

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2021, т. 121, №11, с. 119-128
<https://doi.org/10.17116/jneuro2021121111119>

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2021, vol. 121, no. 11, pp. 119-128
<https://doi.org/10.17116/jneuro2021121111119>

Острый рассеянный энцефаломиелит

© Д.М. АВЕРЧЕНКОВ¹, А.В. ВОЛИК², В.В. ФОМИНЫХ^{1, 3}, В.Д. НАЗАРОВ^{4, 5}, А.Н. МОШНИКОВА^{4, 5},
С.В. ЛАПИН^{4, 5}, Л.В. БРЫЛЕВ^{1, 3, 6}, А.Б. ГЕХТ^{1, 6, 7}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии», Москва, Россия;

⁴Научно-методический центр Минздрава России по молекулярной медицине», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) — иммуноопосредованное воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), как правило, однофазное. При ОРЭМ остро или подостро развивается множественное поражение ЦНС воспалительно-демиелинизирующего характера, сопровождающееся крайне полиморфными неврологическими нарушениями. В обзоре рассмотрены вопросы эпидемиологии, триггерные факторы воспалительного процесса, клинические проявления, дифференциальная и молекулярная диагностика ОРЭМ, намечены пути дальнейшего изучения данной патологии.

Ключевые слова: острый рассеянный энцефаломиелит, рассеянный склероз, демиелинизация, левамизол

Информация об авторах

Аверченков Д.М. — <https://orcid.org/0000-0001-6050-5113>

Волик А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0590-5530>

Фоминых В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5490-2390>

Назаров В.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Мошникова А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-4604-0660>

Лапин С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6196-9814>

Брылев Л.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5490-2390>

Гехт А.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-5490-2390>

Автор, ответственный за переписку: Аверченков Д.М. — e-mail: dmitrii_averchenkov@mail.ru

Как цитировать:

Аверченков Д.М., Волик А.В., Фоминых В.В., Назаров В.Д., Мошникова А.Н., Лапин С.В., Брылев Л.В.,

Гехт А.Б. Острый рассеянный энцефаломиелит. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):119–128.

<https://doi.org/10.17116/jneuro2021121111119>

Acute disseminated encephalomyelitis

© D.M. AVERCHENKOV¹, A.V. VOLIK², V.V. FOMINYKH^{1, 3}, V.D. NAZAROV^{4, 5}, A.N. MOSHNIKOVA^{4, 5}, S.V. LAPIN^{4, 5},
L.V. BRYLEV^{1, 3, 6}, A.B. GUEKHT^{1, 6, 7}

¹Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow, Russia;

⁴Scientific Methodological Center of the Ministry of Health of Russia for Molecular Medicine, St. Petersburg, Russia;

⁵Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

⁶Solov'yov Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow, Russia;

⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Acute disseminated encephalomyelitis (AEM) is an immune-mediated inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS), usually single-phase. In WRE, multiple lesions of the central nervous system of an inflammatory-demyelinating nature accompanied by extremely polymorphic neurological disorders develop acutely or subacutely. The review considers the issues of epidemiology, trigger factors of the inflammatory process, clinical manifestations, differential and molecular diagnostics of WECM, and outlines the ways for further study of this pathology.

Keywords: acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, demyelination, levamisole.

Information about the authors:

Averchenkov D.M. — <https://orcid.org/0000-0001-6050-5113>

Volik A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0590-5530>

Fominykh V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5490-2390>

Nazarov V.D. — <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Moshnikova A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-4604-0660>

Lapin S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6196-9814>

Brylev L.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5490-2390>

Guekht A.B. — <https://orcid.org/0000-0001-5490-2390>

Corresponding author: Averchenkov D.M. — e-mail: dmitrii_averchenkov@mail.ru

To cite this article:

Averchenkov DM, Volik AV, Fominykh VV, Nazarov VD, Moshnikova AN, Lapin SV, Brylev LV, Guekht AB. Acute disseminated encephalomyelitis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(11):119–128. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111111>

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) — иммunoопосредованное воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), как правило, однофазное и связанное с воздействием экзогенных факторов. На текущий момент описаны ОРЭМ-подобные очаги у пациентов с COVID19 [1], вакцинацией [2] или употреблением иммуностимулирующих препаратов, например, левамизола [3]. В редких случаях ОРЭМ развивается после трансплантации костного мозга [4] или на фоне иммуносупрессии после органной трансплантации [5, 6]. ОРЭМ может возникать идиопатически, без известного провоцирующего фактора. Описаны случаи рецидивирующего мультифазного ОРЭМ (МРЭМ) с развитием клинических эпизодов с новыми симптомами или рецидивом старой симптоматики с интервалом более 3 мес [7, 8].

При ОРЭМ остро или подостро развивается множественное поражение ЦНС, причем многоочаговая двигательная и сенсорная симптоматика должна сочетаться хотя бы с одним симптомом нарушения когнитивных функций или сознания. Такие нарушения позволяют отличить ОРЭМ от дебюта рассеянного склероза (РС), кроме того, ОРЭМ чаще встречается в детском возрасте. Не все эпизоды ОРЭМ сопровождаются угнетением сознания или когнитивными нарушениями, что затрудняет дифференциальную диагностику и зачастую требует длительное наблюдение за больным, так как ОРЭМ может быть дебютом РС.

Эпидемиология

Пик ОРЭМ заболеваемости приходится на зимний и весенний период [9, 10], несколько чаще болеют мальчики. Во взрослой популяции ОРЭМ более распространено среди женщин. В Германии детская заболеваемость ОРЭМ составляет 0,07/100,000 в год [11], в США средняя частота встречаемости среди лиц моложе 20 лет — 0,4/100,000 в год [12]. Возможности оценки частоты ОРЭМ среди взрослых ограничены. Согласно данным Y. Chen и соавт. пик заболеваемости среди взрослых отмечается в возрасте 50—59 лет (0,45/100,000), а среди лиц старше 80 лет частота ОРЭМ составляет 0,12/100,000 [13]. По другим данным частота развития ОРЭМ среди всех возрастов составляет от 0,3 до 0,6 случаев на 100 000 человек в год [14], а среди взрослых старше 15 лет — 5,3 случая поствакцинальных ОРЭМ на 100 000 человек [15]. Частота заболеваемости МРЭМ по сведениям голландской национальной базы данных «Anti-MOG-ассоциированных приобретенных демиелинизирующих синдромов» у взрослых и детей составляет 0,16/100 000 —

0,31/100 000 у детей и 0,13/100 000 у взрослых [16], отмечается нарастание распространенности и заболеваемости среди взрослых при сравнении с более ранними исследованиями [15]. Более высокая частота ОРЭМ среди детей объясняется повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), способствующей повреждению ЦНС при системных воспалительных процессах [17]. Заболеваемость ОРЭМ линейно возрастает с увеличением расстояния от экватора, что вероятно, может быть связано с региональными различиями в распространенности инфекционных заболеваний и социально-экономического статуса. Не исключена роль ультрафиолетового излучения и уровня обеспеченности витамином D, поскольку данные параметры ассоциированы с частотой РС, который имеет сходный градиент распространенности от севера к югу [18].

Этиология**Постинфекционный ОРЭМ**

Предшествующие инфекции в анамнезе отмечаются примерно у $\frac{2}{3}$ детей и менее чем $\frac{1}{2}$ взрослых [19]. Чаще всего ОРЭМ развивается после перенесенной вирусной инфекции: чаще всего это вирусы кори, ветряной оспы, эпидемического паротита, краснухи и гриппа [20]. Большой иммуногенностью обладает вирус COVID-19 [21] и на настоящий момент, с учетом текущей мировой пандемии, крайне важна диагностика ОРЭМ, ассоциированного с COVID-19, описанного как у детей [22], так и у взрослых [23]. Гриппоподобные инфекции верхних дыхательных путей чаще ассоциированы с острым геморрагическим лейкоэнцефалитом (ОГЛ) — редкой тяжелой формой ОРЭМ [24]. Также случаи ОРЭМ описаны после ряда бактериальных инфекций.

Поствакцинальный ОРЭМ

На долю поствакцинального ОРЭМ приходится менее 5% всех случаев. Согласно ранним исследованиям, для большинства вакцин уровень заболеваемости составляет 0,1—0,2 на 100 000 вакцинированных [25]. В более поздних исследованиях среди пациентов, получивших 64 миллиона доз 24 различных вакцин в период между 2007 и 2021 г., не выявили повышения риска ОРЭМ в сроки от 5 до 28 дней после иммунизации [26]. Более высокий риск показан для вакцины от столбняка, дифтерии и коклюша, однако эти данные основаны всего на двух случаях ОРЭМ.

Риск развития ОРЭМ выше при использовании вакцин, содержащих компоненты ЦНС, поэтому раньше основную роль в патогенезе поствакцинального ОРЭМ отво-

дили иммунной или аллергической реактивности на ткани ЦНС, содержащиеся в вакцинах. Это предположение подтверждалось значительным снижением частоты поствакцинального энцефаломиелита после перехода на вакцину против бешенства, не содержащую элементы нервной ткани. Кроме того, в пользу иммунного механизма развития ОРЭМ говорит его сходство с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом (ЭАЭ), вызванным прививкой компонентов ЦНС (миелина или его антигенов) животному [25]. Хотя использование некоторых вакцин, содержащих фрагменты нервной ткани, продолжается (например, вакцина против японского энцефалита), в настоящее время наиболее частыми причинами поствакцинального ОРЭМ являются не содержащие нейрональные компоненты вакцины против кори, паротита и краснухи [24]. Оценочная частота развития ОРЭМ составляет 2 случая на 1 млн случаев использования живой коревой вакцины [20]. Статистические данные для других вакцин известны из ряда исследований. С 1994 по 2004 г. в Японии выявлено 7 случаев поствакцинального ОРЭМ: 1 случай на 4 млн прививок от краснухи, 1 случай на 1,53 млн — паротита, 2 случая на 9,45 млн — японского энцефалита, 3 случая на 38,02 млн — гриппа [27]. На риск развития ОРЭМ, скорее всего, влияют генетические факторы. В исследованиях частоты ОРЭМ в Канаде, США, Нидерландах и Китае [28] показано, что поствакцинальный ОРЭМ у детей составляет 5% всех случаев ОРЭМ, в то время как в Японии — в 15—18% [29].

Левамизол-ассоциированный ОРЭМ (вариант левамизол-ассоциированной воспалительной лейкоэнцефалопатии, ЛАВЛЭ)

Левамизол — антигельминтный препарат, введенный в лечебную практику в 1965 г. Благодаря своим иммуномодулирующим свойствам он также применялся в качестве адьювантовой терапии при онкологических заболеваниях, ревматоидном артрите и нефротическом синдроме у детей. За время применения левамизола было выявлено несколько серьезных побочных эффектов: кожный васкулит, ANA и ANCA-положительных васкулитов мелких сосудов, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз [30], а также мультифокальная воспалительная лейкоэнцефалопатия. В связи с этим данный препарат в 2000 г. был снят с рынка в США [31], где в настоящее время он чаще всего используется в качестве антигельминтика в ветеринарии. Левамизол в качестве примеси добавляется в кокаин, по данным на 2012 г. до 80% кокаина в мире было загрязнено левамизолом [32]. Это связано со способностью его психоактивного метаболита аминорекса пролонгировать стимулирующее действие наркотика путем взаимодействия с транспортерами серотонина, дофамина и норадреналина [33].

Большинство известных случаев левамизол-ассоциированных поражений ЦНС имели сходное с ОРЭМ течение, хотя спектр ЛАВЛЭ включает в себя подострые лейкоэнцефалопатии, развившиеся на фоне приема левамизола. Описанные за рубежом случаи ОРЭМ-подобного ЛАВЛЭ в основном связаны с употреблением загрязненного левамизолом кокаина. Еокаин может вызывать повреждение головного мозга независимо от контаминации левамизолом, под его действием также может развиваться васкулит [34], и, кроме того, кокаин повышает секрецию провоспалительных цитокинов и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, что облегчает миграцию иммунных клеток в ЦНС. Кокаин ускоряет развитие ЭАЭ и усиливает его течение [35].

В России распространено применение левамизола среди людьми в качестве антигельминтного препарата без назначения врача, большинство зафиксированных в нашей стране случаев ЛАВЛЭ связано с его бесконтрольным приемом. В отличие от других побочных эффектов левамизола (нейтропения, агранулоцитоз, васкулит) симптомы ЛАВЛЭ исчезают не полностью после прекращения приема [36].

ОРЭМ другой этиологии

Известны случаи развития ОРЭМ на фоне онкологических заболеваний, однако в большинстве из них диагноз был поставлен только клинически [37]. В литературе описан 1 случай ОРЭМ и 1 ОГЛ после укуса змеи [38]. Известен случай развития ОРЭМ при употреблении синтетического каннабиноида «black mamba» [39].

Морфология ОРЭМ

При ОРЭМ наблюдается перивенулярный характер демиелинизации в виде «рукавов» в отличии от РС, для которого характерны множественные очаги сливной демиелинизации. Такой паттерн демиелинизации обусловлен воспалительной инфильтрацией макрофагами, Т и В-лимфоцитами, эозинофилами, плазматическими клетками и гранулоцитами [40]. При ОРЭМ отмечаются периваскулярный отек с последующим фиброзом [41], отек эндотелия и эндотелиальные инфильтраты, что может сопровождаться аксональной дегенерацией [42] и кровоизлияниями разного объема [43], формированием сливных очагов. Для ОРЭМ, в отличие от РС, характерна одинаковая стадия демиелинизации во всех очагах поражения [44]. Кроме того, при ОРЭМ возможно наличие корковых поражений, являющихся морфологическим субстратом угнетения сознания. В редких случаях при биопсии выявляются перивенозная, более характерная для ОРЭМ, и сливная, более характерная для РС, демиелинизация, что не позволяет разграничить эти состояния. Сочетание двух типов демиелинизации соответствовало высокому риску рецидивирующего течения заболевания, в том числе, с переходом в РС [45]. При ОГЛ в начале заболевания наблюдаются периваскулярные кровоизлияния, фибринозный экссудат, отек и преимущественно нейтрофильная инфильтрация. Позже выявляются реактивный астроцитоз и прогрессирующая демиелинизация головного мозга (ГМ) и спинного мозга (СМ) с участками некроза [46].

Патогенез

Молекулярный патогенез ОРЭМ неясен, однако на настоящий момент накоплен достаточно большой объем знаний по молекулярному фенотипу ОРЭМ [47]. Существует теория молекулярной мимикрии, при которой триггер запускает воспалительный каскад. В исследованиях на моделях грызунов показано, что аутореактивность запускается за счет Т-клеточного ответа. Учитывая гистологические особенности ОРЭМ и однофазное течение болезни, его сравнивают с ЭАЭ, воспроизведенным на животных моделях путем иммунизации миelinовыми белками [48]. Наиболее активен в индукции ЭАЭ основной белок миелина (ОБМ), составляющий 30—40% миelinовых белков ЦНС.

Постинфекционный ОРЭМ

На моделях вирус-индуцированной демиелинизации показано участие в патогенезе прямого повреждения олигодендроцитов вирусными агентами и активации

ция гуморального и/или клеточного компонентов иммунной системы. Известно, что ОБМ чувствителен к коровой протеинкиназе вируса опсовакцины, предполагают, что демиелинизация может развиваться вследствие встраивания вирусных белков в миелиновые мембранны [49]. Однако для большинства вирусов, связанных с ОРЭМ, у людей наличие прямого повреждения олигодендроцитов не показано. По принципу молекулярной мимикрии вирусные или бактериальные эпитопы, схожие по строению с миелиновыми антигенами, активируют миелинреактивные клоны Т-клеток, которые, в свою очередь, активируют антигенсвязывающие В-клетки, приводя к развитию специфического аутоиммунного ответа с поражением ЦНС. Аутореактивные Т-клетки являются частью нормального иммунного статуса и не вызывают болезни, поскольку ограничены от ЦНС ГЭБ. Эксперименты *in vitro* с использованием Т-клеток, полученных от пациентов с РС, продемонстрировали, что антигенпрезентирующие клетки (АПК), несущие на своей поверхности II класс главного комплекса гистосовместимости человека (МНС II), презентируют антиген вируса или бактерии, схожий с ОБМ, приводя к активации периферических миелинреактивных клонов Т-клеток, которые проникают через ГЭБ и, взаимодействуя с ОБМ, вызывают поражение ЦНС [50]. Продемонстрировано схожее с ОБМ строение антигенов коронавируса, вирусов герпеса 6 типа [51], гриппа [52] и Эпштейна—Барра [53], гепатита В [54]. Миелин-протеолипидный белок имеет общие последовательности с *H. influenza* [55], существуют вирусы, имитирующие миелин-олигодендроглиоцитарный гликопротеин (МОГ) мышей [56], а основной капсидный белок цитомегаловируса человека имеет структурное сходство с последовательностью МОГ-34-56 у людей. В отдельном эксперименте активация миелин-реактивных клонов Т-клеток блокировалась моноклональными антителами, специфичными для HLA-DR, в отличии от антител, специфичных для HLA-DQ, что демонстрирует зависимость активации аутореактивных к миелину клонов Т-клеток не только от сродства чужеродного пептида с антигенами ЦНС, но и от класса, антигенного строения МНС АПК, инфицированной вирусом или бактерией. При исследований крови пациентов с постстрептококковым ОРЭМ [57] был уточнен клон миелинреактивных Т-лимфоцитов Th1—CD8+ с чрезмерной презентацией генов рецепторов TCR BV2, BV4, BV7 и BV14. По другой теории, постинфекционный ОРЭМ развивается вследствие нарушения ГЭБ после инфекционного поражения ЦНС нейротропным вирусом, что ведет к попаданию аутоантителов ЦНС в сыворотку и активации аутореактивных миелин-специфичных Т-лимфоцитов. После большинства вирусных инфекций, связанных с ОРЭМ, развивается транзиторная иммуносупрессия, восстановление после которой может вести к нарушению иммунорегуляции или реактивации аутореактивных лимфоцитов, не подвергшихся негативной селекции в тимусе на этапе формирования толерантности к аутоантigenам. В рамках этой теории укладывается тот факт, что после начала высокоактивной антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных возможно клиническое ухудшение с признаками поражения ЦНС [58], связанное с реактивацией иммунокомпетентных клеток после терапии с последующей инфильтрацией различных органов.

Отмечена связь риска развития ОРЭМ с лейкоцитарными антигенами DR2 МНС II: HLA-DRB1* 01

и HLA-DRB * 03; которые были обнаружены у 38 из 90 пациентов с РС (34%) [59]. Похожее исследование, проведенное в Корее, показало связь ОРЭМ с HLA-DRB1* 1501, а также HLA-DRB5* 0101 [60], а также выявлена ассоциация HLA-DRB3* 0202 и HLADQB1* 0502 с острыми некротическими формами энцефалопатии.

Поствакцинальный ОРЭМ

Триггерами, входящими в состав вакцины и запускающими аутоиммунную реакцию, могут являться инфекционный агент, химические адьюванты, антигены нервной ткани, в которой культивировался инфекционный агент. Подобный механизм описан для вакцины против бешенства, для создания которой вирус выращивали в тканях мозга кролика или овцы. Данная вакцина ранее использовалась в развивающихся странах, в настоящий момент для производства вакцины используют культуру диплоидных клеток человека. Следовательно, теория молекулярной мимикрии применима и для описания патогенеза поствакцинального ОРЭМ. Согласно другой теории, поствакцинальный ОРЭМ развивается вследствие реинфекции по механизму прямой нейротоксичности вируса вакцины с аттенуированным штаммом вируса. Подобное осложнение развивается только в том случае, если вакцина вводится после предшествующей инфекции, во время которой были сенсибилизированы вирус-специфические цитотоксические Т-лимфоциты. При поствакцинальном ОРЭМ регистрировали повышенный титр антител к ОБМ после вакцинации против бешенства вакциной Semple rabies vaccine [61], при этом уровень антител к ОБМ в сыворотке или ЦСЖ с поствакцинальным ОРЭМ коррелировал с тяжестью неврологических проявлений [62].

ЛАВЛЭ

Механизм действия левамизола обусловлен влиянием на созревание дендритных клеток, он стимулирует презентацию молекул CD80, CD86, CD83 и HLA-DR на клеточной мемbrane дендритных клеток, выработку цитокинов зрелыми дендритными клетками посредством взаимодействия с toll-подобным рецептором клеточной мембраны. В сыворотке пациентов с ЛАВЛЭ определяются провоспалительные цитокины IL-12 [61], IL-18, ИФН-гамма [62], стимулирующие и направляющие иммунный ответ по Th-1-опосредованному пути, усиливающие функцию макрофагов, хемотаксис, миграцию и адгезию нейтрофилов. Кроме стимуляции продукции провоспалительных цитокинов клеточно-опосредованного иммунного ответа, левамизол снижает содержание в сыворотке IgE, ИЛ-6 [62], подавляя гуморальный иммунный ответ. Также продемонстрировано, что левамизол и тетрамизол специфически ингибируют активность щелочной фосфатазы в эндотелии капилляров ЦНС, что приводит к функциональным нарушениям и повышенной проницаемости ГЭБ [63].

При биопсии ГМ при ЛАВЛЭ, подобно ОРЭМ, описывают периваскулярную демиелинизацию, макрофагальную инфильтрацию вещества головного мозга с умеренным количеством лимфоцитов и единичными плазматическими клетками, сохранением структуры аксонов, иногда с начальными признаками их дегенерации, участками глиоза, сохранением структуры перифокальных олигодендроцитов, что указывало на высокий потенциал ремиелинизации [64]. Клеточная инфильтрация представлена преи-

мущественно макрофагами, экспрессирующими на своей поверхности CD68, CD11c, фагоцитирующими миелин, небольшим количеством Т-лимфоцитов CD45Pro, CD4+, CD8+, единичными плазматическими клетками. При иммуногистохимическом исследовании на макрофагах детектируют провоспалительные цитокины IL-6, IL-1a, фактор некроза опухоли — альфа [65].

Для левамизол-индуцированных аутоиммунных реакций характерно повышение уровней антител к нейтрофильным цитоплазматическим (ANCA), антинуклеарным (ANA) и антифосфолипидным антителам. Левамизол может связываться с М3-холинорецепторами на поверхности нейтрофилов, запуская программируемую клеточную гибель. При этом высвобождаются такие аутоантигены, как протеинкиназа 3, миелопероксидаза и др., являющиеся основными компонентами ANCA и ANA-опосредованных патологий. Однако новые исследования в этой области не подтверждают важность данного механизма при ЛАВЛЭ [66]. Показан риск развития ЛАВЛЭ на фоне приема левамизола, связанный с наличием человеческого лейкоцитарного антигена B27 (HLA-B27) МНС-1 [67]. Описаны единичные случаи развития РС после клинического эпизода и приема левамизола. Среди них мужчина в возрасте старше 50 лет, у которого через 36,9 мес наблюдения развился ремиттирующий РС [68], и мужчина в возрасте 49 лет, у которого РС диагностирован через 4 мес [69]. Оба пациента из азиатской популяции (Тайвань), при исследовании ЦСЖ у них не было выявлено олигоклональных антител.

ОРЭМ и аутоиммунные энцефалиты, заболевания спектра оптикомиелита (ЗСОНМ)

ОРЭМ и аутоиммунные/паранеопластические энцефалиты

Сравнительный анализ ОРЭМ и РС освещен во многих работах зарубежных [70, 71], и российских авторов [72]. При паранеопластических энцефалитах основным пусковым процессом является молекулярная мимикия продуцируемых опухолью антигенов с нейрональными антигенами. Антигенами-мишениями при этом являются поверхностные белки нервных клеток или синаптические рецепторы, которые выполняют разные функции, включая синаптическую передачу или пластичность, работу ионных каналов. Связь клинических проявлений с титрами антител (более тесная для антител в ЦСЖ) и их обратимость предполагают первичную патогенную роль антител, что было продемонстрировано для ряда паранеопластических синдромов [73, 74]. В патогенезе устойчивых к иммуносупрессивной терапии паранеопластических энцефалитов, ассоциированных с антителами к внутриклеточным антителам, пусковым механизмом является активация Т-клеточного звена иммунитета [75]. Это было подтверждено экспериментах, в которых пассивный перенос антител к нейрональным антителам не воспроизводил заболевание у животных [76]. Однако, при изучении пациентов с паранеопластической мозжечковой дегенерацией [75], было показано, что созревающие дендритные клетки с МНС I стимулируют активацию популяции специфических CD8+, CD4+ Т-лимфоцитов, далее этот клон перекрестно реагирует с антигенами, экспрессируемыми на поверхности клеток Пуркинье, что приводит к мозжечковой дегенерации. Патоморфологическая картина паранеопластических энцефаломиелитов с антителами

к внутриклеточным антителам изучена при аутопсии пациентов с анти-Ни-ассоциированным паранеопластическим поражением ЦНС. Гистологическая картина была представлена нейрональной дегенерацией, периваскулярными и интерстициальными воспалительными инфильтратами, пролиферацией клеток глии с узелками микроглии и реактивным глиозом. Преимущественная локализация поражения — гиппокамп, нижние отделы ствола ГМ, СМ и ганглии задних корешков [77]. Такое распределение патологического процесса обусловлено вовлечением молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), экспрессируемой на эндотелиальных клетках сосудов ГЭБ и астроцитах. Ее активация способствует лимфоцитарной инфильтрации. Помимо участия ICAM-1 в патогенезе паранеопластических энцефалитов, отмечена их активация в "острых" бляшках при РС. В воспалительных инфильтратах преобладали CD3+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки были неравномерно представлены в паренхиме ГМ, преимущественно вокруг нейронов. CD4+ Т-лимфоциты представлены в меньшем количестве, чем CD8+, чаще входили в состав периваскулярных инфильтратов, а CD20+ В-клетки наблюдались только в периваскулярных инфильтратах. Наибольшей цитотоксической активностью среди указанных Т-клеток обладают CD8+, имеющие в составе гранул белок, детектируемый в разной степени во всех участках патологической CD8+ Т-лимфоцитарной инфильтрации.

Как и ОРЭМ, аутоиммунные энцефалиты могут развиваться после перенесенной вирусной инфекции, тропной к ЦНС, как например, NMDA-рецепторный энцефалит после перенесенного герпетического энцефалита [78, 79]. Наиболее вероятным механизмом авторы считают не молекулярную мимикию, а высвобождение аутоантител за пределы ГЭБ вследствие перенесенного вирусного энцефалита. Однако в случае с развитием того же типа энцефалита на фоне тератомы или карциномы яичника [80], пусковым механизмом является выработка антител к NMDA-рецепторам, экспрессируемым на клетках тератомы, с поражением нейронов ЦНС.

ОРЭМ и ЗСОНМ

РС, ЛАВЛЭ и ОРЭМ в основном являются клеточно-опосредованным заболеванием, тогда как патофизиология ЗСОНМ в первую очередь опосредована гуморальной иммунной системой [81, 82]. Титры аутоантител к аквапорину-4 (AQP4) в сыворотке крови коррелируют с протяженностью поражения СМ, выраженностью зрительных нарушений, снижаются после иммуносупрессивного лечения и остаются низкими во время ремиссии [82]. Антитела от пациентов с ЗСОНМ индуцировали специфическую иммунопатологию у крыс, демонстрируя патогенную роль AQP4-антител [83]. ОМ нередко ассоциирован с другими заболеваниями соединительной ткани. Кроме того, антинуклеарные антитела регистрируются у пациентов с ЗСОНМ без признаков системного заболевания [84]. Антитела связываются с водными каналами астроцитов AQP4, приводя к их дисфункции, периваскулярной воспалительной инфильтрации нервной ткани с формированием очагов демиелинизации и некроза. Продукция антител к AQP4 осуществляется В-клетками за пределами ГЭБ, о чем свидетельствует корреляция титра антител в сыворотке и ЦСЖ пациентов с ЗСОНМ [82]. Отдельная роль в патогенезе ЗСОНМ отводится IL-6, уровень которого выше

в ЦСЖ при сравнении с другими демиелинизирующими заболеваниями [85, 86].

МОГ-ассоциированное поражение нервной системы развивается за счет выработки антител к МОГ с последующим запуском комплемент-опосредованной демиелинизации и Т-клеточно опосредованной цитотоксичности. В первом случае преобладает демиелинизация с оптико-спинальным поражением ЦНС, во втором случае клиническая картина заболевания больше схожа с ОРЭМ. При рецидивном течении наиболее частыми формами являются МРЭМ, ОРЭМ-ОН, ОН, миелит [87].

Клиническая картина ОРЭМ и вопросы диагностики

Согласно клинической картине, выделяют несколько типов ОРЭМ. Классический вариант ОРЭМ, как правило, связан с инфекционным заболеванием или вакцинацией, период между этими событиями и развитием ОРЭМ может составлять от 2–30 дней и более. ОРЭМ может начинаться с прудромального периода, проявляющегося лихорадкой, миалгией, головной болью, тошнотой и общим недомоганием. Начальные проявления делятся 3–4 дня и чаще встречаются при постvakцинальном ОРЭМ, чем при постинфекционном ОРЭМ [19]. После прудромального периода в течение нескольких часов возникают очаговые и/или диффузные неврологические симптомы, которые достигают максимума спустя 2–5 дней. Характерной для периода разгара ОРЭМ является энцефалопатия, встречающаяся в большинстве случаев заболевания у детей и несколько реже — у взрослых [54]. К другим неврологическим нарушениям относятся проводниковые симптомы, атаксия, признаки раздражения мозговых оболочек, поражение СМ, нарушение речи, мозжечковые симптомы, судороги (чаще у детей) со склонностью к развитию эпилептического статуса, а также ОН, который, в отличие от РС, часто бывает двусторонним [19]. Нарушение сознания в отдельных случаях может достигать коматозного. Распространенность двигательных нарушений среди взрослых и детей одинакова, тогда как сенсорный дефицит более характерен для взрослых [56]. В 25% случаев при ОРЭМ наблюдаются признаки острого поперечного миелита, который в большинстве случаев проявляется парез-, и дизэстезиями или онемением (80–94%), дисфункцией мочевого пузыря; в половине случаев развивался нижний парапарез. Поперечный миелит чаще встречается при ОРЭМ с анти-МОГ — антителями, однако не встречается изолированно.

Наиболее тяжелой формой является ОГЛ — фульминантное состояние, развивающееся после перенесенного гриппа или другой инфекции верхних дыхательных путей у детей, заболевания среди взрослых крайне редко. При ОГЛ чаще отмечаются прудромальные симптомы. Заболевание имеет неблагоприятный прогноз, в отсутствие раннего начала агрессивной терапии часто приводит к летальному исходу. Смерть наступает в течение первой недели от начала симптомов вследствие отека ГМ. Еще один атипичный вариант — ОРЭМ с признаками поражения периферической нервной системы (ПНС), проявляющийся в большинстве случаев острой полирadicулонейропатией [88] и чаще встречающейся среди взрослых. Сочетанное поражение ЦНС и ПНС связано с более тяжелым течением заболевания.

Наряду сmonoфазным течением описаны случаи рецидивов после первого эпизода ОРЭМ. К немонофазным

подтипам ОРЭМ относятся МРЭМ, ОРЭМ-ОН, ОРЭМ-РС, ОРЭМ-ЗСОНМ. Отнести каждый конкретный случай к конкретному типу заболевания можно только ретроспективно, так как деление на эти подтипы производится на основе наличия или отсутствия рецидивов клинических проявлений и выявления новых очагов при нейроизуализации. При первом эпизоде ОРЭМ без признаков ОГЛ выставляется диагноз монофазного ОРЭМ, который в дальнейшем может быть пересмотрен.

МРЭМ характеризуется 2 эпизодами ОРЭМ, разделенными временным промежутком более чем в 3 мес с развитием новой или прежней неврологической симптоматики, МРТ признаками, соответствующими, острой стадии ОРЭМ [8]. Частота таких форм варьирует в пределах от 1 до 20%. Большая часть пациентов имеет антитела к МОГ [89]. При развитии третьего ОРЭМ-подобного эпизода диагноз МРЭМ заменяется на ОРЭМ-ОН, ОРЭМ-ЗСОНМ или РС. Диагноз ОРЭМ-РС может быть установлен в случае выявления спустя 3 мес от дебюта заболевания клинического эпизода без энцефалопатии, сопровождающегося новыми очагами на МРТ, которые согласуются с критериями МакДональда для РС. Для соблюдения критериев ОРЭМ-ЗСОНМ требуется наличие продольно распространенного поперечного миелита, ОН или поражения *area postrema*, развивающихся спустя не менее 3 мес от первичного эпизода ОРЭМ и соответствующих критериям ЗСОНМ. Чтобы установить диагноз ОРЭМ — ОН достаточно доказать развитие ОН после ОРЭМ или МРЭМ.

ОРЭМ, в клинической картине которых отсутствуют признаки угнетения или спутанности сознания, судорожные приступы, сопровождающиеся множественным поражением вещества ГМ с опухолевидными очагами, поражением СМ, интратекальным синтезом олигоклональных антител, отсутствием антител к AQP4 и МОГ, имеют наиболее высокий риск трансформации в РС [90].

В настоящее время широко распространены только два набора диагностических критериев ОРЭМ: критерии для случаев ОРЭМ у детей и для постvakцинального ОРЭМ. Критерии ОРЭМ для детей разработаны международной группой по изучению детского РС, обновлены в 2013 г. [91] и включают: первое мультифокальное, клинически проявляющееся поражение ЦНС предполагаемой воспалительной демиелинизирующей причины; энцефалопатия (изменение сознания или поведения, не объяснимое лихорадкой, системным заболеванием или постиктальными симптомами); аномалии при МРТ ГМ, согласующиеся с демиелинизацией в острой (3 мес) фазе; отсутствие новых симптомов или МРТ-признаков через 3 мес после манифестации ОРЭМ; картина МРТ характеризуется диффузными крупными (>1–2 см) очагами поражения без четких границ преимущественно в белом веществе ГМ; Т1-гипointенсивное поражение белого вещества встречается редко; возможно наличие поражений глубинного серого вещества (таламус, базальные ганглии). Из данных критериев следует, что развитие новых симптомов или МРТ-признаков в течение 3 мес от первого ОРЭМ-события является продолжением развития монофазного ОРЭМ.

Рабочая группа Брайтонского сотрудничества разработала диагностические критерии ОРЭМ с тремя уровнями достоверности [92]:

1. Уровень достоверности I определяется при соблюдении всех перечисленных ниже критериев (А–Г):

(А) гистологическое выявление диффузных или мультифокальных очагов демиелинизации, (Б) фокальные или мультифокальные признаки поражения ЦНС, включая один или более из следующих симптомов:

- энцефалопатия;
- симптомы поражения коры ГМ, включая афазию, алексию, аграфию, корковую слепоту;
- признаки поражения черепных нервов;
- дефект(ы) полей зрения;
- положительные симптом Бабинского, глабеллярный и сосательный рефлексы;
- мышечная слабость (диффузная или очаговая (чаще));
- расстройства чувствительности;
- измененные глубокие сухожильные рефлексы
- мозжечковая дисфункция, включая атаксию, дисметрию, нистагм.

(В) МРТ-признаки диффузного или мультифокального поражения белого вещества на T2- и DWI изображениях, FLAIR-последовательности (с или без усиления гадолинием на T1-последовательности).

(Г)monoфазное течение заболевания (отсутствие рецидива в течение минимум 3 мес после пика развития симптомов первого ОРЭМ-подобного эпизода).

2. Уровень достоверности 2 определяется при соблюдении указанных выше критериев А и Б, а также следующего критерия:

(В) Недостаточное время наблюдения для констатации отсутствия рецидива в течение как минимум 3 мес после пика развития симптомов первого ОРЭМ-подобного эпизода.

3. Уровень достоверности 3 определяется при соблюдении указанного выше критерия А.

4. Уровень 3A выставляется при невозможности дифференцировать ОРЭМ от острого энцефалита вследствие недостаточности данных.

Для ОРЭМ у взрослых диагностические критерии не разработаны, диагноз выставляется в соответствии с клиническими рекомендациями [93].

Диагностика

Нейровизуализация

Нейровизуализация (МРТ) — основной метод диагностики ОРЭМ. Характерные для ОРЭМ поражения лучше всего визуализируются на T2-взвешенном и FLAIR-взвешенном изображениях. Задержка между клиническим дебютом и появлением изменений на МРТ может составлять от 5 дней до 8 нед. Характерно наличие крупных асимметричных мультифокальных поражений белого вещества больших полушарий, мозжечка, ствола мозга; в 40–60% выявляются очаги в глубинном сером веществе, которые чаще расположены симметрично, кортикальные и юкстакортикальные поражения встречаются реже (рис. 1). На МРТ могут выявляться поражения СМ. По сравнению с РС, изменения при ОРЭМ реже затрагивают перивентрикулярное белое вещество и мозолистое тело, чаще — кору ГМ и глубинное серое вещество. В отличие от имеющих четкие границы участков демиелинизации при РС, очаги при ОРЭМ более аморфны, имеют нечеткие края, имеют больший размер. При ОРЭМ отсутствует характерная для РС вертикальная ориентация бляшек. Иногда наблюдается масс-эффект, что требует проведения дифференциальной диагностики с опухолями ГМ. При ОРЭМ, в отличие от РС, все очаги, как

правило, имеют одинаковую давность и в равной степени накапливают контрастное вещество, однако такая гомогенность встречается не всегда. При повторном проведении МРТ наблюдается полное или частичное разрешение имевшихся поражений и отсутствие новых очагов, что не характерно для РС. Сроки повторного МРТ в исследований варьирует от 1 до 28 мес, а, согласно существующим критериям, появление новых очагов в течение 3 мес после первой МРТ, укладывается в рамки монофазного ОРЭМ. При ОГЛ на МРТ в SWI-режиме обнаруживаются кровоизлияния [94].

Компьютерная томография (КТ) менее информативна. КТ-признаки поражения вещества ГМ могут отсутствовать, однако в субкортикальном белом веществе иногда выявляются неспецифические очаги, накапливающие или не накапливающие контрастное вещество. Позднее при КТ наблюдается диффузное снижение плотности белого вещества (признак распространенной демиелинизации). При ОГЛ на КТ выявляются области кровоизлияния и признаки отека вещества ГМ.

Маркеры воспалительно-демиелинизирующих поражений ЦНС

В ЦСЖ пациентов с ОРЭМ и РС наблюдается увеличение уровня белка и лимфоцитов. Изменения в ЦСЖ при ЛАВЛЭ, как и при ОРЭМ, характеризуются невысоким плеоцитозом, умеренным повышением уровня белка, периодически регистрируется интратекальный тип синтеза олигоклональных антител (в 6–65% случаев при ОРЭМ) [95], который может носить транзиторный характер. У детей олигоклональный синтез встречался редко и связан с дальнейшим переходом в РС. При ОРЭМ отмечено повышение уровня в ЦСЖ ОБМ, цитокинов, таких как ФНО-альфа, рецептор-1 растворимого ФНО, IL-6, IL-10 [96] и IL-4 в сыворотке.

Антитела к МОГ выявляются у 33–66% детей с ОРЭМ, часть МОГ-энцефаломиелитов имеет ОРЭМ-подобный фенотип. При монофазном течении антитела к МОГ со временем перестают выявляться, в то время как при полифазном течении остаются повышенными. Изредка встречаются положительные антитела к AQP4 при ОРЭМ-подобном дебюте ЗСОНМ и GFAP-астроцитопатии [97]. В дебюте ОРЭМ требуют исключения инфекционный менингоэнцефалит, саркоидоз, васкулит ЦНС, болезнь Бехчета, аутоиммунных энцефалитах, онкологической патологии ЦНС, которые также могут иметь сходную клиническую и МРТ картину.

Прогноз заболевания

Прогноз относительно благоприятный: обычно течение заболеванияmonoфазное и неврологический дефицит регрессирует (полное восстановление наблюдается у 60–90% у детей), однако при тяжелом течении возможен летальный исход. Тяжелее ОРЭМ течет у взрослых, полное восстановление наблюдается у 10–46%, тогда как легкие когнитивные нарушения зачастую остаются. Смертность при ОРЭМ достигает 4–12%, среди тяжелых пациентов, госпитализированных в реанимационное отделение — до 25% [98]. Несмотря на то, что ОРЭМ — monoфазное заболевание, у $\frac{1}{4}$ пациентов случается еще одно обострение, однако эти данные получены до появления возможности выявления антител к МОГ, а именно МОГ-ассоциированные ОРЭМ имеют высокий риск рецидива.

Заключение

ОРЭМ — острое жизнеугрожающее состояние с многоочаговым поражением ЦНС. Причины его разнообразны: последствие приема препаратов с иммуностимулирующими свойствами, инфекционного процесса и вакцинации, но часто триггер остается неизвестен. Достоверных маркеров заболевания не существует, поэтому диагностический процесс

основан на анализе клинической картины, данных нейровизуализации и исключении целого ряда инфекционных и аутоиммунных состояний. Поиск причин, механизмов патогенеза и новых подходов к диагностике, лечению и прогнозированию течения заболевания является актуальной научной задачей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020;140(1):1-6.
<https://doi.org/10.1007/s00401-020-02166-2>
2. Anlar B, Basaran C, Kose G, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis. *Neuroepidemiics.* 2003;34(4):194-199.
<https://doi.org/10.1055/s-2003-42208>
3. Аверченков Д.М., Байшева М.Т., Ивакина Е.Д. и др. Левамизол-индуцированная воспалительная лейкоэнцефалопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(12):106-114.
 Averchenkov DM, Beisheeva MT, Ivakina ED, et al. Levamizole-induced inflammatory leukoencephalopathy. *J Neurology Psychiatry n.a. S.S. Korsakov.* 2019;119(12):106-114. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121106>
4. Tomonari A, Tojo A, Adachi D, et al. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) after allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 2003;82(1):37-40.
<https://doi.org/10.1007/s00277-002-0573-1>
5. Horowitz MB, Comey C, Hirsch W, et al. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) or ADEM-like inflammatory changes in a heart-lung transplant recipient: a case report. *Neuroradiology.* 1995;37(6):434-437.
<https://doi.org/10.1007/BF00600082>
6. Kim SC, Jang HJ, Han DJ. Acute disseminated encephalomyelitis after renal transplantation in patients with positive Epstein-Barr virus antibody. *Transplant Proc.* 1998;30(7):3139-3145.
[https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(98\)00967-1](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(98)00967-1)
7. Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology.* 2016;87(9 suppl 2):38-45.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002825>
8. Shah S, Shah D, Skeen MB. Recurrent disseminated encephalomyelitis: A case report and literature review. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;26:86-89.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.007>
9. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain.* 2000;123(Pt 12):2407-2422.
<https://doi.org/10.1093/brain/123.12.2407>
10. Apak RA, Köse G, Anlar B, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: report of 10 cases. *J Child Neurol.* 1999;14(3):198-201.
<https://doi.org/10.1177/088307389901400312>
11. Pohl D, Hennemuth I, von Kries R, Hanefeld F. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. *Eur J Pediatr.* 2007;166(5):405-412.
<https://doi.org/10.1007/s00431-006-0249-2>
12. Leake JA, Albani S, Kao AS, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(8):756-764.
<https://doi.org/10.1097/01.inf.0000133048.75452.dd>
13. Chen Y, Ma F, Xu Y, et al. Incidence of acute disseminated encephalomyelitis in the Jiangsu province of China, 2008—2011. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2015;1:2055217315594831.
<https://doi.org/10.1177/2055217315594831>
14. Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, et al. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. *Children (Basel).* 2021;8(4):280-285.
<https://doi.org/10.3390/children8040280>
15. Willame C, Dodd C, van der Aa L, et al. Incidence Rates of Autoimmune Diseases in European Healthcare Databases: A Contribution of the ADVANCE Project. *Drug Saf.* 2021;44(3):383-395.
<https://doi.org/10.1007/s40264-020-01031-1>
16. de Mol CL, Wong Y, van Pelt ED, et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Mult Scler.* Epub ahead of print 16 May 2019.
<https://doi.org/10.1177/1352458519845112>
17. Jones CT. Childhood autoimmune neurologic diseases of the central nervous system. *Neurol Clin.* 2003;21(4):745-764.
[https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(03\)00007-0](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(03)00007-0)
18. Pellegrino P, Radice S, Clementi E. Geoepidemiology of acute disseminated encephalomyelitis. *Epidemiology.* 2014;25(6):928-929.
<https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000176>
19. Scolding N. Acute disseminated encephalomyelitis and other inflammatory demyelinating variants. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:601-611.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00026-1>
20. Noorbakhsh F, Johnson RT, Emery D, Power C. Acute disseminated encephalomyelitis: clinical and pathogenesis features. *Neurol Clin.* 2008;26(3):759-780.
<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.03.009>
21. Langley L, Zeicu C, Whitton L, Pauls M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) associated with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020;13(12):e239597.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239597>
22. de Miranda Henriques-Souza AM, de Melo ACMG, de Aguiar C, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in a COVID-19 pediatric patient. *Neuroradiology.* 2021;63(1):141-145.
<https://doi.org/10.1007/s00234-020-02571-0>
23. Wang Y, Wang Y, Huo L, et al. SARS-CoV-2-associated acute disseminated encephalomyelitis: a systematic review of the literature. *J Neurol.* 2021;1-22.
<https://doi.org/10.1007/s00415-021-10771-8>
24. Steiner I, Kennedy PG. Acute disseminated encephalomyelitis: current knowledge and open questions. *J Neurovirol.* 2015;21(5):473-479.
<https://doi.org/10.1007/s13365-015-0353-z>
25. Huynh W, Cordato DJ, Kehdi E, et al. Post-vaccination encephalomyelitis: literature review and illustrative case. *J Clin Neurosci.* 2008;15(12):1315-1322.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2008.05.002>
26. Baxter R, Lewis E, Goddard K, et al. Acute Demyelinating Events Following Vaccines: A Case-Centered Analysis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(11):1456-1462.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciw607>
27. Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine.* 2007;25(3):570-576.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.130>
28. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology.* 2009;72(3):232-239.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000339482.84392.bd>
29. Yamaguchi Y, Kira R, Hara T. Acute disseminated encephalomyelitis and pediatric multiple sclerosis: current states in Japan. *No To Hattatsu.* 2010;42(3):227-229.
30. Jin Q, Kant S, Alhariri J, Geetha D. Levamisole adulterated cocaine associated ANCA vasculitis: review of literature and update on pathogenesis. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018;8(6):339-344.
<https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1536242>

31. Lee KC, Ladizinski B, Federman DG. Complications associated with use of levamisole-contaminated cocaine: an emerging public health challenge. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(6):581-586.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.03.010>
32. Lee KC, Ladizinski B, Federman DG. Complications associated with use of levamisole-contaminated cocaine: an emerging public health challenge. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(6):581-586.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.03.010>
33. Hofmaier T, Luf A, Seddik A, Stockner T, et al. Aminorex, a metabolite of the cocaine adulterant levamisole, exerts amphetamine-like actions at monoamine transporters. *Neurochem Int.* 2014;73(100):32-41.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.11.010>
34. Büttner A. Review: The neuropathology of drug abuse. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011;37(2):118-134.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2010.01131.x>
35. Núñez MJ, Balboa J, Rey-Méndez M, et al. Effects of amphetamine and cocaine on the development of acute experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats. *Hum Exp Toxicol.* 2007;26(8):637-643.
<https://doi.org/10.1177/0960327107076323>
36. Figueredo AT, Fawcett SE, Molloy DW, et al. Disabling encephalopathy during 5-fluorouracil and levamisole adjuvant therapy for resected colorectal cancer: a report of two cases. *Cancer Invest.* 1995;13(6):608-611.
<https://doi.org/10.3109/07357909509024930>
37. Law LY, Nagao KJ. Paraneoplastic acute disseminated encephalomyelitis associated with multiple myeloma. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;13:21-24.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.01.013>
38. Malhotra P, Sharma N, Awasthi A, Vasista RK. Fatal acute disseminated encephalomyelitis following treated snake bite in India. *Emerg Med J.* 2005;22(4):308-309.
<https://doi.org/10.1136/emj.2004.014431>
39. Samra K, Boon IS, Packer G, Jacob S. Lethal high: acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) triggered by toxic effect of synthetic cannabinoid black mamba. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2016218431.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218431>
40. Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology.* 2016;87(9 suppl 2):38-45.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002825>
41. Roos K, Miravalle A. Postinfectious encephalomyelitis. In: *Infections of the central nervous system.* 3rd edition. 2018;323-329.
42. Tenembaum SN. Acute disseminated encephalomyelitis. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:1253-1262.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00048-9>
43. Berzero G, Cortese A, Ravaglia S, Marchionni E. Diagnosis and therapy of acute disseminated encephalomyelitis and its variants. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(1):83-101.
<https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1126510>
44. Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol.* 2012;7:185-217.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132443>
45. Young NP, Weinshenker BG, Parisi JE, et al. Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with multiple sclerosis. *Brain.* 2010;133(2):333-348.
<https://doi.org/10.1093/brain/awp321>
46. Robinson CA, Adiele RC, Tham M, et al. Early and widespread injury of astrocytes in the absence of demyelination in acute haemorrhagic leukoencephalitis. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2:52.
<https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-52>
47. Paolino RB, Deiva K, Neuteboom R, et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis: Current Perspectives. *Children (Basel).* 2020;7(11):210.
<https://doi.org/10.3390/children7110210>
48. Tenembaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS; International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology.* 2007;68(16 suppl 2):23-36.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000259404.51352.7f>
49. Noorbakhsh F, Johnson RT, Emery D, Power C. Acute disseminated encephalomyelitis: clinical and pathogenesis features. *Neurol Clin.* 2008;26(3):759-780, ix.
<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.03.009>
50. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell.* 1995;80(5):695-705.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90348-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90348-8)
51. Tejada-Simon MV, Zang YC, Hong J, et al. Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2003;53(2):189-197.
<https://doi.org/10.1002/ana.10425>
52. Talbot PJ, Paquette JS, Ciurli C, et al. Myelin basic protein and human coronavirus 229E cross-reactive T cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1996;39(2):233-240.
<https://doi.org/10.1002/ana.410390213>
53. Markovic-Plese S, Hemmer B, Zhao Y, et al. High level of cross-reactivity in influenza virus hemagglutinin-specific CD4+ T-cell response: implications for the initiation of autoimmune response in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2005;169(1-2):31-38.
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.07.014>
54. Lang HL, Jacobsen H, Ikemizu S, et al. A functional and structural basis for TCR in multiple sclerosis. *Nat Immunol.* 2002;3(10):940-943.
<https://doi.org/10.1038/ni835>
55. Olson JK, Croxford JL, Miller SD. Virus-induced autoimmunity: potential role of viruses in initiation, perpetuation, and progression of T-cell-mediated autoimmune disease. *Viral Immunol.* 2001;14(3):227-250.
<https://doi.org/10.1089/088282401753266756>
56. Mokhtarian F, Zhang Z, Shi Y, et al. Molecular mimicry between a viral peptide and a myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide induces autoimmune demyelinating disease in mice. *J Neuroimmunol.* 1999;95(1-2):43-54.
[https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(98\)00254-9](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(98)00254-9)
57. Jorens PG, VanderBorgh A, Ceulemans B, et al. Encephalomyelitis-associated antimyelin autoreactivity induced by streptococcal exotoxins. *Neurology.* 2000;54(7):1433-1441.
<https://doi.org/10.1212/wnl.54.7.1433>
58. Lipman M, Breen R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19(1):20-25.
<https://doi.org/10.1097/01.qco.0000200543.80712.01>
59. Idrissova ZhR, Boldyreva MN, Dekonenko EP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: clinical features and HLA-DR linkage. *Eur J Neurol.* 2003;10(5):537-546.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00639.x>
60. Oh HH, Kwon SH, Kim CW, et al. Molecular analysis of HLA class II-associated susceptibility to neuroinflammatory diseases in Korean children. *J Korean Med Sci.* 2004;19(3):426-430.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2004.19.3.426>
61. 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;151(1):174-181.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03541.x>
62. Szeto C, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. *Immunology.* 2000;100(2):217-224.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00042.x>
63. 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;57(6):1971-1977.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1991.tb06411.x>
64. Hoek CC, Kimmel DW, Kvols LK, et al. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy with 5-fluorouracil and levamisole. *Ann Neurol.* 1992;31(3):262-267.
<https://doi.org/10.1002/ana.410310306>
65. Recht LD, Primavera JM. Neurologic disorder in a 65-year-old man after treatment of colon cancer. *N Engl J Med.* 1999;341(7):512-519.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199908123410708>
66. Carmona-Rivera C, Purmalem MM, Moore E, et al. A role for muscarinic receptors in neutrophil extracellular trap formation and levamisole-induced autoimmunity. *JCI Insight.* 2017;2(3):e89780.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.89780>
67. Schmidt KL, Mueller-Eckhardt C. Agranulocytosis, levamisole, and HLA-B27. *Lancet.* 1977;2(8028):85.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)90082-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)90082-4)
68. Lin CH, Jeng JS, Hsieh ST, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study in Taiwan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(2):162-167.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.084194>
69. Lin CM, Huang LY. Multiple sclerosis induced from levamisole: a case report. *Taiwan Crit. Care Med.* 2010;11:218-223.
70. Kallaur AP, Reiche EMV, Oliveira SR, et al. Genetic, Immune-Inflammatory, and Oxidative Stress Biomarkers as Predictors for Disability and Disease Progression in Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol.* 2017;54(1):31-44.
<https://doi.org/10.1007/s12035-015-9648-6>

71. da Silva APB, Silva RBM, Goi LDS, et al. Experimental Models of Neuro-immunological Disorders: A Review. *Front Neurol.* 2020;11:389. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00389>
72. Бакулин И. С., Коржова Е. Е., Козлова А. А. и соавт. Клинические особенности и диагностика острого рассеянного энцефаломиелита у взрослых. *Журн нейрол психиатр им. С.С. Корсакова.* 2019;119(2):36-41. Bakulin IS, Korzhova EE, Kozlova AA et al. Clinical features and diagnosis of acute multiple encephalomyelitis in adults. *Journal of Neurol Psychiatrist named after S.S. Korsakov.* 2019;119(2):36-41. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191192236>
73. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol.* 2014;16(6):771-778. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou030>
74. Helmstaedter C, Hansen N, Leelaarporn P, et al. Specific B- and T-cell populations are associated with cognition in patients with epilepsy and suspected limbic encephalitis. *J Neurol.* 2021;268(2):455-466. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10158-1>
75. Albert ML, Darnell JC, Bender A, et al. Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Nat Med.* 1998;4(11):1321-1324. <https://doi.org/10.1038/3315>
76. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acad Sci.* 1996;93(10):4529-4536. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.10.4529>
77. Bernal F, Graus F, Pifarré A, et al. Immunohistochemical analysis of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Acta Neuropathol.* 2002;103(5):509-515. <https://doi.org/10.1007/s00401-001-0498-0>
78. Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of autoimmunity. *Ann Neurol.* 2014;75(2):317-323. <https://doi.org/10.1002/ana.24083>
79. Hacohen Y, Deiva K, Pettingill P, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov Disord.* 2014;29(1):90-96. <https://doi.org/10.1002/mds.25626>
80. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
81. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):805-815. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70216-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70216-8)
82. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain.* 2007;130(Pt 5):1235-1243. <https://doi.org/10.1093/brain/awm062>
83. Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, et al. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol.* 2009;66(5):617-629. <https://doi.org/10.1002/ana.21802>
84. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. Neuromyelitis optica and organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol.* 2008;65(1):78-83. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2007.17>
85. Uzawa A, Mori M, Masuda H, et al. Interleukin-6 analysis of 572 consecutive CSF samples from neurological disorders: A special focus on neuromyelitis optica. *Clin Chim Acta.* 2017;469:144-149. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.03.006>
86. Kleiter I, Ayzenberg I, Araki M, et al. Tocilizumab, MS, and NMOSD. *Mult Scler.* 2016;22(14):1891-1892. <https://doi.org/10.1177/1352458516643395>
87. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(2):89-102. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0112-x>
88. Marchioni E, Ravaglia S, Montomoli C, et al. Postinfectious neurologic syndromes: a prospective cohort study. *Neurology.* 2013;80(10):882-889. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182840b95>
89. Otallah S. Acute disseminated encephalomyelitis in children and adults: A focused review emphasizing new developments. *Mult Scler.* 2021;27(8):1153-1160. <https://doi.org/10.1177/1352458520929627>
90. Codjia P, Ayrygnac X, Carra-Dalliere C, et al. SFSEP and OFSEP. Multiple sclerosis with atypical MRI presentation: Results of a nationwide multicenter study in 57 cases. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;28:109-116. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.022>
91. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. 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. *Mult Scler.* 2013;19(10):1261-1267. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>
92. 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>
93. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis. *Lancet.* 2017;389(10076):1336-1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X)
94. Rust RS. Multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, and related conditions. *Semin Pediatr Neurol.* 2000;7(2):66-90. <https://doi.org/10.1053/pb.2000.6693>
95. Waldman, 2021 et al, UPTODATE recommendations <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-adults>
96. Fominykh V, Vorobyeva A, Onufriev M, et al. Interleukin-6, S-Nitrosothiols, and Neurodegeneration in Different Central Nervous System Demyelinating Disorders: Is There a Relationship? *J Clin Neurol.* 2018;14(3):327-332. <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.3.327>
97. Troxell RM, Christy A. Atypical demyelinating diseases of the central nervous system. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(12):95. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-1015-y>
98. Sonneville R, Demeret S, Klein I, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in the intensive care unit: clinical features and outcome of 20 adults. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):528-532. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0926-2>

Поступила 12.08.2021

Received 12.08.2021

Принята к печати 27.09.2021

Accepted 27.09.2021