЦСЖ 18 обследованных пациентов в группе сравнения плеоцитоз в 9 случаях (50%) был нормальным, ещё в 9 случаях (50%) уровень плеоцитоза был повышен в диапазоне от 14 до 192 клеток в 3 мкл. (средний уровень плеоцитоза – 30,06 клеток в 3 мкл; медиана – 12; 25% – 5, 75% – 34). Также, как и в группе ЛАВЛЭ, плеоцитоз в подавляющем большинстве случаев был лимфоцитарным. При сравнении групп статистически значимого различия по уровню плеоцитоза не выявлено (U-критерий Мана-Уитни: $p = 0,53$).

При перерасчете уровня цитоза на абсолютное количество лимфоцитов в группе пациентов ЛАВЛЭ средний показатель абсолютного количества лимфоцитов в 3 мкл составил 62,08 клеток, медиана – 36,66; 25% – 24, 75% – 118,99), в то время как в группе с ОД среднее значение лимфоцитарного плеоцитоза составило 24,91 клеток в 3 мкл, медиана – 21,53; 25% – 12,95, 75% – 29,1). При сравнении групп статистически значимого различия по уровню плеоцитоза при перерасчете на абсолютное значение лимфоцитов также не выявлено (U-критерий Мана-Уитни: $p = 0,056$).

Белок цереброспинальной жидкости

Информация об уровне белка ЦСЖ была доступна у 33 пациентов с ЛАВЛЭ, его значения колебались в диапазоне от 0,1 г/л до 4,1 г/л. Увеличение уровня белка более 0,5 г/л было у 8 пациентов (24,2%). Средний уровень белка ЦСЖ составил 0,54 г/л, медиана – 0,37; 25% – 0,31, 75% – 0,47).

В группе сравнения информация об уровне белка ЦСЖ была доступна у 14 пациентов, его уровень составил от 0,2 до 0,59 г/л. Среднее значение – 0,42 г/л, медиана – 0,46; 25% – 0,34, 75% – 0,5).

При сравнении групп статистически значимого различия по уровню белка не выявлено (U-критерий Мана-Уитни: $p = 0,22$), однако в группе ЛАВЛЭ был крайне высокий разброс показателей.

Тип синтеза иммуноглобулинов в ЦСЖ и сыворотке крови

В ходе диагностического процесса у 28 пациентов с ЛАВЛЭ определён тип синтеза ИГ в ЦСЖ и сыворотке крови, у 14 (50%) выявлен олигоклональный характер IgG в ЦСЖ и поликлональный характер IgG в сыворотке крови (2 тип синтеза), у 11 пациентов (39,3%) регистрировался поликлональный характер IgG в ЦСЖ и сыворотке крови (1 тип синтеза), ещё реже, у 2 пациентов (7,1%) – олигоклональный характер IgG в ЦСЖ и сыворотке крови с меньшим числом полос в сыворотке крови (3 тип синтеза) и у 1 пациента (3,6%) – олигоклональный характер IgG в ЦСЖ и сыворотке крови с идентичным числом полос (4 тип синтеза). У одного пациента с 3 типом синтеза антител в ходе наблюдения при проведении повторного анализа был определён 2 тип синтеза. В 6 случаях определение типа синтеза не проводилось.

В группе сравнения у 17 пациентов с ОД при исследовании типа синтеза иммуноглобулинов регистрировался преимущественно 2 тип синтеза – 13 пациентов (76,47%), у 4 пациентов (23,53%) регистрировался 1 тип синтеза, в 4 случаях определение типа синтеза не проводилось.

При сравнении данных двух групп статистически значимого различия в преобладании 2 типа синтеза между группами не выявлено (критерий χ^2 : $p = 0,3026$).

Маркеры воспаления и нейродегенерации в ЦСЖ и сыворотке крови

Образцы ЦСЖ и сыворотка крови для исследования маркеров воспаления и нейродегенерации были доступны у 11 пациентов с ЛАВЛЭ (3 мужчин и 8 женщин) и 11 пациентов с ОД (5 мужчин и 6 женщин). Средний возраст в данных группах составил 39,9 (медиана – 41, 25% – 32, 75% – 48) и 31,9 (медиана – 30, 25% – 27, 75% – 37) лет, соответственно. Группы были сравнимы по полу и возрасту (критерий χ^2 : $p = 0.44$, U-критерий Мана-Уитни: $p = 0,06$).

Уровень каппа-цепей в ЦСЖ находился в пределах нормальных значений и не отличался между группами (U-критерий Манна-Уитни: $p = 0,67$). По уровню лямбда-цепей разницы выявлено также не было, однако их уровень был повышен по сравнению с контрольными значениями (U-критерий Манна-Уитни: $p = 0,67$).

Повышение уровня фНФТ отмечено у 2 (18,2%) из обследованных 11 пациентов из группы сравнения, тогда как в группе ЛАВЛЭ повышения фНФТ не выявлено. Уровень фНФТ не отличалось в обеих группах и находилось в пределах референсных значений, что свидетельствует об отсутствии нейронального повреждения. (U-критерий Мана-Уитни: $p = 0,38$).

Уровень альбумина ЦСЖ был повышен относительно нормальных значений в обеих группах. Статистически значимого различия между группами не отмечено. (U-критерий Манна-Уитни: $p = 0,21$).

IgG в ЦСЖ был повышен относительно нормальных значений в обеих группах. При сравнении групп отмечена статистически значимая разница с более высоким значением в группе ЛАВЛЭ. (U-критерий Манна-Уитни: $p = 0,02$). В группе пациентов с ЛАВЛЭ уровень IgG ЦСЖ был выше на 17,1 мг/л.

Уровень IgG и альбумина в сыворотке был значимо выше в группе ЛАВЛЭ (U-критерий Мана-Уитни: $p = 0,004$ и $p = 0,007$ соответственно), что в совокупности с более высоким значением IgG ЦСЖ может свидетельствовать о более выраженной острой активации общего иммунного ответа при ЛАВЛЭ по сравнению с группой сравнения.

Иммуноглобулиновый и альбуминовый индексы значимо не отличались между группами (U-критерий Манна-Уитни: $p = 0,72$), однако, нужно отметить, что в обеих группах индексы были повышены относительно референсных значений, что свидетельствует о повышении проницаемости ГЭБ.

Полученные данные (Таблица №4) свидетельствуют о текущем воспалительном процессе в обеих группах, более выраженном в группе ЛАВЛЭ, без признаков нейродегенеративного процесса – аксонального повреждения.

Оцениваемые параметры	ЛАВЛЭ	Острая демиелинизация	Уровень значимости (p)	Норма
Пациенты	11	11		
Возраст, лет	m=39,9 (25%=32, 75%=48)	m=31,9 (25%=27, 75%=37)	$p = 0,06^*$	
Мужчины/Женщины	3/8	5/6	$p = 0,44^{**}$	

Каппа-цепи, ЦСЖ, мкг/мл	m=0,22 (25%=0,01, 75%=0,35)	m=0,14 (25%=0,04, 75%=0,46)	p = 0,67*	0-0,5 мкг/мл
Лямбда-цепи, ЦСЖ, мкг/мл	m=0,05 (25%=0,01, 75%=0,37)	m=0,16 (25%=0,01, 75%=0,4)	p = 0,67*	0-0,1 мкг/мл
φНФТ, ЦСЖ нг/мл	m=0,26 (25%=0,22, 75%=0,69)	m=0,24 (25%=0,21, 75%=0,26)	p = 0,38*	< 0,94 нг/мл
Альбумин ЦСЖ, мг/л	m=343 (25%=250, 75%=529)	m=285 (25%=157, 75%=365)	p = 0,21*	< 280 мг/л
IgG ЦСЖ, мг/л	m=63,8 (25%=52, 75%=120)	m=46,7 (25%=29,6, 75%=56,5)	p = 0,03*	6,3-33,5 мг/л.
Альбумин сыворотка, г/л	m=58,77 (25%=50,84, 75%=61,67)	m=46,66 (25%=38,42, 75%=47,90)	p = 0,007*	35-53 г/л
IgG сыворотка, г/л	m=13,37 (25%=10,25, 75%=16,82)	m=7,51 (25%=6,81, 75%=9,29)	p = 0,004*	7-16 г/л
Альбуминовый индекс	m=4,92 (25%=3,6, 75%=10,9)	m=6,4 (25%=5,38, 75%=7,44)	p = 0,73*	< $6 \cdot 10^{-3}$
Индекс IgG	m=0,84 (25%=0,53, 75%=0,96)	m=0,84 (25%=0,75, 75%=1,06)	p = 0,72*	< 0,7

Таблица №4. Уровень воспалительных и нейродегенеративных маркеров в ЦСЖ и сыворотке крови. * – U-критерий Манна-Уитни. ** – хи-квадрат (χ^2).

Алгоритм диагностики

Создан алгоритм диагностики ЛАВЛЭ. Первым этапом диагностического процесса является уточнение анамнестических данных с выявлением факта приема препарата левамизол или кокаина. При оценке динамики развития симптомов, следует уточнить о предшествующих клиническим проявлениям продромальных явлениях, которые нами выделены в первую фазу развития заболевания. Среди таких симптомов наиболее частыми являются гипертермия, общая слабость, головокружение несистемного характера, тошнота, рвота, головная боль и эпизоды дезориентации. Алгоритм лабораторных и инструментальных обследований тот же, что и при общепринятом алгоритме диагностики ОД другой этиологии (Схема №1).

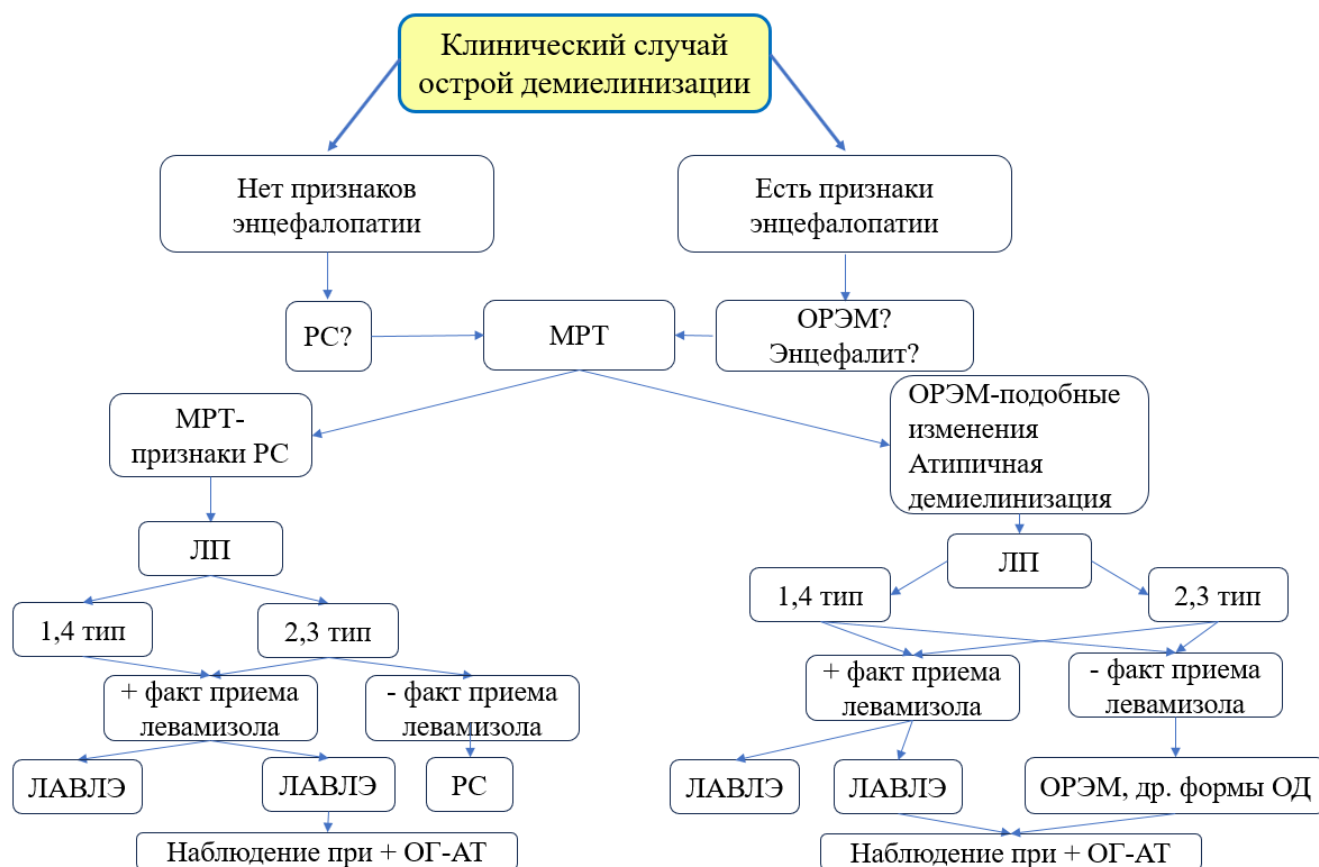


Схема №1. Алгоритм диагностики ЛАВЛЭ. *Исключены другие причины – инфекция, нейроинфекция, вакцинация, по показаниям – МОГ, AQP4, системные заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Левамизол-ассоциированная воспалительная лейкоэнцефалопатия является одной из частых причин острой демиелинизации. В период с 2018 по 2021гг. среди выявленных случаев острой демиелинизации на базе одного центра 61,8% было спровоцировано приемом левамизола. В группе пациентов с левамизол-ассоциированной воспалительной лейкоэнцефалопатией средний возраст пациентов составил 41,2 года, что на 12 лет старше, чем в группе острой демиелинизации другой этиологии, различия по половому признаку между группами не выявлено. Заболевание значительно реже приобретает хроническое течение с переходом в рассеянный склероз в группе левамизол-ассоциированной воспалительной лейкоэнцефалопатии в сравнении с группой острой демиелинизации другой этиологии. Частота развития рассеянного склероза при левамизол-ассоциированной воспалительной лейкоэнцефалопатии составляет 9,5%, развития летального исхода – 2,4%. Большинство пациентов имеют хороший прогноз восстановления – в 61,9% случаев неврологический дефицит по шкале EDSS в исходе заболевания составил менее 2 баллов, в 23,8% случаев от 2,5 до 4 баллов.

2. В большинстве случаев (62,8%) левамизол-ассоциированная воспалительная лейкоэнцефалопатия протекает в две фазы: фаза продромальных проявлений, развивающаяся в период от 1 дня до 22 недель от момента приема препарата, с развитием гипертермии, общей слабости, тошноты и рвоты, головной боли и дезориентации и фаза неврологических симптомов, развивающаяся в период от 2 дней до 24 недель после

первой фазы или через 1-12 недель после приема препарата в случае однофазового течения, с развитием атаксии, парезов, когнитивных, чувствительных нарушений и стволовой симптоматики. Однако клинически отличительных признаков у пациентов с левамизол-ассоциированной воспалительной лейкоэнцефалопатией и острым рассеянным энцефаломиелитом нет, что затрудняет дифференциальную диагностику этих состояний.

3. При левамизол-ассоциированной воспалительной лейкоэнцефалопатии по данным МРТ выделено шесть паттернов поражения вещества головного мозга: поражение подобное рассеянному склерозу (35,9%), подобное острому рассеянному энцефаломиелиту (7,7%), картина атипичной диффузной демиелинизации (15,4%), концентрический склероз Бало (7,7%), облаковидная демиелинизация (2,5%) и смешанный паттерн (30,8%). Патогмоничного паттерна МРТ для левамизол-ассоциированной воспалительной лейкоэнцефалопатии нет.

4. При анализе сыворотки и ЦСЖ пациентов с левамизол-ассоциированной воспалительной лейкоэнцефалопатией и группы сравнения, в которую вошли пациенты с острой демиелинизацией ЦНС другой этиологии, отмечено повышение иммуноглобулинового и альбуминового индексов, что свидетельствует о повышении проницаемости ГЭБ в обеих группах. Маркеры активации острого иммунного ответа (IgG ЦСЖ, IgG и альбумин сыворотки крови) выше в группе левамизол-ассоциированной воспалительной лейкоэнцефалопатии, в то время как значимого различия по частоте выявления олигоклонального типа секреции иммуноглобулинов в ЦСЖ между группами пациентов не выявлено.

5. Предложен алгоритм диагностики левамизол-ассоциированной воспалительной лейкоэнцефалопатии. Ключевым аспектом в ходе диагностических мероприятий является уточнение факта употребления препарата левамизол в течение 6 месяцев до дебюта клинической картины, двухфазная клиническая картина и паттерн изменений на МРТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании полученных в настоящем исследовании результатов разработаны следующие практические рекомендации для практикующих врачей-неврологов:

1. Факт приема левамизола при острой демиелинизации должен рассматриваться как триггер развития левамизол-ассоциированной воспалительной лейкоэнцефалопатии. Время от приема левамизола до дебюта заболевания составляет от 1 дня до 24 недель.

2. При сборе анамнеза заболевания очень важно уточнить наличие двух фаз развития клинической картины, характерных для левамизол-ассоциированной воспалительной лейкоэнцефалопатии: фазы продромальных явлений, развивающейся после приема препарата левамизол, и фазы неврологических проявлений.

3. Высокая вариабельность МРТ-картины с выделением шести паттернов поражения ЦНС (подобное рассеянному склерозу, острому рассеянному энцефаломиелиту, атипичная диффузная демиелинизация, концентрический склероз Бало, облаковидная демиелинизация и смешанный паттерн) при левамизол-ассоциированной воспалительной лейкоэнцефалопатии демонстрирует важность проведения дифференциальной диагностики данного заболевания с другими острыми демиелинизирующими заболеваниями ЦНС, в том числе рассеянным склерозом.

4. В терапии целесообразно использовать глюкокортикостероиды, при необходимости в комбинации с цитостатиками, такими как циклофосфамид и митоксантрон.

5. Выявление случая развития левамизол-ассоциированной воспалительной лейкоэнцефалопатии требует репортирования о нежелательных реакциях на лекарственные препараты. Крайне необходимо проведение профилактической работой с населением, направленной против бесконтрольного приема левамизола, ограничение свободной продажи данного препарата, как и во многих других странах, что позволит предотвратить развитие левамизол-ассоциированной воспалительной лейкоэнцефалопатии как формы острой демиелинизации.

Перспективы дальнейшей разработки темы.

В связи с описанием развития агранулоцитоза как одного из побочных эффектов на фоне приема левамизола у пациентов с положительным результатом на HLA B27 [Cascio M.J. и соавт., 2018г., Schmidt K.L. и соавт., 1977г., Veys E.M. и соавт., 1978г.] в данном исследовании несколько пациентов протестированы на наличие антигена HLA B27, но он был положительным только у одного пациента. Вероятно, изучение генетической предрасположенности к ЛАВЛЭ среди всех пациентов, нуждающихся в назначении левамизола, может быть потенциально полезным для предотвращения заболевания.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ ТРУДОВ

1. Аверченков Д.М., Бейшеева М.Т., Ивакина Е.Д., Фоминых В.В., Гражданцева Л.Ю., Иващенко Р.А., Арзуманян Н.Ш., Брылев Л.В., Гехт А.Б. Левамизол-индуцированная воспалительная лейкоэнцефалопатия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(12):106-114. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121106>.

2. Аверченков Д.М., Волик А.В., Фоминых В.В., Назаров В.Д., Мошникова А.Н., Лапин С.В., Брылев Л.В., Гехт А.Б. Острый рассеянный энцефаломиелит. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):119-128. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121111119>.

3. Аверченков Д.М., Волик А.В. Левамизол – частая причина острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) в Российской популяции. Вестник молодого ученого. 2022; Т. 11, №2 (приложение):38-42.

4. Fominykh V, Averchenkov D, Volik A, Popova E, Bryukhov V, Nazarov V, Moshnikova A, Arzumanian N, Tatarenko A, Nechaev V, Manuylova O, Lapin S, Brylev L, Guekht A. Levamisole-associated multifocal inflammatory encephalopathy: clinical and MRI characteristics, and diagnostic algorithm. Mult Scler Relat Disord. 2023 Jan;69:104418. doi: 10.1016/j.msard.2022.104418. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36450175.

Фоминых В.В., Аверченков Д.М., Волик А.В., Попова Е.В., Брюхов В.В., Назаров В.Д., Мошникова А.Н., Арзуманян Н.Ш., Татаренко А.И., Нечаев В.А., Мануйлова О.О., Лапин С.В., Брылев Л.В., Гехт А.Б. Левамизол-ассоциированная мультифокальная воспалительная энцефалопатия: клинические и МРТ характеристики, и диагностический алгоритм. Рассеянный склероз и связанные с ним заболевания. Январь 2023. 69:104418. doi: 10.1016/j.msard.2022.104418. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36450175.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АНФ – антинуклеарный фактор

ВАК – высшая аттестационная комиссия
В/В – внутривенно
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГКСТ – глюкокортикостероиды
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
ИГ – иммуноглобулины
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
ИКД – измеряемый коэффициент диффузии
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛАВЛЭ – левамизол-ассоциированная воспалительная лейкоэнцефалопатия
МКБ – международная классификация болезней
МОГ – гликопротеин олигодендроцитов миелина
МОРС – межклеточное отделение рассеянного склероза
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОГ-АТ – олигоклональные антитела
ОД – острая демиелинизация
ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит
ПФ – плазмаферез
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РС – рассеянный склероз
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ТН – торговое название
фНФТ – тяжелые цепи фосфорилированных нейрофиламентов
ЦНС – центральная нервная система
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ANA – антитела к ядерным антигенам
ANCA (сANCA) – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
AQP4 – аквапорин 4
DWI – диффузионно-взвешенные изображения
EDSS – расширенная шкала оценки степени инвалидизации Куртцке
FLAIR – «инверсия-восстановление» с ослабленным сигналом от жидкости
Ig – иммуноглобулин
МРО – миелопероксидаза