

Клинический полиморфизм острого рассеянного энцефаломиелита: диагностика, лечение, отдаленный прогноз. Лекция с описанием клинических случаев

В.Е. Авдеева, А.С. Котов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Варвара Евгеньевна Авдеева varvara-kitaeva@mail.ru

Острый рассеянный энцефаломиелит – это острое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, проявляющееся распространенным полиочаговым асимметричным поражением центральной нервной системы и, в некоторых случаях, оптических нервов с формированием соответствующих неврологических симптомов. В данной лекции представлены основные сведения об остром рассеянном энцефаломиелите с рассмотрением 5 клинических случаев, демонстрирующих многообразие проявлений этого заболевания в практике врача-невролога.

Ключевые слова: острый рассеянный энцефаломиелит, миелин-олигодендроцитарный гликопротеин, рассеянный склероз, AQP-4

Для цитирования: Авдеева В.Е., Котов А.С. Клинический полиморфизм острого рассеянного энцефаломиелита: диагностика, лечение, отдаленный прогноз. Лекция с описанием клинических случаев. Русский журнал детской неврологии 2023;18(1):10–21. DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-1-10-21

Clinical polymorphism of acute disseminated encephalomyelitis: diagnosis, treatment, long-term prognosis. Lecture with the description of clinical cases

V.E. Avdeeva, A.S. Kotov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Varvara Evgenyevna Avdeeva varvara-kitaeva@mail.ru

Acute disseminated encephalomyelitis is an acute autoimmune demyelinating disease that manifests as a widespread polyfocal asymmetric lesions of the central nervous system and, in some cases, optic nerves with the formation of corresponding neurological symptoms. This lecture presents basic information about acute disseminated encephalomyelitis with consideration of 5 clinical cases demonstrating the variety of manifestations of this disease in the practice of a neurologist.

Keywords: acute disseminated encephalomyelitis, myelin oligodendrocyte glycoprotein, multiple sclerosis, AQP-4

For citation: Avdeeva V.E., Kotov A.S. Clinical polymorphism of acute disseminated encephalomyelitis: diagnosis, treatment, long-term prognosis. Lecture with the description of clinical cases. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(1):10–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-1-10-21

Определение

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), или острый диссеминированный энцефаломиелит, — это острое аутоиммунное демиелинизирующее заболева-

ние, проявляющееся распространенным полиочаговым асимметричным поражением центральной нервной системы (ЦНС) и, в некоторых случаях, оптических нервов с формированием соответствующих невроло-

гических симптомов. Как правило, оно имеет быстро прогрессирующее монофазное течение и относительно благоприятный прогноз.

В англоязычной литературе данное заболевание носит название “acute disseminated encephalomyelitis” и обозначается аббревиатурой “ADEM”.

Этиопатогенез

У 50–75 % пациентов с ОРЭМ удается определить связь с предшествующей инфекцией или вакцинацией. Чаще всего болезнь следует за вирусной или бактериальной инфекцией через несколько дней – 2 мес (в среднем 26 дней). К примеру, развитие ОРЭМ после дебюта COVID-19 может произойти через 3–30 дней. В других случаях заболевание может развиваться после вакцинации от бешенства, кори, коклюша, столбняка, гриппа, гепатита В, дифтерии, краснухи, пневмококка, ветряной оспы, вируса папилломы человека, полиомиелита, SARS-CoV-2. Так, ОРЭМ иногда развивается через 8–21 день после вакцинации от бешенства [2, 12, 14, 23].

Острый рассеянный энцефаломиелит в отдельных случаях может рассматриваться в рамках анти-МОГ-ассоциированных расстройств, так как при данной болезни отмечается патогенетическая связь с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ) (в англоязычной литературе – myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) [15]. Однако при обследовании пациентов на антитела к МОГ они обнаруживаются лишь в 40 % случаев [18]. Поэтому ОРЭМ следует рассматривать не как единое заболевание, а как спектр заболеваний с различными причинами и механизмами развития, которые в значительной мере остаются неизученными.

Эпидемиология

Острый рассеянный энцефаломиелит встречается у 1 из 125–250 тыс. человек. Болезнь обычно развивается у детей младше 10 лет, однако встречается и у взрослых (вплоть до 82 лет). Заболевание чаще регистрируется у мужчин, чем у женщин, с соотношением 1,3:1. При ОРЭМ отмечается сезонность: с большей частотой болезнь регистрируется в холодные месяцы года (зима, начало весны) [2].

Классификация

Острый рассеянный энцефаломиелит может иметь как монофазное, так и рецидивирующее течение. Монофазное течение характерно для «классического» ОРЭМ, при котором возможно усиление или появление новых симптомов в течение 3 мес после дебюта заболевания.

В настоящее время разработаны критерии монофазного ОРЭМ для детей [19, 20]:

- впервые возникшее полиочаговое поражение ЦНС с предполагаемой демиелинизирующей причиной с наличием клинических проявлений;
- энцефалопатия, проявляющаяся изменением сознания или поведения, необъяснимой лихорадкой, системным заболеванием или постприступным состоянием;
- по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечаются диффузные, плохо отграниченные очаги поражения >1–2 см в диаметре, преимущественно вовлекающие белое вещество полушарий головного мозга, с возможным поражением глубокого серого вещества (таламус, базальные ядра); в редких случаях такие очаги выглядят гипointенсивно в режиме T1;
- отсутствие новых симптомов или новых очагов поражения по данным МРТ после 3 мес с момента дебюта ОРЭМ.

Если через 3 или более месяца по данным нейровизуализации отмечается усиление либо появление новых симптомов или очагов поражения, не отвечающих критериям рассеянного склероза McDonald [22], эти состояния относятся к рецидивирующим, например [19]:

- многофазный ОРЭМ (MDEM/multiphasic ADEM), т.е. ОРЭМ с 1 рецидивом через 3 или более месяца;
- ОРЭМ – оптический неврит (ADEM-ON/ADEM-optic neuritis), т.е. рецидив ОРЭМ в виде оптического неврита через 3 или более месяца.

Клиническая картина

Острый рассеянный энцефаломиелит характеризуется мультифокальной неврологической симптоматикой, быстро прогрессирующей в течение нескольких дней или недель, требующей ранней госпитализации [1, 2]. Обычно прогрессирование до максимальной тяжести симптомов происходит в течение 4–7 дней от дебюта [24]. Симптомы, выявляемые у пациентов с ОРЭМ, определяются предшествующей инфекцией/вакцинацией, а также локализацией поражения в нервной системе. Так, например, у детей лихорадка наблюдается в 12–68 % случаев; неврологические симптомы выявляются в следующем порядке по частоте встречаемости: головная боль, симптомы поражения пирамидного пути, эпилептические приступы, симптомы поражения мозжечка/атаксия, нарушение речи, симптомы поражения черепно-мозговых нервов (с локализацией поражения в ЦНС, включая ядра нервов), нарушение мочеиспускания, оптический неврит, нарушения чувствительности [15]. Кроме того, возможно развитие психических нарушений.

Представляем клинический случай с дебютом ОРЭМ с билатеральных тонико-клонических приступов с дальнейшим развитием панической атаки.

Клинический случай 1

Пациент А., 26 лет, заболел острой респираторной вирусной инфекцией, сопровождавшейся головной болью, слабостью, повышением температуры до 37,6 °С в течение 4 дней. Лечился жаропонижающими препаратами. Проводились исследования для исключения COVID-19 (исследование мазка из носоглотки методом полимеразной цепной реакции, серологическое исследование), результаты были отрицательными. Спустя 6 дней отмечалось повторное повышение температуры до 37–38 °С, на фоне которого через 6 дней ночью во сне развился билатеральный тонико-клонический приступ длительностью 3 мин, без уринации. Утром приступ повторился.

Пациент был госпитализирован, ему был назначен карбамазепин в дозе 200 мг 2 раза в день. При проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ) эпилептиформной активности не выявлено. По данным МРТ головного мозга отмечались признаки демиелинизирующего процесса. Через неделю у пациента развилась паническая атака, в связи с чем ему был назначен бупирон 5 мг 3 раза в день. Также пациенту был назначен метилпреднизолон 16 мг перорально утром со снижением дозы на 4 мг 1 раз в 5 дней до полной отмены. Данные повторной МРТ головного мозга, а также МРТ шейного отдела спинного мозга представлены на рис. 1. В белом веществе больших полушарий определяются многочисленные очаги гиперинтен-

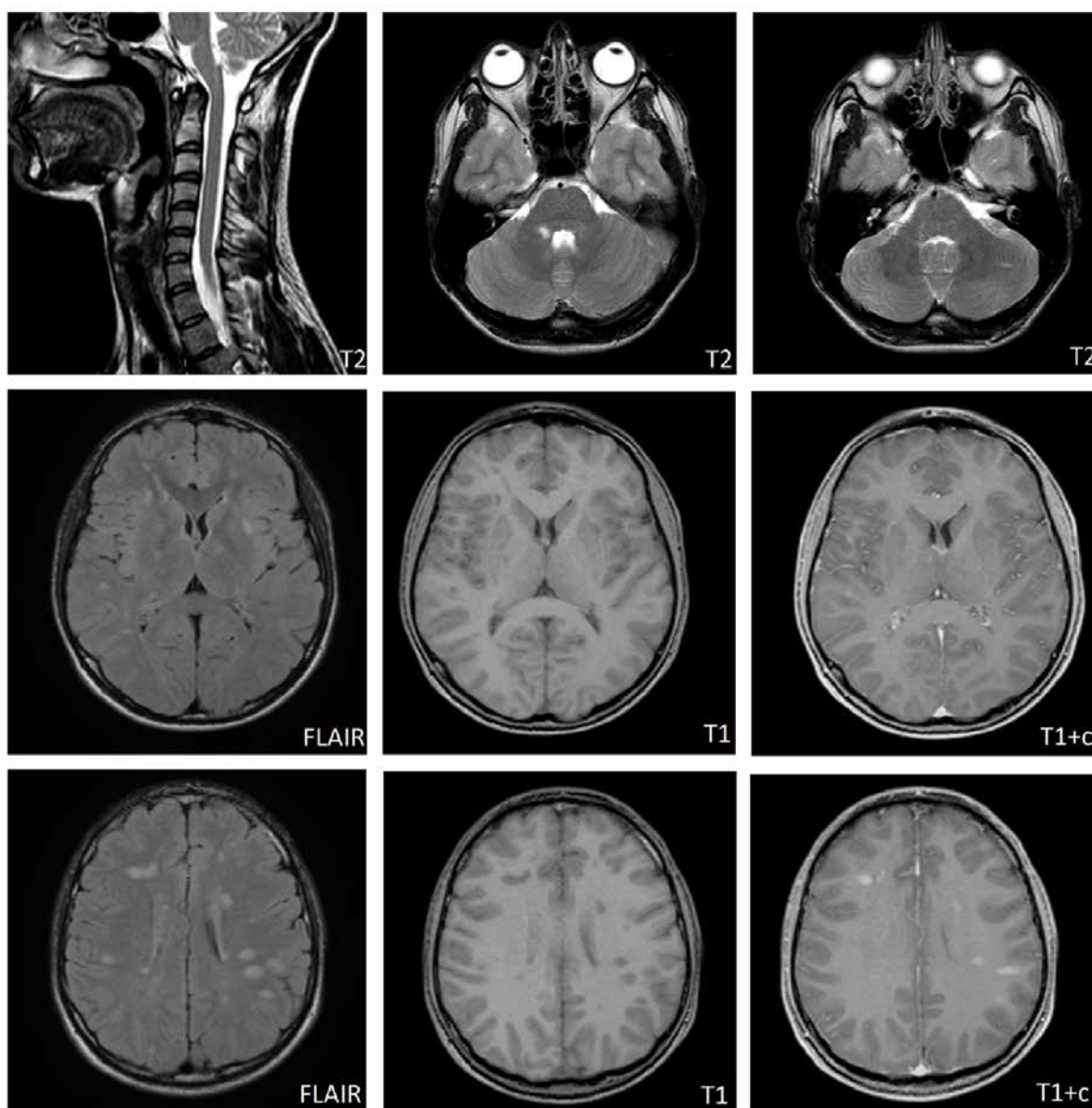


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента А. Пояснения в тексте
Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain of patient A. Explanations in the text

сивного сигнала в режимах T2 и FLAIR, очаги слегка гипоинтенсивного сигнала в режиме T1, в том числе юстакортикальной и перивентрикулярной локализации, размерами до 9×13 мм. Также определяются субтенториальные очаги в правой средней ножке мозжечка и левом полушарии мозжечка. После введения контрастного вещества (T1+с) отмечается его накопление некоторыми очагами. Очагов поражения на уровне шейного отдела спинного мозга не выявлено. Через 3 нед пациенту был выполнен анализ ликвора, обнаружены единичные эритроциты, цитоз 21 клетка в 1 мкл (4 нейтрофила, 17 лимфоцитов), уровень белка — 0,3 г/л, концентрация глюкозы — 5,5 ммоль/л. Также ликвор был исследован на клещевой энцефалит с отрицательным результатом. У пациента диагностирован ОРЭМ. После выписки у пациента отмечалась положительная динамика. Срок ка-тамнестического наблюдения составил 1 год.

Диагностика

Предпочтительным методом нейровизуализации для оценки ОРЭМ является МРТ. Она демонстрирует гиперинтенсивные очаги поражения в режимах T2 и FLAIR через 2–35 дней от начала заболевания, которые начинают приближаться по интенсивности к окружающим тканям мозга на 70–1013-й день. В начале заболевания очаги поражения обычно не визуализируются в режиме T1, хотя более крупные поражения могут выглядеть гипоинтенсивно; на 14–43-й день данные очаги могут выглядеть гиперинтенсивными (и приближаются к изоинтенсивным через 91–756 дней). В половине случаев патология может визуализироваться в режиме DWI. Также у половины пациентов может наблюдаться накопление контрастного вещества очагами [2, 8]. Наиболее характерны для ОРЭМ множественные распространенные асимметричные двусторонние очаги поражения >1 –2 см в диаметре, с нечеткими краями. При нейровизуализации чаще всего наблюдается поражение глубокого и подкоркового, реже — перивентрикулярного белого вещества, иногда — базальных ганглиев, таламуса, коры. Дополнительно могут выявляться инфратенториальные очаги поражения в стволе головного мозга, мозжечке и спинном мозге (захватывающие 1–2 и более позвоночных сегмента); однако они редко бывают изолированными без сопутствующего супратенториального поражения головного мозга. При геморрагическом и сверхостром вариантах ОРЭМ могут обнаруживаться области острого кровоизлияния [2, 24].

Хотя МРТ является предпочтительным методом визуализации, проведение компьютерной томографии (КТ) можно рассмотреть в неотложных случаях, чтобы исключить любые другие потенциально опасные для жизни причины неврологической дисфункции. В начале заболевания КТ может не выявить патологию,

однако позднее ОРЭМ обычно проявляется в виде мультифокальных областей поражения белого вещества.

Необходимо отметить важность проведения повторной нейровизуализации ввиду возможности появления новых бессимптомных очагов.

Электроэнцефалография может выявить замедление биоэлектрической активности, а также, в некоторых случаях, эпилептиформную активность.

Представляем клинический случай ОРЭМ, при котором во время гипервентиляции по данным ЭЭГ отмечалось региональное замедление в виде высокоамплитудной медленноволновой активности.

Клинический случай 2

Пациентка В. в 18 лет перенесла энцефалит с гиперкинезами через несколько месяцев после кори. Отмечались слабость в левой руке, правых конечностях, подергивания в них, замедление речи. Лечилась в стационаре с положительной динамикой. В последующие годы ухудшения не наблюдалось. В 55 лет появились жалобы на частую головную боль, боль в шее. Амбулаторно проводилась МРТ головного и спинного мозга, очаговой патологии не было выявлено. Через год у пациентки появились онемение и неприятные ощущения в правых конечностях. Через 2 нед появилась слабость в левых конечностях, и на следующий день развилось онемение левой половины тела. Пациентка была госпитализирована. При поступлении также были отмечены оживление сухожильных рефлексов слева, отсутствие брюшных рефлексов, легкое снижение болевой чувствительности справа, температурной — слева. Проведенная МРТ (рис. 2, а) выявила очаговое поражение вещества головного и спинного мозга, вероятнее всего, демиелинизирующего генеза. При проведении исследования отмечалось не менее 8 активных очагов в полушариях головного мозга, накапливающих контрастное вещество. Также пациентке проводилась серологическая диагностика клещевого боррелиоза с исследованием крови, оказавшаяся отрицательной для IgM и положительной для IgG: уровень anti-Borrelia IgG — 17,3 Ед/мл (>15 Ед/мл — положительно). Данные результаты, а также отсутствие за последние 3 года в анамнезе укуса клеща свидетельствуют не об активном, а о раннее перенесенном заболевании. Через несколько дней по данным неврологического осмотра дополнительно отмечались тетрапарез (более выраженный в левой нижней конечности), нарушение функции тазовых органов; выполнение пальцевого пробы с мимоподанием, пяточно-коленной — правильно; неустойчивость в позе Ромберга. Пациентке проводилось лечение метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно капельно 7 дней с переходом на пероральный прием преднизолона. Исследование на олигоклональные антитела выявило 1-й тип их синтеза. Также исследование на антитела к МОГ в сыворотке крови (методом ELISA Sandwich-type

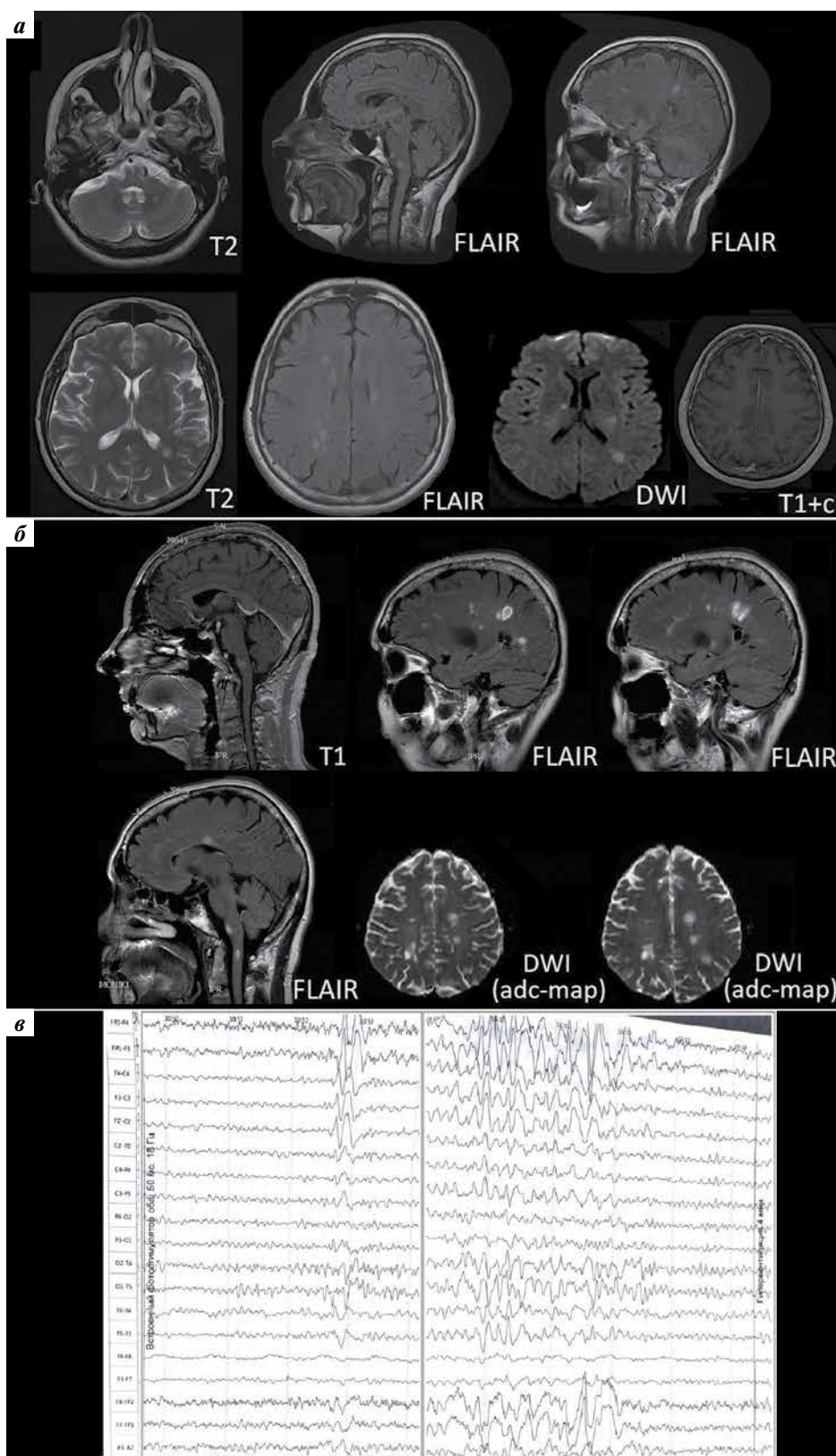


Рис. 2. Пациентка В., магнитно-резонансная томография головного мозга в динамике (а, б), электроэнцефалограмма с функциональными пробами: запись 7 мкВ/мм, 30 мм/с (в). Пояснения в тексте
Fig. 2. Patient В., magnetic resonance imaging of the brain in dynamics (а, б), electroencephalogram with functional tests: recording 7 μ V/mm, 30 mm/s (в). Explanations in the text

с использованием наборов реагентов Cloud-Clone Corp. (США)) выявило их нормальный уровень — 13,5 пг/мг (норма 0–15,0 пг/мг). При повторном проведении МРТ (рис. 2, б) определялась картина многоочагового поражения головного мозга с вовлечением в процесс спинного мозга, вероятно, демиелинизирующего характера. По сравнению с предыдущей МРТ (см. рис. 2, а) количество и размеры очагов увеличились (особенно в проекции заднего рога левого бокового желудочка, в левой теменной доле), увеличился перифокальный отек; накопление контрастного вещества этими очагами во время исследования стало более выраженным. Пациентке была проведена повторная ЭЭГ, 2 ее фрагмента во время выполнения функциональных проб представлены на рис. 2, в. На фоновой записи регистрировались всплески высокоамплитудной активности тета-и дельта-диапазона (амплитудой до 300 мкВ) в лобных, центральных и затылочных областях билатерально. При функциональных пробах реакция на ритмическую фотостимуляцию была слабо выражена; отмечалось усвоение ритма в альфа- и тета-диапазоне в задних областях билатерально. Гипервентиляция вызывала значительную дезорганизацию корковой ритмики: регистрировалось региональное замедление в виде высокоамплитудной медленноволновой активности в лобной, центральной и затылочной областях. Таким образом, несмотря на наличие предшествующего поражения ЦНС (в возрасте 18 лет), а также отрицательного результата анализа на антитела к МОГ, был диагностирован ОРЭМ. В дальнейшем отмечалось незначительное улучшение с сохранением тетрапареза (более выраженного в левой нижней конечности) и гипестезии правых конечностей. Проводимые МРТ головного и спинного мозга не выявляли отрицательной динамики. Срок катamnестического наблюдения составил 4 года.

Анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) выявляет отклонения от нормы у 50–80 % пациентов с ОРЭМ. Так, могут определяться лимфоцитарный плеоцитоз (с количеством лейкоцитов <100 в 1 мл) и слегка повышенный уровень белка (<0,7 г/л). Также у пациентов с ОРЭМ в ЦСЖ может наблюдаться повышенный уровень основного белка миелина [2]. Кроме того, давление ликвора может быть повышено, что требует исключения других причин повышения внутричерепного давления. При геморрагических вариантах ОРЭМ в ликворе может отмечаться повышение уровня эритроцитов.

При ОРЭМ рекомендуется определять уровень IgG к МОГ в сыворотке крови. При этом его стойкий высокий уровень может быть прогностическим фактором рецидива как у детей, так и у взрослых [11]. Поскольку антитела к МОГ вырабатываются экстраклеточно, их обнаружение в ЦСЖ и отсутствие в сыворотке крови нехарактерно [7]. Несмотря на это, имеются исследования, свидетельствующие об интратектальном синтезе [26, 27], что требует дальнейшего изучения вопроса о локализации синтеза антител к МОГ.

Дифференциальная диагностика

Прежде всего, необходимо проводить дифференциальную диагностику ОРЭМ с другими аутоиммунными заболеваниями ЦНС. В настоящее время определен спектр аутоиммунных заболеваний ЦНС, при которых могут образовываться следующие антитела:

- антитела к нейронам [21];
- антитела к внутриклеточным белкам (Hu, Yo, Ma2 и др.);
- антитела к внеклеточным мембранным белкам (аквапорины 4 (AQP-4), MOG, LGI1, CASPR2, рецептору глицина, GABA_A-рецептору, GABA_B-рецептору, AMPA-рецептору, mGluR5, DPPX, D2R, IgLON5, neurexin 3α, mGluR1 и др.);
- антитела к внутриклеточным белкам, которые могут выходить на поверхность во время экзоцитоза синаптических пузырьков (amphiphysin, septin 5, synapsin и др.);
- антитела к другим структурам ЦНС (внеклеточный мембранный белок астроцитов GFAP и др.);
- антитела, поражающие не только нервную систему, но и другие системы органов (системные аутоиммунные заболевания).

Самым распространенным аутоиммунным демиелинизирующим заболеванием ЦНС является рассеянный склероз (РС) (в англоязычной литературе — multiple sclerosis, MS). Более редкие заболевания — расстройства из спектра оптиконевромиелита (в англоязычной литературе — neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD); анти-МОГ-ассоциированные расстройства, включающие отдельные случаи ОРЭМ.

Некоторые авторы предлагают выделять такие формы демиелинизирующих заболеваний, как ОРЭМ–РС (в англоязычной литературе — ADEM–MS) и ОРЭМ — расстройства из спектра оптиконевромиелита (в англоязычной литературе — ADEM–NMOSD), если дебют РС и расстройств из спектра оптиконевромиелита был ОРЭМ-подобным [19].

Исследование олигоклональных антител рекомендуется для проведения дифференциальной диагностики с РС, так как 2-й тип их синтеза часто встречается при РС и редко — при ОРЭМ [4]. При РС, как правило, не определяются антитела к МОГ, тогда как при ОРЭМ в 40 % случаев возможно их обнаружение, как говорилось выше [18]. Также для РС более характерно поражение перивентрикулярного белого вещества полушарий головного мозга, чем для ОРЭМ; специфичным для РС является поражение по типу «пальцев Доусона» [5]. Очаги поражения при ОРЭМ обычно имеют нечеткие края, что отличает их от очагов при РС [2].

При отрицательном анализе на антитела к МОГ и обнаружении в сыворотке крови антител к AQP-4 следует заподозрить расстройства из спектра оптиконевромиелита. Также в пользу данного диагноза могут свидетельствовать синдром *area postrema* (эпизоды

икоты или тошноты и рвоты, необъяснимой другими причинами), симптоматическая нарколепсия или острый клинический синдром поражения промежуточного мозга [25]. Кроме того, расстройства из спектра оптиконевромиелита более характерны для пациентов женского пола, дебют заболевания отмечается во взрослом возрасте; поражение спинного мозга наблюдается чаще, чем зрительных нервов; оптический неврит в дебюте заболевания чаще односторонний [17].

Помимо аутоиммунных заболеваний ЦНС, иногда необходимо проводить дифференциальную диагностику ОРЭМ с инфекционными заболеваниями, например при наличии лихорадки и менингеальных симптомов с тенденцией к усилению. Тогда необходимо исследовать ЦСЖ с применением культуральных методов, вирусологических исследований (на вирусы простого герпеса 1 и 2, энтеровирус, вирус гриппа, вирус Эпштейна–Барр, вирус ветряной оспы, вирус Западного Нила, цитомегаловирус) и бактериальных/вирусных серологических исследований (антитела к боррелии, бледной трепонеме, микоплазме, вирусу краснухи) [24].

Представляем клинический случай ОРЭМ, при котором потребовалось проведение дифференциальной диагностики с инфекционным поражением головного мозга ввиду повышения температуры тела, ригидности затылочных мышц, необычной картины МРТ и цитоза в ЦСЖ.

Клинический случай 3

Пациентка С., 39 лет. На 23–24-й неделе беременности перенесла острый фарингит. На сроке 38–39 нед беременности ввиду тазового предлежания плода проведено родоразрешение путем кесарева сечения с эпидуральной анестезией. На следующий день у пациентки появились жалобы на боль в затылочной и височной области, шаткость при ходьбе, падения. Затем поднялась температура до 37,5 °С, появились слабость в левых конечностях и головокружение, снизилась критика к своему состоянию. Отмечались нарушение ориентации в месте и времени, заторможенность. При осмотре обращали на себя внимание девиация языка вправо, ригидность затылочных мышц, падение вправо в позу Ромберга, выполнение пальце-носовой пробы с миопопадением слева, гемипарез слева с гипотонией и оживлением сухожильных рефлексов, гипестезия левой стопы, апраксия, астереогноз слева. При проведении КТ (рис. 3, а) в обеих височно-затылочных областях головного мозга определялись симметричные, преимущественно субкортикальные, гиподенсивные очаги поражения в белом веществе. При анализе ликвора отмечались цитоз 299 клеток в 1 мл (98 % нейтрофилы, 2 % лимфоциты), положительная реакция Панди. По данным общего анализа крови определялись лейкоцитоз (лейкоциты $15,7 \times 10^9/\text{л}$, в лейкоформуле относительный нейтрофилез), анемия легкой степени тяжести (эритроциты $3,3 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 101 г/л), тромбоцитоз

(тромбоциты $467 \times 10^9/\text{л}$), повышение скорости оседания эритроцитов до 37 мм/ч. При проведении МРТ (рис. 3, б) на уровне височно-теменно-затылочной области обоих полушарий выявлялись обширные патологические зоны отека вещества головного мозга, неправильной формы, без четких контуров и границ. На DWI-изображениях ишемических изменений в веществе головного мозга не отмечалось. После внутривенного введения контрастного вещества выявлялось его патологическое периферическое накопление множественными разнокалиберными очагами. Эти очаги располагались в кортикальном и субкортикальном веществе височно-теменно-затылочной области обоих полушарий головного мозга и были окружены массивными перифокальными изменениями (отеком). Все патологические изменения имели супратенториальную локализацию. Пациентке проводилось исследование ЦСЖ на различные инфекционные возбудители методом полимеразной цепной реакции: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex I и II*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Epstein–Barr virus*, *Varicella Zoster virus*, *Toxoplasma gondii*. Результат оказался отрицательным. COVID-19 также был исключен по результатам лабораторных исследований. Таким образом, был предположен ОРЭМ ввиду отсутствия убедительных данных, указывающих на инфекционное поражение ЦНС. Пациентке назначен метилпреднизолон 1000 мг/сут внутривенно капельно на 5 дней. Через неделю на фоне лечения определялась положительная динамика. Проведена повторная МРТ (рис. 3, в). Следующая МРТ была выполнена через месяц (рис. 3, г). Данные МРТ демонстрируют положительную динамику патологического процесса на фоне лечения. В дальнейшем отмечалось практически полное восстановление с сохранением легкого пареза левой ноги и гипестезии левой стопы. По данным повторной МРТ головного мозга также отмечалась положительная динамика. Срок катамнестического наблюдения составил 1 год.

В некоторых случаях возникают трудности в дифференциальной диагностике ОРЭМ с новообразованиями. Тогда может проводиться исследование ЦСЖ цитологическим методом и методом проточной цитометрии, редко возникает необходимость в биопсии головного мозга [24, 28].

Представляем клинический случай развития ОРЭМ у пациентки с гистиоцитозом из клеток Лангерганса.

Клинический случай 4

Пациентка Д., 1 год 8 мес. В анамнезе пациентки — длительное течение гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Отмечена рефрактерность к химиотерапии, таргетной терапии МЕК-ингибиторами, в связи с чем был назначен блок полихимиотерапии с клофарабинном и цитарабином. Полихимиотерапию пациентка перенесла удовлетворительно.

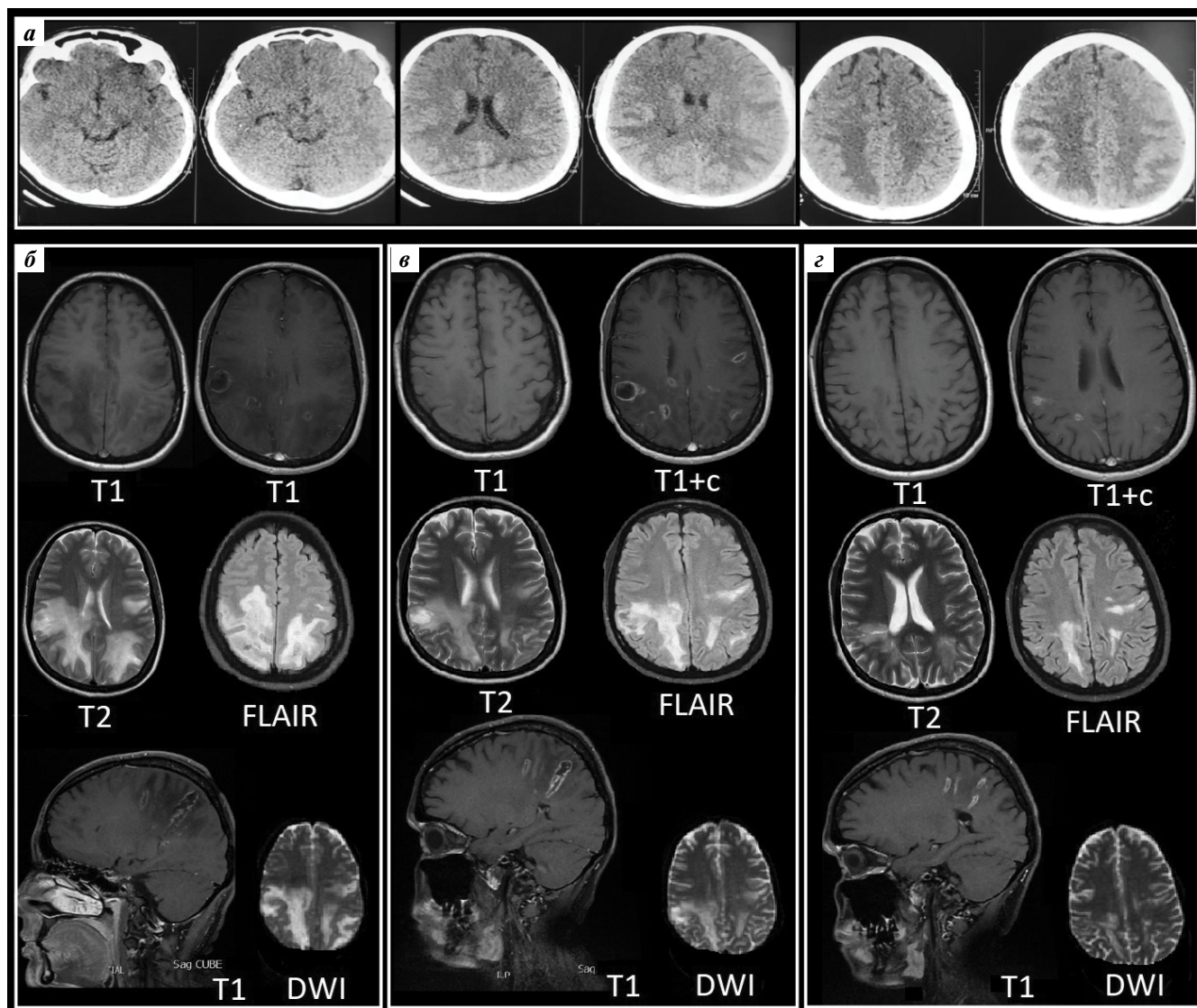


Рис. 3. Компьютерная томография головного мозга (а) и магнитно-резонансная томография головного мозга в динамике (б–е) пациентки С. Пояснения в тексте

Fig. 3. Computed tomography of the brain (a) and magnetic resonance imaging of the brain in dynamics (b–e) of patient C. Explanations in the text

но, однако среди побочных эффектов наблюдались гематологическая токсичность и энтероколит (Norovirus, Klebsiella oxytoca). На 14-й день с момента окончания терапии было отмечено усиление симптомов энтероколита. Также пациентка получала трамадол 2 мг/кг, на фоне чего появилась сонливость. Впоследствии трамадол был назначен повторно, через 6 ч развились судороги. После их купирования появилось угнетение сознания на границе сопора и комы. Была проведена МРТ головного мозга (рис. 4). Очаги поражения определялись в стволе мозга, полушариях головного мозга, с захватом белого и серого вещества. Очаги крупного размера, с нечеткими границами, в режиме T1 выглядели гипоинтенсивно, в режиме T2 — гиперинтенсивно, после контрастирования (T1+c) очаги не накапливали контрастное вещество. В дальнейшем наблюдалось частичное улучшение

с сохранением неврологического дефицита (монокулярная слепота, потеря навыков ходьбы и стояния без опоры). Данный случай требует дифференциальной диагностики с гистиоцитозом ЦНС, побочным эффектом химиотерапии, инфекционным поражением ЦНС и ОРЭМ, так как клинические данные и данные МРТ головного мозга укладываются в данный диагноз. Срок катамнестического наблюдения составил 1 год.

Лечение

Препаратами 1-й линии для лечения ОРЭМ являются глюкокортикостероиды (ГКС) в высокой дозе. Обычно назначается метилпреднизолон внутривенно капельно в течение 3–10 дней. Альтернативные схемы включают метилпреднизолон в более низкой дозе или

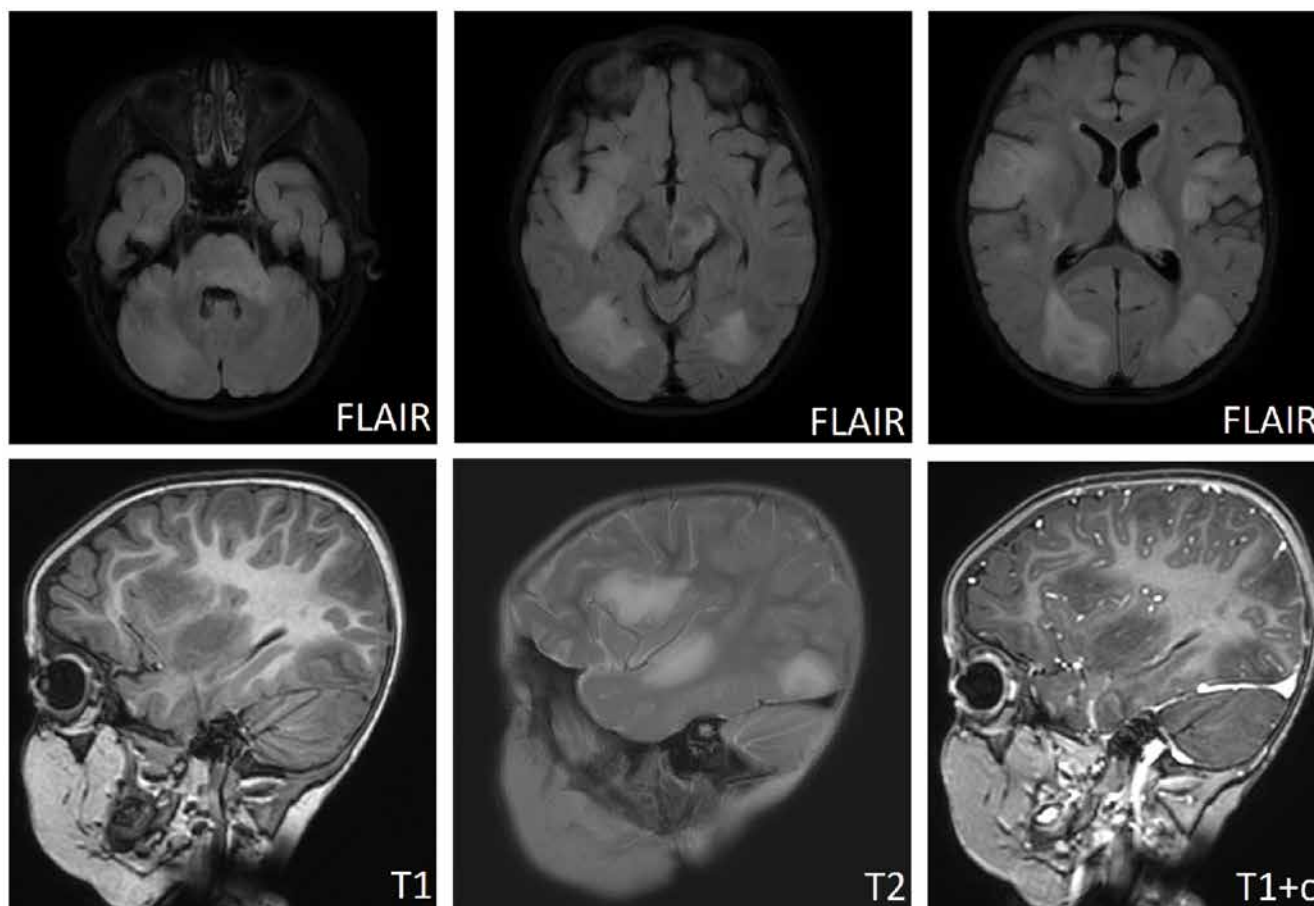


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки D. Пояснения в тексте
Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the brain of patient D. Explanations in the text

дексаметазон. Отсутствие улучшения или ухудшение состояния может быть прогностически неблагоприятным признаком, предполагающим молниеносный стероидрезистентный вариант ОРЭМ, или свидетельством альтернативного диагноза. Если лечение ГКС имело положительный эффект, дополнительная иммунотерапия может не понадобиться. После применения ГКС парентерально в высокой дозе пациенту назначаются пероральные ГКС, например преднизолон в течение 4–6 нед с постепенным снижением дозы. Лечение ГКС можно начинать одновременно с приемом ацикловира или антибактериальных препаратов у пациентов с подозрением на инфекционное заболевание: при менингеальных симптомах, лихорадке, острой энцефалопатии и признаках воспаления по данным анализа крови или ЦСЖ. Другие методы лечения, такие как введение внутривенного иммуноглобулина и плазмаферез, считаются терапией 2-й линии при стероидрезистентном ОРЭМ. В молниеносных и рефрактерных случаях в дополнение к перечисленным методам лечения вариантов ОРЭМ с некоторым положительным результатом может применяться ритуксимаб и/или цитостатики (циклофосфамид) [2, 3, 13, 24].

Сверхострые и молниеносные варианты ОРЭМ могут приводить к повышению внутричерепного давления, что требует назначения гиперосмолярной терапии для уменьшения отека мозга и барбитуратов — для снижения метаболических потребностей. Когда медикаментозной терапии недостаточно, могут проводиться нейрохирургические вмешательства: мониторинг внутричерепного давления, наружное дренирование желудочков, в жизнеугрожающих случаях может выполняться гемикраниэктомия. Также проводится поддерживающая терапия, которая может включать антиэпилептические препараты, коррекцию водно-электролитных нарушений, профилактическую антикоагулянтную терапию для предотвращения тромбоза глубоких вен у пациентов с высоким риском, искусственную вентиляцию легких [24].

Прогноз

Летальность при ОРЭМ у детей составляет 1 %, у взрослых — до 12 %. При ОРЭМ могут отмечаться редкие случаи тяжелого геморрагического некроза (острый геморрагический лейкоэнцефалит Херста), приводящего к быстрому прогрессированию заболе-

вания и смерти, особенно при поражении ствола головного мозга. В остальных случаях прогноз пациентов с ОРЭМ варьирует от удовлетворительного до хорошего, но у пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом возможно его стойкое сохранение после выздоровления. Период восстановления обычно занимает недели или месяцы [2, 9].

Представляем клинический случай острого геморрагического лейкоэнцефалита Херста.

Клинический случай 5

Пациентка Е., 44 года. После ОРВИ появились жалобы на тошноту, многократную рвоту, диарею, лихорадку. Был обнаружен тубоовариальный абсцесс, по поводу чего проведено оперативное вмешательство. Через 10 дней пациентка почувствовала резкую слабость в правой руке, далее развился тетрапарез до степени пlegии справа, отмечались умеренные когнитивные нарушения. При поступлении в стационар уровень артериального давления составлял 170/100 мм рт. ст., женщина предъявляла жалобы на слабость и головокружение. При исследовании ЦСЖ было отмечено преобладание нейтрофилов (85,7 %) над лимфоцитами (14,3 %). Проводилось лечение антигипертензивными и сахароснижающими препаратами; были назначены антибактериальные (метронидазол, ванкомицин, амикацин) и противогрибковые (нистатин)

препараты в сочетании с ГКС (дексаметазон). Далее отмечались снижение памяти и внимания, мышечные спазмы в правой руке и задержка мочи. При осмотре зарегистрированы гипертонус в правой руке с оживлением сухожильных рефлексов и гипотонус в правой ноге со снижением сухожильных рефлексов, гипестезия правой ноги от уровня паховой складки до средней трети бедра. Проведена МРТ шейного отдела спинного мозга и головного мозга (рис. 5). Определялись множественные разнокалиберные очаги в кортикальном и субкортикальном веществе полушарий головного мозга, без четких контуров и границ, а также сливные очаги поражения на уровне рогов боковых желудочков. Парасагитально в кортикальном и субкортикальном веществе головного мозга определялись очаги неправильной формы с геморрагическим пропитыванием. В шейном отделе спинного мозга патологии не обнаружено. В связи с этим был установлен диагноз острого геморрагического лейкоэнцефалита Херста. Пациентке был назначен метилпреднизолон 1000 мг/сут внутривенно капельно на 10 дней, далее — плазмаферез. Впоследствии у пациентки наблюдалось клиническое улучшение. Срок катамнестического наблюдения составил 5 лет.

Среди прогностических показателей, которые связаны с неблагоприятным исходом у детей, можно выделить лихорадку и менингеальные симптомы в начале заболевания; пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиля-

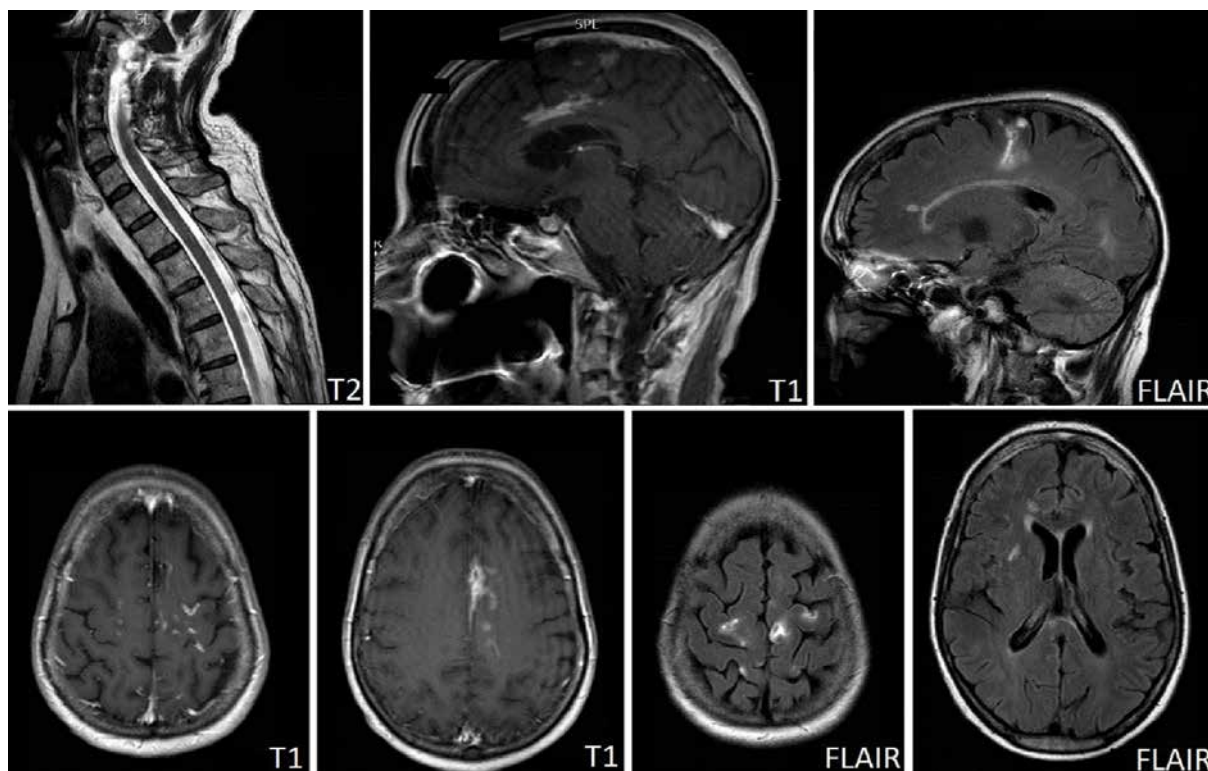


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография шейного отдела спинного мозга и головного мозга пациентки Е. Пояснения в тексте
Fig. 5. Magnetic resonance imaging of the cervical spinal cord and brain of patient E. Explanations in the text

цией легких; изменение чувствительности в разгар заболевания и поражение нижних мотонейронов [6]. Кроме того, такие факторы, как оптический неврит, семейный анамнез воспалительного демиелинизирующего заболевания ЦНС и отсутствие неврологических осложнений, ассоциируются с повышенным риском рецидива ОРЭМ [16].

Выводы

Спектр аутоиммунных заболеваний с каждым годом расширяется, поскольку открываются новые патологии. Так, обнаруживается все больше демиелинизирующих заболеваний, которые могут протекать

подобно ОРЭМ (например, аутоиммунная GFAP-астроцитопатия) [10].

В настоящее время в медицинскую практику внедрено множество современных методов диагностики аутоиммунных заболеваний ЦНС, включая исследования антинейрональных антител к внутриклеточным белкам, антител к МОГ, антител к AQP-4, а также большого количества маркеров системных аутоиммунных заболеваний. Однако остается много неизученных патологий данного спектра заболеваний, что требует дальнейших исследований для улучшения диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Almaghrabi N., Saab A. Adult onset acute disseminated encephalomyelitis: A case report. *Radiol Case Rep* 2021;16(9):2469–73. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.05.052
- Anilkumar A.C., Foris L.A., Tadi P. Acute Disseminated Encephalomyelitis. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430934/>.
- Ayed H., Chaudhary M.W., AlBaradie R., Mir A. Use of cyclophosphamide in a child with fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Child Neurol Open* 2018;5:2329048X18754631. DOI: 10.1177/2329048X18754631
- Boesen M.S., Langkilde A.R., Ilginiene J. et al. Oligoclonal bands, age 11–17 years, occipital lesion, and female sex differentiate pediatric multiple sclerosis from acute disseminated encephalomyelitis: A nationwide cohort study. *Mult Scler Relat Disord* 2022;66:104008. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104008
- Hyun J.W., Huh S.Y., Shin H.J. et al. Evaluation of brain lesion distribution criteria at disease onset in differentiating MS from NMOSD and MOG-IgG-associated encephalomyelitis. *Mult Scler* 2019;25(4):585–90. DOI: 10.1177/1352458518761186.
- Iype M., Kunju M., Saradakutty G. et al. Short term outcome of ADEM: Results from a retrospective cohort study from South India. *Mult Scler Relat Disord* 2017;18:128–34. DOI: 10.1016/j.msard.2017.09.018
- Jarius S., Paul F., Aktas O. et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation* 2018;15(1):134. DOI: 10.1186/s12974-018-1144-2
- Kawanaka Y., Ando K., Ishikura R. et al. Delayed appearance of transient hyperintensity foci on T1-weighted magnetic resonance imaging in acute disseminated encephalomyelitis. *Jpn J Radiol* 2019;37(4):277–82. DOI: 10.1007/s11604-018-00808-w
- Ketelslegers I.A., Visser I.E., Neuteboom R.F. et al. Disease course and outcome of acute disseminated encephalomyelitis is more severe in adults than in children. *Mult Scler* 2011;17(4):441–8. DOI: 10.1177/1352458510390068
- Kunchok A., Zekeridou A., McKeon A. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Curr Opin Neurol* 2019;32(3):452–8. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000676
- López-Chiriboga A.S., Majed M., Fryer J. et al. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders. *JAMA Neurol* 2018;75(11):1355–63. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1814
- Mahapure K.S., Prabhune A.S., Chouvan A.V. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis: A systematic review. *Asian J Neurosurg* 2021;16(3):457–69. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_406_20
- Makuuchi Y., Nishimoto M., Yamamoto K. et al. Successful treatment with rituximab in acute disseminated encephalomyelitis with whole spinal cord involvement following HLA haploidentical transplantation. *Rinsho Ketsueki* 2018;59(12):2588–93. DOI: 10.11406/rinketsu.59.2588
- Manzano G.S., McEntire C.R.S., Martinez-Lage M. et al. Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic leukoencephalitis following COVID-19: Systematic review and meta-synthesis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8(6):e1080. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001080
- Massa S., Fracchiolla A., Neglia C. et al. Update on acute disseminated encephalomyelitis in children and adolescents. *Children (Basel)* 2021;8(4):280. DOI: 10.3390/children8040280
- Mikaeloff Y., Caridade G., Husson B. et al. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11(2):90–5. DOI: 10.1016/j.ejpn.2006.11.007
- Narayan R., Simpson A., Fritsche K. et al. MOG antibody disease: A review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* 2018;25:66–72. DOI: 10.1016/j.msard.2018.07.025
- Narayan R.N., Wang C., Greenberg B.M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) and increased intracranial pressure associated with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies. *Pediatr Neurol* 2019;99:64–8. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.009
- Paolilo R.B., Deiva K., Neuteboom R. et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Current perspectives. *Children (Basel)* 2020;7(11):210. DOI: 10.3390/children7110210
- Pohl D., Alper G., Van Haren K. et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology* 2016;87(9 Suppl 2):S38–S45. DOI: 10.1212/WNL.00000000000002825
- Pruss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol* 2021;21(12):798–813. DOI: 10.1038/s41577-021-00543-w
- Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17(2):162–73. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2

23. Vogrig A., Janes F., Gigli G.L. et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 vaccination. *Clin Neurol Neurosurg* 2021;208:106839. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106839
24. Wang C.X. Assessment and management of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in the pediatric patient. *Paediatr Drugs* 2021;23(3):213–21. DOI: 10.1007/s40272-021-00441-7
25. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85(2):177–89. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729
26. Yamamoto D., Uchiyama T., Ohashi T., Iizuka T. Case of steroid-responsive unilateral encephalitis with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies. *Neurol Clin Neurosci* 2017;5(3):101, 102. DOI: 10.1111/ncn3.12119
27. Yanagida A., Iizuka T., Nagai T. et al. MOG-IgG-positive multifocal myelitis with intrathecal IgG synthesis as a spectrum associated with MOG autoimmunity: two case reports. *J Neurol Sci* 2017;382:40–3. DOI: 10.1016/j.jns.2017.09.020
28. Zghali M.G. Tumefactive acute disseminated encephalomyelitis. *Neurol India* 2020;68(1):35–41. DOI: 10.4103/0028-3886.279688

ORCID авторов / ORCID of authors

A.C. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

B.E. Авдеева / V.E. Avdeeva: <https://orcid.org/0000-0002-9334-8246>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациенты или их законные представители подписали информированное согласие на исследование и публикацию их данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Patients or their legal representatives signed informed consent for the study and publication of their data.

Статья поступила: 26.08.2022. Принята к публикации: 15.01.2023.

Article submitted: 26.08.2022. Accepted for publication: 15.01.2023.