

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Аверченков Дмитрий Михайлович

**ЛЕВАМИЗОЛ-АССОЦИИРОВАННАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ
ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ**

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

**Диссертационная работа на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Гехт Алла Борисовна.

Москва, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	19
1.1. Эпидемиологические данные.....	19
1.2. Механизм действия препарата и патогенез заболевания.....	22
1.3. Особенности клинической картины при ЛАВЛЭ.....	28
1.4. Лабораторные данные.....	30
1.5. Нейровизуализация.....	32
1.6. Патоморфология при ЛАВЛЭ	35
1.7. Подходы к лечению ЛАВЛЭ и прогноз.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1. Дизайн исследования.....	44
2.2. Методы исследования.....	46
2.2.1. Сбор анамнестических данных и клинический осмотр	46
2.2.2. Нейровизуализация.....	46
2.2.3. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование препаратов головного мозга.....	47
2.2.4. Анализ лабораторных показателей, маркеров воспаления и нейродегенерации пациентов основной группы и группы сравнения	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
3.1. Частота встречаемости и прогноз.....	53
3.2. Особенности клинической картины.....	54
3.3. Нейровизуализация.....	56
3.4. Патоморфология при ЛАВЛЭ.....	61
3.5. Подходы к лечению ЛАВЛЭ и долгосрочные исходы.....	63
3.6. Лабораторные данные.....	65

3.6.1. Плеоцитоз.....	66
3.6.2. Белок цереброспинальной жидкости.....	67
3.6.3. Тип синтеза иммуноглобулинов в ЦСЖ и сыворотке крови.....	67
3.6.4. Маркеры воспаления и нейродегенерации в ЦСЖ и сыворотке крови.....	68
3.7. Алгоритм диагностики.....	71
3.8. Клинические примеры.....	72
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	77
ВЫВОДЫ.....	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	91
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	105

ВВЕДЕНИЕ

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. [1] Левамизол-ассоциированная воспалительная лейкоэнцефалопатия (ЛАВЛЭ) также рассматривается как одна из возможных форм ОД, которую следует в первую очередь дифференцировать с другими вариантами ОД.

Левамизол как антигельминтный препарат введен в лечебную практику в 1966 году [2]. В 1970-х [3, 4, 5] обнаружены иммуномодулирующие свойства левамизола, который стимулирует Т-клеточный иммунитет, способствует выработке опухолеспецифических Th-1 типа в комбинации с ИЛ-1, индуцирующих инфильтрацию опухоли макрофагами, благодаря чему он стал применяться в адъювантной комбинированной химиотерапии аденокарциномы толстого кишечника [6], монотерапии адено-плоскоклеточного рака слюнной железы [7], меланомы [8], карциномы молочной железы, болезни Ходжкина,

хондросаркомы, тератом, хронической лимфоцитарной лейкемии, грибовидного микоза [9], нефротического синдрома у детей [10], терапии рецидивирующего афтозного стоматита [11, 12], дерматологических заболеваний, таких как плоские бородавки, пузырьчатка, многоформная эритема [12, 13], папилломы [14], плоский лишай, аллопеция [15], витилиго [16], воспалительных заболеваний кишечника [17], ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, простого и генитального герпеса, рецидивирующей респираторной инфекции [18] и гепатита С [19]. В Китае левамизол широко применяется в качестве репеллента от насекомых [20]. Опубликованы сообщения о использовании препарата в качестве комбинированной терапии анорексии у детей [21]. Помимо медицинских целей левамизол использовался в нелегальном обороте кокаина в качестве его адъюванта. По данным от 2012 года до 80% кокаина, ранее распространяемого в мире, было загрязнено левамизолом [21], в последующие годы этот показатель уменьшился до 17% [23], однако не смотря на такую тенденцию сообщения о случаях воспалительных лейкоэнцефалопатий у пациентов, употребляющих кокаин, загрязненный левамизолом публикуются по сегодняшний день [24].

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 [25]. О высоком спросе препарата среди населения свидетельствует и аналитическая

работа по изучению регионарного рынка противоглистных лекарственных препаратов в 2015г. [26].

За время применения препарата был выявлен ряд серьезных побочных эффектов, таких как кожный васкулит, ANA и ANCA-положительных васкулиты мелких сосудов, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз [27], а также ЛАВЛЭ, что в 2000 году привело к изъятию препарата с рынка в США и в 2003 году в Канаде [22] а в последующем и в Европе, где в настоящее время он чаще всего используется в качестве антигельминтного средства в ветеринарной медицине. Однако в Восточной Европе и Латинской Америке данный препарат используется у людей и по сегодняшний день.

ЛАВЛЭ является потенциально фатальным осложнением применения препарата левамизол. В инструкции к препарату сообщено о развитии такой нежелательной реакции со стороны нервной системы как энцефалопатия [28].

В публикациях встречается различные варианты названия данного состояния: мультифокальная воспалительная лейкоэнцефалопатия, индуцированная левамизолом [6, 29], демиелинизирующая лейкоэнцефалопатия индуцированная левамизолом [30], левамизол ассоциированный/индуцированный острый рассеянный энцефаломиелит [19], энцефалопатия, вызванная противогельминтными имидазолами [31]. Однако определение ЛАВЛЭ вероятно является наиболее близко отражающим 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 системы, возможное участие нескольких пусковых факторов при развитии заболевания, таких как использование препарата в комбинированной адъювантной терапии, в составе кокаина или при его приеме на фоне вакцинации или инфекционного заболевания верхних дыхательных путей, а также недостаток экспериментальных

данных, определяет 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.

Степень разработанности темы

Впервые демиелинизирующее поражение центральной нервной системы, ассоциированное с приемом левамизола, было описано в 1989 году в Китае у 10 пациентов, получавших левамизол в дозе 75-350 мг. В данном наблюдении всем пациентом была выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, продемонстрировавшая гипоинтенсивные очаги поражения вещества головного мозга во всех случаях. Малые дозы и короткий период между приемом препарата и развитием клинической картины, по мнению авторов, является основанием предполагать в основе механизма развития заболевания реакцию гиперчувствительности замедленного типа, опосредовано Т-клетками, а не антителами [32]. Второе сообщение было опубликовано через 3 года, в 1992 году учеными клиники Майо в США. У троих пациентов, получавших препарат в качестве адъювантной терапии аденокарциномы толстой кишки в комбинации с 5-фторурацилом (5-ФУ). Авторы определили это состояние как мультифокальную воспалительную лейкоэнцефалопатию. Превалирующими симптомами была атаксия и когнитивные нарушения [6]. В указанной работе приведены результаты двух стереотаксических биопсий вещества головного мозга, описывающих

периваскулярную демиелинизацию, макрофагальную инфильтрацию вещества головного мозга с умеренным количеством лимфоцитов и единичными плазматическими клетками, сохранением структуры аксонов или начальными признаками их дегенерации, участками глиоза, сохранением структуры перифокальных олигодендроцитов, что указывало на высокий потенциал ремиелинизации. У одного из трёх наблюдаемых пациентов был выявлен олигоклональный интратекальный синтез антител. Авторами исследования было проанализировано 1030 пациентов получавшим как изолированную левамизолом, так и комбинированную терапию в виде его сочетания с 5-ФУ в качестве химиотерапии рака. После анализа случаев была выявлена значительная разница по частоте встречаемости неврологических осложнений между указанными группами. Так, частота осложнений у пациентов, получавших монотерапию левамизолом, составляла 1,3%, у пациентов, получивших комбинированную терапию – 4,5%. В случае комбинированной терапии значительно чаще развивались такие осложнения как атаксия, нарушение мышления, нечеткость зрения, головокружение.

Согласно базам данных медицинских публикаций, таким как PubMed, Scinapse, Europe PMC, Google Академия, Elibrary, Semantic Scholar с момента первого сообщения о воспалительной лейкоэнцефалопатии на фоне приема левамизола как в качестве монотерапии, так и в комбинации с 5-ФУ или кокаином опубликовано еще 55 статьи с репортированием о случаях поражения вещества головного мозга, сопровождающегося очаговой неврологической симптоматикой и, в ряде случаев, энцефалопатией [6-8, 12, 14-16, 19, 24, 29-74] (Таблица №1. Приложение). Среди них 30 сообщений о клинических случаях, вызванных изолированным приемом левамизола, 22 сообщения о случаях спровоцированных комбинированной терапией левамизола с 5-ФУ и 3 сообщения о развитии поражения центральной нервной системы на фоне приема кокаина, контаминированного левамизолом. Помимо упомянутых 3 сообщений, в которых

факт приема левамизола в составе кокаина подтверждался анализом мочи или волос методом масс-спектрометрии или хроматографии, опубликовано 9 сообщений со схожей клинической картиной, авторы которых трактуют представленные клинические случаи также как следствие приема левамизола в составе кокаина, однако его присутствие ни в моче, ни в волосах не определялось.

Для описания клинических эпизодов использовали разную терминологию: демиелинизирующий синдром [39], синдром церебральной демиелинизации [45], вторичная мультифокальная церебральная демиелинизация [49], лейкоэнцефалопатия [42], мультифокальная демиелинизирующая лейкоэнцефалопатия [50], демиелинизирующая лейкоэнцефалопатия, индуцированная левамизолом [30], левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия [16, 64], левамизол-ассоциированная мультифокальная лейкоэнцефалопатия [43], левамизол индуцированная демиелинизирующая энцефалопатия [47], мультифокальная энцефалопатия индуцированная левамизолом [19], левамизол-индуцированная мультифокальная воспалительная лейкоэнцефалопатия [7, 73], левамизол-ассоциированная мультифокальная воспалительная лейкоэнцефалопатия [65], антигельминтик имидазол-индуцированная энцефалопатия [31, 75], отсроченная энцефалопатия, индуцированная антигельминтиками [15]. В одном из опубликованных клинических случаев двусторонние симметричные изменения перивентрикулярного белого вещества преимущественно лобных и затылочных долей головного мозга трактованы как левамизол-индуцированная обратимая задняя лейкоэнцефалопатия [59]. Кроме того, описан клинический случай сочетания демиелинизирующего поражения головного мозга с церебральным васкулитом [73]. При анализе статей суммарное количество описанных случаев составило 357. Из них информация о поле и возрасте в 255 случаях была не доступна. Среди таких публикаций с самым большим числом, сообщаемых клинических случаев, была статья, посвященная энцефалопатиям, развившемся на

фоне приема антигельминтных препаратов из группы имидазолов [15]. В публикации сообщено о 202 клинических случаях, из которых 119 развились на фоне приема левамизола, 73 вызвано приемом тетрализола, 6 – приёмом мебендазола, 4 – альбендазола. В 101 клиническом случае известна информация о поле пациентов, из них 66 женщин и 35 мужчин, соотношение 1,89:1 соответственно. О 99 пациентах известна информация о поле и возрасте. В 3 публикациях, с относительно крупным набором пациентов приведена лишь информация о среднем возрасте наблюдаемых пациентов, который составил в группе из 15 пациентов – 45,5 лет ($\pm 8,67$ лет), диапазон от 31 до 54 лет [30], в группе из 16 пациентов – 36 лет (± 12 лет), диапазон от 8 до 52 лет [60], в группе из 9 пациентов – 50,8 лет с возрастным интервалом от 24 до 70 лет и в группе из 8 пациентов – 53,1 лет, с диапазоном от 24 до 82 лет [58]. При анализе 67 клинических случаев в которых была доступна информация о возрасте каждого пациента средний возраст составил 45,8 лет ($\pm 16,1$ лет), диапазон от 9 до 74 лет, при этом средний возраст женщин составил 46,1 лет ($\pm 16,5$ лет), а средний возраст мужчин 45,8 лет ($\pm 16,1$ лет).

Доза левамизола при монотерапии для профилактики и лечения гельминтозов, терапии рецидивирующих язв ротовой полости и половых органов, меланомы, гепатита С, бородавок, эрозивного красного плоского лишая, витилиго и алопеции составила от 50 мг до 126 грамм на курс. При использовании препарата в составе адъювантной химиотерапии в комбинации с 5-ФУ аденокарциномы толстого кишечника, молочной и околоушной слюнных желез доза левамизола составила от 1,35 грамм до 7,6 грамм. Среди опубликованных случаев в качестве монотерапии препарат получало 252 человека (70,8%), из них 37 пациентов принимали препарат без врачебного назначения – 34 с профилактической целью, 2 в связи с «подозрением» на гельминтоз и 1 эпизод случайного приема 3 грамм препарата, предназначенного для использования в ветеринарии. Большинство случаев профилактического приема препарата (35) опубликована российскими

исследователями. В 30 (8,4%) из опубликованных случаев пациенты получали препарат левамизол в качестве комбинированной терапии рака в сочетании с 5-ФУ. Подробной информации о приеме препарата в 71 случае ЛАВЛЭ не доступно (публикации исследователей из Китая) – 19,9%. В 15 случаях сообщалось о развитии лейкоэнцефалопатии на фоне приема кокаина, предположительно загрязненного левамизолом, и только в 3 из них определено присутствие левамизола в волосах и моче пациентов методами хроматографии и масс-спектрометрии, которые были включены в анализ – 0,9% пациентов с ЛАВЛЭ. Также сообщалось о развитии васкулита центральной нервной системы на фоне приема, загрязненного левамизолом кокаина. Данные случаи в анализ включены не были.

Среди опубликованных работ единичны проспективные исследования. В большинстве из них проводится ретроспективный анализ данных, презентация клинических случаев и литературный обзор на данную тему. О возможной трансформации ЛАВЛЭ в РС упоминалось лишь в двух опубликованных работах [7, 58], однако в них были описаны только по одному пациенту, у которых развился РС спустя 4 и 36,9 месяцев наблюдения после дебюта заболевания, а общее число пациентов с ЛАВЛЭ в группах наблюдения составило один и восемь соответственно, что не позволяло авторам работ оценить вероятность подобного исхода заболевания. Стоит отметить, что в обоих случаях у пациентов, получивших диагноз РС в ходе диагностического процесса, не выявлялось олигоклонального интратекального синтеза антител. Данное обстоятельство может быть объяснено, тем фактом, что описанные наблюдения касались азиатской популяции, в которой выявляемость олигоклонального интратекального синтеза антител среди пациентов с РС колеблется от 30 до 60 процентов.

О важности и необходимости проведения последующих исследований, посвященных теме дифференциальной диагностики ЛАВЛЭ, ОРЭМ и дебюта РС также сообщалось ранее [58].

Не найдено публикаций, сообщающих о поражении спинного мозга при ЛАВЛЭ.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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 исследования

На основании исследования частоты встречаемости заболевания, сбора клинических данных, анализа МРТ, иммуногистохимического исследования биопсийного материала и сравнительного биохимического анализа цереброспинальной 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 по теме диссертации

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 работы

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

Личный вклад

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.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, содержит 1 схему, 1 инфоргафику, 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические данные

Первые исследования, посвященные встречаемости осложнений, связанных с приемом левамизола, появились в 70-х годах прошлого века. Так в работе Parkinson D.R. 1977 года о частоте осложнений на фоне приема левамизола касались его применения в качестве терапии онкологических заболеваний [9]. В указанной работе проанализирована группа из 69 пациентов с онкологической патологией, которым проводилась терапия левамизолом. У 15 пациентов из группы развились побочные эффекты, потребовавшие прекращения терапии. Наиболее частыми побочными эффектами были гриппоподобный синдром, развившийся у 6 пациентов (8,7%), в виде преходящей миалгии со скованностью и болезненностью в проксимальных группах мышц, полиартралгией, недомоганием и иногда лихорадкой и ознобом, гастроинтестинальные проявления у 7 и сыпь у 3 пациентов. У 2 из 69 пациентов (2,9%) описана неврологическая симптоматика без выявления у них лейкоэнцефалопатии ввиду неполного обследования. Пациентам в качестве диагностического поиска выполнялась компьютерная томография головного мозга, по результатам которой исключалось метастатическое поражение головного мозга. У одной пациентки развилась ажитация со снижением концентрации внимания и бессонницей, и у одного пациента – диплопия с головокружением.

В работе Moertel с соавторами проанализировав 898 пациентов на комбинированной терапии левамизолом в сочетании с 5-ФУ и 310 пациентов на монотерапии левамизолом отметили, что неврологическая симптоматика развилась у 64 пациентов – 5%. Из них на монотерапии левамизолом – 36%. Были отмечены такие симптомы как слабость и утомляемость у 24 пациентов (8 на монотерапии), изменение вкуса – 16 пациентов (у 7 на монотерапии), головная боль – 7 пациентов (4 на монотерапии), дурнота и головокружение – 7 пациентов (2 на монотерапии),

атаксия – 3 пациента (только у пациентов на комбинированной терапии), возбуждение и раздражительность – 7 пациентов (3 на монотерапии) [76].

Figueredo M.D. с соавторами, проанализировав базу данных онкологических больных регионального центра онкологии города Гамильтон в Канаде за период в 3 года (январь 1990 – декабрь 1992 гг.), выявил только 1 случай ЛАВЛЭ из 82 больных получавших адъювантную терапию 5-ФУ и левамизолом по поводу аденокарциномы толстого кишечника и 166 пациентов получавших монотерапию левамизолом по поводу удаленной злокачественной меланомы [42].

Носк и соавторы сообщившие в 1992 году о 3 случаях ЛАВЛЭ на фоне комбинированной терапии левамизолом и 5-ФУ, проанализировали частоту развития неврологической симптоматики на фоне терапии левамизолом или комбинированной терапии левамизолом и 5-ФУ у 1030 пациентов продолжительностью в течение 1 года и выяснили, что среди этих пациентов у 32 (3,1%) развилась неврологическая симптоматика. Из них 6 (18,8%) пациентов получали левамизол в качестве монотерапии, 26 – получали левамизол в комбинации с 5-ФУ [6].

R. Zheng с соавторами в своих исследования изучал частоту встречаемости энцефалитоподобных синдромов на фоне приема левамизола сельским населением Китая. В 1992г, среди 10 911 людей, принимавших левамизол в качестве антигельминтного препарата у 5 в течении двух месяцев после приема препарата разилась энцефалопатия. Расчетная частота заболеваемости составила 4,58 на 10 000 человек, принимавших препарат. Статистически значимой разницы между показателями заболеваемости мужчин и женщин авторы исследования не выявили [77].

Camprillo J.T. с соавторами проанализировали базу данных нежелательных лекарственных реакций ВОЗ за период с 1977 по 2021 гг. и обнаружили 1763 сообщения о побочных реакциях на фоне приема левамизола, 422 (23,9%) из них – неврологические расстройства (энцефалопатии, нейропатии, судороги). При этом в

8 случаях препарат был обнаружен в качестве примеси к кокаину, в 32 использовался с противoinфекционной целью и в 246 случаях в качестве иммуномодулирующей терапии. В 132 случаях цель использования препарата не была указана. Среди пациентов с ЛАВЛЭ преобладали женщины, соотношение М:Ж – 0.49, более половины случаев касалось пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, около трети пациентов в возрасте более 65 лет [78].

Lin C.H. в 2006 проанализировав 50 случаев ОРЭМ за период с 1991 по 2005 год выяснил, что в 8 случаях (16%) пациенты получали левамизол в период до 3 месяцев до развития симптоматики [58].

Бакулин И.С. в 2019 году проанализировал 23 случая ОРЭМ за период с 2011 по 2016 год, в 1 случае заболевание было спровоцировано приемом левамизола, что составило 4,3% [67].

ЛАВЛЭ чаще встречается у представителей азиатской расы, чем у жителей Запада, что может быть связано с генетическими различиями [14].

В ранее опубликованных работах в подавляющем большинстве случаев сообщается о развитии ЛАВЛЭ на фоне пролонгированного приема левамизола, либо в качестве монотерапии, либо в составе комбинированной терапии в сочетании с 5-ФУ или употреблении препарата в составе контаминированного кокаина. Campillo J.T. и др. считают, что однократный прием препарата с антигельминтной целью имеет хороший профиль безопасности [78].

Более высокая частота осложнений среди женщин на фоне приема левамизола, может быть объяснена различием фармакокинетики препарата между мужчинами и женщинами. Скорость всасывания препарата в кровяное русло из кишечника у женщин выше, чем у мужчин, что соответственно приводит к более высокой его плазменной концентрации у женщин [79].

1.2. Механизм действия препарата и патогенез заболевания

Механизм действия препарата заключается в его влиянии на созревание дендритных клеток, происходящих из моноцитов человека. Препарат стимулирует презентацию молекул CD80, CD86, CD83 и HLA-DR на клеточной мембране дендритных клеток, выработку цитокинов зрелыми дендритными клетками посредством его взаимодействия с толл-подобным рецептором (TLR-2) клеточной мембраны [80]. Ключевыми провоспалительными цитокинами, детектируемыми после применения левамизола, являются ИЛ-2 [12], ИЛ-12 [80] и, в большей степени, ИЛ-18, ИФН-гамма [81, 82], стимулирующие и направляющие иммунный ответ по Th-1, клеточно-опосредованному, пути. [82] Левамизол также индуцирует выработку ИЛ-1 макрофагами, влияя на предтрансляционный процесс его образования, увеличивая уровень транскрипции мРНК. В свою очередь увеличение ИЛ-1 усиливает продукцию ИФН-гамма, ФНО-бета, стимулирует Т-клеточный иммунитет [83], увеличивает количество натуральных киллеров (НК) [79]. Благодаря описанным иммуномодулирующим свойствам левамизола, противоопухолевой роли опухолеспецифических Th-1 типа в комбинации с ИЛ-1 в виде способности индуцировать инфильтрацию опухоли макрофагами [84], левамизол вошел в клиническую практику в качестве препарата адъювантной терапии неопластических процессов.

Препарат значительно усиливает хемотаксис полиморфоядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) и моноцитов периферической крови в экспериментах с использованием бактериального фактора хемотаксиса E.coli. Данный эффект препарата реализуется посредством его влияния на уровень клеточного циклического гуанозинмонофосфата (ГМФ) и циклического аденозинмонофосфата (АМФ), повышая уровень первого и снижая уровень второго [85]. Данный феномен в последующем был подтвержден в эксперименте с кровью пациентов с ослабленной иммунной реакцией, рецидивирующими инфекционными заболеваниями. Помимо

непосредственного улучшения хемотаксиса ПМЯЛ при добавлении левамизола к сыворотке крови испытуемых, показатели хемотаксиса улучшались после приема ими левамизола в течении 3 или 4 недель, однако к клиническому улучшению пациентов данный феномен не приводил [86]. Кроме того, левамизол запускает нетоз (NETosis) через мускариновые рецепторы типа 3 на поверхности нейтрофилов [87] – процесс программируемой клеточной гибели нейтрофилов, сопровождающийся выбрасыванием из погибающих нейтрофилов нитей, состоящих в основном из ДНК, и связанных с ним бактерицидных белков гранул и цитоплазмы, являющиеся ловушками или NETами (neutrophil extracellular traps) для внеклеточных патогенов. Помимо реализации защитных функций нетоз может запустить развитие аутоиммунных заболеваний, например, таких как системная красная волчанка, через формирование широкого спектра аутоантител, включая различные ANCA, направленных против нейтрофильных антигенов, экспонированных во время нетоза [88]. Так, в случаях, когда развивались левамизол-индуцированные васкулиты и агранулоцитоз у части пациентов, получавших его в целях терапии ревматоидного артрита или нефротического синдрома, а также у пациентов принимавших загрязнённый левамизолом кокаин, в сыворотке крови обнаруживались увеличенные титры антиядерных антител (ANA), перинуклеарных и цитоплазматических антинейтрофильных цитоплазматических антител (c-ANCA и p-ANCA), антител к человеческой нейтрофильной эластазе (анти-HNE), протеиназе-3 (анти-PR-3) антифосфолипидных антител (антитела к кардиолипинам, волчаночный антикоагулянт) и слегка повышенные титры антител против миелопероксидазы (MPO), повышенный уровень криоглобулинов и снижение компонентов C3 и C4 комплемента. Антитела к HNE по мнению авторов считаются наиболее специфичными маркёрами левамизол-индуцированных васкулитов [22, 89].

Влияние левамизола на клеточный состав крови продемонстрировано в исследовании Chethan, изучавшего влияние левамизола на иммунный ответ

поросят, зараженных ротавирусом типа А. В ходе исследования продемонстрировано, что общее количество лейкоцитов в общем анализе крови (ОАК) было выше у животных, получавших терапию левамизолом. Кроме влияния левамизола на клеточный состав крови в данном исследовании продемонстрировано его влияние на уровень оксида азота, в виде его снижения на 5 день терапии в сравнении с группой животных, инфицированных вирусом без терапии левамизолом [90].

Помимо стимуляции продукции провоспалительных цитокинов клеточно-опосредованного иммунного ответа, левамизол снижает уровень ИЛ-6 [91], сывороточного IgE, подавляя гуморальный иммунный ответ [81].

Предполагалось несколько теорий развития поражения ЦНС, ассоциированного с приёмом левамизола. По одной из теорий потенцирование действия левамизола осуществляется неким адъювантом, совместное присутствие которых в организме приводит к развитию воспалительной энцефалопатии. Так, при применении левамизола с 5-ФУ предполагалось прямое миелинотоксическое действие последнего с последующим развитием клеточно-опосредованной индуцированной левамизолом аутоиммунной реакции к повреждённому миелину [39]. Однако считается, что главную роль в развитии воспалительной энцефалопатии, развивающейся на фоне комбинированной терапии, принадлежит левамизолу, так как возобновление лечения у пациентов, перенесших поражение ЦНС, в виде монотерапии 5-ФУ не приводит к рецидиву заболевания [45]. В 2011 году J. Gilbert впервые высказал предположение о том, что причиной поражения белого вещества головного мозга у лиц, употребляющих кокаин, может служить добавляемый к нему левамизол [92]. В случаях развития заболевания на фоне приёма, загрязнённого левамизолом кокаина, сообщается о его рецидивирующем характере течения [93]. Кокаин, как и левамизол, изменяет функции эндотелия, тем самым облегчая миграцию иммунных клеток в ЦНС, увеличивает секрецию

провоспалительных цитокинов, что проявляется в его потенцирующем действии на развитие острого экспериментального аллергического энцефаломиелита [94].

Другим механизмом развития поражения ЦНС предполагалась аллергическая реакция IV типа – гиперчувствительность замедленного типа [15]. Данная теория подкрепляется характером иммуномодулирующего действия левамизола. В 1973 году D.Tripodi, L.C.Parks и J.Brugmans в эксперименте по изучению гиперчувствительности замедленного типа у онкологических больных в виде реакции кожи на динитрохлорбензол и очищенный белок туберкулина обнаружили, что левамизол в дозе 150 мг в сутки 3 дня подряд восстанавливает гиперчувствительность замедленного типа у многих пациентов с анергией [18].

Помимо предположений о способности левамизола индуцировать аллергическую реакцию IV типа, высказывались мнения о возможности провокации им аллергических реакций I и III типов [95].

Некоторые исследователи высказывали предположения о возможно предшествовавшей применению левамизола субклинической демиелинизации центральной нервной системы или о провокации им РС у предрасположенным лиц. Однако данной теорией нельзя было объяснить развитие заболевания у большого числа пациентов пожилого возраста [7, 48].

Как фактор риска повышенной восприимчивости к левамизолу у пациентов с развивающимся на фоне его приема агранулоцитозом был предположен человеческий лейкоцитарный антиген B27 (HLA B27) 1 класса главного комплекса гистосовместимости человека (МНС-1) [87, 96, 97]. Однако нередко случаи лейкопении и агранулоцитоза вызванные приемом левамизола были описаны у пациентов, которые испытывали недостаток в HLA B27 [98].

Отсутствие корреляции между дозой препарата и выраженностью неврологического дефицита свидетельствует о идиосинкразическом характере иммунного ответа при данной патологии [14]. Учитывая этот факт, к утверждениям

о более высоком профиле безопасности однократного приема препарата в сравнении с его курсовым приемом, следует относить с осторожностью.

Помимо иммуномодулирующих свойств, сообщалось о способности левамизола и тетрализола специфически ингибировать активность тканевой неспецифической щелочной фосфатазы (ТНЩФ/ЩФ) в эндотелии капилляров головного мозга, что приводит к их функциональным нарушениям и повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [99]. Кроме того, важнейшую роль ЩФ играет в синтезе таких нейротрансмиттеров ЦНС, как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и аденозин. Активность ЩФ в мозге неоднородна. Кора головного мозга, гипоталамус, верхнее двухолмие, черная субстанция, спинной мозг проявляют сильную активность ЩФ. В то время как другие, такие как гиппокамп, мозжечок, хвостатое ядро, скорлупа проявляют гораздо более слабую активность ЩФ. Как в корковых, так и в подкорковых структурах ЩФ расположена в синапсах, как возбуждающих, так и тормозных. Выявлена также сильная активность ЩФ в перехватах Ранвье миелинизированных аксонов. Высказано предположение о том, что подавление функции ЩФ приводит к повышению уровня внеклеточного аденозинтрифосфата (АТФ), из которого под действием ЩФ синтезируется аденозин и, как следствие, к снижению уровня внеклеточного аденозина. Внеклеточный АТФ обладает провоспалительной активностью, тогда как аденозин – противовоспалительной. Таким образом, левамизол, ингибируя функцию ЩФ, создает условия для развития более выраженного воспалительного процесса. Кроме того, ЩФ, вероятно, участвует в синтезе миелина, что при ее ингибировании нарушает процессы ремиелинизации. Уровень внеклеточных АТФ и аденозина, кроме воспалительного процесса, также влияет на процессы миелинизации. Низкий уровень АТФ и высокий уровень аденозина способствует процессам миелинизации, тогда как высокий уровень АТФ и низкий уровень аденозина ингибирует ее [100].

Несмотря на то, что левамизол, подавляя функцию ЦФ, приводит к снижению уровня тормозных нейротрансмиттеров ГАМК и аденозина, нейрональная активность не возрастает, а наоборот снижается. Механизм этого феномена объясняется тем, что левамизол блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы [100], что в совокупности с влиянием левамизола на активность ЦФ коры головного мозга [100] и никотиновые рецепторы [101] может лежать в основе механизма развития эпилептических приступов на фоне его применения.

В периферической нервной системе левамизол также блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы, нарушает адренергическую и холинергическую синаптическую передачу, снижает амплитуду и скорость распространения возбуждения по аксону [100].

Кроме того, левамизол ингибирует моноаминоксидазу (МАО) [79], влияет на уровень таких нейромедиаторов, как норадреналин, серотонин и дофамин, а также уровень эндогенных опиатов. В опытах на головном мозге крыс S.Spector с соавторами в 1998 году отметили увеличение уровня эндогенного кодеина и морфина в ЦНС, наиболее значимое последнего в гипоталамусе, после введения им левамизола [102]. Аминорекс, метаболит левамизола, оказывает кокаин и амфетамин подобные действия, является мощным ингибитором захвата норадреналина и дофамина, стимулируя выделение серотонина [87]. Указанный механизм действия препарата вероятно объясняет природу опубликованных клинических случаев психозов и эпизодов психомоторного возбуждения [9, 103], антидепрессантный эффект препарата, а также клинические случаи нарушения движений с гиперкинезами на фоне приема левамизола [104] без признаков поражения головного мозга по данным МРТ. В подтверждение провокации указанных нарушений левамизолом являлся регресс клинической симптоматики на фоне отмены препарата.

Кроме ингибирования МАО левамизол обладает антихолинэстеразным и антикатехолметилтрансферазным эффектами, блокируя соответствующие

ферменты, катехол-О-метилтрансферазу и холинэстеразу, что приводит к повышению уровня таких медиаторов, как катехоламины и ацетилхолин. Данный дозозависимый эффект препарата описан в эксперименте на собаках, у которых после введения препарата внутривенно в дозе 0,5-4 мг/кг потенцировались прессорная реакция на норадреналин, ангиотензин и ацетилхолин [105].

В эксперименте продемонстрировано свойство левамизола модулировать активность нейрональных альфа-3-бетта-2 и альфа-3-бетта-4 никотиновых рецепторов человека, расположенных в вегетативных ганглиях нервной системы. Эффект является дозозависимым. В микромолярной концентрации препарат потенцирует действие ацетилхолина, а при концентрациях левамизола в миллимолярном диапазоне наблюдалось ингибирование действия ацетилхолина [106].

1.3. Особенности клинической картины при ЛАВЛЭ

При анализе опубликованных клинических случаев время от момента приема препарата до развития симптом в случаях комбинированной терапии составило от 2 до 19 недель ($10 \pm 3,8$), а в случаях монотерапии – от 1 дня до 32 недель ($5,7 \pm 6,1$ недель). При этом в небольшой части клинических случаев, развившихся на фоне монотерапии левамизолом, сообщается о эпизодах недомогания, повышения температуры, потери сознания, в период от одних до четырёх суток с момента приема препарата, с последующим развитием очаговой неврологической симптоматикой через 1-6 недель. Campillo J.T. с соавторами проанализировав реестр нежелательных лекарственных реакций ВОЗ сообщают о медиане время возникновения симптомов энцефалопатии от момента приема препарата в 53 дня (7,6 недель) [78].

При оценке клинической картины подробно описанных в литературе случаев заболевания (86, из которых 55 на фоне монотерапии, 28 на фоне комбинированной терапии левамизолом в сочетании с 5-ФУ и 3 случая употребления левамизола в

составе кокаина) наиболее часто встречались двигательные нарушения (54 – 62,8%), несколько реже встречались мозжечковые нарушения и головокружение (46 – 53,5%) и когнитивные нарушения и эпизоды дезориентации (46 – 53,5%), нарушение речи (38 – 44,2%), еще реже описаны симптомы поражения ствола головного мозга (22 – 25,6%), снижение уровня сознания разной степени выраженности, от оглушения до комы (13 – 15,1%), аффективные нарушения (13 – 15,1%), нарушения зрения (12 – 14%), общая слабость и сонливость (11 – 12,8%), гипертермия (10 – 11,6%), головная боль (10 – 11,6%), нарушения функций тазовых органов (10 – 11,6%), нейропатия лицевого нерва (7 – 8,1%). Кроме того, описаны эпилептические приступы у пациентов, ранее не страдавших эпилепсией (8 – 9,35%) и случай учащения приступов у пациента с ранее диагностированной эпилепсией (1 – 1,2%), совсем редко встречалось описание эпизодов потери сознания (3 – 3,5%), галлюцинаций (2 – 2,3%), снижения слуха и икоты (по 1 случаю – 1,2%), а также по 1 случаю артралгии и кожных высыпаний неутонченного характера.

При оценке распределения частоты встречаемости описанных симптомов в каждой группе по отдельности отмечено, что в группе пациентов, получавших комбинированную терапию левамизолом в сочетании с 5-ФУ, мозжечковая симптоматика и головокружение встречались значительно чаще, чем в группе пациентов, получавших монотерапию левамизолом, 78,6% и 43,6% соответственно, в то время как двигательные нарушения встречались чаще в группе пациентов, получавших монотерапию, 72,7% против 46,4% в группе пациентов с комбинированной терапией. Дезориентация и когнитивные нарушения чаще встречались в группе пациентов, получавших комбинированную терапию – 71,4%, в то время как в группе пациентов, получавших монотерапию, частота этих симптомов составила – 41,8%. Нарушения речи, симптомы поражения ствола головного мозга и снижение уровня сознания встречались со сравнимой частотой – у 45,5 и 39,2%, 25,5 и 25% и 12 и 14% в группах с монотерапией и

комбинированной терапией соответственно. Тазовые нарушения описаны только у пациентов, получавших монотерапию левамизолом, также в этой группе описаны по одному случаю снижения слуха и развития кожных высыпаний. Превалирующей симптоматикой в группе пациентов, употребивших левамизол в составе кокаина, были дезориентация и когнитивные нарушения, описанные у всех 3 пациентов, а также повышение температуры, нарушения речи и снижение уровня сознания, описанные у 2 из 3 пациентов. По 1 случаю галлюцинаций описаны в группах пациентов, получавших монотерапию левамизолом и употребивших левамизол в составе кокаина.

Ни в одной из изученных работ не сообщается о двухфазном течении заболевания.

1.4. Лабораторные данные

При оценки лабораторных данных сведения о результатах общеклинических анализов найдены в 25 случаях (8 – левамизол + 5-ФУ, 2 – левамизол + кокаин, 15 – монотерапия левамизолом). В подавляющем большинстве случаев отклонений от референсных значений не отмечалось, однако в 1 случае сообщалось о лейкопении со снижением уровня лимфоцитов до 500/мл за счет снижения уровня субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов [86], в 1 – о протеинурии [48], в 3 – о повышении уровня печеночных ферментов (АСТ и АЛТ) [12, 24, 56], и в 3 о повышении уровня воспалительных маркеров – лейкоцитоз с повышением уровня СРБ [73], повышение СРБ без лейкоцитоза [24] и повышение уровня СОЭ [56].

В 10 случаях (1 – левамизол + 5ФУ, 2 – левамизол + кокаин, 7 – монотерапия левамизолом) у пациентов проведены анализы крови на маркёры системных заболеваний (антинуклеарный фактор – АНФ, антинейтрофильные цитоплазматические антитела – АНЦА, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипинам, антифосфолипидные антитела), в одном из них выявлено повышение титра АНФ до 1:80 [48].

Результаты анализов ЦСЖ описаны у 68 пациентов (15 – левамизол + 5ФУ, 2 – левамизол + кокаин, 51 – монотерапия левамизолом). Плеоцитоз, повышение уровня клеток более 15 в 3 мкл, отмечался у 21 пациента – 30,9%. В 100% случаях плеоцитоз был лимфоцитарным, составлял от 18 до 189 кл/3 мкл. При этом исследование ЦСЖ на бактериальные, вирусные, паразитарные и грибковые инфекции проводилось у 22 пациентов, и все они были отрицательные. Повышение уровня белка от 0,45 до 1,28 г/л отмечалась у 26 пациентов – 38,2%.

Индекс IgG – соотношение уровня IgG ЦСЖ и сыворотки крови, определялся в 22 случаях (5 – левамизол + 5-ФУ, 1 – левамизол + кокаин, 16 – монотерапия левамизолом), в 10 случаях он был повышен – 45,5%.

Определения типа интратекального синтеза антител проводилось в 20 случаях (8 – левамизол + 5-ФУ, 2 – левамизол + кокаин, 10 – монотерапия левамизолом), у 9 определялся 2 тип синтеза – 45% (олигоклональный характер IgG в ЦСЖ и поликлональный характер IgG в сыворотке крови), у 1 – 3 тип синтеза – 5% (олигоклональный характер IgG в ЦСЖ и сыворотке крови с меньшим числом полос в сыворотке крови).

Кроме того, в единичных случаях проводились анализы сыворотки крови или ликвора на антитела к аквапорину 4 (AQP4) – в 4 случаях, антитела к MOG – в 2 случаях, антинейрональные антитела – в 2 случаях, парапротеины – в 1 случае. Все они были отрицательными. В 1 случае, на фоне прочих нормальных показателей ликвора, 1 типа интратекального синтеза антител, у пациента на комбинированной терапии аденокарциномы толстого кишечника левамизолом в сочетании с 5-ФУ выявлено повышение уровня ФНО-а в ЦСЖ [50], а у пациента, употребившего левамизол в составе кокаина, на фоне 2 типа интратекального синтеза антител получена положительная MRZ-реакция [24].

1.5. Нейровизуализация

При анализе опубликованных случаев, найдено описание 62 компьютерных томографий (КТ) головного мозга, из них 1 случай употребления левамизола в составе кокаина, 5 – получения препарата в составе комбинированной терапии с 5-ФУ. В двух случаях при проведении КТ не найдено патологических изменений, в остальных сообщается об обнаружении участков пониженной плотности супра- и инфратенториальной локализации. В 3 случаях описано накопление контрастного препарата очагами патологической плотности.

Описание МРТ головного мозга найдено у 146 пациентов. Из них 3 случая употребления левамизола в составе кокаина, 22 случая терапии левамизолом в комбинации с 5-ФУ. На описанных МРТ головного мозга указываются очаги супра- и субтенториальной локализации, наиболее часто поражаются перивентрикулярные зоны, семиовальные центры больших полушарий головного мозга. Размер очагов варьировал от мелких с нечеткими границами, до крупным с чётко очерченным контуром с масс- и без масс-эффекта. Очаги имели гипоинтенсивный характер в режиме T1WI, гиперинтенсивный с четкими границами в режимах T2 FLAIR, T2WI и преимущественно гиперинтенсивные в режиме DWI. Накопление контрастного препарата в виде колец, полуколец или в виде точечных включений отмечалось не всегда.

Супратенториальное поражение вещества головного мозга встречалось в 100% описанных случаев, инфратенториальное поражение описано у 35 пациентов – 23,9% (из них – 1 левамизол + кокаин, 12 левамизол + 5-ФУ, 22 – монотерапия левамизолом). Более подробно с указанием распределения очагов поражения вещества головного мозга описано у 132 пациентов. Из них, у 78 пациентов (59,1%) описаны перивентрикулярные очаги поражения (3 – левамизол + кокаин, 17 – левамизол + 5-ФУ, 58 – монотерапия левамизолом), у 73 (55,3%) субкортикальное поражение вещества головного мозга (3 левамизол + кокаин, 16 левамизол + 5-ФУ,

54 – монотерапия левамизолом). Отек или умеренный масс-эффект описан в 10 случаях (6,8%).

Описанные очаги патологического сигнала имеют различные размеры и форму, в ряде случаев склонны к слиянию. Размеры очагов описаны у 55 пациентов, у 34 из них (61,8%) очаги были крупного размера (более 1 см) у 21 (38,2%) – маленького (менее 1 см). В 9 случаях (16,4%) очаги были склонны к слиянию. При этом в большинстве случаев отмечено сочетание больших и маленьких очагов, первые в свою очередь развивались в ходе прогрессирования заболевания.

Описание формы очагов представлено в 12 случаях, в 7 из них очаги были овоидной формы, при это в 3 случаях их длинник был направлен перпендикулярно оси боковых желудочков, в 3 случаях очаги имели форму круга, в 2 – неправильной формы. В одном из случаев описано поражение вещества головного мозга по типу концентрического склероза Бало [64]. Помимо более распространённых случаев множественного поражения вещества головного мозга описан случай с единственным очагом овальной формы в мозолистом теле [60]. Всего найдено 12 описаний вовлечения мозолистого тела в патологический процесс (8,2%).

Характер накопления контрастного препарата описан у 40 пациентов. При этом в части случаев описана как форма, так и количество, накапливающих контрастный препарат, очагов, у других предоставлены данные только о форме или о количестве очагов. Так, информация о количестве контрастируемых очагов предоставлена в 23 случаях. Из них у 7 пациентов (30,4%) накопления контрастного препарата очагами патологической плотности не отмечалось, в 12 случаях накопление отмечалось большей частью очагов (52,2%), в 1 случае отмечено контрастирование всеми очагами (4,3%), у 3 пациентов контрастный препарат накапливали единичные очаги (13,1%). В 28 случаях описан характер накопления контрастного препарата в виде кольца у 13 пациентов (46,4%), в виде неполного кольца или обода у 9 (32,2%), узловое/точечное у 6 (21,4%). При этом зачастую

отмечалась комбинация вариантов накопления контрастного препарата у одного пациента. Продолжительность контрастного усиления в описанных случаях составляла 1-2 месяца, однако в одной работе у одного из девяти наблюдаемых пациентов описана продолжительность накопления контрастного препарата в течении двух лет [57].

При описании одного из случаев ЛАВЛЭ по данным МРТ головного мозга выявлен участок кровоизлияния о внутреннюю капсулу на фоне распространённой воспалительной лейкоэнцефалопатии, что по мнению авторов соответствует острому геморрагическому лейкоэнцефалиту [52]. Несмотря на развитие у пациента гемиплегии на фоне указанного кровоизлияния короткий курс дексаметазона привел к полному регрессу симптоматики.

Помимо поражения белого вещества головного мозга описаны очаги, вовлекающие в патологический процесс кору головного мозга [41]. Поражение коры вещества головного мозга в данном случае и определяло клиническую картину в виде *epilepsia partialis continua*. Следует отметить, что кортикальные очаги лучшего всего визуализировались в режиме FLAIR и не накапливали контрастный препарат. Всего при анализе данных МРТ найдена информация и поражении серого вещества головного мозга у 30 пациентов (20,8%), из них 2 описания поражения коры головного мозга и 28 случаев поражения базальных ганглиев.

Атрофия вещества головного мозга описана у 4 пациентов (2,8%), при этом в 1 случае она была наружной, в 3 – смешанной.

В одном из исследований пациентам с ЛАВЛЭ проводилась протонная магнитно-резонансная спектроскопия (МР-спектроскопия), продемонстрировавшая высокое содержание холина и лактата, что отражает процесс демиелинизации и воспаления, с относительным сохранением уровня N-ацетиласпартата, свидетельствующим о сохранении целостности аксонов [54].

При проведении МР-ангиографии в одном из описанных случаев, помимо многочисленных очагов демиелинизации, выявлены изменения в виде бус в периферических сосудах головного мозга, соответствующих васкулиту, который был подтвержден методом цифровой субтракционной ангиографии [73].

В одном из наиболее крупных исследований в Тайване, проведенном в 2007 году, исследователи сравнили МРТ пациентом с ОРЭМ и ЛАВЛЭ. При оценке данных МРТ отмечено, что у пациентов с ЛАВЛЭ было больше очагов поражения вещества головного мозга. Накопление контрастного препарата очагами демиелинизации также было несколько чаще у пациентов с ЛАВЛЭ [58].

Среди опубликованных данных отмечена только одна работа, в которой авторами выделено два паттерна поражения вещества головного мозга при ЛАВЛЭ по данным МРТ [57]. Паттерн 1 – овальные или круглые асимметричные сливные очаги в белом веществе с опухолевидным внешним видом и масс-эффектом. Паттерн 2 – двусторонние перивентрикулярные небольшие и симметричные очаги поражения белого вещества головного мозга, имитирующие аналогичные изменения при РС.

1.6. Патоморфология при ЛАВЛЭ

Первое исследование по изучению влияния левамизола на ткань головного мозга собак проводилось Vandeveld с коллегами в 1978г. По результатам клинического исследования по изучению эффективности терапии левамизолом глистных инвазий у 44 из 56 животных, получавших терапию, на аутопсийном исследовании в веществе головного мозга и его оболочках обнаружены очаги периваскулярной (перивенозной, перивенулярной, перикапиллярной) инфильтрации мононуклеарными клетками (лимфоцитами, гистиоцитами и плазмócитами), пролиферативных изменений ретикулоэндотелиальных элементов и участки демиелинизации вокруг периваскулярных очагов клеточной инфильтрации. Корреляции выраженности поражения нервной системы с

продолжительностью введения препарата и его дозой в описанном эксперименте не выявлено. Отмечена тенденция к регрессу выраженности очагового поражения вещества головного мозга со временем после окончания курса терапии левамизолом [107].

В опубликованных работах найдено упоминание о проведении биопсии у 21 пациента (15 случаев – левамизол + 5-ФУ, 1 – левамизол + кокаина, 5 – монотерапия левамизолом). В подавляющем большинстве случаев морфологическая картина представлена преимущественно периваскулярной воспалительной клеточной инфильтрацией пенстыми макрофагами, содержащими фрагменты разрушенного миелина, умеренным количеством лимфоцитов, демиелинизацией с сохранностью или незначительными деструктивными изменениями аксонов и нейронов, реактивным глиозом [6, 45, 48] с рассеянной гиперплазией астроцитов, образованием гемисточитов [50, 54], сохранением структуры перифокальных олигодендроцитов [6], что указывает на высокий потенциал ремиелинизации. В единичных случаях сообщалось о демиелинизации, не сопровождающейся лимфоцитарной инфильтрацией [39, 60]. Встречалась информация о незначительном присутствии в составе клеточной инфильтрации плазматических клеток [6, 48], мононуклеаров [45, 48, 50]. Иммунохимическое исследование клеточной популяции продемонстрировало экспрессию макрофагами на своей поверхности антигенов CD 68 [48], CD 11c [37], Т-лимфоцитами – антигенов CD45Ro [48], CD3+ [69], CD4+ [37, 69], CD8 + [37], В-лимфоцитами – антигенов CD20 [48]. Кроме антигенного состава клеточной популяции в одной из работ уточнён состав провоспалительных цитокинов, участвующих в патологическом процессе – IL-6, IL-1a, ФНО – альфа [37].

Степень демиелинизации зависела от выраженности макрофагальной инфильтрации, так в препаратах головного мозга с обильной макрофагальной инфильтрацией отмечалась полная потеря миелина, а в препаратах с менее выраженной инфильтрацией – частичная [46].

В одном случае употребления левамизола в составе кокаина (наличие левамизола подтверждено его обнаружением в волосах пациента) описан некротизирующий энцефалит на фоне лимфоцитарной инфильтрации CD 3+, CD 4+ [69]. Данная морфологическая картина соответствовала единственному описанному летальному исходу воспалительной энцефалопатии на фоне приема левамизола.

В целом, морфологическая картина при ЛАВЛЭ соответствует таковой при ОРЭМ, о чем писали авторы работы, изучающие группу из 38 взрослых пациентов с ОРЭМ, 8 из которых были индуцированы приемом левамизола [58]. Хотя в ряде случаев морфологическая картина может соответствовать таковой при РС [57], что может быть вызвано прогрессированием периваскулярной демиелинизации с формированием сливных очагов, имитирующих диффузный характер демиелинизации, характерный для РС, или рецидивирующим характером заболевания на фоне повторного приема препарата, при котором выявляются очаги в разной стадии демиелинизации.

1.7. Подходы к лечению ЛАВЛЭ и прогноз

Во всех случаях в связи с развитием симптоматики в конечном итоге была прекращена терапия левамизолом. Хотя в одном случае, в связи с подозрением у пациента Нейробехчета была предпринята попытка купирования неврологической симптоматики терапией левамизолом в сочетании с дексаметазоном. И только в связи с ухудшением состояния пациента в виде прогрессирования выраженности неврологического дефицита на фоне проводимой терапии левамизол был отменен [56].

При анализе опубликованных статей выделено несколько схем терапии пациентов с ЛАВЛЭ. Всего же подробная информация предоставлена в 104 случаях заболевания.

В 8 случаях (7,69%) авторы статей ограничились отменой терапии левамизолом. Из них 6 пациентов получали левамизол в комбинации с 5-ФУ, 2 – монотерапию левамизолом. Несмотря на отсутствие патогенетической терапии у пятерых пациентов отмечен полный регресс симптоматики [38, 40, 59, 61], в двух случаях резидуальный неврологический дефицит был умеренным, заключался в аффективных расстройствах, атаксии, незначительных глазодвигательных и чувствительных нарушениях [33, 42]. Однако в одном случае у пациента остался грубый неврологический дефицит в виде тетраплегии и бульбарных нарушений, обуславливающий необходимость использования зондового питания [44]. Оба пациента, развивших клиническую картину эпилептических приступов на фоне монотерапии левамизолом, сопровождавшимися, очагами демиелинизации на МРТ головного мозга, получали только антиконвульсантную терапию с последующим регрессом очагов на контрольных исследованиях и ремиссией судорожных приступов [59, 61].

В 1 случае (0,96%) в качестве патогенетической терапии использован бетаметазон в дозе 8мг внутривенно (в/в) ежедневно в течении 4 недель, что имело хороший клинический эффект [19].

Монотерапия дексаметазоном применялась в 17 случаях (15,89%), дозировка дексаметазона варьировала от 12 до 30 мг в день в/в. Продолжительность терапии составляла от 1 недели до 3 месяцев. Полное восстановление отмечено в 10 случаях [6, 34, 36, 37, 39, 45, 52, 56]. В остальных случаях восстановление было неполным, как правило, с умеренным неврологическим дефицитом в виде речевых нарушений, атаксии, снижения кратковременной памяти [6, 8, 43, 44]. Однако, сообщалось и о тяжелом резидуальном неврологическом дефиците в виде тетраплегии и тотальной афазии на фоне терапии дексаметазоном 12мг в день в/в на протяжении 3 месяцев [43].

Монотерапия в/в метилпреднизолоном проводилась в 3 случаях (2,88%). Доза препарата на курс составляла 3, 5 и 14 грамм. Во всех случаях отмечался

полный регресс неврологической симптоматики [24, 63, 68]. В случае, когда доза препарата составила 14 грамм терапия проводилась в 2 этапа, первый – 5 грамм, после чего наступило клиническое улучшение до легких когнитивных нарушений и второй – 9 грамм (2г №3 + 1г №3), проведенный через 2 недели после первого из-за прогрессирования заболевания [25].

Монотерапия преднизолоном в таблетированной форме *per os* применялась в 2 случаях (1,92%). В обоих наступило хорошее восстановление [46, 60]. Продолжительность терапии в одном случае составляла 1 месяц, дозировка препарата в обоих случаях, продолжительность терапии во втором случае не известны.

В 21 (20,19%) случае использовались разнообразные схемы комбинации глюкокортикостероидов (ГКСТ). В 1 случае пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3 грамма на курс сочеталась с последующим введением дексаметазона 16 мг в/в в течении 14 дней [48]. В 9 случаях в/в введение дексаметазона сочетали с оральным приемом ГКСТ [56, 60]. Более подробно представленная схема описана в одном случае, в котором после семидневного в/в введения дексаметазона в дозе 20 мг/сутки пациент был переведен на прием таблетированного метилпреднизолона в дозе 24 мг/сутки [56], в других 8 случаях доза таблетированного преднизолона колебалась от 30 до 60 мг на прием [60]. В 11 случаях использована схема в/в пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе от 3 до 7г в/в на курс терапии с последующим переходом на таблетированный прием преднизолона в дозе от 30 до 60 мг на прием. В большинстве случаев продолжительность приема таблетированного преднизолона не уточнялась, хотя в ряде случаев сообщалось о двухнедельном курсе его приема [12, 16, 29, 60, 62]. В большинстве описанных случаев наступил хороший эффект от проводимой терапии в виде полного восстановления или минимального резидуального дефицита. В одном случае остаточный неврологический дефицит заключался в аффективном расстройстве, когнитивном снижении и атаксии [62].

В 29 опубликованных случаях (27,88%) упомянуто о проведенной монотерапии ГКСТ без уточнения схемы и дозы назначаемых препаратов. Во всех случаях сообщалось о хорошем или полном восстановлении пациентов [30, 41, 49, 50, 53, 54, 57, 64].

В 8 случаях (7,69%) использовалась терапевтическая комбинация пульс-терапии ГКСТ в сочетании с плазмаферезом (ПФ). При этом в 6 случаях использование стероидов ограничивалось внутривенным их введением [12, 14, 67, 71, 72], в двух других после в/в пульс-терапии назначались таблетированные формы стероидов [66, 70]. Доза метилпреднизолона при проведении пульс-терапии колебалась от 5 до 10 грамм на курс, количество сеансов ПФ от 3 до 5 на курс. В процентном отношении при данной схеме терапии в описанных случаях количество пациентов с резидуальным неврологическим дефицитом было больше, чем при использовании вышеописанных схем лечения без использования ПФ. Выздоровление или хорошее восстановление описано в 3 случаях [12, 14, 66], еще в 4 неврологический дефицит был выраженным, заключался в снижение остроты зрения, слуха, умеренном гемипарезе, когнитивных нарушений и атаксии [12, 70-72], в 1 случае сообщалось о летальном исходе несмотря на проводимую терапию [69].

В опубликованных статьях описано по одному случаю применения комбинированной терапии в/в иммуноглобулином (ВВИГ) в сочетании с высокими дозами в/в ГКСТ [86] и ПФ [12]. В первом случае подробного описания с указанием доз и продолжительности вводимых препаратов не представлено, сообщено о хорошем терапевтическом эффекте в виде регресса неврологического дефицита до легкой атаксии и умеренного когнитивного снижения, которые не мешали пациенту вернуться к выполнению его профессиональных обязанностей. Во втором случае проведено 5 сеансов плазмафереза в сочетании с введением 2,5 грамм ВВИГ после завершения плазмафереза. В данном случае резидуальный неврологический

дефицит был более выраженным, чем в предыдущем и заключался в более значительном когнитивном снижении пациентки и более выраженной атаксией.

Из 104 представленных случаев описания различных схем терапии ЛАВЛЭ в 2 случаях (1,92%) описаны схемы комбинированной терапии с применением цитостатиков и иммуномодулирующих средств. В одном из описанных случаев после проведенной пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 5г и ПФ пациенту был введен циклофосфамид двукратно, в дозе 750 и 1000 мг/м² соответственно. Однако несмотря на проведенную терапию у пациента сохранялся выраженный неврологический дефицит в виде минимального уровня сознания с мутизмом, тетрапарезом, бульбарными нарушениями, обуславливающими необходимость наложения гастростомы [65]. Во втором случае после применения высоких доз ГКСТ и ВВИГ, пациентка получила курс циклофосфамида (доза не указана) в сочетании с оральными глюкокортикостероидами. Однако ввиду клинко-радиологического прогрессирования заболевания пациентке была проведена биологическая терапия моноклональными антителами – введено 2 дозы ритуксимаба с интервалом в 2 недели в сочетании с продленным приемом стероидов в таблетированной форме, что привело к клиническому улучшению [73]. Особенность этого случая заключается в том, что состояния данной пациентки осложнилось развитием абсцесса головного мозга, потребовавшего проведения оперативного вмешательства и продолжительной антибактериальной терапии курсом до 12 месяцев, а иммуносупрессивная терапия пациентки была заменена на микофенолата мофетил (дозы и продолжительность не указаны) с постепенной отменой таблетированных глюкокортикостероидов. Несмотря на развившееся осложнение в виде абсцесса головного мозга, восстановление пациентки было полным, без резидуального неврологического дефицита после завершения курса терапии.

Еще в 8 случаях (7,69 %) сообщается о сочетании в/в ГКСТ с ПФ или ВВИГ, однако не уточняются ни дозы препаратов, ни количество каждой из

представленных схем по отдельности. Однако, это единственная работа, в которой оценивался уровень функционального восстановления пациентов в исходе заболевания по шкале Рэнкина и проводилось сравнение выраженности неврологического дефицита между 30 пациентами с ОРЭМ и 8 пациентами с ЛАВЛЭ. Выраженный неврологический дефицит (2 и более балла по шкале Рэнкина или смерть) отмечался у 1 из 8 пациентов – 12,5% случаев, а функциональный исход был более благоприятным у пациентов с предшествующим заболеванию приёмом левамизола. Кроме того, в данной статье сообщено о развитии РС у 1 из 8 пациентов с ЛАВЛЭ – 12,5% [58].

Как видно из представленной информации, в подавляющем большинстве случаев (91,35%) в качестве терапии были использованы ГКСТ в разных формах введения по отдельности или в виде их сочетания в качестве монотерапии. Случаи использования ВВИГ, ПФ или цитостатиков были единичными. Не отмечено закономерности между вероятностью благоприятного исхода заболевания и выбором схемы терапии пациентов, что свидетельствует о том, что исход заболевания и степень выраженности резидуального неврологического дефицита во многом зависят от тяжести поражения ЦНС и активности иммунопатологического процесса у каждого конкретного пациента. Данное наблюдение не отменяет целесообразности использования всех вышеперечисленных методов лечения ЛАВЛЭ с целью достижения наиболее благоприятного исхода заболевания, 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.

Продолжительность восстановительного периода в представленных публикациях достигала до 10 месяцев [6, 57]. Однако наиболее часто сообщалось о продолжительности этого периода от 2 недель до 4 месяцев. А самый продолжительный период наблюдения составил 9 лет [66].

P. Sariaslani с соавторами отметил важность раннего начала терапии пациентов с ЛАВЛЭ, поскольку при отсроченном лечении может не наступить положительного эффекта. Авторы приводят описание мужчины 53 лет, терапия ГКСТ, у которого была начата спустя 8 месяцев после развития клинической картины и не дала результата [62]. A. Figueredo описывает попытку терапии в/в дексаметазоном в течении месяца пациентки 68 лет спустя 13 месяцев от дебюта заболевания, что также не дало желаемого результата [42].

Zheng R. в 1996г. оценив результаты терапии 202 случаев имидазол-индуцированных отсроченных энцефалопатий отметил, отметил что после выписки из стационара у 56,6% больных сохранялись нарушения памяти, у 70,3% – нарушение счета, у 41,8% – апатия [15].

В существующих публикациях описаны 2 случая развития РС после клинического эпизода на фоне приема левамизола. Среди них мужчина в возрасте старше 50 лет, у которого через 36,9 месяцев наблюдения развился РС ремитирующего течения [58], и мужчина в возрасте 49 лет, у которого РС диагностирован через 4 месяца наблюдения [7]. Немаловажным фактором является то, что оба пациента из азиатской популяции (Тайвань), а при исследовании ликвора у них не было выявлено олигоклонального типа интратекального синтеза антител.

Сообщено о 2 случаях рецидива заболевания на фоне повторного приема препарата. В одном случае рецидив наступил через год [57], во втором – через 3 года [70]. В обоих случаях после проведенной патогенетической терапии у пациентов наступило хорошее восстановление.

Найдено всего одно сообщение о летальном исходе заболевания у пациента, получившего левамизол в составе кокаина, несмотря на проведенную комбинированную пульс-терапию в/в ГКСТ в сочетании с ПФ [69]. Не было найдено ни одного случая летального исхода заболевания, развившегося на фоне монотерапии левамизолом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. 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 клинико-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.



Инфографика №1. Набор пациентов в исследование.

2.2. Методы исследования

2.2.1. 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).

2.2.2. 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.

2.2.3. 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).

2.2.4. 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. Результаты исследования ЦСЖ: 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 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 алиquotированы 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 транзиторное 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».

Маркёры 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 (M), 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).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. 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 №2).

Таким образом, превалирующей 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 №2. Частота встречаемости и прогноз * – U-критерий Мана-Уитни. ** – критерий χ^2 . *** – тест Фишера.

3.2. 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%). (Диаграмма №1).

Продромальные симптомы заболевания

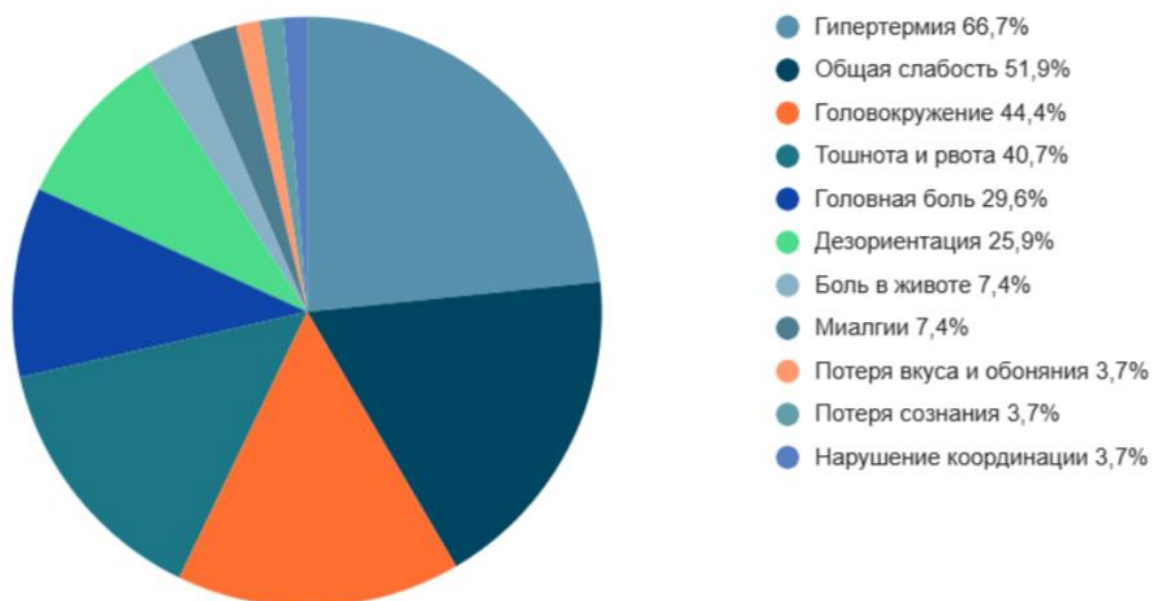


Диаграмма №1. Продромальные симптомы ЛАВЛЭ, выявляемые при двухфазовом течении заболевания.

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%). (Диаграмма №2).

Неврологические симптомы заболевания

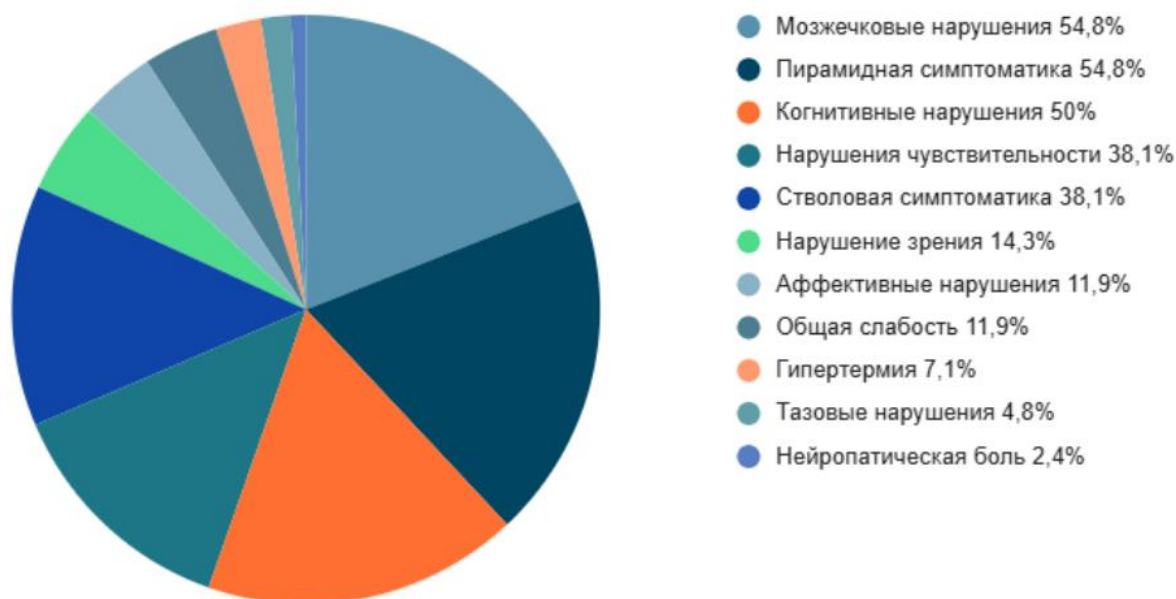


Диаграмма №2. Частота встречаемости симптомов заболевания во второй фазе заболевания или при однофазовом течении ЛАВЛЭ.

3.3. 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.

- I 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. (Рис. №1).
- II Паттерн атипичной, не соответствующей критериям диагностики РС [108] и ОРЭМ [109-111], после исключения других заболеваний не

демиелинизирующего характера, демиелинизации выявлен у 9 пациентов (23,1%).

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. (Рис. №2).
 2. Концентрический склероз Бало выявлен у 3 пациентов. Немногочисленные средних и крупных размеров (более 1 см) очаги округлой формы с неоднородной (кольцевидной) структурой, иногда по периферии накапливающие контрастное вещество. (Рис. №3).
 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. (Рис. №4).
- III 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. (Рис. №5).
- IV Смешанный паттерн определен у 12 пациентов (30,8%). Одновременно наблюдались очаговые изменения с различными вышеописанными характеристиками.

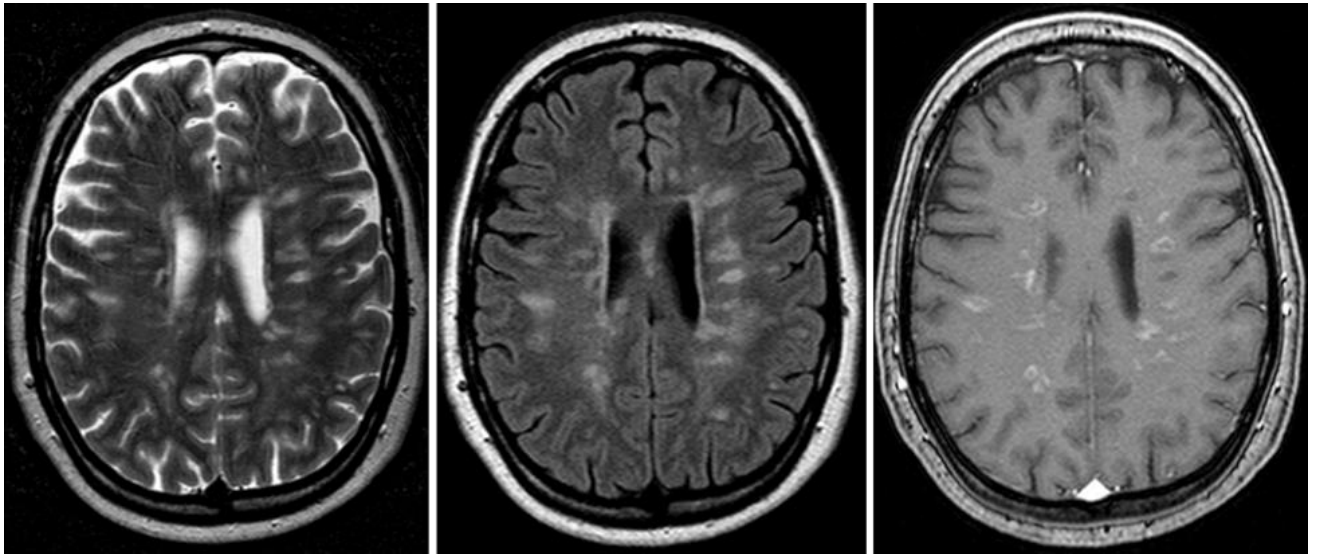


Рис. №1. МРТ-паттерн поражения головного мозга сходный с РС. Слева направо: T2, T2FLAIR, T1 с контрастным усилением (КУ)

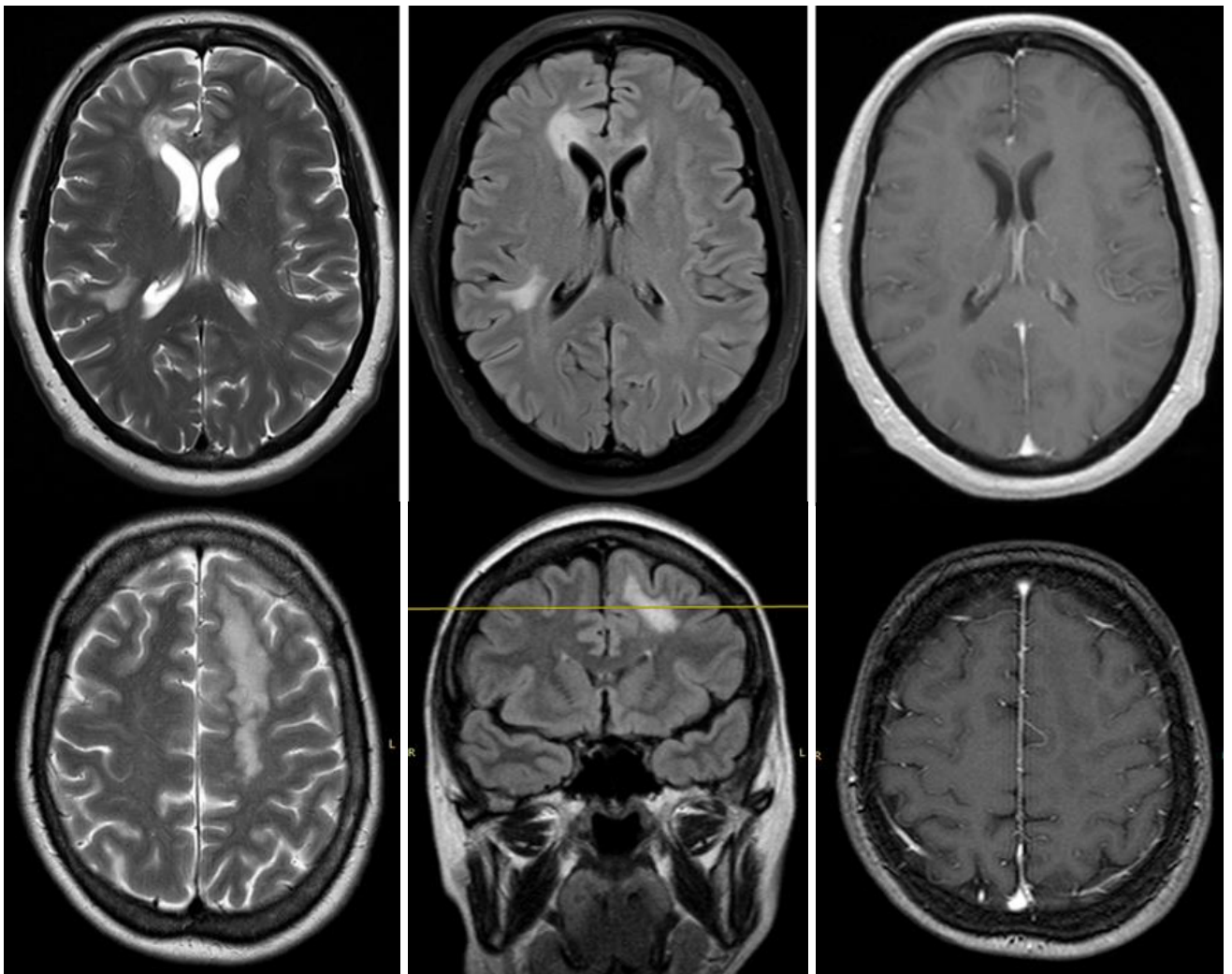


Рис. №2. МРТ-паттерн поражения головного мозга – Атипичная диффузная демиелинизация. Слева направо: T2, T2FLAIR, T1 с КУ.

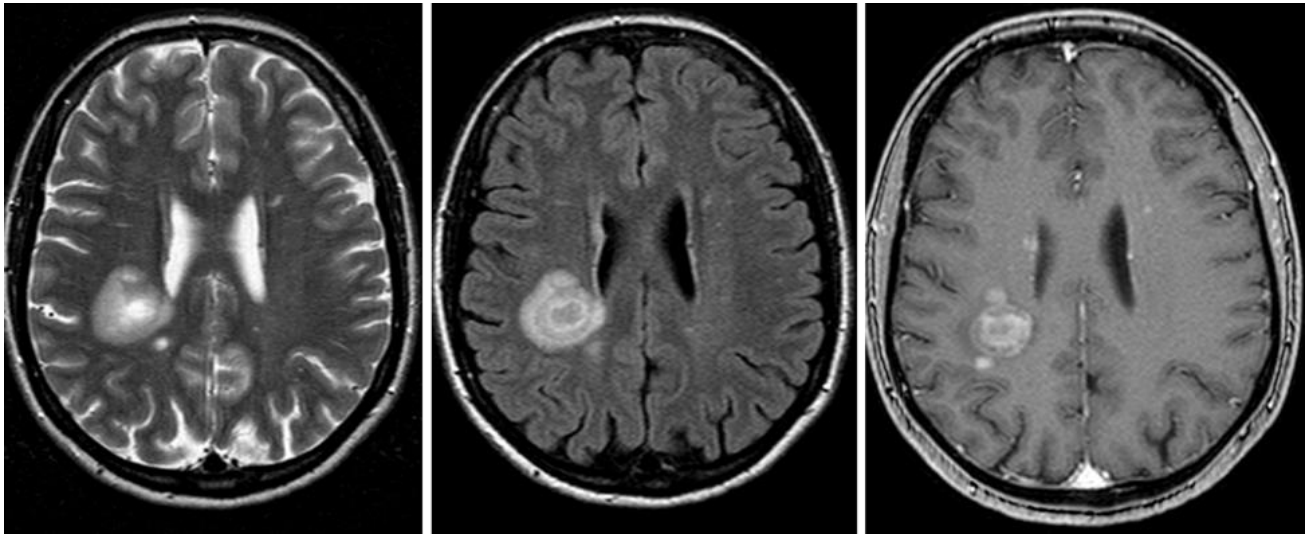


Рис. №3. МРТ-паттерн поражения головного мозга – Концентрический склероз Бало. Слева направо: T2, T2FLAIR, T1 с КУ

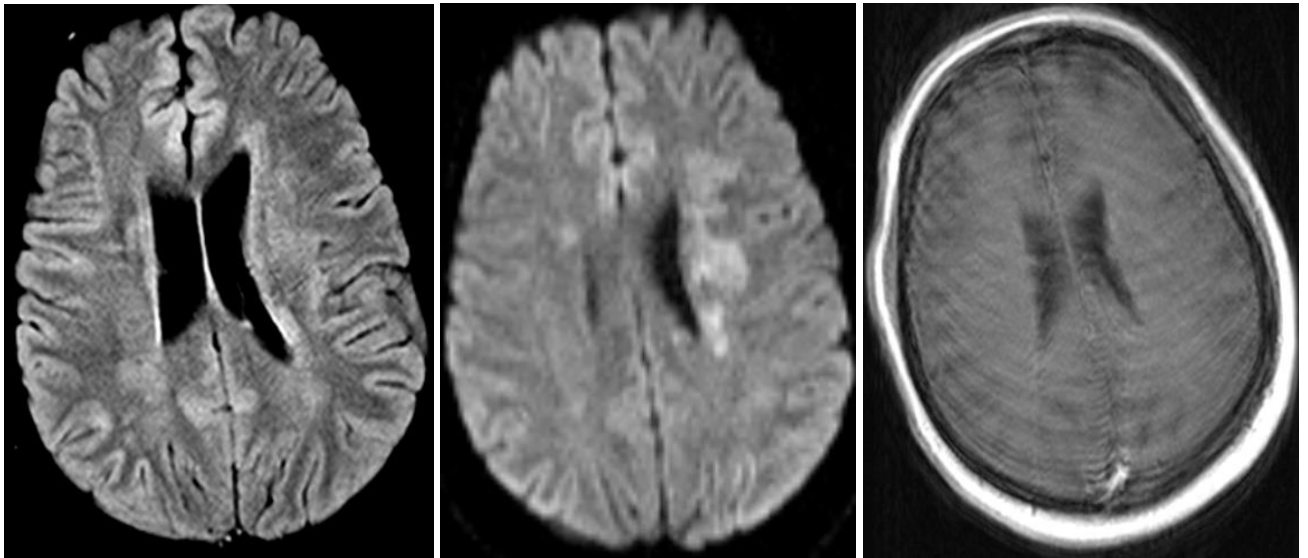


Рис. №4. МРТ-паттерн поражения головного мозга – “Облаковидные очаги”. Слева направо: T2FLAIR, DWI (b1000), T1 с КУ.

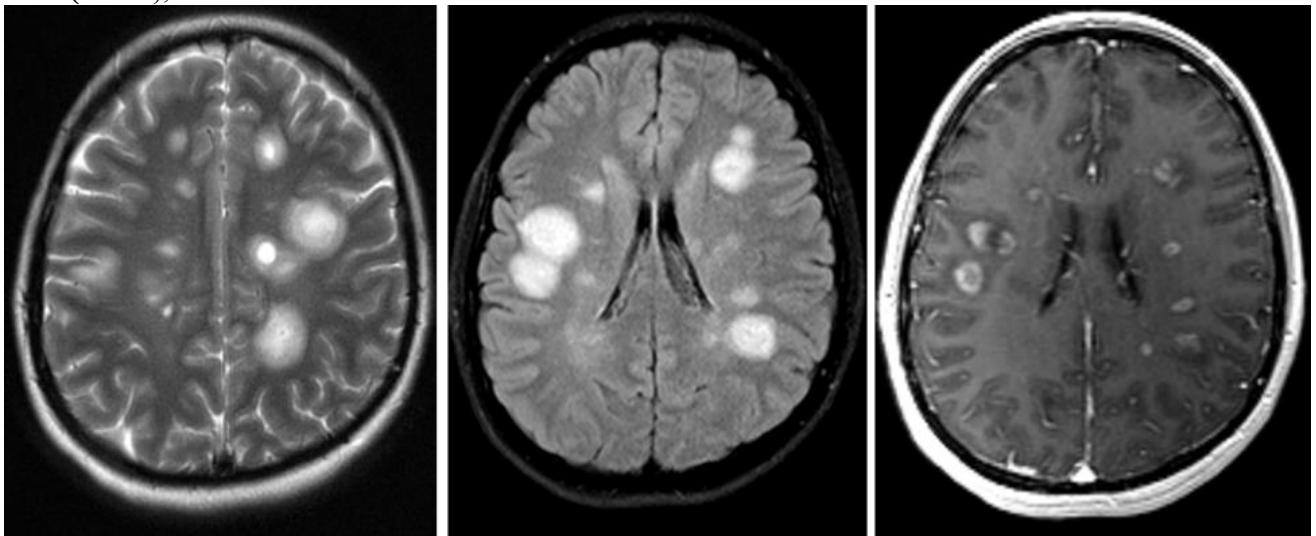


Рис. №5. ОРЭМ-подобный МРТ-паттерн поражения головного мозга. Слева направо: T2, T2FLAIR, T1 с КУ.

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) 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 №3).

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	– 39 (100%)	Центральная атрофия – 0 Корковая атрофия в динамике:

демиелинизация – 6 (15,4%)	• Базальные ганглии – 6 (15,4%)	3 (15,8%) вновь развившаяся, 1 (5,3%) прогрессирование
3. ОРЭМ-подобный – 3 (7,7%)	• Инфратенториальное поражение	выявленной в дебюте
4. Концентрический склероз Бало	(мозжечок, ствол головного мозга)	Увеличение размера/количества очагов – 3 (15,8%) (2 рецидива ЛАВЛЭ, 1 трансформация в РС)
– 3 (7,7%)	– 9 (23%)	Уменьшение размера очагов
5. Облака	• Спинной мозг	– 13 (68,4%)
– 1 (2,5%)	– 6 (15%)	Уменьшение количества очагов – 0
6. Смешанный		Без динамики по количеству или размеру очагов – 3 (15,8%)
– 12 (30,8%)		

Таблица №3. МРТ-паттерны поражения вещества головного мозга, распределение очагов поражения, данные динамического наблюдения пациентов с ЛАВЛЭ.

3.4. 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 [112] (Рис. №6-10).

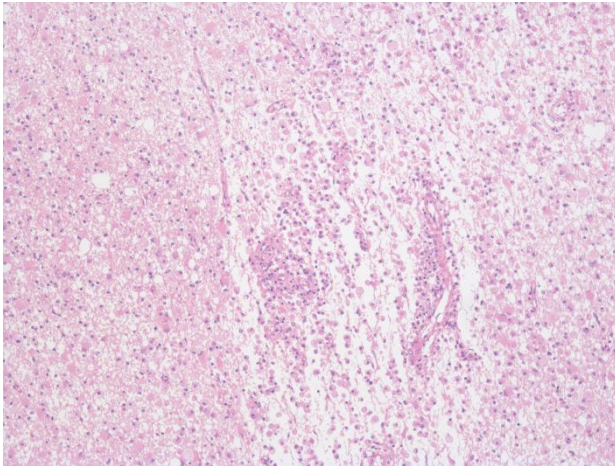


Рис. №6. Окраска гематоксилином и эозином, диффузная инфильтрация белого вещества большим количеством активных макрофагов

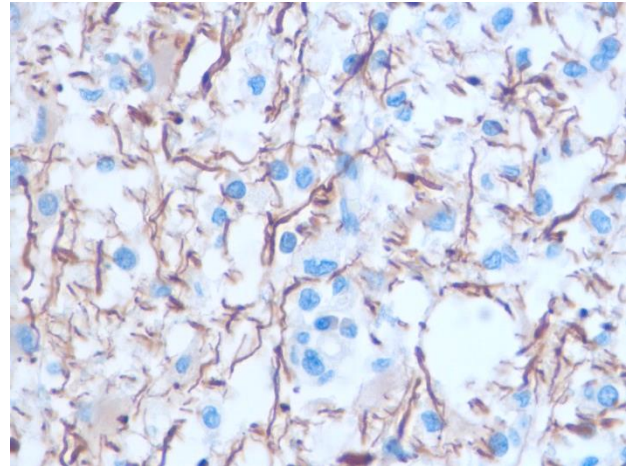


Рис. №7. ИГХ исследование, экспрессия Neurofilament в сохраненных аксонах

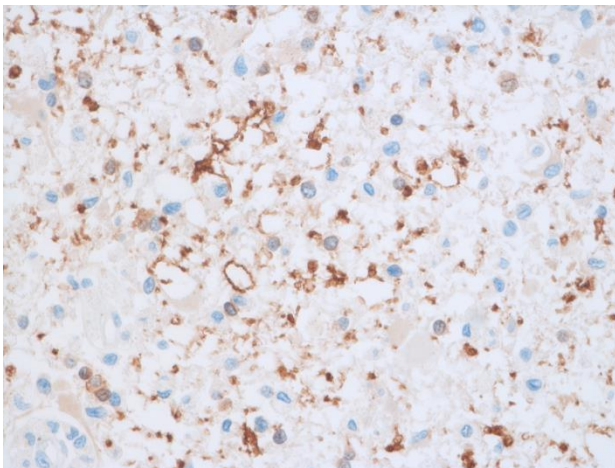


Рис. №7. ИГХ исследование, экспрессия основного белка миелина (ОБМ) в цитоплазме макрофагов.

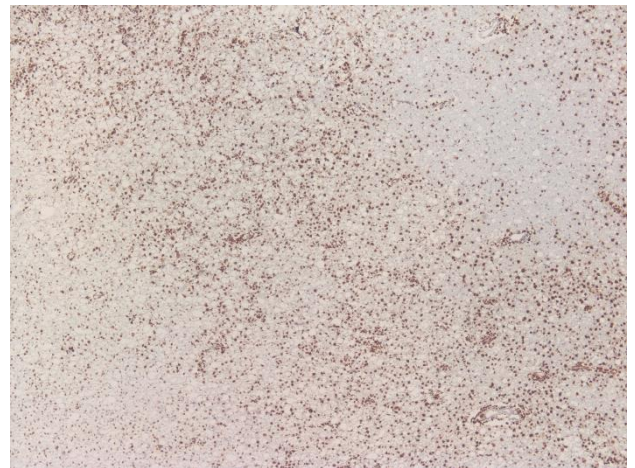


Рис. №8. Экспрессия CD68 (макрофаги)

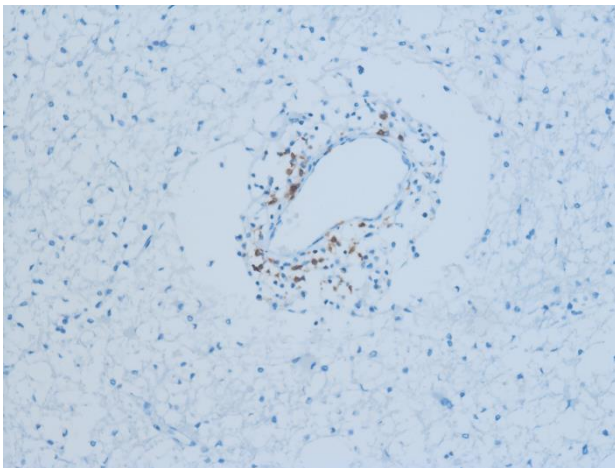


Рис. №9. Периваскулярные скопления лимфоцитов, экспрессия CD20.

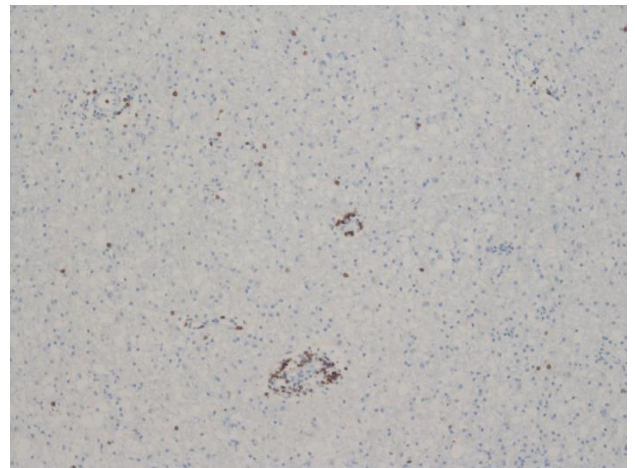


Рис. №10. Периваскулярные скопления лимфоцитов, экспрессия CD3.

3.5. 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 отстроченном 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 14л (Таблица №4).

Терапия	EDSS Дебют	EDSS Исход
<i>Пульс-терапия ГКСТ в/в (метилпреднизолон)</i>	1-4,5	0-2,5
<i>монотерапия</i>		
1-7. Метилпреднизолон №5	1-7. 1-4,5	1-7. 0-2.5

8. Метилпреднизолон №6	8. 3,5	8. 1,5 => PC
9. Метилпреднизолон №7	9. 4,5	9. 1,5
<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 => PC
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 => PC
<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 => PC
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 №4. Терапия и исходы заболевания ЛАВЛЭ.

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 преимущество перед ПФ и ВВИГ.

3.6. 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.

3.6.1. Плеоцитоз

Анализ ЦСЖ был проведен у 34 из 42 пациентов основной группы. Данные о плеоцитозе были доступны у 33 пациентов. Уровень плеоцитоза в 20 случаев (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: $p = 0,53$). (Диаграммы №3. Приложение)

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: $p = 0,056$). (Диаграммы №4. Приложение)

3.6.2. 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).

Уровень белка ЦСЖ у 14 пациентов в группе сравнения составил от 0,2 до 0,59 г/л. Средне 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. (Диаграмма №5. Приложение)

3.6.3. 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), еще 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 олигоклональный характер IgG в ЦСЖ и сыворотке крови с идентичным числом полос (4 тип синтеза) – у 1 пациента (3,6%). 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 в группах не выявлено (критерий χ^2 : $p = 0,3026$).

3.6.4. 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 (медина – 41, 25% – 32, 75% – 48) и 31,9 (медiana – 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. Среднее значения уровня 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 средним 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 №5) 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	$p = 0,44^{**}$	

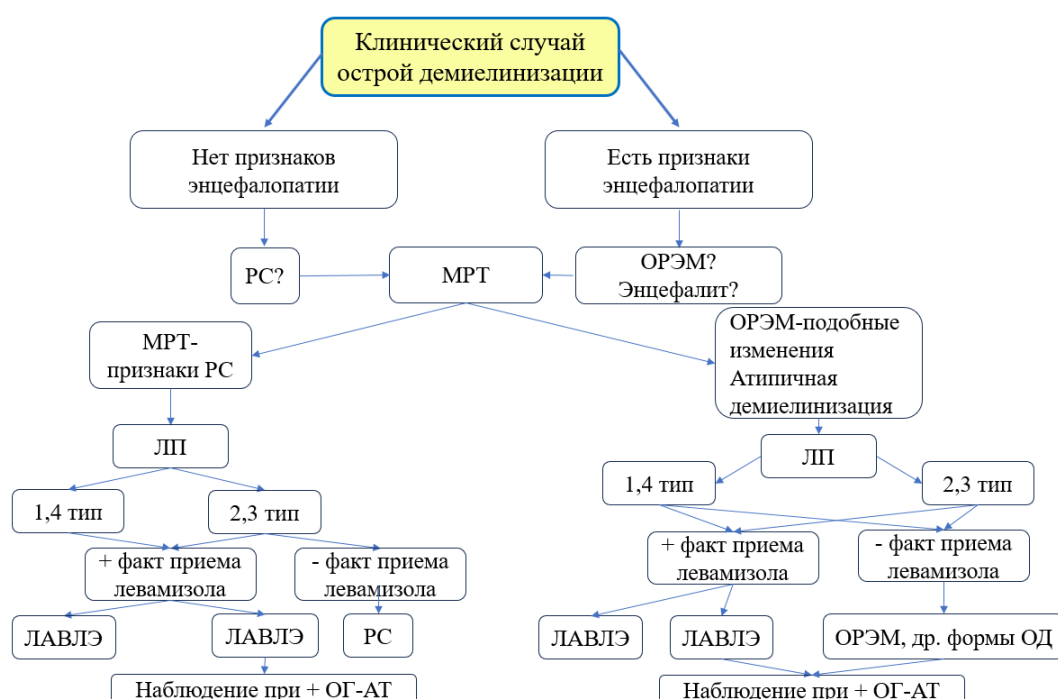
Каппа-цепи, ЦСЖ, мкг/мл	m=0,22 (25%=0,01, 75%=0,35)	m=0,14 (25%=0,04, 75%=0,46)	p = 0,67*	0-0,5 мкг/мл
Лямбда-цепи, ЦСЖ, мкг/мл	m=0,05 (25%=0,01, 75%=0,37)	m=0,16 (25%=0,01, 75%=0,4)	p = 0,67*	0-0,1 мкг/мл
φНФТ, ЦСЖ нг/мл	m=0,26 (25%=0,22, 75%=0,69)	m=0,24 (25%=0,21, 75%=0,26)	p = 0,38*	< 0,94 нг/мл
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*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 №5. Уровень воспалительных и нейродегенеративных маркеров в ЦСЖ и сыворотке крови. * – U-критерий Манна-Уитни. ** – хи-квадрат (χ^2).

3.7. Алгоритм диагностики

Разработан 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).



*Исключены другие причины – инфекция, нейроинфекция, вакцинация, по показаниям – МОГ, АQR4, системные заболевания. ЛП – люмбальная пункция. Схема №1. Алгоритм диагностики ЛАВЛЭ

3.8. Клинические примеры

Пациент К. 31 года. поступил 06.09.2019 года в реанимационное отделение ГБУЗ «ГКБ имени В.М.Буянова ДЗМ» в тяжелом состоянии на аппарате искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с проведением медикаментозной седации. При выполнении КТ головного мозга выявлены множественные очаги поражения вещества головного мозга сниженной плотности на фоне его диффузного отека. При проведении неврологического осмотра уровень сознания – медикаментозная седация, менингеальных симптомов нет, зрачки равные, средней величины с симметричной ослабленной реакцией на свет, лицо симметрично, мышечный тонус низкий, симметричный, сухожильные рефлексy живые, выше слева, патологические стопные и кистевые рефлексy не вызываются, расстройства чувствительности и координаторную сферу оценить не представляется возможным из-за проводимой медикаментозной седации. Энтеральное питание по назогастральному зонду. Из анамнеза известно, что с 16.08.2019 изменилось поведение пациента: отвечал невпопад, стал заторможенным. В связи с описанными жалобами 01.09.2019 госпитализирован в ММНКЦ им. С.П. Боткина, выполнено КТ головного мозга, не выявившее очагов патологической плотности. 02.09.2019 выполнена спинномозговая пункция. Данные ЦСЖ: бесцветная, прозрачная, цитоз – 10 клеток в 1 мкл., белок – 0,38 г/л, глюкоза – 4,6 ммоль/л. Методом ПЦР ЦСЖ исключена нейроинфекция. 03.09.19 пациенту выполнено МРТ головного мозга с контрастным усилением, выявившее множественные гиперинтенсивные в режимах T2 FLAIR, T2WI очаги поражения в обоих больших полушариях, подкорковых структурах и мозолистом теле головного мозга не накапливающие контрастный препарат (Рис. №11). За период госпитализации в ММНКЦ имени С.П. Боткина пациент преимущественно лежал, не двигался, сопротивлялся осмотру. На протяжении всего времени пребывания в стационаре сохранялся субфебрилитет на фоне нормального уровня лейкоцитов в общем анализе крови. В условиях ММНКЦ им. С.П. Боткина пациенту однократно

введено 1000 мг. метилпреднизолона в/в капельно, и выполнен 1 сеанс плазмафереза (объем удаленной плазмы не известен). В условиях реанимационного отделения ГБУЗ «ГКБ имени В.М.Буянова ДЗМ» пациенту продолжена пульс-терапия ГКСТ (метилпреднизолон 1000 мг. в/в капельно №4), сеансы высокообъемного плазмафереза №5 с общим объемом удаленной плазмы 14 л. Во время беседы с родственниками пациента выяснено, что пациент за несколько дней до дебюта заболевания принимал препарат левамизол, торговое название «Декарис», даты и количество принятого препарата уточнить не могли. Ввиду диффузного отека вещества головного мозга в ГБУЗ «ГКБ имени В.М.Буянова ДЗМ» спинномозговая пункция пациенту не выполнялась. 23.09.2019 по достижении относительной стабилизации состояния пациенту выполнено МРТ головного мозга с в/в контрастированием, выявившее множественное очаговое поражение головного мозга, с отрицательной динамикой в сравнении с данными МРТ от 03.09.2019 в виде значительного увеличения очагов в размерах, слияния очагов (Рис. №12). Несмотря на проводимую терапию состояние пациента прогрессивно ухудшалось, осложнилось развитием пневмонии, язвы луковицы 12-перстной кишки, рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями. Спустя 32 дня лечения в стационаре в отделении интенсивной терапии наступил летальный исход. Проведены морфологическое и ИГХ исследования препаратов головного мозга, полученных при аутопсии (Рис. №6-10. См. выше).

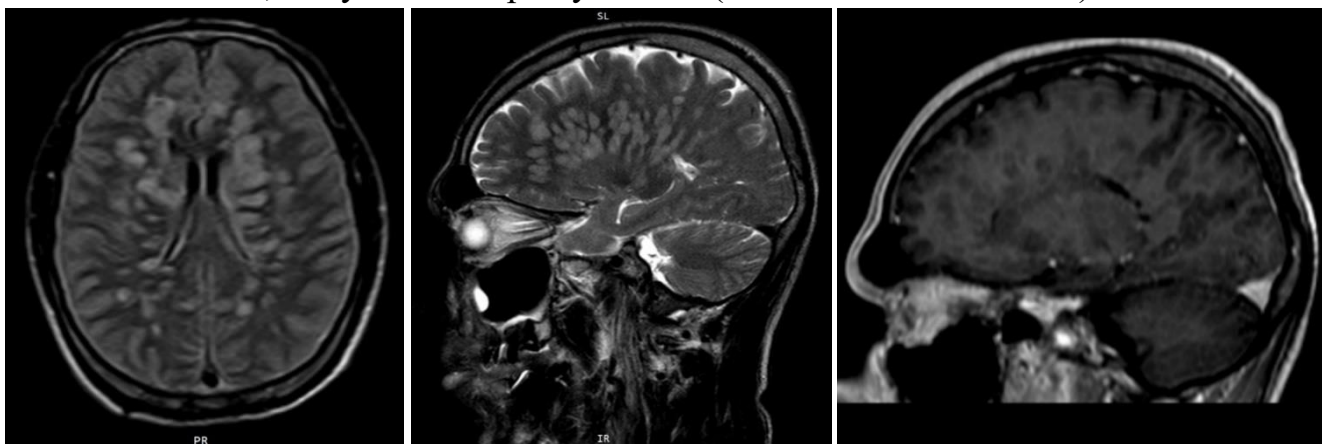


Рис. №11. МРТ головного мозга с контрастным усилением от 03.09.2019. Слева направо: T2FLAIR, T2, T1 с КУ.

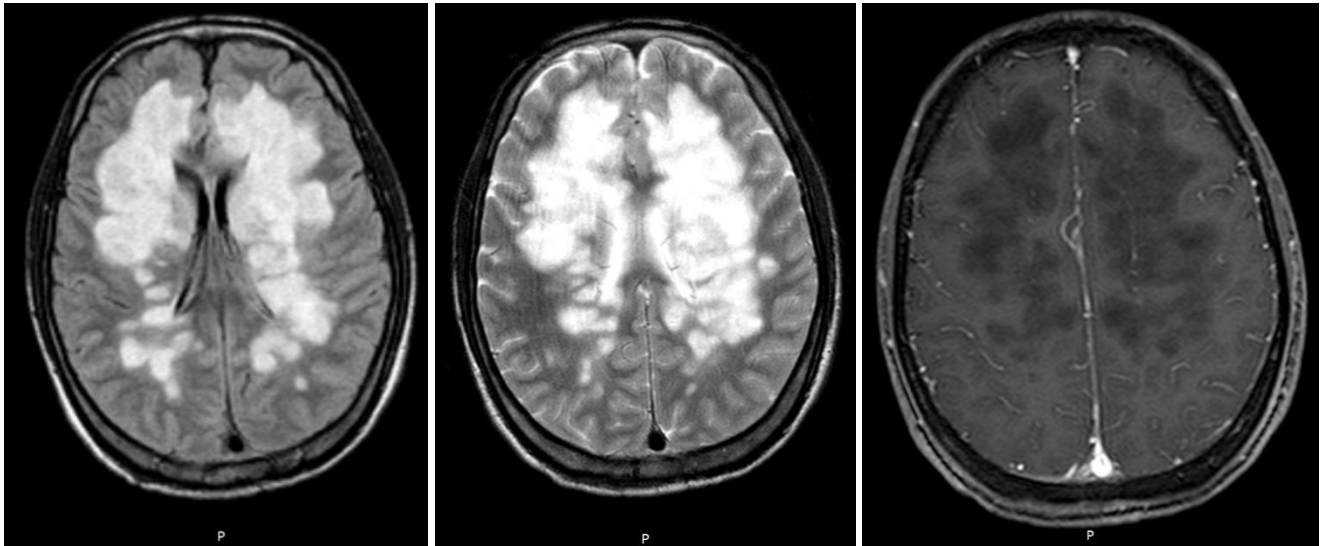


Рис. №12. МРТ головного мозга с контрастным усилением от 23.09.2019. Слева направо: T2FLAIR, T2, T1 с КУ.

Пациентка А., 46 лет. поступила в неврологическое отделение №1 ГБУЗ «ГКБ имени В.М.Буянова ДЗМ» 07.06.2021 с жалобами на общую слабость, слабость в левых руке и ноге. При неврологическом осмотре отмечены аффективные нарушения в виде эмоциональной лабильности, плаксивости, легкий левосторонний гемипарез со снижением мышечной силы до 4 баллов с повышением мышечного тонуса, оживлением сухожильных рефлексов, атаксия при выполнении координаторных проб с двух сторон. Другой очаговой и общемозговой симптоматики не было. Вышеописанная симптоматики появилась у пациентки за неделю до госпитализации в стационар. 07.06.2021 пациентке выполнено МРТ головного мозга с контрастным усилением, выявившее гиперинтенсивные в T2 FLAIR, T2WI очаги поражения в обоих больших полушариях головного мозга, располагающиеся субкортикально и перивентрикулярно, а также аналогичный очаг поражения в мосту головного мозга, не накапливающие контрастный препарат (Рис. №14). При уточнении анамнеза пациентка сообщила о приеме препарат левамизол в дозе 150 мг. однократно ориентировочно за 17 дней до начала симптоматики. Кроме того, пациентка сообщила, что схожий эпизод был в 2016 году, когда также после приема препарата левамизол развились когнитивные нарушения, общая слабость, нарушение координации, слабость в руках и ногах, глазодвигательные нарушения, в связи с чем проходила курс стационарного лечения с диагнозом ОРЭМ. Выполнялось МРТ

головного мозга, также выявившее супра- и субтенториальные гиперинтенсивные в T2 FLAIR, T2WI очаги поражения вещества головного мозга, накапливающие контрастный препарат (Рис. №13). Пациентке выполнялась спинномозговая пункция. Данные ЦСЖ: бесцветная, прозрачная, цитоз – 27 клеток в 1 мкл. (лимфоциты 100%), белок – 0,312 г/л. Методом ПЦР ЦСЖ исключена нейроинфекция. Анализ ЦСЖ и сыворотки крови на определение типа интратекального синтеза антител – 2 тип. Проводилась пульс-терапия ГКСТ (метилпреднизолон в/в капельно общей дозой 10 грамм) с последующим переходом на пероральный прием преднизолона с его постепенной отменой в сочетании с курсом высокообъемного плазмафереза №4 (общий объем удаленной плазмы 4,6л.). По завершении курса терапии сохранялась незначительная слабость в левой руке и ноге, умеренные статико-координаторные нарушения, выраженное когнитивное снижение с оценкой по монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) 11 баллов. Оценка по EDSS на момент выписки 4,5 балла. В течении 5 лет до настоящей госпитализации у пациентки в значительной степени уменьшилась выраженность когнитивных нарушений, в быту в посторонней помощи не нуждалась, была социализирована. При сравнении данных МРТ от 2016 и 2021 года отмечено увеличение количества очагов. Однако несмотря на 2 тип синтеза ОГ-АТ, отрицательную динамику по данным МРТ головного мозга, учитывая тот факт, что оба клинических эпизода развились на фоне приема препарат левамизол, отсутствие других клинических эпизодов сформировано суждение о диагнозе как о рецидиве ЛАВЛЭ. Пациентке проведена пульс-терапия ГКСТ (метилпреднизолон в/в капельно общей дозой 7 грамм) с последующим переходом на пероральный прием преднизолона с его постепенной отменой в сочетании с курсом высокообъемного плазмафереза №3 (общий объем удаленной плазмы 3л.) с положительным эффектом в виде уменьшения выраженности мышечной слабости, статико-координаторных нарушений. Оценка по EDSS на момент выписки 3 балла.

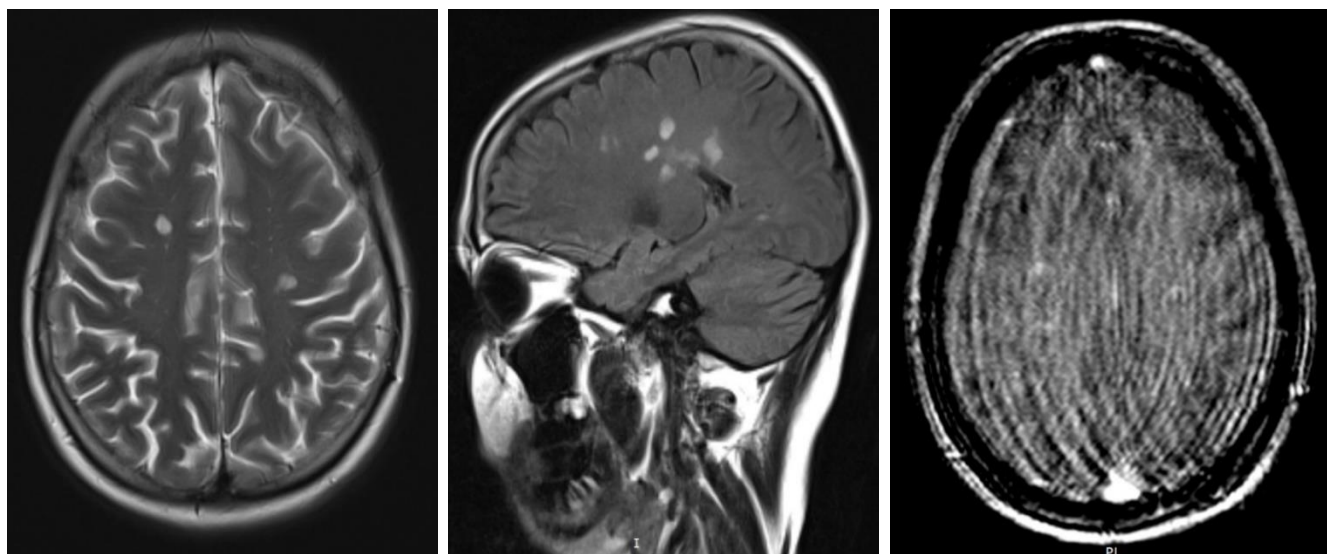


Рис.№13. МРТ головного мозга с контрастным усилением от 2016г. Слева направо: T2, T2, T1 с КУ

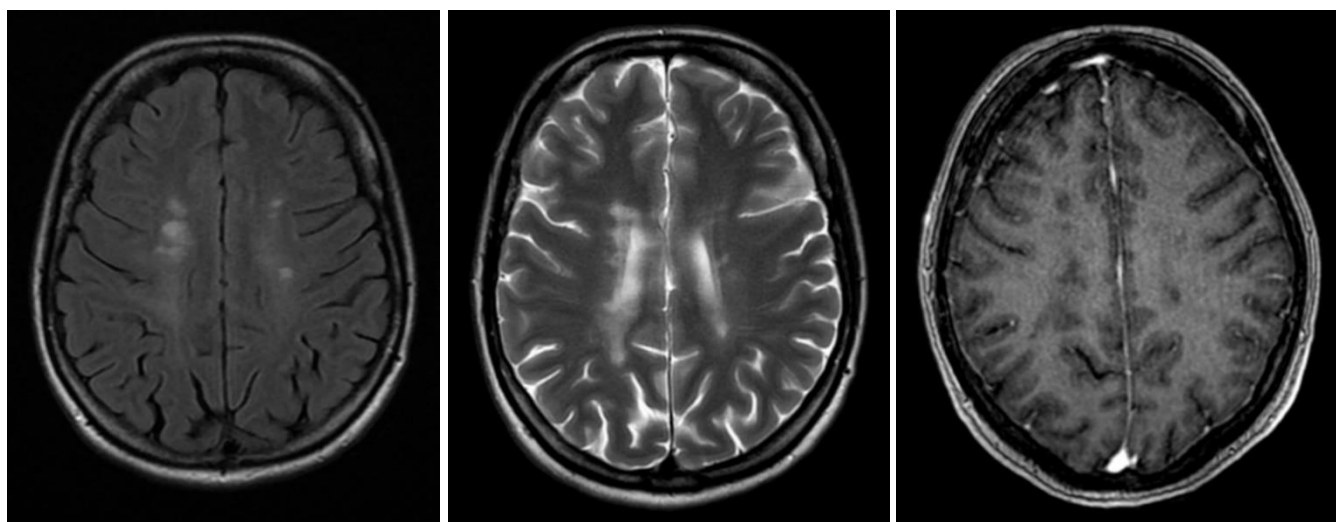


Рис.№14. МРТ головного мозга с контрастным усилением от 2021г. Слева направо: T2FLAIR, T2, T1 с КУ

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Несмотря на первые упоминания в мировой литературе о случаях развития ЛАВЛЭ еще в 1989г. проблема диагностики данной формы ОД остаётся крайне актуальной и в наши времена, что может быть объяснено широким применением данного препарата без врачебного назначения с целью профилактики гельминтозов среди населения. Низкая настороженность врачей в отношении выявления факта приема левамизола, в том числе в составе кокаина, в качестве провоцирующего ОД триггера, в ряде случаев может явиться причиной ошибочной диагностики хронических форм заболевания, что влечет за собой как психосоциальные, так и экономические потери.

Опубликовано крайне мало работ, посвященных распространенности ЛАВЛЭ. Наиболее крупная работа датирована 1992 годом [77] в которую было включено 10 911 людей, принимавших препарат. В 2022 году опубликован анализ базы данных нежелательных лекарственных реакций ВОЗ за период с 1977 по 2021 годы с выявлением случаев, связанных с приемом левамизола [78]. Еще меньше работ посвящено изучению встречаемости ЛАВЛЭ в структуре ОРЭМов другой этиологии, доля которой по разным данным варьировала от 4,3% [67] до 16% [58]. В настоящем исследовании выявлена крайне высокая частота ЛАВЛЭ среди случаев ОД, что отличается от ранее опубликованных данных для азиатской популяции [67]. Такое несоответствие может быть объяснено тем, что в России большое количество людей употребляют левамизол для профилактики глистной инвазии без рекомендаций врача.

По результатам данной работы выявлено более частое развитие ЛАВЛЭ у женщин, что соответствует опубликованным мировым данным и может быть объяснено различием фармакокинетики левамизола у мужчин и женщин [79].

Согласно полученным в результате проведенной работы данным, возраст пациентов с ЛАВЛЭ в среднем на 12 лет старше пациентов с ОД другой этиологии. Учитывая то факт, что встречаемость ЛАВЛЭ в пожилом возрасте значительно выше по сравнению с РС и другими демиелинизирующими заболеваниями, исключительно важно уточнение факта приема препарата левамизол в дебюте заболевания в данной возрастной группе. В научной литературе имеется мало данных о пациентах с поздним развитием воспалительного демиелинизирующего заболевания ЦНС. При дебюте демиелинизирующего заболевания ЦНС старше 70 лет преобладают пациенты женского пола с распространенным продольным миелитом и очень активным воспалительным процессом по данным нейровизуализации [113].

Согласно мировым данным описаны случаи ЛАВЛЭ спустя 32 недели от момента начала терапии левамизолом [7]. Наиболее длительный интервал между приемом препарата и развитием клинической картины, согласно нашим наблюдениям, составил 24 недели.

В единичных опубликованных работах с описанием клинических случаев ЛАВЛЭ сообщается о эпизодах недомогания, потери сознания, повышения температуры спустя один-четыре дня после приема левамизола, с последующим развитием неврологической симптоматики через 1-6 недель. У более половины (62,8%) нами наблюдаемых пациентов с ЛАВЛЭ можно выделить 2 фазы течения заболевания, фазу продромальных явлений и фазу неврологических симптомов, что может являться дополнительным признаком, позволяющим отличить ЛАВЛЭ от других ОД. Однако нет клинически отличительных признаков, позволяющих провести дифференциальную диагностику ЛАВЛЭ с ОРЭМ, который также может иметь продромальные явления, основываясь только на анализе клинической картины заболевания. Как и по мировым данным наиболее частыми неврологическими симптомами ЛАВЛЭ по нашим наблюдениям являются пирамидная, мозжечковая симптоматика и когнитивные нарушения. Вместе с тем

в публикациях также были описаны поражение лицевого нерва, снижение слуха и эпилептические приступы как вновь развившиеся, так и у пациентов с ранее диагностированной эпилепсией, чего в наших наблюдениях не отмечалось.

При оценке данных ЦСЖ у 39,4% наблюдаемых нами пациентов выявлен лимфоцитарный плеоцитоз, с его максимальным значением 192 клетки в 3 мкл., что соответствует опубликованным мировым данным, а уровень белка ЦСЖ в наших наблюдениях колебался в больших диапазонах с его максимальным значением 4,1 г/л против 1,3 г/л по мировым данным. Уровень индекса IgG, свидетельствующего о воспалительном поражении ЦНС, чаще был повышен в наших наблюдениях – 81,8% против 45,5% по мировым данным. Кроме того, в проведенном нами исследовании впервые выполнен сравнительный анализ маркеров воспалительного поражения ЦНС таких как IgG, альбумин, каппа- и лямбда-цепи иммуноглобулинов ЦСЖ, альбуминовый и IgG индексы в группах пациентов с ЛАВЛЭ и ОД другой этиологии, а также маркера нейродегенерации – фНФТ в ЦСЖ, продемонстрировавший более выраженный воспалительный процесс в группе пациентов с ЛАВЛЭ без признаков нейродегенерации. Частота выявления ОГ-АТ в ЦСЖ у пациентов с ЛАВЛЭ в нашем исследовании составила 50% и сопоставима с мировыми данными – 45,5%.

Из 146 найденных описаний МРТ головного мозга у пациентов с ЛАВЛЭ получены данные о выявлении разнообразных по размеру и форме очагов поражения вещества головного мозга гиперинтенсивных в режимах T2 FLAIR и T2W1, не всегда вариабельно накапливающие контрастный препарат в виде колец, полуколец или точечно, локализующихся супра- и субтенториально, с масс- и без масс-эффекта, в ряде случаев склонных к слиянию. В 30,4% описанных случаев отсутствует накопление контрастного препарата очагами, а накопление контрастного препарата всеми очагами описано только в одном случае. В одной из работ описанная продолжительность контрастного препарата очагом поражения вещества головного мозга составила 2 года [57]. Найдена всего одна работа, в

которой выделялось 2 паттерна поражения вещества головного мозга по данным МРТ – опухолевидный паттерн с масс-эффектом и паттерн, имитирующий РС с симметричными перивентрикулярными очагами поражения вещества головного мозга небольших размеров [57]. Нами впервые выделено 6 паттернов поражения вещества головного мозга: паттерн сходный с РС, атипичная диффузная демиелинизация, концентрический склероз Бало, паттерн «облаковидных очагов», ОРЭМ-подобный паттерн и смешанный, сочетающий в себе признаки нескольких вышеописанных паттернов. Высокая вариабельность МРТ-паттернов поражения вещества головного мозга при ЛАВЛЭ обуславливает необходимость проведения дифференциальной диагностики со схожими формами ОД, что особенно актуально при проведении дифференциальной диагностики с хроническими формами заболевания. Патогмоничного паттерна МРТ для ЛАВЛЭ нет.

Результаты проведенных нами морфологического и ИГХ исследований головного мозга соответствуют мировым данным и свидетельствуют о воспалительном характере заболевания без признаков нейродегенерации – периваскулярная воспалительная клеточная инфильтрация с признаками периваскулярной демиелинизации и сохранными аксонами. Описываемая патоморфологическая картина ЛАВЛЭ схожа с ОРЭМ. Данные факты свидетельствуют о том, что ЛАВЛЭ не склонна к хроническому течению и обладает высоким потенциалом восстановления.

Согласно опубликованным данным наиболее распространённым методом лечения, применяемым у пациентов с ЛАВЛЭ, было использование ГКСТ в различных их вариантах, дозах, способах и продолжительности введения препарата. Наиболее часто в качестве ГКСТ использовался дексаметазон с максимальной его дозировкой 30 мг. в день, продолжительностью курса до 3 месяцев и метилпреднизолон с максимальной его дозировкой на курс 14 грамм. Значительно реже встречаются описания использования в схемах терапии курсов плазмафереза и использование ВВИГ. Однако в описанных случаях выраженный

резидуальный неврологический дефицит сохранялся чаще, чем в случаях с монотерапией ГКСТ, что вероятно связано с более тяжелой симптоматикой в дебюте заболевания, побудившей авторов использовать дополнительные методы лечения. Описано всего 2 случая использования в схеме комбинированной терапии ЛАВЛЭ цитостатиков и иммуномодулирующих средств. Аналогично случаям с использованием в комбинированной терапии ПФ и ВВИГ в одном из случаев с использованием циклофосфамида по завершении курса терапии у пациента сохранялся выраженный неврологический дефицит. Таким образом, при анализе опубликованных случаев не отмечено закономерности между выбором схемы терапии и степенью регресса неврологического дефицита. По-видимому, выраженность сохраняющегося неврологического дефицита в исходе заболевания помимо проводимой терапии зависит от тяжести поражения ЦНС в ходе развития заболевания в каждом отдельном случае. При проведении данной работы в ряде случаев отмечен хороший эффект, в том числе от применения в терапии ВВИГ и ПФ, однако, с учётом механизма действия препарата и патогенеза заболевания, реализуемого посредством активации Т-клеточного аутоиммунного ответа, вероятно наиболее эффективным методом лечения являются ГКСТ и цитостатики влияющие на Т-клеточное звено иммунитета, например циклофосфамид и митоксантрон. Важность отмены приема препарата левамизол отмечена во всех опубликованных работах, а в ряде случаев, это было единственной принятой мерой по предотвращению дальнейшего развития заболевания. Несмотря на отсутствие какой-либо патогенетической терапии в большинстве описанных случаев наступил регресс неврологической симптоматики [38, 40, 59, 61], однако описаны и случаи грубого резидуального неврологического дефицита [44]. Как и при других острых поражениях ЦНС важно раннее начало терапии пациентов с ЛАВЛЭ, что в значительной степени увеличивает вероятность достижения благоприятного исхода по завершении курса терапии. О значимости безотлагательного начала лечения свидетельствуют публикации с описанием попыток проведения терапии у

пациентов с ЛАВЛЭ спустя 8 и 13 месяцев от дебюта заболевания, что не дало положительных результатов [42, 62].

В большинстве случаев у пациентов наблюдается единичный эпизод ЛАВЛЭ, но иногда он может быть рецидивирующим. Ранее были описаны два повторных случая ЛАВЛЭ после повторного употребления левамизола. Второй эпизод был более тяжелым и имел более крупные очаги поражения головного мозга по данным МРТ [59, 70]. Впрочем, в данном исследовании у пациентов наблюдалось менее тяжелое течение заболевания после второго применения левамизола. Рецидивирующее течение ЛАВЛЭ после повторного приема левамизола у одного и того же пациента подтверждает индуцирующий эффект препарата и предполагает генетическую предрасположенность к иммуноопосредованным заболеваниям ЦНС у данных пациентов. О генетической предрасположенности развития аутоиммунной реакции на прием левамизола упоминалось в работах посвященным развитию агранулоцитоза у пациентов, принимавших лекарственный препарат, с положительным результатом на HLA B27 [87, 96, 97]. В данном исследовании несколько пациентов протестированы на наличие антигена HLA B27, хотя 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.

Как и в настоящем исследовании в литературе описаны два случая развития РС после ЛАВЛЭ [7, 58]. В таком случае левамизол может рассматриваться как провоцирующий фактор первого эпизода у больных РС.

Прогноз заболевания в большинстве случаев оценивается как благоприятный, что дополнительно подтверждает иммуноопосредованное происхождение ЛАВЛЭ и левамизол-индуцированного иммунитета. В одной из проведенных работ [58] сравнивался функциональный исход между пациентами с ЛАВЛЭ и ОРЭМ, который оказался более благоприятным у пациентов с ЛАВЛЭ. Однако нередко случаи развития инвалидизирующего неврологического дефицита

в исходе заболевания. В данной работе впервые описан летальный исход вследствие ЛАВЛЭ, развившейся на фоне монотерапии левамизолом. Описанные случаи неблагоприятных, инвалидизирующих исходов ЛАВЛЭ свидетельствуют о высокой необходимости предотвращения данного состояния путем проведения просветительной работы с населением о недопустимости приема препарата левамизол в качестве профилактики гельминтозов, что подтверждается рекомендациями ВОЗ по профилактике гельминтозов в России, заключающуюся в проведении гигиенических мероприятий [25].

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.

Благодарность

Выражаю благодарность всем докторам, исследователям и наставникам, принимавшим участие в проведении исследования:

Алла Борисовна Гехт, Виолетта Рафаэлевна Мкртчян, Лев Вадимович Брылёв, Екатерина Валериевна Попова, Вера Владимировна Фоминых, Василий Валерьевич Брюхов, Валентин Александрович Нечаев, Наринэ Шагеновна Арзуманян, Сергей Владимирович Лапин, Владимир Дмитриевич Назаров, Анна Николаевна Мошникова, Анастасия Владимировна Волик, Медера Таалайбековна Бейшеева.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМФ – аденозинмонофосфат

АНФ – антинуклеарный фактор

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

В/В – внутривенно

ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГКСТ – глюкокортикостероиды

ГМФ – гуанозинмонофосфат

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ИГ – иммуноглобулины

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

ИЛ – интерлейкин

ИТ – интратекально

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН – интерферон

КТ – компьютерная томография

КУ – контрастное усиление

ЛАВЛЭ – левамизол-ассоциированная воспалительная лейкоэнцефалопатия

МАО – моноаминоксидаза

мкл – микролитр

МОГ – гликопротеин олигодендроцитов миелина

МРТ – магнитно-резонансная томография

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

НК – натуральный киллер

ОАК – общий анализ крови

ОБМ – основной белок миелина

ОГ-АТ – олигоклональные антитела

ОД – острая демиелинизация

ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит

ПМЯЛ – полиморфоядерные лейкоциты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПФ – плазмаферез

РС – рассеянный склероз

СРБ – С-реактивный белок

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТНЦФ – тканевая неспецифическая щелочная

ФНО – фактор некроза опухоли

фНФТ – тяжелые цепи фосфорилированных нейрофиламентов

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЩФ – щелочная фосфатаза

ANA – антитела к ядерным антигенам

ANCA (cANCA) – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

DWI – диффузионно-взвешенные изображения

EDSS – расширенная шкала оценки степени инвалидизации Куртцке

FLAIR – «инверсия-восстановление» с ослабленным сигналом от жидкости

HLA B27 – человеческий лейкоцитарный антиген B27

Ig – иммуноглобулин

MHC – главный комплекс гистосовместимости человека.

MPO – миелопероксидаза

MRZ-реакция – определения показателей интратекального синтеза антител против нейротропных вирусов (корь, краснуха и ветряная оспа)

pANCA – перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела

PR-3 – протеинкиназа-3

Th – Т-хелпер

TLR – толл-подобный рецептор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bunyan RF, Tang J, Weinshenker B. Acute demyelinating disorders: emergencies and management. *Neurol Clin.* 2012 Feb; 30(1):285-307, ix-x. doi: 10.1016/j.ncl.2011.09.013. PMID: 22284064.
2. Lionel N.D., Mirando E.H., Nanayakkara J.C., Soysa P.E. Levamisole in the treatment of ascariasis in children. *Br. Med. J.* 1969;46340–341. doi: 10.1136/bmj.4.5679.340.
3. Renoux G, Renoux M. Levamisole inhibits and cures a solid malignant tumour and its pulmonary metastases in mice. *Nat New Biol.* 1972 Dec 13;240(102):217-8. doi: 10.1038/newbio240217a0. PMID: 4509143.
4. Hadden JW, Coffey RG, Hadden EM, Lopez-Corrales E, Sunshine GH. Effects of levamisole and imidazole on lymphocyte proliferation and cyclic nucleotide levels. *Cell Immunol.* 1975 Nov;20(1):98-103. doi: 10.1016/0008-8749(75)90088-x. PMID: 173469.
5. Rosenthal M, Trabert U, Müller W. Letter: Leucocytotoxic effect of levamisole. *Lancet.* 1976 Feb 14;1(7955):369. doi: 10.1016/s0140-6736(76)90133-1. PMID: 54782.
6. Hook CC, Kimmel DW, Kvols LK, Scheithauer BW, Forsyth PA, Rubin J, Moertel CG, Rodriguez M. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy with 5-fluorouracil and levamisole. *Ann Neurol.* 1992 Mar; 31(3):262-7. doi: 10.1002/ana.410310306. PMID: 1637134.
7. Chih-Ming Lin, Li-Yen Huang. Multiple sclerosis induced from levamisole: a case report. *Taiwan Crit. Care Med.* 2010;11:218-223.
8. Kimmel DW, Wijdicks EF, Rodriguez M. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with levamisole therapy. *Neurology.* 1995;45:374–376.
9. Parkinson DR, Cano PO, Jerry LM, Capek A, Shibata HR, Mansell PW, Lewis MG, Marquis G. Complications of cancer immunotherapy with levamisole. *Lancet.* 1977 May 28;1(8022):1129-32. doi: 10.1016/s0140-6736(77)92386-8. PMID: 68226.

10. Vivarelli M, Emma F. Division of Nephrology, Department of Pediatric Subspecialties, Bambino Gesù Children's Hospital IRCCS, Rome, Italy. Levamisole for children with nephrotic syndrome: new evidence for the use of an "old" drug. *Kidney Int.* 2019 Jan;95(1):25-28. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.008.
11. Sun A, Chia JS, Chang YF, Chiang CP. Levamisole and Chinese medicinal herbs can modulate the serum interleukin-6 level in patients with recurrent aphthous ulcerations. School of Dentistry, Institute of Microbiology, College of Medicine, University Hospital, National Taiwan University, No. 1 Chang-Te Street, Taipei, Taiwan, ROC.
12. Wu VC, Huang JW, Lien HC, Hsieh ST, Liu HM, Yang CC, Lin YH, Hwang JJ, Wu KD. Levamisole-induced multifocal inflammatory leukoencephalopathy: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 31 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2006 Jul;85(4):203-213. doi: 10.1097/01.md.0000230250.95281.60. PMID: 16862045.
13. Scheinfeld N, Rosenberg JD, Weinberg JM. Levamisole in dermatology: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5:97–104.
14. Cheng YC, Po HL. Leukoencephalopathy after levamisole for the treatment of verrucae. *Acta Neurol Taiwan.* 2011 Dec;20(4):262-6. PMID: 22315177. doi: 10.29819/ant.201112.0006.
15. Zheng R. and Zhang X.: Analysis on exposure of anthelmintic imidazoles-induced delayed encephalopathy in 202 cases. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology* 5: 146-149, 1996.
16. Paketçi C, Okur D, Hız S, Yiş U. Rare presentation of levamisole-induced leukoencephalopathy in a pediatric patient: seizure. *Turk J Pediatr.* 2021;63(2):319-322. doi: 10.24953/turkjped.2021.02.017. PMID: 33929123.
17. Hawthorne AB, Hawkey CJ. Immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. A review of their mechanisms of efficacy and place in therapy. *Drugs.* 1989; 38:267–288.

18. Amery WK, Bruynseels JP. Levamisole, the story and the lessons. *Int J Immunopharmacol*. 1992 Apr;14(3):481-6. doi: 10.1016/0192-0561(92)90179-o. PMID: 1618599.
19. Lucia P, Pocek M, Passacantando A, Sebastiani ML, De Martinis C. Multifocal leucoencephalopathy induced by levamisole. *Lancet*. 1996 Nov 23;348(9039):1450. doi: 10.1016/S0140-6736(04)70094-X. PMID: 8937298.
20. Li S, Li G. A study of clinic, CT and MRI in levamisole induced demyelinating encephalopathy. *Stroke and Nervous Diseases*. 2000; 7:167–169.
21. Sharma, R.K. "Levamisole Induced Ataxia AK Dubey RK Gupta." *Indian Pediatrics* 38 (2001): 417-419.
22. Lee KC1, Ladizinski B, Federman DG. Complications associated with use of levamisole-contaminated cocaine: an emerging public health challenge. *Mayo Clin Proc*. 2012 Jun; 87(6):581-6.
23. National Drug Threat Assessment, 2019; Di Tirana et al., 2022.
24. Tollens N, Post P, Martins Dos Santos M, et al. Multifocal leukoencephalopathy associated with intensive use of cocaine and the adulterant levamisole in a 29-year old patient. *Neurological Research and Practice*. 2022 Aug;4(1):38. DOI: 10.1186/s42466-022-00202-y. PMID: 35909197; PMCID: PMC9341090.
25. Helminth control in school age children: a guide for managers of control programmes. Second edition. WHO. Publication date: September 2011.
26. Михайлова С.А., Золотухина Л.А., Андреева Н.А. Анализ регионального рынка противоглистных лекарственных препаратов. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. Том.3. Стр 274.
27. Qiuyu Jin, Sam Kant, Jihad Alhariri and Duvuru Geethad. Levamisole adulterated cocaine associated ANCA vasculitis: review of literature and update on pathogenesis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018; 8(6): 339–344.
28. <https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2023/08/29/1496658/eee0744f-e6bd-4845-a5ab-a274a91327fa.pdf>.

29. Cortes, L., Santana, S., Fukuda, T.G., Bacellar, A., 2022. Central nervous system demyelination following isolated levamisole use: Case report and systematic review. *Neuroimmunol. Rep.* 2, 100058. <https://doi.org/10.1016/j.nerep.2022.100058>.
30. Yan R, Wu Q, Ren J, Cui H, Zhai K, Zhai Z, Duan Q. Clinical features and magnetic resonance image analysis of 15 cases of demyelinating leukoencephalopathy induced by levamisole. *Exp Ther Med.* 2013 Jul;6(1):71-74. doi: 10.3892/etm.2013.1077. Epub 2013 Apr 24. PMID: 23935721; PMCID: PMC3735607.
31. El Kallab K, El Khoury J, Elias E, Chelala A. Encephalopathy induced by antihelminthic use of levamisole: report of two patients. *J Med Liban.* 2003 Oct-Dec;51(4):221-7. PMID: 15623138.
32. Xie Xiaoling, Wang Honglin. Analysis of 10 subjects with encephalopathy due to levamisole. Hunan Medical University. *Journal of Central South University (Medical Science)* 14(1):1-6, 1989.
33. Kimmel DW, Schutt AJ. Multifocal leukoencephalopathy: occurrence during 5-fluorouracil and levamisole therapy and resolution after discontinuation of chemotherapy. *Mayo Clin Proc.* 1993 Apr;68(4):363-5. doi: 10.1016/s0025-6196(12)60132-3. PMID: 8455395.
34. Leichman L., Brown T., Poplin B. Symptomatic, radiologic and pathologic changes in the central nervous system (CNS) associated with 5-fluorouracil (5-FU) and levamisole (LEV) therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1993. T.12. C. 198.
35. Neu IS. Multifocal inflammatory leukencephalopathy caused by adjuvant therapy with 5-fluorouracil and levamisole after resection for an adenocarcinoma of the colon. *Acta Neurol Scand.* 1993 Jan; 87(1):70. Erratum in: *Acta Neurol Scand* 1993 Sep; 88(3):239. PMID: 8424316.
36. Bozik M. E., Gilbert M. R. The role of levamisole in 5-fluorouracil-levamisole-associated multifocal leukoencephalopathy. *Annals of Neurology.* Little Brown CO, 1994. T. 36. №. 2. C. 295-295.

- 37.Chen TC, Hinton DR, Leichman L, Atkinson RD, Apuzzo ML, Couldwell WT. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with levamisole and 5-fluorouracil: case report. *Neurosurgery*. 1994 Dec;35(6):1138-42; discussion 1142-3. doi: 10.1227/00006123-199412000-00019. PMID: 7885561.
- 38.Critchley P, Abbott R, Madden FJ. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy developing in a patient receiving 5-fluorouracil and levamisole. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1994;6(6):406. doi: 10.1016/s0936-6555(05)80195-5. PMID: 7873488.
- 39.Fassas AB, Gattani AM, Morgello S. Cerebral demyelination with 5-fluorouracil and levamisole. *Cancer Invest*. 1994;12(4):379-83. doi: 10.3109/07357909409038226. PMID: 8032957.
- 40.Ferroir JP, Fenelon G, Beaugerie L, Avenin Recoing D. Leucoencéphalopathie multifocale inflammatoire, complication de la chimiothérapie par 5 fluorouracile et levamisole [Multifocal inflammatory leukoencephalopathy: a complication of chemotherapy by fluorouracil and levamisole]. *Rev Neurol (Paris)*. 1994 Jun-Jul;150(6-7):471-4. French. PMID: 7747017.
- 41.Enterline DS, Davey NC, Tien RD, Garabedian V. Neuroradiology case of the day. Von Hippel-Lindau disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 Jul;165(1):212-3. doi: 10.2214/ajr.165.1.7785604. PMID: 7785604.
- 42.Figueredo AT, Fawcett SE, Molloy DW, Dobranowski J, Paulseth JE. Disabling encephalopathy during 5-fluorouracil and levamisole adjuvant therapy for resected colorectal cancer: a report of two cases. *Cancer Invest*. 1995;13(6):608-11. doi: 10.3109/07357909509024930. PMID: 7583711.
- 43.Galassi G, Tassone G, Sintini M, Spagnoli M, Bertolani L, Mavilla L. 5-Fluorouracil- and levamisole-associated multifocal leukoencephalopathy. *Eur Neurol*. 1996;36(4):244-6. doi: 10.1159/000117263. PMID: 8814435.
- 44.Luppi G, Zoboli A, Barbieri F, Crisi G, Piccinini L, Silingardi V. Multifocal leukoencephalopathy associated with 5-fluorouracil and levamisole adjuvant therapy for colon cancer. A report of two cases and review of the literature. *The INTACC*.

- Intergruppo Nazionale Terpia Adiuvante Colon Carcinoma. *Ann Oncol.* 1996 Apr;7(4):412-5. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010610. PMID: 8805935.
- 45.Savarese DM, Gordon J, Smith TW, Litofsky NS, Licho R, Ragland R, Recht L. Cerebral demyelination syndrome in a patient treated with 5-fluorouracil and levamisole. The use of thallium SPECT imaging to assist in noninvasive diagnosis--a case report. *Cancer.* 1996 Jan 15;77(2):387-94. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960115)77:2<387: AID-CNCR 23>3.0. CO;2-X. PMID: 8625249.
- 46.Murray CL, Ford WJ, Swenson KK, Heros D, Sperduto PW. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy after fluorouracil and levamisole therapy for colon cancer. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997 Sep;18(8):1591-2. PMID: 9296206; PMCID: PMC8338159.
- 47.Li S, Peng G, Lv B. A clinical and MRI study of levamisole induced demyelinating encephalopathy. *Chinese Journal of Neurology.* 1999;32:335–337.
- 48.Cabot, Richard C.; Scully, Robert E.; Mark, Eugene J.; McNeely, William F.; Ebeling, Sally H.; Phillips, Lucy D.; Ellender, Stacey M.; Recht, Lawrence D.; Primavera, James M. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 24-1999. Neurologic disorder in a 65-year-old man after treatment of colon cancer. *N Engl J Med.* 1999 Aug 12;341(7):512-9. doi: 10.1056/NEJM199908123410708. PMID: 10441608.
- 49.Yeo W, Tong MM, Chan YL. Multifocal cerebral demyelination secondary to fluorouracil and levamisole therapy. *J Clin Oncol.* 1999 Jan;17(1):431-3. PMID: 10458263.
- 50.Israel ZH, Lossos A, Barak V, Soffer D, Siegal T. Multifocal demyelinating leukoencephalopathy associated with 5-fluorouracil and levamisole. *Acta Oncol.* 2000;39(1):117-20. doi: 10.1080/028418600431085. PMID: 10752665.
- 51.Chang, Chen. “The Revaluation of CT and MRI in Levamisole Induced Demyelinating Encephalopathy (A Report of 35 Cases).” *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, Jan. 2001.

- 52.Mak W, Cheng PW, Cheung RT. Leukoencephalopathy following chemotherapy for colonic carcinoma. Clin Radiol. 2001 Apr;56(4):333-5. doi: 10.1053/crad.1999.0278. PMID: 11286589.
- 53.Wang C.H., Jeng J.S., Yip P.K. Multifocal leukoencephalopathy induced by levamisole: a case report. Acta Neurologica Taiwanica. 2002. T. 11. №. 4. C. 205-208.
- 54.Hwang YH, Suh CK, Park SP. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy: use of thallium-201 SPECT and proton MRS. J Korean Med Sci. 2003 Aug;18(4):621-4. doi: 10.3346/jkms.2003.18.4.621. PMID: 12923348; PMCID: PMC3055079.
- 55.Wang Xia-hong, LI Shu-yu, MU Jun-lin. Clinical study on levamisole induced demyelinating encephalopathy. Jan 1, 2004. in Clinical Focus. China.
- 56.Chang, Hsiu-Ping, et al. "Multifocal demyelinating leukoencephalopathy induced by Levamisole therapy." Chang Gung Med J 29.4 (2006).
- 57.Liu HM, Hsieh WJ, Yang CC, Wu VC, Wu KD. Leukoencephalopathy induced by levamisole alone for the treatment of recurrent aphthous ulcers. Neurology. 2006 Sep 26;67(6):1065-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000237344.06122.79. PMID: 17000980.
- 58.Lin CH, Jeng JS, Hsieh ST, Yip PK, Wu RM. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study in Taiwan. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Feb;78(2):162-7. doi: 10.1136/jnnp.2005.084194. Epub 2006 Oct 6. PMID: 17028121; PMCID: PMC2077670.
- 59.Boente Mdel C, Bibas Bonet H, Primc NB. Dermatopatía asociada a leucoencefalopatía posterior reversible inducida por levamisol [Dermatopathy associated with levamisole-induced reversible posterior leukoencephalopathy]. Arch Argent Pediatr. 2008 Feb;106(1):42-6. Spanish. PMID: 18636134.
- 60.Xu N, Zhou W, Shuy L, Zhou G, Zhang N. Clinical and MRI characteristics of Levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients. J Neuroimaging 2009;13:326-331.

61. Aberastury MN, Silva WH, Vaccarezza MM, Maxit C, Agosta G. Epilepsia partialis continua associated with levamisole. *Pediatr Neurol.* 2011 May;44(5):385-8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.11.020. PMID: 21481750.
62. Sariaslani P, Ghanbari A, Ghanbari P. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy induced by accidental consumption of levamisole: A case report. *Iran J Neurol.* 2012;11(2):65-9. PMID: 24250864; PMCID: PMC3829248.
63. Kim YW, Hwang YH, Kang DH, Park SP, Song HS, Kim JH, Kim YS. The diagnostic role of diffusion tensor imaging in multifocal inflammatory leukoencephalopathy. *Int J Neurosci.* 2014 May;124(5):383-6. doi: 10.3109/00207454.2013.829473. Epub 2013 Aug 23. PMID: 23902530.
64. Long L, Song Y, Xu L, Xiao B. Levamisole-induced leukoencephalopathy mimicking Baló disease. *Neurology.* 2015 Jan 20;84(3):328. doi: 10.1212/WNL.0000000000001150. PMID: 25601882.
65. Vitt JR, Brown EG, Chow DS, Josephson SA. Confirmed case of levamisole-associated multifocal inflammatory leukoencephalopathy in a cocaine user. *J Neuroimmunol.* 2017 Apr 15; 305:128-130. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.01.018. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28284332.
66. Шавловская О.А. Левамизолиндуцированная лейкоэнцефалопатия: клинический случай. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(3): 75–80.
67. Бакулин И.С., Коржова Ю.Е., Козлова А.О., Коновалов Р.Н., Васильев А.В., Аскарова Л.Ш., Захарова М.Н. Клинические особенности и диагностика острого рассеянного энцефаломиелита у взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019;119(2-2):36-41.
68. Eswaradass PV, Namasivayam B. Uncommon Neurological Complications of Levamisole. *Annals of Indian Academy of Neurology.* 2020 Sep-Oct;23(5):713-714. DOI: 10.4103/aian.aian_57_19. PMID: 33623282; PMCID: PMC7887494

69. Pessini LM, Kremer S, Auger C, Castilló J, Pottecher J, de Sèze J, Lhermitte B, Maciag E, Rovira A. Tumefactive inflammatory leukoencephalopathy in cocaine users: Report of three cases. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Feb; 38:101496. doi: 10.1016/j.msard.2019.101496. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31707217.
70. Белова А.Н., Соловьева В.С., Растеряева М.В., Белова Е.М. Мультифокальная воспалительная левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(7 2): 89 96.
71. Бондарь В. А., Борисов И. В., Канарский М. М., Бондарь Е. Л., Радутная М. Л., Некрасова Ю. Ю., Матафонова С.Н, Гудожникова В.В., Шпичко А.И., Янкевич Д. С. Левамизолиндуцированная лейкоэнцефалопатия. *Трудный пациент*, 2020, 18(10), 29-32. doi: 10.24411/2074-1995-2020-10069.
72. Воскресенская О.Н., Шмидт Т.Е., Шавловская О.А., Коджебаш Н.Д. Левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия. *Российский неврологический журнал*. 2020; 25(4):45-50. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-4-45-50>.
73. Ahammadunny R, Rathish B, Abraham M, Wilson A, Warriar A. A Case of Levamisole Induced Multifocal Inflammatory Leukoencephalopathy and Secondary Nocardia Veterana Brain Abscess. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2021 Sep-Oct;24(5):814-816. DOI:10.4103/aian.aian_575_20. PMID: 35002165; PMCID: PMC8680905.
74. Zakharova M, Zakroyshchikova I, Kozlova A, Zabirowa A, Askarova L, Zhironova E. Levamisole-Induced Leukoencephalopathy in Russia: Analysis of 30 Cases. *Curr Drug Saf*. 2022;17(4):319-326. doi:10.2174/1574886317666211224121517. PMID: 34951579.
75. Hourani, Roula G., and Jean C. Tamraz. "Imaging of parasitic diseases of the central nervous system." *Imaging of parasitic diseases*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2008. 7-31. doi:10.1007/978-3-540-49354-9_2.

76. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*. 1990 Feb 8;322(6):352-8. doi: 10.1056/NEJM199002083220602. PMID: 2300087.
77. Zheng RY, Jiang ZC, Zhang X. [Relationship between levamisole and encephalitis syndrome]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1992 Sep;31(9):530-2, 585. Chinese. PMID: 1303843.
78. Campillo JT, Eiden C, Boussinesq M, Pion SDS, Faillie JL, Chesnais CB. Adverse reactions with levamisole vary according to its indications and misuse: A systematic pharmacovigilance study. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Mar;88(3):1094-1106. doi: 10.1111/bcp.15037. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34390273; PMCID: PMC9293185.
79. Brunt TM, van den Berg J, Pennings E, Venhuis B. Adverse effects of levamisole in cocaine users: a review and risk assessment. *Arch Toxicol*. 2017 Jun;91(6):2303-2313. doi: 10.1007/s00204-017-1947-4. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28314885.
80. Chen LY, Lin YL, Chiang BL. Levamisole enhances immune response by affecting the activation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Clin Exp Immunol*. 2008 Jan;151(1):174-81.
81. Szeto C, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. Academic Renal Unit, University of Bristol, Southmead Hospital, Bristol, UK. *Immunology*. 2000 Jun; 100(2):217-24.
82. Fu Y, Wang T, Xiu L, Shi X, Bian Z, Zhang Y, Ruhan A, Wang X. Levamisole promotes murine bone marrow derived dendritic cell activation and drives Th1 immune response in vitro and in vivo. *Int Immunopharmacol*. 2016 Feb;31:57-65.
83. Kimball ES. Experimental modulation of IL-1 production and cell surface molecule expression by levamisole. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Jun 23;685:259-68. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb35874.x. PMID: 8103313.
84. Haabeth OA, Lorvik KB, Yagita H, Bogen B, Corthay A. Interleukin-1 is required for cancer eradication mediated by tumor-specific Th1 cells. *Oncoimmunology*. 2015 Jul

- 25;5(1):e1039763. doi: 10.1080/2162402X.2015.1039763. PMID: 26942052; PMCID: PMC4760324.
- 85.Hogan N.A., Hill H.R. Enhancement of neutrophil chemotaxis and alteration of levels of cellular cyclic nucleotides by levamisole. *J Infect Dis.* 1978 Oct;138(4):437-44. doi: 10.1093/infdis/138.4.437. PMID: 213494.
- 86.Rabson AR, Anderson R, Glover A. Defective neutrophil motility and recurrent infection. In vitro and in vivo effects of levamisole. *Clin Exp Immunol.* 1978 Jul;33(1):142-9. PMID: 709909; PMCID: PMC1537526.
- 87.Cascio MJ, Jen KY. Cocaine/levamisole-associated autoimmune syndrome: a disease of neutrophil-mediated autoimmunity. *Curr Opin Hematol.* 2018 Jan;25(1):29-36. doi: 10.1097/MOH.0000000000000393. PMID: 29211697.
- 88.Hakim A, Fürnrohr BG, Amann K, Laube B, Abed UA, Brinkmann V, Herrmann M, Voll RE, Zychlinsky A. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 May 25;107(21):9813-8. doi: 10.1073/pnas.0909927107. Epub 2010 May 3. PMID: 20439745; PMCID: PMC2906830.
- 89.Rongioletti F, Ghio L, Ginevri F, Bleidl D, Rinaldi S, Edefonti A, et al. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. *Br J Dermatol* 1999; 140:948 – 951.
- 90.Chethan GE, Kumar De U, Garkhal J, Sircar S, Malik YPS, Sahoo NR, Abhishek, Verma MR. Immunomodulating dose of levamisole stimulates innate immune response and prevents intestinal damage in porcine rotavirus diarrhea: a restricted-randomized, single-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *Trop Anim Health Prod.* 2019 Jul;51(6):1455-1465. doi: 10.1007/s11250-019-01833-1. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30790158.
- 91.Sun A, Chia JS, Chang YF, Chiang CP. Levamisole and Chinese medicinal herbs can modulate the serum interleukin-6 level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med.* 2003 Apr;32(4):206-14.

92. Gilbert JW. Re: Xu N, Zhou W, Shuy L, Zhou G, Zhang N. Clinical and MRI characteristics of Levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients. *J Neuroimaging* 2009;13:326-331. *J Neuroimaging*. 2011 Apr;21(2):e188. doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00466.x. PMID: 20136695.
93. González-Duarte A, Williams R. Cocaine-induced recurrent leukoencephalopathy. *Neuroradiol J*. 2013 Oct;26(5):511-3. Epub 2013 Nov 7.
94. Núñez MJ, Balboa J, Rey-Méndez M, Brenlla J, González-Peteiro M, Rodrigo E, et al. Effects of amphetamine and cocaine on the development of acute experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26:637–43.
95. Yust I, Vardinon N, Fiersteter E, Avramov LA. Levamisole-induced allergy. *Lancet* 1977; 2:457.
96. Schmidt KL, Mueller-Eckhardt C. Agranulocytosis, levamisole, and HLA-B27. *Lancet* 1977; 2:85.
97. Veys EM, Mielants H, Verbruggen G. Levamisole-induced adverse reactions in HLA B27-positive rheumatoid arthritis. *Lancet* 1978; 1:148.
98. Vogel CL, Silverman MA, Mansell PW, Miller AM, Thompson JS, Herbick JM, et al. Mechanisms of levamisole-induced granulocytopenia in breast cancer patients. *Am J Hematol* 1980; 9: 171 – 183.
99. Meyer J, Rauh J, Galla HJ. The susceptibility of cerebral endothelial cells to astroglial induction of blood-brain barrier enzymes depends on their proliferative state. *J Neurochem*. 1991 Dec;57(6):1971-7.
100. Nowak LG, Rosay B, Czégé D, Fonta C. Tetramisole and Levamisole Suppress Neuronal Activity Independently from Their Inhibitory Action on Tissue Non-specific Alkaline Phosphatase in Mouse Cortex. *Subcell Biochem*. 2015;76:239-81. doi: 10.1007/978-94-017-7197-9_12. PMID: 26219715.
101. Palcoux JB, Niaudet P, Goumy P. Side effects of levamisole in children with nephrosis. *Pediatr Nephrol*. 1994 Apr;8(2):263-4. doi: 10.1007/BF00865500. PMID: 8018513.

102. Spector S, Munjal I, Schmidt DE. Effects of the immunostimulant, levamisole, on opiate withdrawal and levels of endogenous opiate alkaloids and monoamine neurotransmitters in rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 1998 Nov;19(5):417-27. doi: 10.1016/S0893-133X(98)00034-7. PMID: 9778663.
103. Jeffries JJ, Cammisuli S. Psychosis secondary to long-term levamisole therapy. *Ann Pharmacother*. 1998 Jan;32(1):134-5. doi: 10.1345/aph.17156. PMID: 9475841.
104. Dubey AK, Gupta RK, Sharma RK. Levamisole induced ataxia. *Indian Pediatr*. 2001 Apr;38(4):417-9. PMID: 11313517.
105. Shah KK, Gulati OD, Hemavathi KG. Investigation of some effects of levamisole on dog blood pressure. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1986 Jan-Mar;30(1):55-62. PMID: 2880805.
106. Levandoski M.M., Piket B., Chang J. The anthelmintic levamisole is an allosteric modulator of human neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol*. 2003 Jun 13;471(1):9-20. doi: 10.1016/s0014-2999(03)01796-5. PMID: 12809947.
107. Vandeveld M, Boring JG, Hoff EJ, Gingerich DA. The effect of levamisole on the canine central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1978 Mar-Apr;37(2):165-73. doi: 10.1097/00005072-197803000-00005. PMID: 632846.
108. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tintorè M, Frederiksen JL, Gasperini C, Palace J, Reich DS, Banwell B, Montalban X, Barkhof F. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet. Neurology*. 15 (3): 292-303. doi:10.1016/S1474-4422(15)00393-2.
109. Boesen MS, Blinkenberg M, Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Uldall PV, Magyari M, Born AP. Implications of the International Paediatric Multiple Sclerosis Study Group consensus criteria for paediatric acute disseminated encephalomyelitis: A nationwide validation study. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(11):1123-1131. <https://doi.org/10.1111/dmcn.1379>.

110. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, Rostasy K, Tenenbaum S, Wassmer E; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler J*. 2013;19(10):1261- 1267. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>.
111. Sejvar JJ, Kohl KS, Bilynsky R, et al. Brighton Collaboration Encephalitis Working Group. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007;25(31):5771-5792. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.060>.
112. Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, Tenenbaum S, Belman AL. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S38-45. doi: 10.1212/WNL.0000000000002825. PMID: 27572859.
113. Lavandier, N., Bonnan, M., Carra-Dalli`ere, C., Charif, M., Labauge, P., Camdessanche, J. P., Edan, G., Naudin, A., Brassat, D., Ciron, J., Clavelou, P., Dulau, C., Moroso, A., Brochet, B., Ouallet, J.C., 2019. First clinical inflammatory demyelinating events of the central nervous system in a population aged over 70 years: a multicentre study. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 28, 309–312. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.016>.

ПРИЛОЖЕНИЕ

№ случая	Препарат. Дозировка.	Срок развития симптомо в	Терапия	Исход	Авторы
1-10 (10n)	Лев. 0,075- 0,35г.	2-3 недели.	—	—	Xie X. 1989г. [32]
11-13 (3n)	Лев. 2,4- 3,75г. + 5-ФУ	15-19 недель.	Декс. 16мг/день 1 мес. с постепенной отменой в течении 2 мес.	1-2: улучшение в течении 6-10 месяцев, 3 полное восстановление.	Hook C.C. 1992г. [6]
14 (1n)	Лев. 6,92г. + 5-ФУ	8 недель.	Без терапии.	Незначительные глазодвигательные, чувствительные нарушения в ногах.	Kimmel D.W. 1993г. [33]
15-17 (3n)	—	—	Декс. X мг.	Восстановление.	Leichman L. 1993г. [34]
18 (1n)	Лев. 2,7 г. + 5-ФУ	14 недель.	ГКСТ + ВВИГ	Восстановление.	Neu I.S. 1993г. [35]
19 (1n)	Лев. + 5- ФУ	9 недель.	Декс. X мг.	Восстановление.	Bozik M.E. 1994г. [36]
20 (1n)	Лев. 1,8г. + 5-ФУ	10 недель.	Декс. X мг.	Восстановление.	Chen T.C. 1994г. [37]
21 (1n)	Лев. + 5- ФУ	8 недель.	Без терапии.	Восстановление.	Critchley P. 1994г. [38]
22 (1n)	Лев. 2,8г. + 5-ФУ	2 недели.	Дексаметазон 16мг/день, 21 день.	Восстановление.	Fassas A.B. 1994г. [39]
23-24 (2n)	Лев. 2,7- 7,6г. + 5- ФУ	11-34 недель.	Без терапии.	Восстановление.	Ferroir J.P. 1994г. [40]
25 (1n)	Лев. + 5- ФУ	12 недель.	ГКСТ.	Восстановление.	Enterline D.S. 1995г. [41]
26 (1n)	Лев. + 5- ФУ	8 недель.	ГКСТ.	Депрессивные эпизоды, эмоциональная лабильность и атаксия.	Figueredo A.T. 1995г. [42]
27 (1n)	Лев. 1,5г.	5 недель.	Декс. 16мг/день 1 мес. с постепенной отменой в течении 2 месяцев.	УКР, умеренная атаксия.	Kimmel D.W. 1995г. [8]

28-29 (2n)	Лев. 1,8- 2,7г. + 5- ФУ	5-12 недель.	Декс. 12мг/день 2-3 мес.	1: глобальная афазия и тетраплегия. 2: речевые нарушения.	Galassi G. 1996г. [43]
30 (1n)	Лев. 1,8г.	4 недели.	Бетаметазон 8 мг/день 1 мес.	Восстановление.	Lucia P. 1996г. [19]
31-32 (2n)	Лев. 1,8- 2,7г. + 5- ФУ	6-10 недель.	1: без терапии. 2: декс. X мг.	1: тетраплегия, бульбарные нарушения (зондовое питание). 2: атаксия, дисфагия, аффективные, речевые нарушения.	Luppi G. 1996г. [44]
33 (1n)	Лев. 1,35г. + 5-ФУ	6,5 недель.	Дексаметазон 24мг/день.	Восстановление.	Savarese D.M. 1996г. [45]
34-152 (119n)	Лев.	2-5 недель.	—	—	Zheng R. 1996г. [15]
153 (1n)	Лев. + 5- ФУ	12 недель.	Преднизолон X мг. 1 мес.	Улучшение в течении 1 мес.	Murray C.L. 1997г. [46]
154- 172 (19n)	Лев.	—	ГКСТ.	Хороший терапевтический эффект.	Li S. 1999г. [47]
173 (1n)	Лев. + 5- ФУ	3 недели.	Метилпреднизол он (МП) 4г + декс. 16мг/день 2 недели.	Легкий гемипарез.	Cabot C. 1999г. [48]
174 (1n)	Лев. 1,5г. + 5-ФУ	—	ГКСТ.	—	Yeo W. 1999г. [49]
175 (1n)	Лев. + 5- ФУ	12 недель.	ГКСТ.	Восстановление.	Israel Z.H. 2000г. [50]
176- 210 (35n)	Лев.	—	—	—	Chan C. 2001г. [51]
211 (1n)	Лев. + 5- ФУ	12 недель.	Декс. X мг.	Хороший терапевтический эффект.	Mak W. 2001г. [52]
212 (1n)	Лев. 5,4г.	24 недели.	ГКСТ.	—	Wang C.H. 2002г. [53]
213- 214 (2n)	Лев. + 5- ФУ	—	—	—	El Kallab K. 2003г. [31]
215 (1n)	Лев. 2,4г. + 5-ФУ	8 недель.	ГКСТ.	Хороший терапевтический эффект.	Hwang Y.H. 2003г. [54]
216- 251 (36n)	Лев.	—	ГКСТ.	Хороший терапевтический эффект.	Wang X. 2004г. [55]

252-253 (2n)	Лев. 0,3-1,8г.	6 недель.	1: декс. 20 мг/день 1 неделя + МП 24мг/день. 2: декс. 20 мг/день 1 неделя.	Восстановление.	Chang H.P. 2006г. [56]
254-262 (9n)	Лев. 0,7-2,25г.	5-20 недель.	ГКСТ.	Восстановление. 1 рецидив через 1 год.	Liu H.M. 2006г. [57]
263-269 (7n)	Лев. 1,05-5,25г.	2-8 недель.	1: МП 5г + ПФ№5 2: ПФ№5 + ВВИГ 2,5г №5 3: МП 5г + преднизолон таб. 4: МП 7г + ПФ№5	1: Восстановление. 2: Когнитивное снижение и умеренная атаксия. 3: Хорошее восстановление. 4: Когнитивное снижение и атаксия.	Wu V.C. 2006г. [12]
270-277 (8n)	Лев. 0,45-13,5г.	До 12 недель.	ГКСТ +/- ПФ, +/- ВВИГ	1 случай трансформации в РС спустя 36,9 мес.	Lin C.H. 2007г. [58]
278 (1n)	Лев. 1,5г.	2 недели.	Без терапии. Симптоматическая терапия.	Хорошее восстановление.	Boente M. 2008г. [59]
279-294 (16n)	Лев. 0,05-0,7г.	1 день - 13 недель.	ГКСТ.	У 2 восстановление. У 14 улучшение.	Xu N. 2009г. [60]
295 (1n)	Лев.	32 недели.	Декс. 30мг/день. Две недели.	Утомляемость. Трансформация в РС через 4 мес.	Chih-Ming Lin. 2010г. [7]
296 (1n)	Лев. 2г.	2 недели.	Без терапии. Симптоматическая терапия.	Восстановление.	Aberastury M. 2011г. [61]
297 (1n)	Лев. 0,6г.	6 недель.	МП 5г + ПФ№5	Восстановление.	Cheng Y.C. 2011г. [14]
298 (1n)	Лев. 3г.	4 недели.	МП 7г + преднизолон 50мг/день 2 недели	Когнитивное снижение, атаксия.	Sariaslani P. 2012г. [62]
299 (1n)	Лев. 1,8г. + 5-ФУ	12 недель.	МП 5г.	Хорошее восстановление.	Kim Y.W. 2013г. [63]
300-314 (15n)	Лев. 0,05-0,15г.	2-8 недель.	ГКСТ.	Хорошее восстановление.	Yan R. 2013г. [30]

315 (1n)	Лев. 0,6г.	4 недели.	Пульс-терапия МП	Восстановление.	Long L. 2015г. [64]
316 (1n)	Лев. в составе кокаина.	4 недели.	МП 5г. + ПФ + циклофосфамид №2 (750мг/м2, 1000мг/м2)	Минимальный уровень сознания, мутизм, бульбарные нарушения (гастростома), тетрапарез.	Vitt J.R. 2017г. [65]
317 (1n)	Лев. 0,15г.	1 неделя.	МП 7г. + преднизолон таб, затем ПФ№3 + МП 3г.	Повышенная утомляемость и раздражительность.	Шавловская О.А. 2018г. [66]
318 (1n)	Лев. 0,15г.	—	—	—	Бакулин И.С. 2019г. [67]
319 (1n)	Лев. 2,25г.	5 недель.	МП 3г.	Восстановление.	Eswaradass P.V. 2020г. [68]
320 (1n)	Лев. в составе кокаина.	8 недель.	ГКСТ + ПФ.	Летальный исход.	Pessini L.M. 2020г. [69]
321 (1n)	Лев. 0,3г.	2 недели.	МП 5г. Рецидив: МП 5г. + ПФ №3 + МП в таб. 48г 2,5 мес.	Хорошее восстановление. Рецидив через 3 года с восстановлением до легкого гемипареза.	Белова А.Н. 2020г. [70]
322 (1n)	Лев. 0,15г.	—	ПФ№4 + МП 5г.	Когнитивное снижение, атаксия.	Бондарь В. А. 2020г. [71]
323 (1n)	Лев. 0,45г.	2,5 недели.	МП 5г. + гкст в таб. Затем ПФ№3 + МП 3г.	Снижение остроты зрения, слуха, умеренная атаксия.	Воскресен- ская О.Н. 2020г. [72]
324 (1n)	Лев. 16,8г.	8 недель.	ГКСТ + ВВИГ, циклофосфамид, ритуксимаб №2.	Восстановление.	Ahammadun- ny R. 2021г. [73]
325 (1n)	Лев. 0,72г.	6 недель.	ГКСТ.	Восстановление.	Paketçi C. 2021г. [16]
326 (1n)	Лев. 0,3г.	3 недели.	МП 5г. + преднизолон 60мг/день.	Восстановление.	Cortes L. 2022г. [29]
327 (1n)	Лев. в составе кокаина.	8 недель.	МП 7г + 7г. с интервалом 2 недели.	Хорошее восстановление.	Tollens N. 2022г. [24]
328- 357 (30n)	Лев.	2-8 недель.	ГКСТ +/- ПФ.	—	Zakharova M.N. 2022г. [74]

Таблица №1. Клинические случаи.

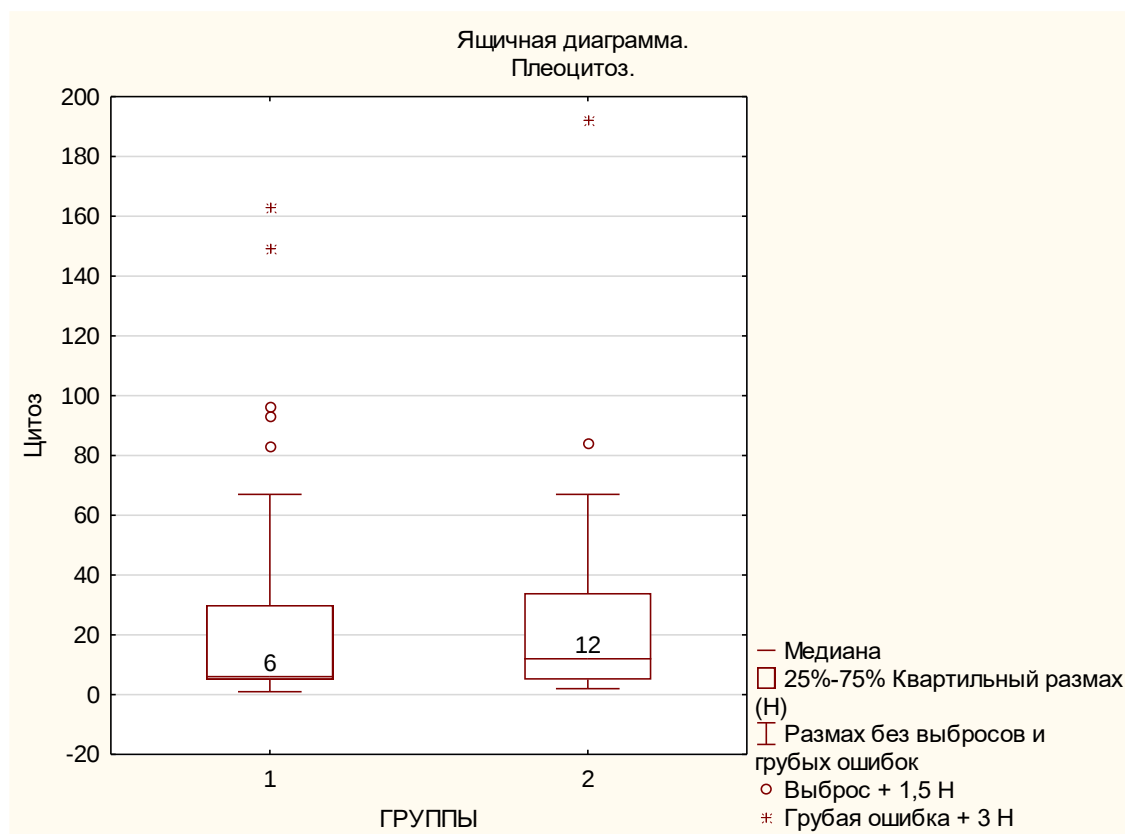


Диаграмма №3. Сравнение уровня цитоза ЦСЖ для ЛАВЛЭ (1) и группы сравнения (2)

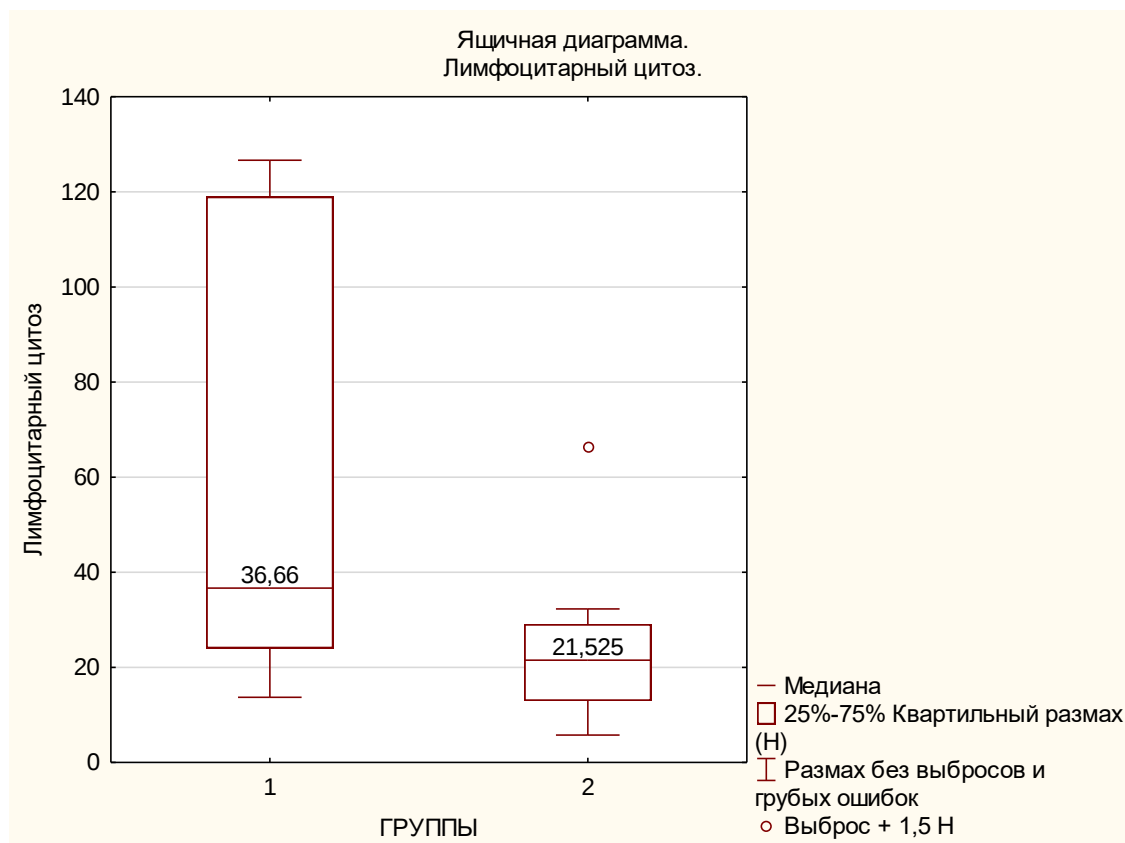


Диаграмма №4. Сравнение уровня лимфоцитарного плеоцитоза для ЛАВЛЭ (1) и группы сравнения (2)

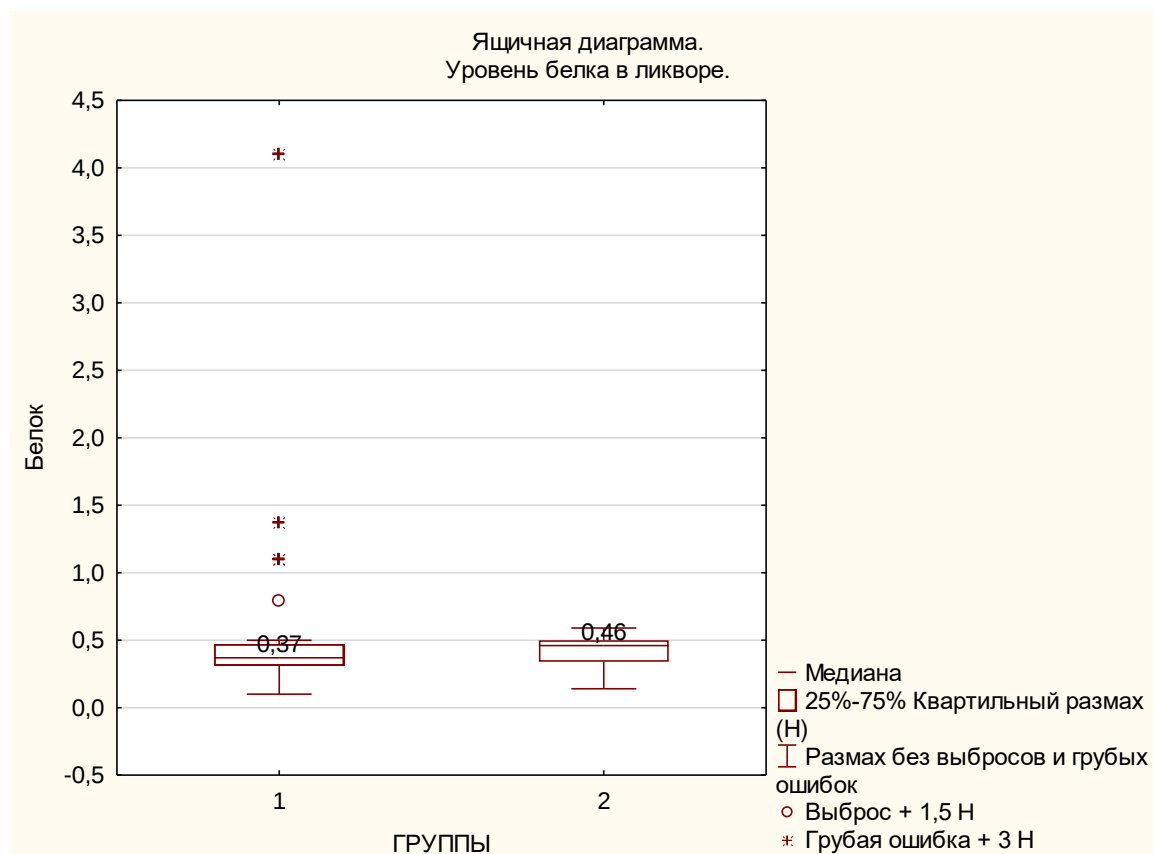


Диаграмма №5. Сравнение уровня белка ЦСЖ для ЛАВЛЭ (1) и группы сравнения (2)

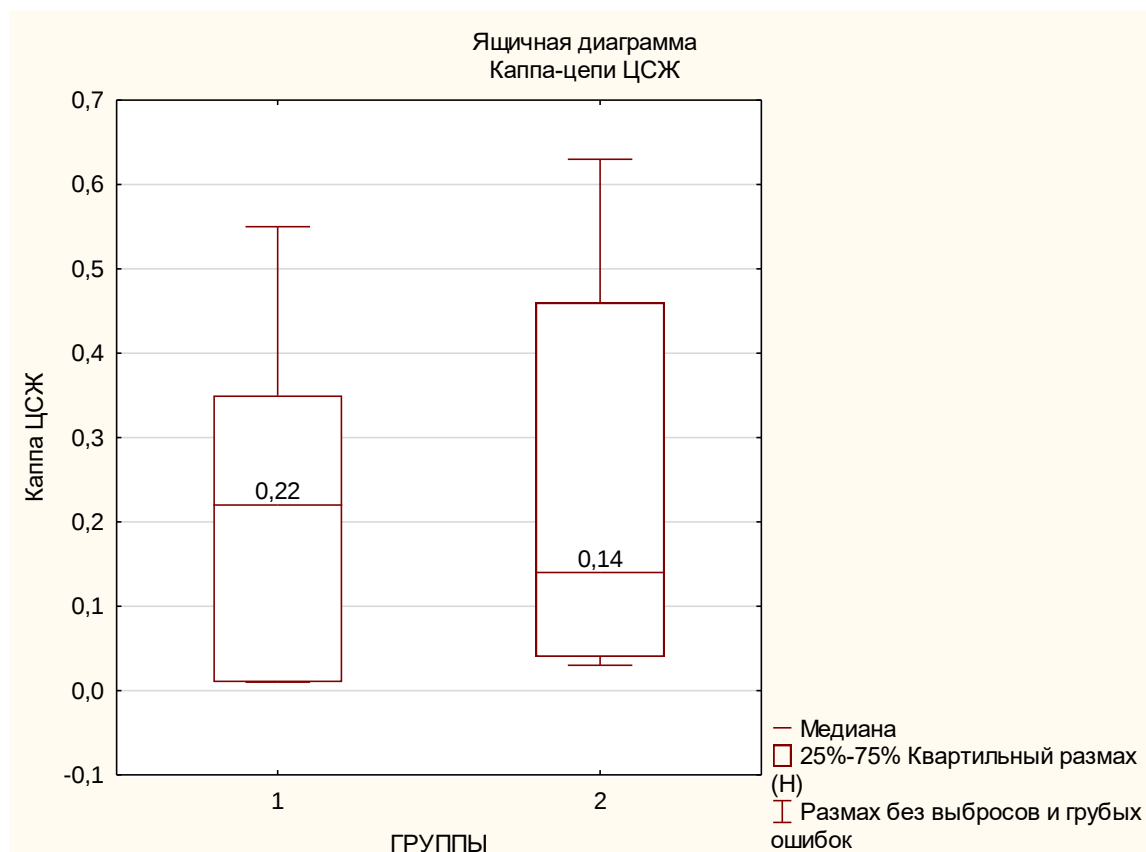


Диаграмма №6. Сравнение уровня Каппа-цепей ЦСЖ для ЛАВЛЭ (1) и группы сравнения (2)

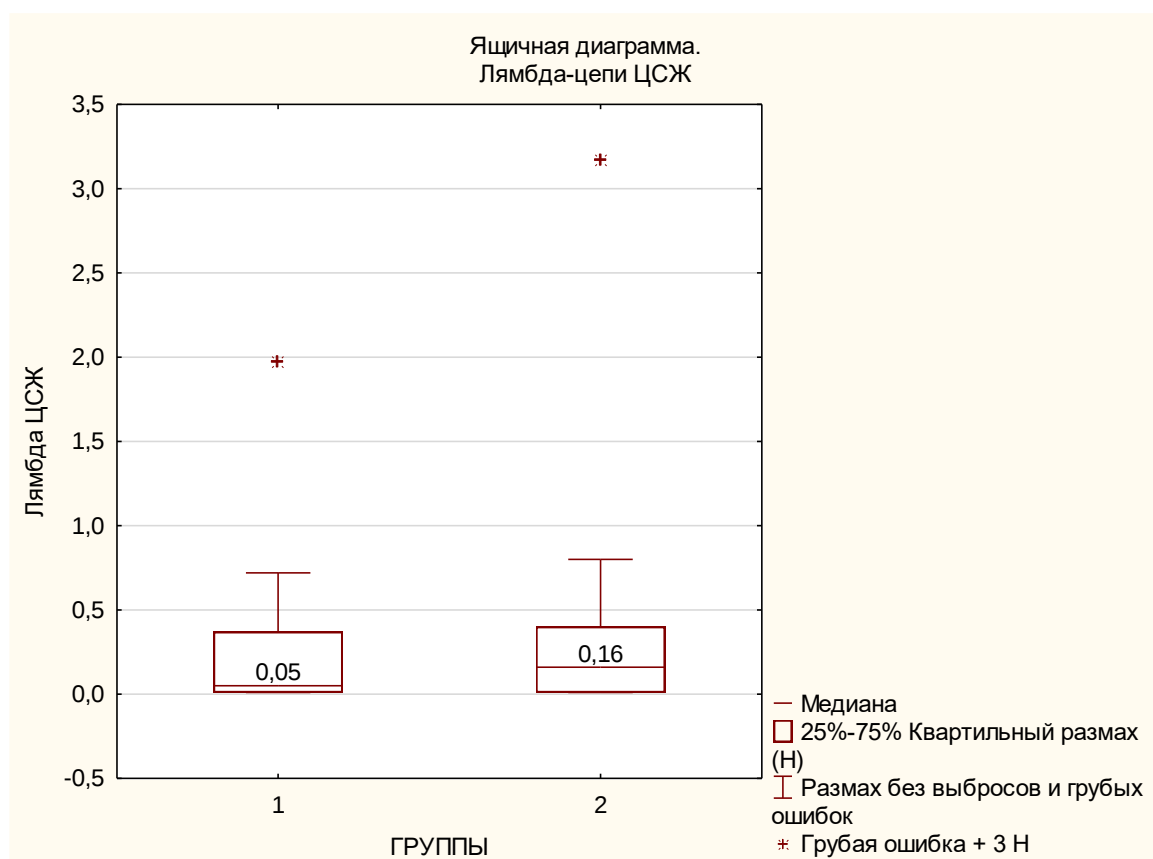


Диаграмма №7. Сравнение уровня Лямбда-цепей ЦСЖ для ЛАВЛЭ (1) и группы сравнения (2)

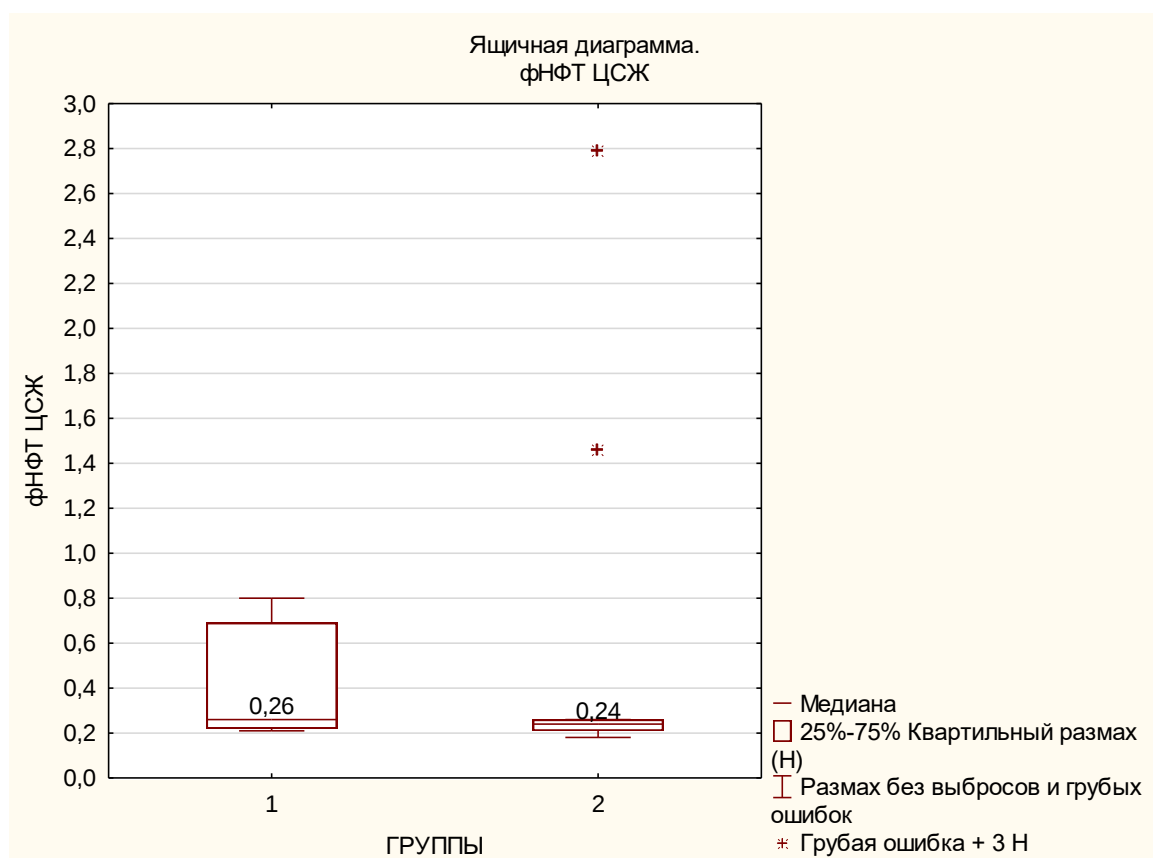


Диаграмма №8. Сравнение уровня фНФТ ЦСЖ для ЛАВЛЭ (1) и группы сравнения (2)

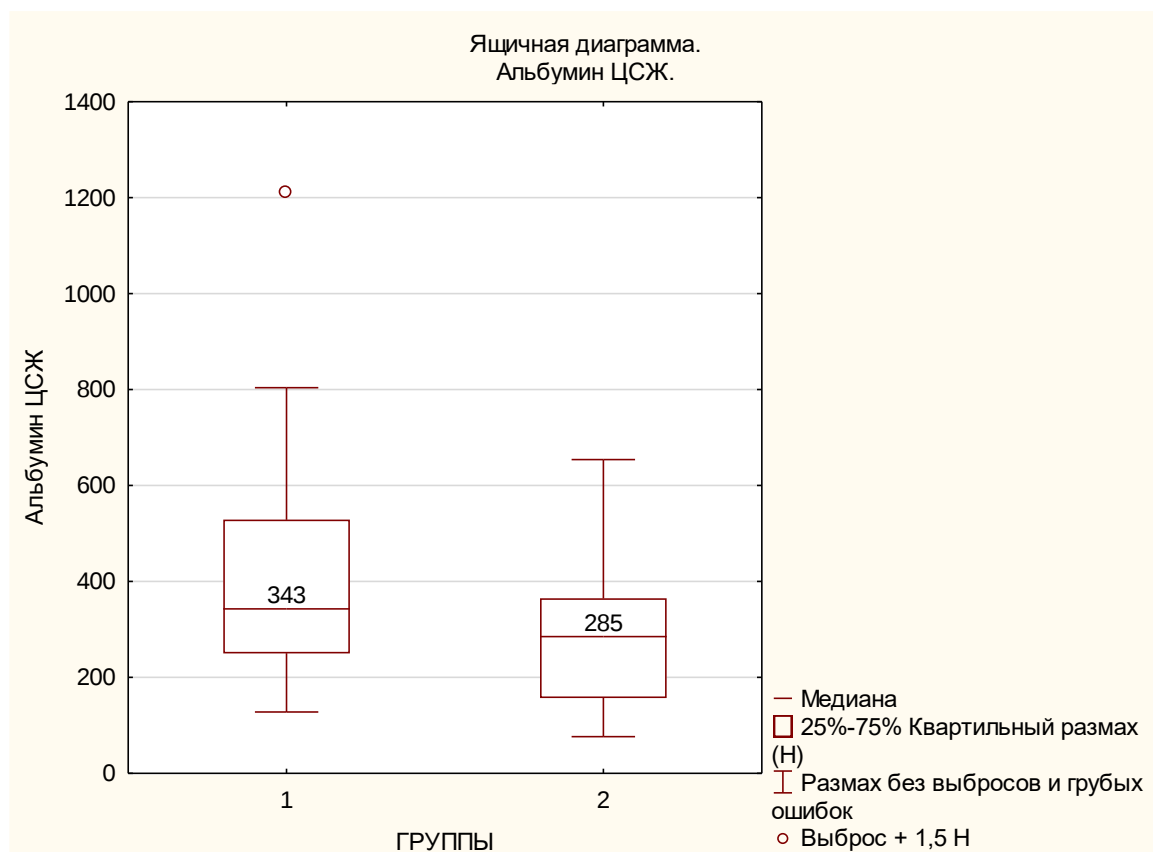


Диаграмма №9. Сравнение уровня Альбумина ЦСЖ для ЛАВЛЭ (1) и группы сравнения (2)

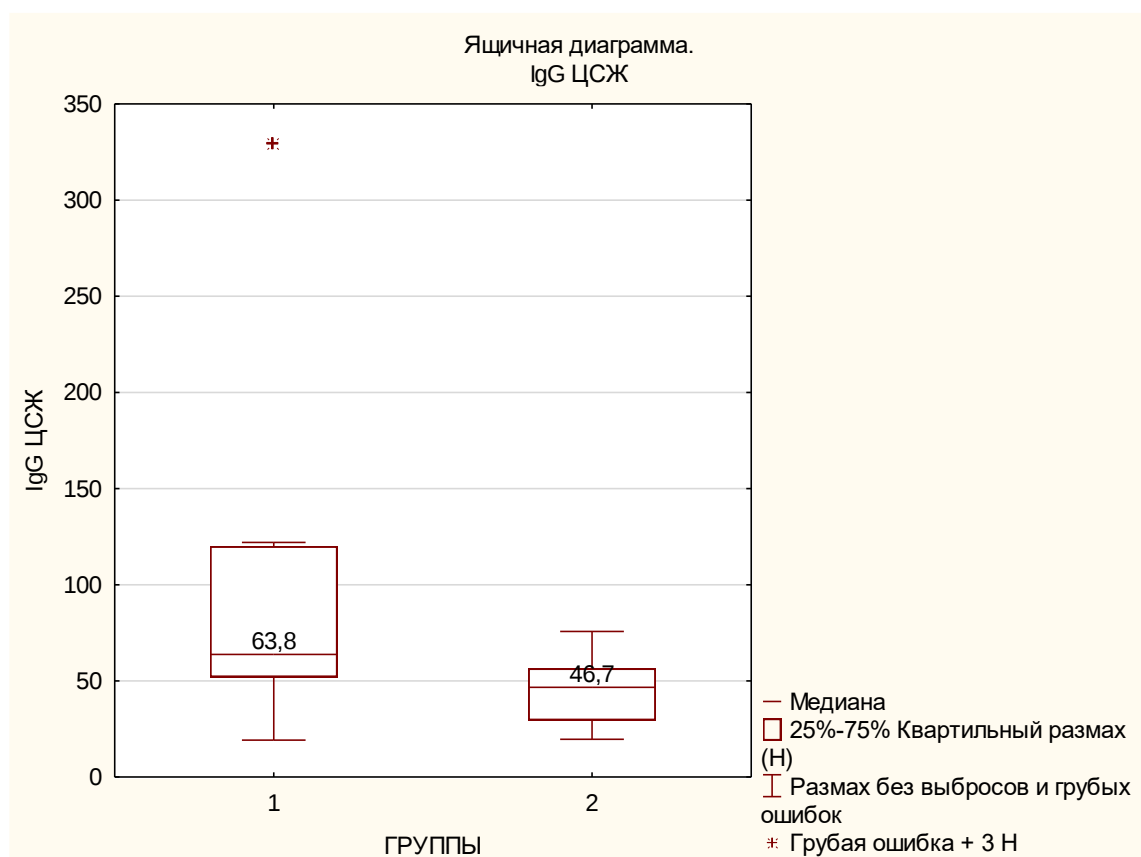


Диаграмма №10. Сравнение уровня IgG ЦСЖ для ЛАВЛЭ (1) и группы сравнения (2)

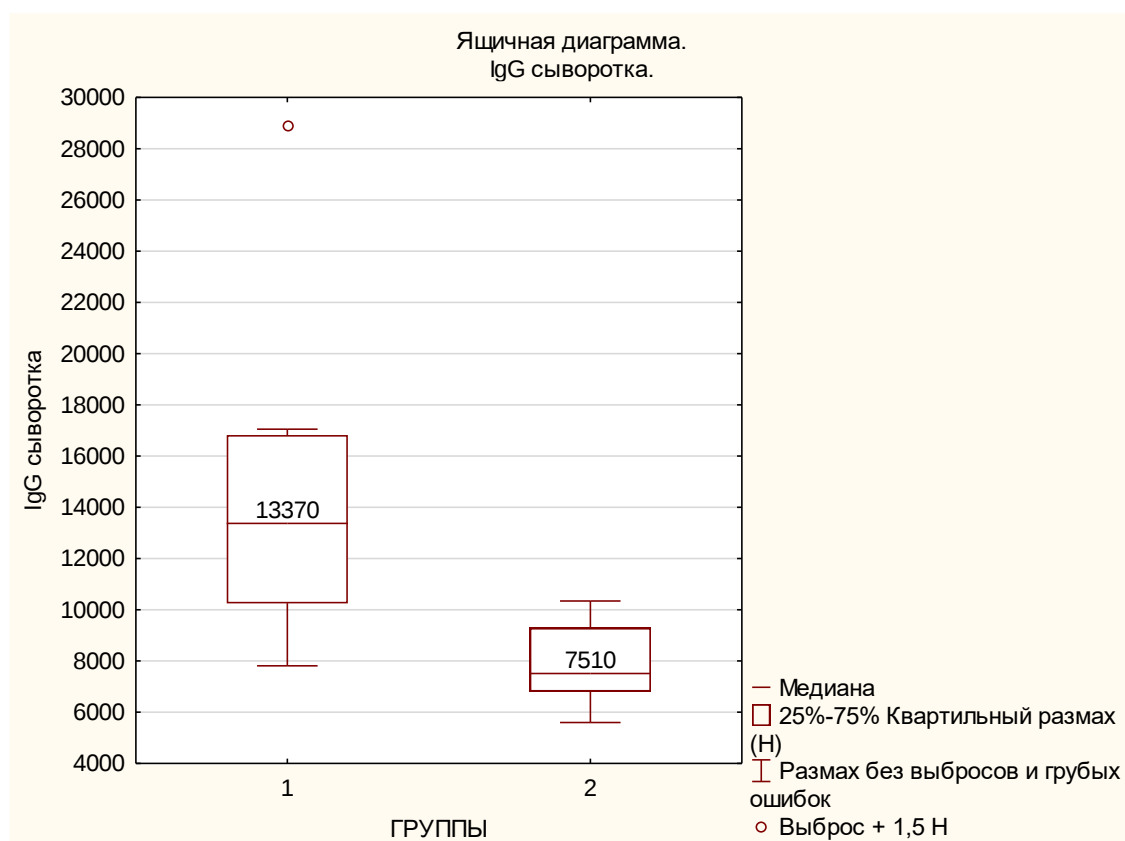


Диаграмма №10. Сравнение уровня IgG сыворотки для ЛАВЛЭ (1) и группы сравнения (2)

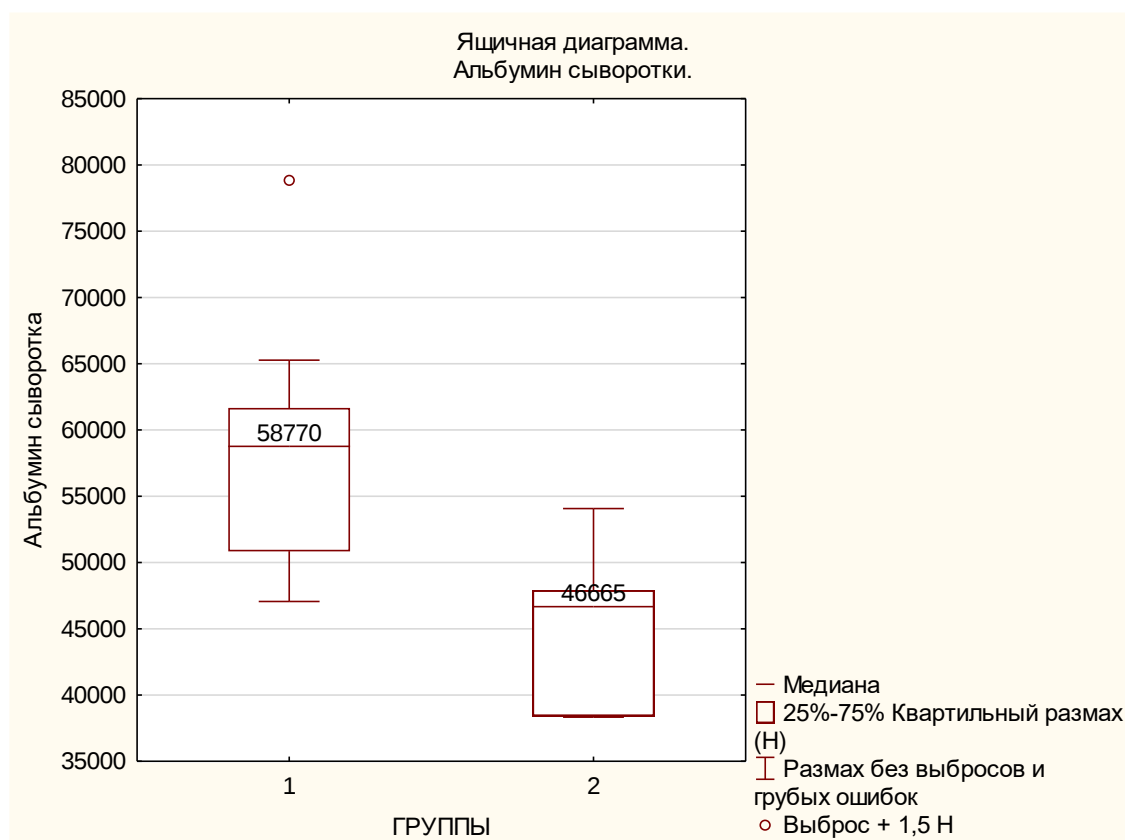


Диаграмма №11. Сравнение уровня Альбумина сыворотки для ЛАВЛЭ (1) и группы сравнения (2)

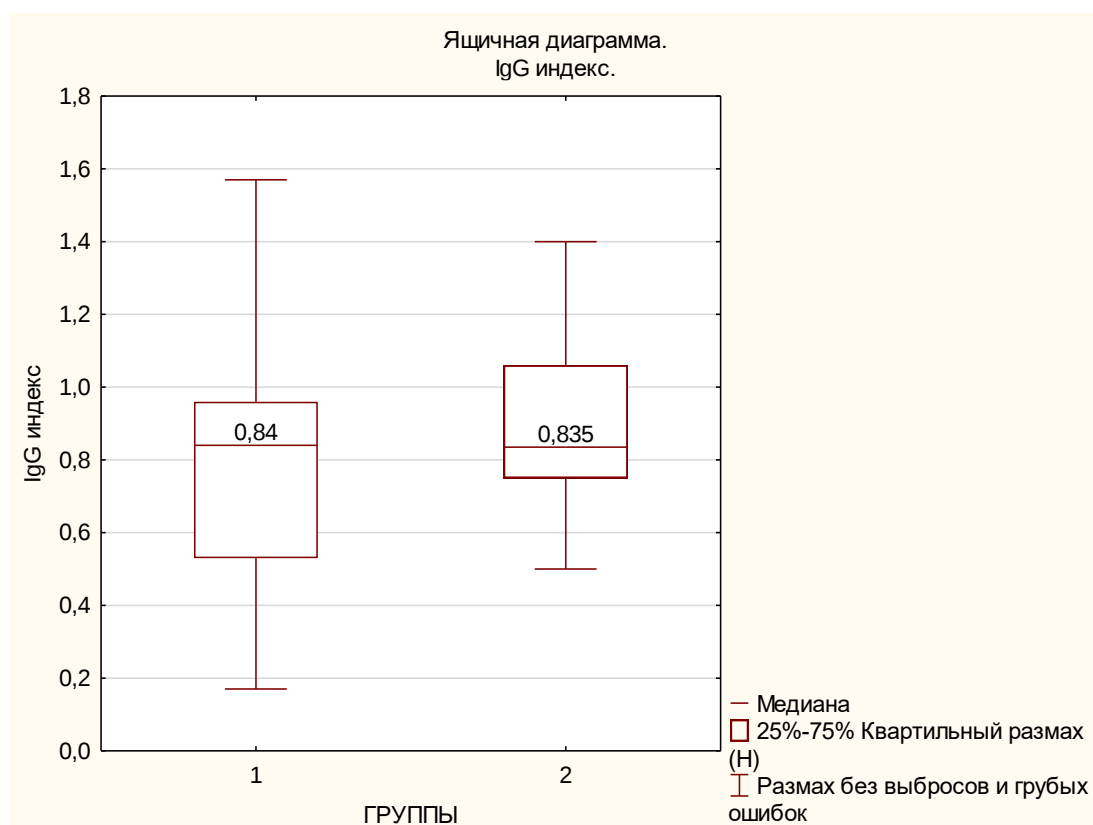


Диаграмма №11. Сравнение уровня IgG индекса для ЛАВЛЭ (1) и группы сравнения (2)

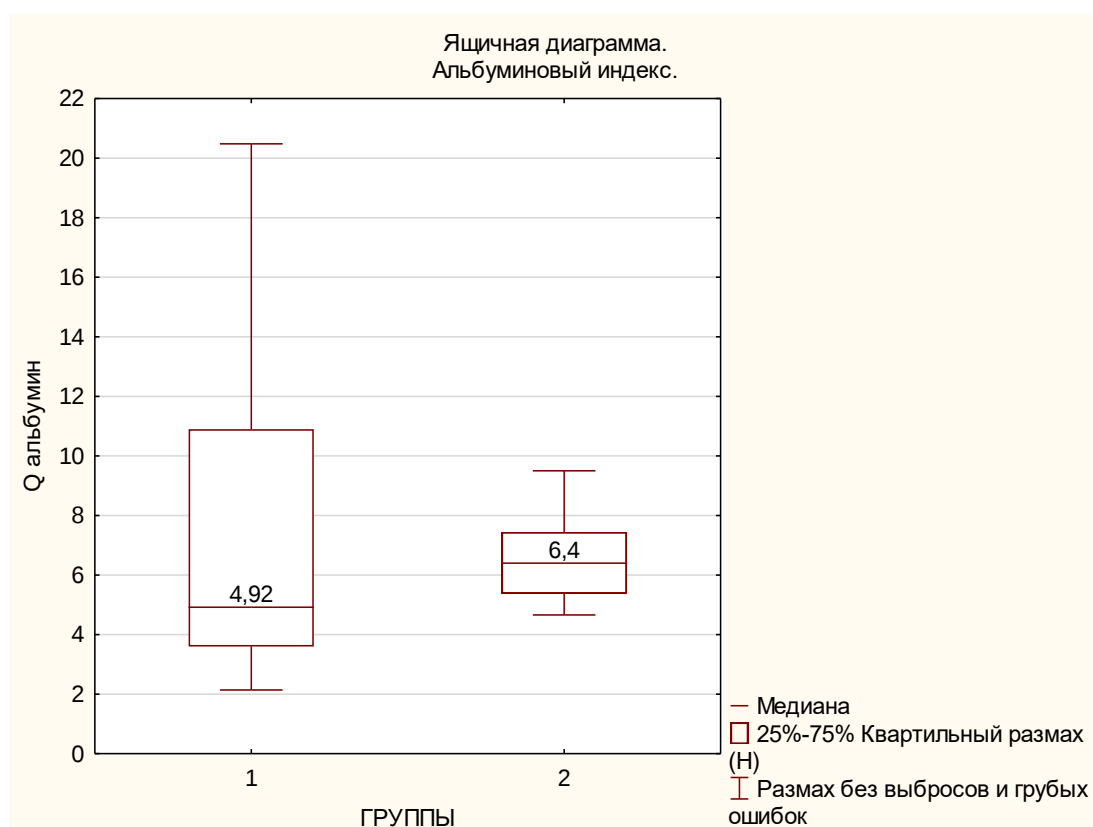


Диаграмма №12. Сравнение уровня Альбуминового индекса для ЛАВЛЭ (1) и группы сравнения (2)