

Левамизолиндуцированная лейкоэнцефалопатия: клинический случай

О.А. Шавловская

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Представлен клинический случай левамизолиндуцированной лейкоэнцефалопатии. У больной через несколько часов после однократного приема иммуномодулятора левамизола (150 мг) появилась общемозговая симптоматика: фебрильная лихорадка, головокружение, учащенное мочеиспускание, нарушение цветового зрения, расходящееся косоглазие, шаткость при ходьбе, выраженная слабость, повышенная сонливость, заторможенность, бредовые высказывания. Весь период развития симптоматики занял около 2 мес. Симптоматика имела волнообразное течение: в начале заболевания – левосторонний гемипарез и поражение левого лицевого нерва, затем – инверсия симптомов в виде правостороннего гемипареза и поражения правого лицевого нерва, дизартрия. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены множественные очаги демиелинизации в обоих полушариях головного мозга, которые на фоне терапии кортикостероидами регрессировали. При исследовании цереброспинальной жидкости патологические отклонения от нормы не обнаружены. Патология на глазном дне не выявлена. Вызванные потенциалы ствола мозга (слуховые и зрительные) и соматосенсорные вызванные потенциалы с рук и ног были в пределах нормы. В остром периоде заболевания проводился плазмаферез (№ 3, по 2 л, с внутривенным введением после каждого сеанса 1 г солу-медрола), после которого выраженность неврологических симптомов уменьшилась. В дальнейшем назначена сосудистая и метаболическая терапия, на фоне которой неврологическая симптоматика регрессировала. После выписки из стационара специфической терапии не проводилось. За 10-летний период после перенесенного острого демиелинизирующего процесса отмечен полный регресс неврологической симптоматики, положительная динамика МРТ-картины. Пациентка полностью адаптирована физически, эмоционально и социально.

Ключевые слова: демиелинизация, левамизолиндуцированная лейкоэнцефалопатия, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, левамизол, острый рассеянный энцефаломиелит.

Адрес для корреспонденции: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Научно-технологический парк биомедицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru. Шавловская О.А.

Для цитирования: Шавловская О.А. Левамизолиндуцированная лейкоэнцефалопатия: клинический случай. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(3): 75–80.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.10

Levamisol-induced leukoencephalopathy: clinical case

Olga A. Shavlovskaya

Sechenov University, Moscow, Russia

This is a description of a clinical case of levamisole-induced leukoencephalopathy. A few hours after the single intake of the immunomodulator levamisole (150 mg), the patient developed following cerebral symptoms: febrile fever, dizziness, frequent urination, impaired color vision, divergent strabismus, unsteady gait, severe weakness, increased drowsiness, retardation, delusions. The symptoms progressed towards a full clinical picture for about 2 months. The course of the disease was of a wavy nature: left-sided hemiparesis and the left facial nerve palsy were present at the beginning, with later inversion of symptoms represented by the right-sided hemiparesis and the right facial nerve palsy combined with dysarthria. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed multiple foci of demyelination in both hemispheres of the brain that regressed after corticosteroid therapy administration. No abnormalities of the cerebrospinal fluid were detected. No pathology of the fundus was evident. The evoked potentials of the brainstem (auditory and visual) and somatosensory evoked potentials from the hands and feet were within normal limits. Plasmapheresis (3 procedures, each 2 liter, with intravenous administration of 1 g of solu-medrol after each session) was performed in the acute phase, which benefited the decrease in severity of the neurologic symptoms. Vascular and metabolic therapy was performed afterwards, with the regression of the neurologic symptoms. No specific therapy was administered after the woman was discharged from the hospital. For a 10-year survey after the acute demyelinating process outbreak there's a complete regression of neurologic symptoms and positive dynamics of the patient's MRI. The woman is fully adapted physically, emotionally and socially.

Keywords: demyelination, levamisole-induced leukoencephalopathy, progressive multifocal leukoencephalopathy, levamisole, acute disseminated encephalomyelitis.

For correspondence: 119991, Russia, Moscow, ul. Trubetskaya, 8, build. 2, Biomedical Science and Technology Park, Sechenov University. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru. Shavlovskaya O.A.

For citation: Shavlovskaya O.A. [Levamisol-induced leukoencephalopathy: clinical case]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(3): 75–80. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.10

Демиелинизация представляет собой патологический процесс утраты миелина с относительной сохранностью аксонов в результате повреждения миелиновых оболочек или формирующих их клеток. Нередко триггерными факторами в запуске аутоиммунного демиелинизирующего процесса могут выступать перенесенные инфекции, вакцинация, вирусная активация (например, JC-вируса). Несмотря на достаточно четкую временную связь демиелинизации с воздействием триггерного фактора (перенесенной инфекцией или иммунизацией), достоверно установить, является ли повреждение нервной ткани результатом прямого вирусного или какого-либо другого воздействия, достаточно сложно.

Представляем клинический случай демиелинизирующего процесса головного мозга, который по характеру течения, этиологическому фактору и особенностям формирования неврологических проявлений не соответствует критериям ни одного из демиелинизирующих заболеваний [1].

Клинический случай

На консультативный прием в 2016 г. обратилась пациентка Р. 44 лет с жалобами, носящими астенический характер: повышенная утомляемость и раздражительность, нарушение ночного сна, снижение концентрации внимания. Все симптомы появлялись и нарастали постепенно в течение 2 лет. Сама пациентка связывает перечисленные жалобы с рождением ребенка, ненормированным режимом нагрузки, недостатком сна и отдыха. В неврологическом статусе на момент осмотра очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Анамнез заболевания: в 2006 г., данная пациентка была осмотрена на дому. На тот момент у больной 35 лет имелись жалобы на головокружение, шаткость при ходьбе, общую слабость. В неврологическом статусе на первый план выступала общемозговая симптоматика (заторможенность, нарушения речи, астазия, абазия), атаксия при выполнении координаторных проб, менингеальных знаков не было, сухожильные рефлексы повышены, симметричные, с расширением рефлексогенных зон, симптом Бабинского с двух сторон, тонус в нижних конечностях повышен по спастическому типу, функция тазовых органов контролировалась. При детальном расспросе удалось выяснить, что за 5 дней до этого с целью профилактики аскаридоза она приняла 1 таблетку (150 мг) левамизола. Приема каких-либо иных лекарственных препаратов и перенесенных инфекционных заболеваний накануне не было. На следующий день после приема препарата температура повысилась до 39,6°C. В течение последующей недели нарастало головокружение, участилось мочеиспускание; затем она стала жаловаться на изменение цветового зрения (до черно-белого) и поперечную фрагментацию полей зрения, появилось расходящееся косоглазие (со слов мужа), нарастали неустойчивость при ходьбе и общая слабость (не могла самостоятельно передвигаться), головокружение, выраженная сонливость, заторможенность, бредовые высказывания. На основании полученных данных анамнеза и осмотра пациентки была рекомендована экстренная госпитализация с подозрением на объемное образование головного мозга, сопровождающееся отеком головного мозга.

Пациентка госпитализирована в неврологическое отделение скорпомощной больницы. *При поступлении:* состояние тяжелое, оглушение, заторможена, сонлива, на вопросы отвечает с длительным латентным периодом, односложно; критика к своему состоянию снижена.

В неврологическом статусе: менингеальных знаков нет, речь невнятная, глазодвигательных расстройств нет, нистагма нет, парез левого лицевого нерва, мимические пробы не выполняет, впечатление тризма; спастический тетрапарез, мышечная сила диффузно снижена без четкой разницы сторон, сухожильные рефлексы асимметричны S>D, симптом Бабинского с двух сторон; четких расстройств чувствительности не выявлено; координаторные пробы не выполняет. За период нахождения в стационаре отмечались яркие обонятельные и зрительные галлюцинации (которые пациентка отчетливо помнит).

Дополнительные методы обследования: клинический и биохимический анализы крови и мочи в норме, ревмопробы, коагулограмма – норма.

Консультация офтальмолога: диски зрительных нервов бледно-розовые, контуры четкие, ровные, артерии сужены, вены полнокровны, макулярная область – норма; заключение: ангиопатия сетчатки.

УЗИ органов брюшной полости: без патологии.

MPT головного мозга (31.08.2006): в T1,2-взвешенных режимах определяются множественные очаги изменения МР-сигнала (гиперинтенсивного на T2-взвешенных сканах, изогипоинтенсивного на T1-взвешенных сканах) без объемного воздействия; в белом веществе обоих полушарий субкортикально (в левой лобной доле 12×10 мм; правой теменной доле 8×5 и 7×7 мм) и перивентрикулярно (рис. 1).

На основании данных анамнеза и результатов обследования был поставлен диагноз «**Острый рассеянный энцефаломиелит**». Находилась на стационарном лечении в течение 2 нед, проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном (по 1 г в течение 7 сут) с дальнейшей терапией преднизолоном перорально, сосудистая, метаболическая и противоотечная терапия. На фоне лечения регрессировали общемозговая симптоматика, мышечная слабость; в неврологическом статусе сохранился рефлекторный тетрапарез с акцентом сухожильных рефлексов слева и двусторонними патологическими знаками, вестибулярный синдром. Через 2 нед после госпитализации выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение невролога по месту жительства.

Через 3 дня после выписки и окончания терапии преднизолоном отмечена отрицательная динамика: выраженная дизартрия, перекос правой половины лица, слабость в пра-

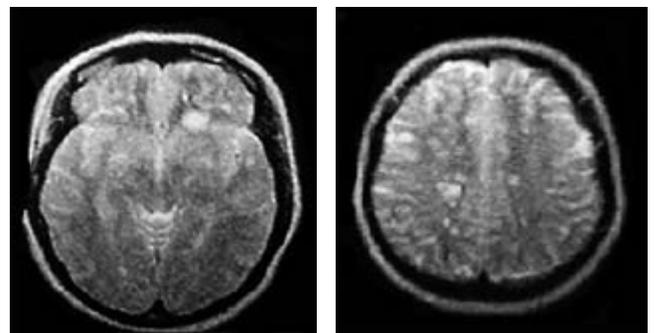


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Р. (31.08.2006)

Fig. 1. Brain MRI of the patient R. (August 31, 2006)

вых конечностях, шаткость, усилилось головокружение, появилось недержание мочи при нагрузке.

Вновь была госпитализирована. При поступлении состояние средней тяжести, в неврологическом статусе – расходящееся косоглазие за счет правого глаза, сглажена правая носогубная складка, дизартрия, правосторонний гемипарез, атаксия, редкое недержание мочи.

Переведена в специализированный стационар с диагнозом «Острый рассеянный энцефаломиелит» для дообследования с прохождением курса плазмафереза. Клинические и биохимические анализы крови и мочи, ревмопробы – в норме; коагулограмма – снижение индекса фибринолиза и фибринолитической активности, увеличение времени свертываемости.

Консультация нейроофтальмолога: диски зрительных нервов розовые, границы четкие, очаговых изменений сетчатки нет, макулярный рефлекс сохранен.

Консультация отоневролога: супратенториальный характер экспериментальных вестибулярных проб.

Консультация психолога: умеренная диффузная симптоматика с большей заинтересованностью лобных и теменных структур.

Консультация психиатра (по просьбе пациентки): психически здорова.

Зрительные вызванные потенциалы: нарушение проведения зрительной афферентации с обеих сторон, в большей степени при стимуляции левого глаза; полученные изменения характерны для демиелинизирующего процесса.

Слуховые вызванные потенциалы: легкие признаки ухудшения внутриволнового проведения на мезэнцефальном уровне слева.

ЭЭГ: умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга по типу дезорганизации на сниженном амплитудном уровне; дисфункция срединно-стволовых структур; синхронные группы медленных волн невысокой амплитуды в височно-затылочных областях. Поставлен диагноз «*Рассеянный склероз, дебют*».

На фоне проводимой терапии (плазмаферез № 3 по 2 л (!) с внутривенным введением после каждого сеанса 1 г солумедрола) неврологическая симптоматика значительно регрессировала. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана домой.

В тот же день и на следующий день после выписки (12–13.10.2006 г.) при наклоне головы вперед появилось ощущение «прохождения электрического тока» по спине и ногам, общая слабость. По настоянию коллег по работе вновь была госпитализирована.

При поступлении состояние удовлетворительное, эмоционально лабильна, симптом Лермитта, в неврологическом статусе менингеальных знаков нет, парезов нет, сила и тонус мышц сохранены; координаторные пробы в руках и ногах выполняет с атаксией D>S, в позе Ромберга устойчива, походка с элементами атаксии, легкий шаг в правой ноге. Общий и биохимический анализы крови и мочи без патологических изменений.

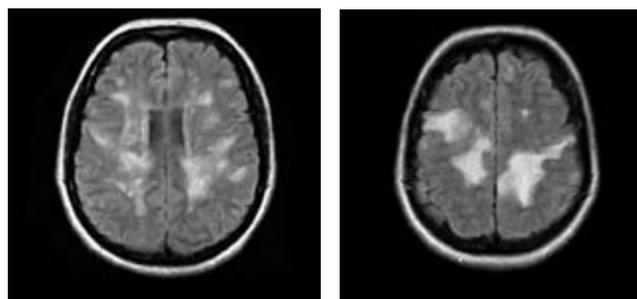


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Р. (19.10.2006)

Fig. 2. Brain MRI of the patient R. (October 19, 2006)

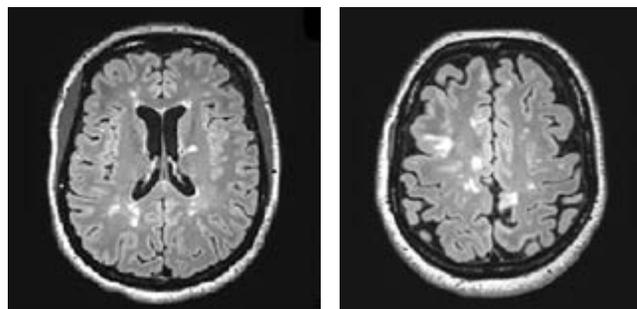


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентки Р. (16.03.2015)

Fig. 3. Brain MRI of the patient R. (March 16, 2015)

Исследование цереброспинальной жидкости: ликвор бесцветный, прозрачность полная, белок – 0,5%, глюкоза – 70 мг%, цитоз – 5 кл/мм³, атипичных клеток не найдено.

Консультация окулиста: глазное дно без патологии.

Слуховые вызванные потенциалы ствола мозга, зрительные вызванные потенциалы, соматосенсорные вызванные потенциалы рук и ног – без существенных отклонений от нормы.

МРТ головного мозга: множественные очаги 2–6 мм гиперинтенсивные на T2-взвешенных изображениях и режиме FLAIR. Также определяются множественные очаги от перивентрикулярной зоны до конвексимальных отделов лобных и теменных долей. Крупный очаг (18 мм) с перифокальным отеком определяется в дорсальных отделах левой лобной доли и имеет пониженный МР-сигнал в T1-взвешенных изображениях. Выраженная отрицательная динамика по сравнению с предыдущей МРТ в виде появления новых очагов с перифокальным отеком (рис. 2).

На основании результатов обследования и анамнестических данных поставлен диагноз «*Левамизолиндуцированная лейкоэнцефалопатия*» (ЛЛЭ).

На фоне проводимого лечения (мягкая сосудистая и метаболическая терапия) неврологическая симптоматика регрессировала в течение 3 мес. При МРТ головного мозга через 6 мес отмечается положительная динамика (уменьшение количества и размера очагов демиелинизации). На повторных МРТ головного мозга через 3 и 9 лет на T1- и T2-взвешенных изображениях, FLAIR определяются очаги демиелинизации в перивентрикулярной области, височной области, семиовальных центрах и мозолистом теле, без перифокального отека, с ровными контурами (рис. 3). Без отрицательной динамики по сравнению с предыдущими исследованиями.

За 10-летний период после перенесенного острого демиелинизирующего поражения головного мозга отрицательной динамики в неврологическом статусе и эмоциональной сфере не отмечено. Специфического лечения не получала. Социальная адаптация пациентки прошла успешно (замужество, защита диссертации, рождение ребенка).

Обсуждение

Динамика неврологического статуса и данных МРТ-картины не дает возможности сразу однозначно сформировать представление об имеющемся поражении головного мозга, провести клиническую диагностику и выставить диагноз. Только детальный анализ всех факторов, указанных в анамнезе и выписках больной, позволил сделать заключение и характере и природе демиелинизирующего процесса.

В анамнезе пациентки прослеживается четкая временная связь между приемом левамизола и появлением неврологической симптоматики. В ходе обследования пациентка неоднократно высказывала предположение о токсическом воздействии левамизола, но, к сожалению, большинство врачей этот факт проигнорировали. Возможно, у данной пациентки имеется индивидуальная непереносимость левамизола, что проявляется в повышенной чувствительности к препарату уже на низких дозах (дозозависимая идиосинкразия).

Самостоятельно левамизол нередко используется как антигельминтное средство, в основном при аскаридозе. В аннотации к препарату [2] имеются указания на развитие таких редких тяжелых побочных реакций, как нарушение сознания, обонятельные галлюцинации, энцефалитоподобный синдром (связанный с демиелинизацией нервных волокон), периферическая полинейропатия, нарушения речи, мышечная слабость. Все перечисленные больной симптомы в дебюте (повышение температуры, нарушение сознания, головокружение, обонятельные галлюцинации, сонливость, атаксия при ходьбе) совпадают с описанием таковых в инструкции к левамизолу.

Описаны случаи наблюдения за пациентами, у которых на фоне приема левамизола развивается ЛЛЭ с многоочаговыми изменениями демиелинизирующего характера. В статье V.C. Wu и соавт. [3] описан опыт наблюдения за 31 пациентом (20 женщин, 11 мужчин) в возрасте 44–69 лет, у которых на фоне приема левамизола (общая дозировка 1500–5400 мг) развилась мультифокальная воспалительная ЛЛЭ. Первые симптомы заболевания появились в течение 2 нед после однократного приема левамизола (атаксия при ходьбе – 64,5%, дисфагия – 51,6%). На МРТ перивентрикулярные очаги выявлены в 54,8% случаев, супратенториальное поражение белого вещества головного мозга – в 51,6%. Лечение включало назначение кортикостероидов и плазмаферез. Через 6 мес на МРТ новые очаги не выявлены.

R. Yan и соавт. [4] описали опыт наблюдения за 15 больными (5 женщин, 10 мужчин) в возрасте 31–54 лет с демиелинизирующей энцефалопатией, вызванной приемом левамизола (начальная дозировка 50–150 мг). Первые симптомы (лихорадка, слабость в конечностях, головокружение, головная боль, речевые и зрительные нарушения, апатия) появились через 2 нед после приема левамизола. У всех пациентов на МРТ выявлены множественные очаги в базальных ганглиях билатерально. Лечение включало себя гормонотерапию.

N. Xu и соавт. [5] описали опыт клинического наблюдения за 16 пациентами с ЛЛЭ. В статье проведен анализ клинических проявлений, данных МРТ-исследования головного мозга, результатов ликвора. Основные проявления ЛЛЭ: мышечная слабость/недомогание (75% случаев), дисфагии/афазии (50%), когнитивные расстройства (50%), парез лицевого нерва (43,8%). В белом веществе головного мозга, по данным МРТ-исследования (в T1-, T2-режимах), выявляются очаги демиелинизации круглой/овальной формы с перифокальным отеком [5, 6]. Полное восстановление наблюдалось на фоне лечения кортикостероидами. Схожие клинические проявления и изменения на МРТ описаны в ряде других наблюдений [7–11] за пациентами с ЛЛЭ.

Имеются сообщения о единичных случаях развития демиелинизации на фоне приема левамизола по поводу лечения разных заболеваний [12]. Так, D.A. Franco и соавт. [13] наблюдали пациентку 65 лет, у которой через месяц от начала проведения комбинированной терапии (химиотерапия 5-фторурацилом в сочетании с левамизолом) появились атаксия при ходьбе, спутанность сознания, изменения в поведении, нарушения памяти, парестезия в верхних конечностях. На МРТ (через 3 нед после приема левамизола) выявлены множественные субкортикальные очаги в белом веществе головного мозга, которые через 2 мес регрессировали.

Схожий клинический случай нейротоксического действия левамизола (в дозах 300 и 1800 мг) описан H.P. Chang и соавт. [14]. У женщины 49 лет первые симптомы (подъем температуры до 37,8°C, головокружение, головная боль, тошнота, расстройства обоняния) появились через 2 нед после приема левамизола (1800 мг). Еще через 2 нед присоединились нарушения памяти, речи, атаксия при ходьбе, эмоциональные нарушения. На МРТ обнаружены билатеральные диффузные мультифокальные очаги в белом веществе головного мозга, преимущественно субкортикально, в правой лобной доле. Данные биохимических исследований, люмбальной пункции в норме. Через 1 мес субкортикальные очаги в белом веществе головного мозга (по данным МРТ) регрессировали; через 2 года на МРТ изменений не выявлено. У мужчины 38 лет в течение нескольких часов после приема левамизола (300 мг) развились головокружение, спутанность сознания, невозможность перемещаться. В последующем появились двусторонняя головная боль, утрата памяти, сонливость, дезориентация во времени и месте, апраксия, агнозия, акалькулия. По данным биохимических исследований и люмбальной пункции, изменений не выявлено. На МРТ головного мозга обнаружены множественные мелкие очаги в обоих полушариях и стволе головного мозга, мозжечке, которые при повторной МРТ регрессировали.

Y.C. Cheng и соавт. [15] описали случай ЛЛЭ при использовании 26-летней пациенткой левамизола для лечения бородавок (verrucae). Левамизол (150 мг/сут) был отменен на 4-й день терапии из-за развития неврологической симптоматики (акалькулия, моторная афазия, дизартрия, дисфагия, парез правого лицевого нерва, правосторонний гемипарез, гипестезия). На МРТ головного мозга билатерально обнаружены множественные асимметричные очаги различных размеров с перифокальным отеком (перивентрикулярно, в лобной и теменной областях). Люмбальная пункция не выявила патологических изменений. Пациентка прошла курс терапии метилпреднизолоном (1 мг/сут, 5 дней) и плазмафереза (5 сеансов), затем курс реабилитации с полным восстановлением всех функций.

Дифференциальная диагностика ЛЛЭ должна включать прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию [16, 17], концентрический склероз Бало [18], рассеянный склероз (РС) [4], острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) [3].

В основе прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии лежат активация вируса полиомы (JC-вирус) и репликация вируса в мозге. Инфицирование вирусом полиомы происходит в детстве [16, 17]. Течение неуклонно прогрессирующее. Клиническая картина характеризуется галопирующим нарастанием неврологического дефицита. На МРТ выявляются множественные очаги демиелинизации, локализованные в полушариях головного мозга. В большинстве случаев заболевание заканчивается летальным исходом в течение 3–6 мес после манифестации.

ЛЛЭ нередко дифференцируют с концентрическим склерозом Бало [18]. Заболевание поражает обычно лиц молодого возраста (20–30 лет), отличается внезапным началом после перенесенной инфекции, характеризуется пирамидными, мозжечковыми симптомами, снижением зрения, эпилептическими припадками, гиперкинезами, психическими нарушениями. Склероз Бало имеет неуклонно прогрессирующее течение, заканчивающееся летально через несколько месяцев или лет. На МРТ выявляют концентрические зоны миелинизации и демиелинизации в очаге поражения белого вещества. В ликворе специфические изменения не наблюдаются.

РС – хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС, проявляющееся рассеянной неврологической симптоматикой вследствие разрушения нормально синтезированного миелина в головном и спинном мозге и имеющее четкие критерии диагностики. Однако в 10–15% случаев диагностика РС является ошибочной, и каждый десятый больной в действительности имеет другое, напоминающее РС, заболевание [19]. В настоящее время для диагностики достоверного РС используются критерии W. McDonald (2001) – доказательства диссеминации очагов в месте и времени, которые учитывают как клинические проявления, так и данные МРТ головного и спинного мозга, а также наличие олигоклональных иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости [20]. В описанном случае не представляется возможным обсуждать радиологически или клинически изолированный синдром РС, который в последующем имел бы продолжение, т.к. в анамнезе упоминаний об этом нет.

ОРЭМ занимает особое место среди наиболее частых и тяжелых форм диссеминированных энцефаломиелитов. В данном случае проведение дифференциальной диагностики демиелинизирующего ЛЛЭ с ОРЭМ заслуживает наибольшего внимания [20]. ОРЭМ часто дебютирует после перенесенного инфекционного заболевания (корь, свинка, краснуха, ветряная оспа, грипп) или вакцинации (антирабической сывороткой), развивается остро, через 4–21 сут после провоцирующего фактора. Для ЛЛЭ характерно развитие симптомов, которые проявляются в течение 2 мес от назначения левамизола. В большинстве случаев ЛЛЭ имеется острый или подострый период (диффузное повреждение мозга, ранние психические симптомы, двигательные нарушения) [4], также и развитию ОРЭМ нередко предшествует продромальный период в виде лихорадки, болей в мышцах, головной боли, тошноты, рвоты [19, 21]. В типичных случаях ОРЭМ проявляется тяжелой энцефалопатией с выраженными общемозговыми и очаговыми симптомами. Неврологическая симптоматика как при ОРЭМ, так и при

ЛЛЭ развивается быстро, достигая максимума в течение нескольких дней (нарушение сознания, психомоторное возбуждение, эпилептические припадки, иногда менингеальные симптомы). Частыми являются поведенческие расстройства и нарушения уровня сознания вплоть до комы.

При ОРЭМ на МРТ в режимах T2 и FLAIR выявляются множественные асимметричные, плохо очерченные, в том числе крупные (до 1–2 см) очаги гиперинтенсивного сигнала, расположенные супра- и инфратенториально, преимущественно в белом веществе головного мозга, в редких случаях выявляется один большой очаг (более 2 см) в белом веществе [19]. В описанном случае, напротив, имеются несколько крупных сливных очагов (7×7, 8×5, 10×12, 18 мм), что характерно для ЛЛЭ [4]. Лимфоцитарный плеоцитоз в цереброспинальной жидкости, который имеется при ОРЭМ, не наблюдается при ЛЛЭ. А вот плазмаферез и пульс-терапия кортикостероидами, часто используемые в лечении ОРЭМ, также успешно применяются в терапии ЛЛЭ [3]. При ОРЭМ практически все очаги накапливают контраст. К сожалению, МРТ-исследование головного и спинного мозга с контрастом у данной пациентки не проводилось скорее всего из-за отягощенного аллергологического анамнеза.

Можно было бы обсуждать мультифазный и возвратный ОРЭМ [19–21], если бы клинические проявления заболевания соответствовали следующим критериям: 1) возвратный рассеянный энцефаломиелит характеризуется возобновлением клинической симптоматики через 3 мес и более после ОРЭМ (при отсутствии новых клинических или нейровизуализационных данных; старые очаги на МРТ могут увеличиваться в размерах); при этом после завершения кортикостероидной терапии по поводу ОРЭМ должно пройти не менее 1 мес; 2) мультифазным рассеянным энцефаломиелитом можно считать новый эпизод заболевания, развившийся не ранее чем через 3 мес после первого и не ранее 1 мес после прекращения лечения стероидами, отвечающий критериям ОРЭМ, с вовлечением новых зон головного и спинного мозга, что подтверждается клинически и при МРТ. При этом на МРТ помимо возникновения новых очагов должно обнаруживаться полное или частичное разрешение старых [19–21]. В описанном нами клиническом случае весь период развития симптоматики занял около 2 мес (с 23.08.2016, день приема левамизола, по 19.10.2016 г.), а присоединение и регресс симптоматики имели волнообразное течение.

И все-таки данные анамнеза, дебюта заболевания, клинические проявления и течение патологического процесса в большей степени свидетельствуют в пользу ЛЛЭ.

Заключение

Описанный клинический случай вызывает ряд сложностей при проведении дифференциальной диагностики, поскольку патологические процессы при демиелинизирующих процессах имеют во многом схожие клинические проявления и результаты параклинических исследований. Данный клинический случай можно рассматривать как проявления отставленной демиелинизирующей ЛЛЭ [4], а левамизол может выступать в качестве ятрогенного триггера.

Данный случай является свидетельством того, что левамизол, обладающий иммуномодулирующим действием, в редких случаях вызывает дизиммунный сбой, схожий с таковым после перенесенных инфекционных заболеваний или вакцинации, патогенетические механизмы которого пока не ясны.

Список литературы

1. ICD-11 Beta Draft (Mortality and Morbidity Statistics) URL: <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/l-m/en>.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Левамизол. URL: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_692.htm.
3. Wu V.C., Huang J.W., Lien H.C. et al. Levamisole-induced multifocal inflammatory leukoencephalopathy: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 31 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 203–213. DOI: 10.1097/01.md.0000230250.95281.60. PMID: 16862045.
4. Yan R., Wu Q., Ren J. et al. Clinical features and magnetic resonance image analysis of 15 cases of demyelinating leukoencephalopathy induced by levamisole. *Exp Ther Med* 2013; 6: 71–74. DOI: 10.3892/etm.2013.1077. PMID: 23935721.
5. Xu N., Zhou W., Li S. et al. Clinical and MRI characteristics of levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients. *J Neuroimaging* 2009; 19: 326–331. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00344.x. PMID: 19187474.
6. Gilbert J.W. Comment on Xu N., Zhou W., Shuy L. et al. Clinical and MRI characteristics of Levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients. *J Neuroimaging* 2011; 21: e188. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2010.00466.x. PMID: 20136695.
7. Kimmel D.W., Wijdicks E.F.M., Rodriguez M. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with levamisole therapy. *Neurology* 1995; 45: 374–376. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.45.2.374>. PMID: 7854541.
8. Savarese D.M., Gordon J., Smith T.W. et al. 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; 77: 387–394. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19960115)77:2<387::aid-cncr23>3.0.co;2-x. PMID: 8625249.
9. Israel Z.H., Lossos A., Barak V. et al. Multifocal demyelinating leukoencephalopathy associated with 5-fluorouracil and levamisole. *Acta Oncologica* 2000; 39: 117–120. DOI: 10.1080/028418600431085. PMID: 10752665.
10. Wang C.H., Jeng J.S., Yip P.K. Multifocal leukoencephalopathy induced by levamisole: a case report. *Acta Neurol Taiwan* 2002; 11: 205–208.
11. Sariaslani P., Ghanbari A., Ghanbari P. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy induced by accidental consumption of levamisole: A case report. *Iran J Neurol* 2012; 11: 65–69. PMID: 24250864.
12. Liu H.M., Hsieh W.J., Yang C.C. et al. Leukoencephalopathy induced by levamisole alone for the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Neurology* 2006; 67: 1065–1067. DOI: 10.1212/01.wnl.0000237344.06122.79. PMID: 17000980.
13. Franco D.A., Greenberg H.S. 5-FU multifocal inflammatory leukoencephalopathy and dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Neurology* 2001; 56: 110–112. PMID: 11148247.
14. Chang H.P., Kuo H.C., Yen T.C., Huang C.C. Multifocal demyelinating leukoencephalopathy induced by Levamisole therapy. *Chang Gung Med J* 2006; 29(Suppl): 90–96.
15. Cheng Y.C., Po H.L. Leukoencephalopathy after levamisole for the treatment of verrucae. *Acta Neurol Taiwan* 2011; 20: 262–266. PMID: 22315177.
16. Miskin D.P., Ngo L.H., Koralnik I.J. Diagnostic delay in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3: 386–391. DOI: 10.1002/acn3.301. PMID: 27231708.
17. Шмидт Т.Е. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие неврологические проявления реактивации вируса JC. *Неврологический журнал* 2014; 4(19): 4–10.
18. Long L., Song Y., Xu L., Xiao B. Levamisole-induced leukoencephalopathy mimicking Baló disease. *Neurology* 2015; 84: 328. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001150. PMID: 25601882.
19. Мельников М.В., Бойко О.В., Лащ Н.Ю. и др. Острый рассеянный энцефаломиелит и рассеянный склероз: открытые вопросы дифференциальной диагностики на примере клинического случая. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012; 112(9–2): 52–58.
20. Макаров Н.С. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и других воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Неврологический журнал* 2015; 20(6): 4–9. DOI: 10.18821/1560-9545-2015-20-6-4-9.
21. Яхно Н.Н., Шмидт Т.Е., Дамулин И.В. и др. Мультифазный острый рассеянный энцефаломиелит. *Неврологический журнал* 2010; 15(6): 40–46.

References

1. ICD-11 Beta Draft (Mortality and Morbidity Statistics) URL: <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/l-m/en>.
2. Instructions for medical use of the drug Levamisole. URL: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_692.htm. (In Russ.)
3. Wu V.C., Huang J.W., Lien H.C. et al. Levamisole-induced multifocal inflammatory leukoencephalopathy: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 31 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 203–213. DOI: 10.1097/01.md.0000230250.95281.60. PMID: 16862045.
4. Yan R., Wu Q., Ren J. et al. Clinical features and magnetic resonance image analysis of 15 cases of demyelinating leukoencephalopathy induced by levamisole. *Exp Ther Med* 2013; 6: 71–74. DOI: 10.3892/etm.2013.1077. PMID: 23935721.
5. Xu N., Zhou W., Li S. et al. Clinical and MRI characteristics of levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients. *J Neuroimaging* 2009; 19: 326–331. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00344.x. PMID: 19187474.
6. Gilbert J.W. Comment on Xu N., Zhou W., Shuy L. et al. Clinical and MRI characteristics of Levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients. *J Neuroimaging* 2011; 21: e188. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2010.00466.x. PMID: 20136695.
7. Kimmel D.W., Wijdicks E.F.M., Rodriguez M. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with levamisole therapy. *Neurology* 1995; 45: 374–376. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.45.2.374>. PMID: 7854541.
8. Savarese D.M., Gordon J., Smith T.W. et al. 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; 77: 387–394. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19960115)77:2<387::aid-cncr23>3.0.co;2-x. PMID: 8625249.
9. Israel Z.H., Lossos A., Barak V. et al. Multifocal demyelinating leukoencephalopathy associated with 5-fluorouracil and levamisole. *Acta Oncologica* 2000; 39: 117–120. DOI: 10.1080/028418600431085. PMID: 10752665.
10. Wang C.H., Jeng J.S., Yip P.K. Multifocal leukoencephalopathy induced by levamisole: a case report. *Acta Neurol Taiwan* 2002; 11: 205–208.
11. Sariaslani P., Ghanbari A., Ghanbari P. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy induced by accidental consumption of levamisole: A case report. *Iran J Neurol* 2012; 11: 65–69. PMID: 24250864.
12. Liu H.M., Hsieh W.J., Yang C.C. et al. Leukoencephalopathy induced by levamisole alone for the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Neurology* 2006; 67: 1065–1067. DOI: 10.1212/01.wnl.0000237344.06122.79. PMID: 17000980.
13. Franco D.A., Greenberg H.S. 5-FU multifocal inflammatory leukoencephalopathy and dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Neurology* 2001; 56: 110–112. PMID: 11148247.
14. Chang H.P., Kuo H.C., Yen T.C., Huang C.C. Multifocal demyelinating leukoencephalopathy induced by Levamisole therapy. *Chang Gung Med J* 2006; 29(Suppl): 90–96.
15. Cheng Y.C., Po H.L. Leukoencephalopathy after levamisole for the treatment of verrucae. *Acta Neurol Taiwan* 2011; 20: 262–266. PMID: 22315177.
16. Miskin D.P., Ngo L.H., Koralnik I.J. Diagnostic delay in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3: 386–391. DOI: 10.1002/acn3.301. PMID: 27231708.
17. Shmidt T.E. [Progressive multifocal leukoencephalopathy and other neurological symptoms of active JC virus]. *Neurological journal* 2014; 4(19): 4–10. (In Russ.)
18. Long L., Song Y., Xu L., Xiao B. Levamisole-induced leukoencephalopathy mimicking Baló disease. *Neurology* 2015; 84: 328. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001150. PMID: 25601882.
19. Melnikov M.V., Boiko O.V., Lashch N.Yu. et al. [Acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis: open questions of differential diagnosis demonstrated by the example of a clinical case]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2012; 112(9–2): 52–58. (In Russ.). PMID: 23235425.
20. Makarov N.S. [Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system]. *Neurologicheskij zhurnal* 2015; 20(6): 4–9. DOI: 10.18821/1560-9545-2015-20-6-4-9. (In Russ.)
21. Yakhno N.N., Shmidt T.E., Damulin I.V. et al. [Multiphase acute disseminated encephalomyelitis]. *Neurologicheskij zhurnal* 2010; 15(6): 40–46. (In Russ.)

Информация об авторах: Шавловская Ольга Александровна – д.м.н., в.н.с. научного отдела неврологии Научно-технологического парка биомедицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Information about the authors: Olga A. Shavlovskaya, Dr. Sci. (Med.), senior researcher, Scientific Department of Neurology, Scientific and Technological Park of Biomedicine, Sechenov University, Moscow, Russia.