

Левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия

В.А.Бондарь¹, И.В.Борисов², М.М.Канарский²,
Е.Л.Бондарь², М.Л.Радутная²,
Ю.Ю.Некрасова², С.Н.Матафонова²,
В.В.Гудожникова², А.И.Шпичко²,
Д.С.Янкевич²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» МЗ РФ, Москва

²ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

Побочные эффекты антигельминтного и иммуномодулирующего препарата левамизол начали описывать в 90-х годах прошлого столетия. Одним из редких побочных действий является левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия. Представленный клинический случай является ярким доказательством сложности диагностики и определения тактики лечения данного заболевания. У больной в течение нескольких дней после самостоятельного приема левамизола развились такие симптомы, как нарушение речи, полный отказ от приема пищи, общая слабость. Диффузная лейкоэнцефалопатия подтвердилась проведенной магнитно-резонансной томографией (МРТ). Пациентке была назначена глюкокортикостероидная, противоотечная, антиоксидантная, ноотропная, диуретическая терапия, проводился плазмаферез. Симптоматика начала регрессировать после 2 мес., проведенных в стационаре: полностью восстановилась речь, бульбарные нарушения регрессировали, восстановлено глотание. В связи с положительной динамикой пациентка была выписана домой под наблюдение врачей по месту жительства.

Ключевые слова: левамизол, левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия, демиелинизация, демиелинизирующие заболевания.

Levamisole-Induced Leukoencephalopathy

V.A.Bondar¹, I.V.Borisov², M.M.Kanarskii²,
E.L.Bondar², M.L.Radutnaya², Y.Y.Nekrasova²,
S.N.Matafonova², V.V.Gudozhnikova²,
A.I.Shpichko², D.S.Yankevich²

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

²Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow

Side effects of the anthelmintic and immunomodulating medication levamisole were first described in the 1990s of the last century. One of the rare side effects is levamisole-induced leukoencephalopathy. The clinical case presented is a vivid proof of the complexity of the diagnosis and difficulty of finding the right treatment tactics for this disease. The patient developed symptoms such as speech disturbance, complete refusal to take food and general weakness within a few days after taking levamisole without a prescription. Diffuse leukoencephalopathy was confirmed by magnetic resonance imaging (MRI). The patient was prescribed with glucocorticosteroid, decongestant, antioxidant, nootropic, diuretic therapy, plasmapheresis was performed. The symptoms began to regress after 2 months of inpatient treatment: speech was completely restored, bulbar disorders regressed, and swallowing was restored. Due to the positive dynamics, the patient was discharged home under the supervision of doctors at the place of residence.

Keywords: levamisole, levamisole-induced leukoencephalopathy, demyelination, demyelinating diseases.

Введение

Левамизол – лекарственный препарат, который был создан в 60-х годах прошлого столетия и изначально использовался исключительно в качестве антигельминтного средства. Механизм действия препарата заключается в блокировании сукцинатдегидрогеназы, что нарушает энергетический обмен гельминтов. Позже, при изучении свойств препарата, было выявлено его комплексное иммуномодулирующее влияние, а именно, увеличение выработки антител на различные антигены, усиление Т-клеточного ответа, активация Т-лимфоцитов и стимуляция их пролиферации, повышение функции моноцитов, макрофагов и нейтрофилов (их способность к хемотаксису, адгезии и фагоцитозу) [1, 2]. Левамизол стали применять не только для лечения гельминтозов, но и в терапии ряда заболеваний, например, рецидивирующих афтозных стоматитов, воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидном артрите, а также для лечения колоректального рака и других онкозаболеваний [3–5].

В 1992 г. С.С.Hook и др. [5] впервые сообщили о пациентах с обратимой мультифокальной воспалительной лейкоэнцефалопатией после применения левамизола в сочетании с 5-фторурацилом в терапии рака толстой кишки. Мультифокальная лейкоэнцефалопатия была описана у пациентов, получавших высокие дозы левамизола при лечении рецидивирующих афтозных стоматитов, меланомы и гепатита С. У пациентов, принимавших стандартные дозы левамизола для лечения аскаридоза, также появлялись неврологические симптомы, которые были ассоциированы с началом приема левамизола [6–8].

Клинический случай

Пациентка Н., 29 лет, в начале марта 2020 г. бригадой скорой медицинской помощи была госпитализирована в Солнечногорскую ЦРБ с жалобами на нарушение речи, полный отказ от приема пищи, общую слабость, сонливость. Со слов мужа, данные симптомы начали нарастать с конца февраля 2020 г. после самостоятельного однократного в дозе 150 мг приема Декариса (левамизола) в связи с подозрением на гельминтоз.

При поступлении пациентке выполнена МРТ головного мозга, был выявлен диссеминированный процесс, который требовал дифференциальной диагностики между демиелинизирующим процессом

Рис. 1. КТ головного мозга в аксиальном и сагиттальном срезах при поступлении

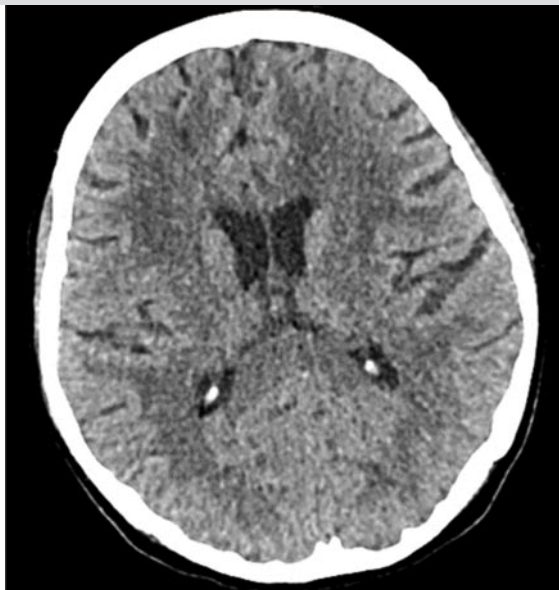


Рис. 2. Сагиттальный МРТ-срез на уровне левого бокового желудочка в режиме T1

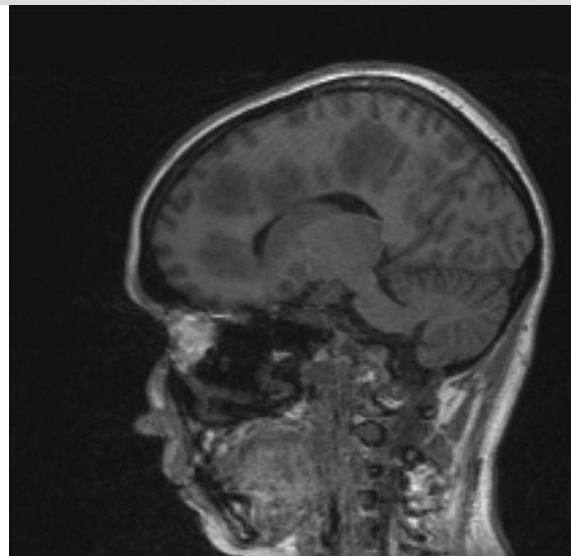
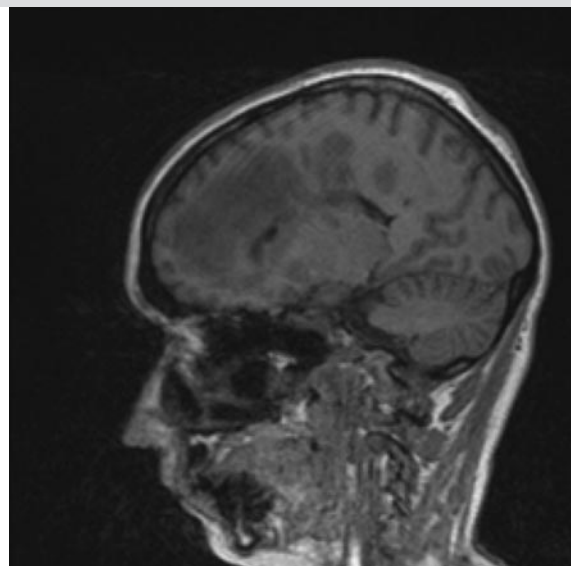


Рис. 3. Сагиттальный МРТ-срез на уровне мозолистого тела в режиме T1



(рассеянным склерозом), диссеминированным энцефалитом и токсоплазмозом.

В стационаре Солнечногорской ЦРБ проводилась противоотечная, антиоксидантная, ноотропная и диуретическая терапия.

На следующий после поступления в стационар день по настоятельной просьбе родственников пациентка была переведена в неврологическое отделение стационара. Пациентке повторно проведена МРТ головного мозга с контрастным усилением, по результатам которой выявлены множественные очаги демиелинизирующего характера с признаками перифокального отека (активный процесс), признаки отека головного мозга. В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии назначен плазмаферез (4 сеанса), проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 5 дней (1000 мг/сут). При проведении МРТ головного мозга с контрастным усилением через 7 дней положительной динамики не отмечено. В неврологическом статусе обращали на себя внимание тотальная афазия и снижение объема движений в конечностях, преимущественно слева. За время госпитализации (1 мес.) были проведены 4 сеанса плазмафереза, антикоагулянтная, антиоксидантная и противоотечная терапия. Пациентка выписана с диагнозом «Острая лейкоэнцефалопатия, прогрессирующее течение. Сенсомоторная афазия».

Дальнейшее восстановительное лечение получала в научно-практическом центре медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины. Состояние пациентки оставалось тяжелым на протяжении 2 нед: обращенную речь не понимала, самостоятельно не передвигалась. По результатам лабораторных методов обследования, обращало на себя внимание повышение неспецифического маркера воспаления – прокальцитонина – до 19,58 нг/мл.

Для продолжения реабилитационных и лечебных мероприятий была переведена в Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации. В неврологическом статусе при поступлении отмечались: пассивное положение пациентки в кровати в приданной позе, отсутствие собственной речи, тризм (питание проводилось через назогастральный зонд), болевая гримаса при сгибании в правом локтевом суставе, отсутствие контроля функции тазовых органов.

При поступлении в ФНКЦ РР была проведена компьютерная томография головного мозга, по результатам которой отмечалось диффузное, двустороннее, симметричное снижение плотности белого вещества лобных, теменных, и, отчасти, височных долей, преимущественно вокруг боковых желудочков (рис. 1).

Рис. 4. Сагиттальный МРТ-срез на уровне мозолистого тела в режиме T1

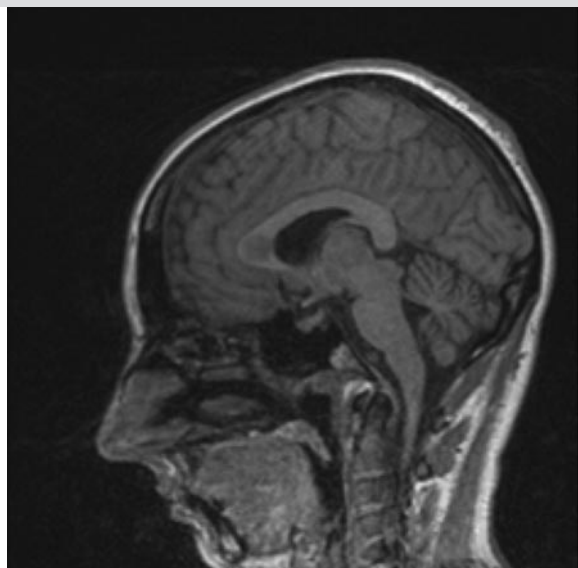
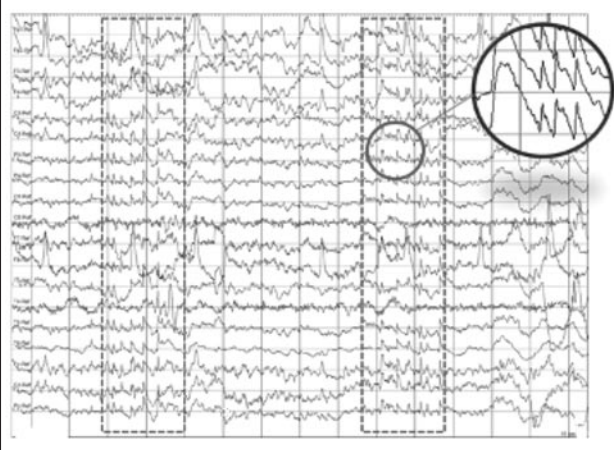


Рис. 5. ЭЭГ пациентки П.



При поступлении проведена консультация офтальмолога, выявлена двусторонняя нисходящая атрофия дисков зрительных нервов, ангиопатия сетчатки обоих глаз.

В стационаре у пациентки отмечался длительный субфебрилитет, положительный С-реактивный белок. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, отмечались двусторонние интерстициальные изменения в легких. В связи с вышечисленными превентивно назначена антибактериальная терапия – цефоперазон/сульбактам и ванкомицин.

По данным МРТ головного мозга, выполненной при поступлении в ФНКЦ РР, МР-признаки диффузной лейкоэнцефалопатии сохранялись: выявлены симметричные обширные зоны в белом веществе лобных, теменных, височных и, отчасти, затылочных долей, гиперинтенсивные на T2-ВИ, FLAIR и гипоинтенсивные на T1-ВИ. Аналогичный по характеристикам очаг определялся в колоне мозолистого тела. Наиболее патологические зоны распространены в лобных и теменных долях. При этом кора головного мозга в патологический процесс не вовлекалась. Признаков объемного воздействия не было выявлено (рис. 2–4).

Электрэнцефалограмма (ЭЭГ) отражает диффузную медленноволновую активность преимущественно

но дельта диапазона амплитудой до 30 мкВ. Межполушарная асимметрия отсутствует. Зональные различия сглажены. Пароксизмальные формы активности отсутствуют. Наблюдаются генерализованные разряды тета- и дельта-диапазона в форме острых повторяющихся волн, имеющих стабильный, характерный для данного пациента паттерн (рис. 5).

Реактивность ритма на внешние стимулы отсутствует. Таким образом, по данным ЭЭГ-исследования, отмечаются выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга в виде дизритмии с нарушением регулярности, значительной неустойчивостью и снижением коркового ритма в сочетании с усилением медленноволновой активности.

На основании результатов обследования и анамнестических данных подтвержден диагноз «Левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия» (ЛЛЭ). Пациентка Н. находилась в стационаре ФНКЦ РР в течение месяца, получала антикоагулянтную, антибактериальную, гастропротективную (среди сопутствующих диагнозов – эритематозная гастропатия), антиоксидантную, спазмолитическую терапию, также УЗ-терапию и массаж.

На фоне проводимого лечения и реабилитационных мероприятий отмечалась положительная динамика: полностью восстановилась речь, пациентка активно общается, бульбарные нарушения регрессировали, в т.ч. восстановлено глотание, переведена с зондового на пероральное питание в щадящем режиме, восстановлен контроль над тазовыми функциями, пневмония регрессировала (по результатам КТ органов грудной клетки при выписке воспалительных изменений нет). Пациентка активизирована, расширены реабилитационные мероприятия, высаживается в кресло, встает с поддержкой и пытается ходить. При выписке повторно выполнена МРТ, по результатам которой отмечена положительная динамика: выявленные ранее симметричные обширные зоны, гиперинтенсивные на T2-ВИ, FLAIR и гипоинтенсивные на T1-ВИ, а также очаг в колоне мозолистого тела уменьшились в размерах, стали менее интенсивными. В связи с положительной динамикой пациентка была выписана домой под наблюдение врачей по месту жительства.

Обсуждение

Выявить причину демиелинизирующего процесса, опираясь только на данные неврологического статуса и данные МРТ, в большинстве случаев практически невозможно. Только детальный сбор и анализ анамнестических данных, и результаты клинического и инструментального обследования позволяют сделать обоснованные выводы о возможной природе процесса. Описанный клинический случай демонстрирует необходимость осторожности врача в части уточнения возможной связи состояния с предшествующим приемом левамизола у пациентов с демиелинизирующим поражением центральной нервной системы.

В исследовании N.Ху и др. [8] были исследованы 16 пациентов с левамизол-индуцированной лейкоэнцефалопатией. Основными клиническими проявлениями были моторная слабость (75,0%), дисфагия или афазия (50,0%), когнитивные расстройства (50,0%) и невралгия лицевого нерва (43,8%). МРТ во всех случаях показала наличие округлых или овальных очагов демиелинизации в белом веществе головного мозга, гипоинтенсивных в режимах T1-ВИ и DWI, и гиперинтенсивных на T2-ВИ и FLAIR. Биопсия головного мозга у одного пациента показала мультифокальные демиелинизирующие

поражения без периваскулярной лимфоцитарной инфильтрации. Лечение пациентов в данном исследовании включало глюкокортикостероидную терапию и гипербарическую оксигенотерапию, которая была эффективна у всех исследованных пациентов [8].

На основании данных визуализации дифференциальная диагностика левамизол-индуцированной лейкоэнцефалопатии должна проводиться с острым рассеянным энцефаломиелитом, рассеянным склерозом, метастатическими очагами, мультифокальной лейкоэнцефалопатией вызванной JC-вирусом, глиомой и лимфомой ЦНС [8–10].

Лечение заболевания, по данным ряда исследований, должно включать пульс-терапию метилпреднизолоном, внутривенный иммуноглобулин и плазмаферез [8–12].

Важно отметить, что левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия является серьезной воспалительной энцефалопатией, и врачи должны знать о ее клинических симптомах и течении.

Заключение

Иммуномодулирующее действие левамизола в редких случаях вызывает неадекватный иммунный ответ, причина которого на данный момент не ясна. Зачастую демиелинирующий процесс носит обратимый характер, течение его тяжелое, а восстановление достаточно длительное. Лечащим врачам следует предупреждать пациентов о нежелательных побочных действиях лекарственных препаратов, а также сообщать о недопустимости самолечения и бесконтрольного приема таблеток.

Литература/References

1. Аверченков Д.М., Бейшеева М.Т., Ивакина Е.Д., Фоминых В.В., Гражданцева Л.Ю., Иващенко Р.А., Арзуманян Н.Ш., Брылев Л.В., Гехт А.Б. Левамизол-индуцированная воспалительная лейкоэнцефалопатия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – № 119 (12). – С. 106–114. / Averchenkov D.M., Bejsheeva M.T., Ivakina E.D., Fominykh V.V., Grazhdantseva L.Jyu., Ivashchenko R.A., Arzumanyan N.Sh., Brylev L.V., Gekht A.B. Levamisol-indutsirovannaya vospalitel'naya lejkoentsefalopatiya. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2019; 119 (12): 106–114. [in Russian]
2. Chen L.Y., Lin Y.L., Chiang B.L. Levamisole enhances immune response by affecting the activation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells. Clin Exp Immunol. 2008; 151 (1): 174–181.

3. Sajid M.S., Iqbal Z., Muhammad G., Iqbal M.U. Immunomodulatory effect of various anti-parasitics: a review. Parasitology. 2005; 7: 1–13.
4. Moertel C.G., Fleming T.R., MacDonald J.S., et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med. 1990 Feb; 322 (6): 352–358.
5. Hook C.C., Kimmel D.W., Kvoles L.K., et al. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy with 5-fluorouracil and levamisole. Ann Neurol. 1992 Mar; 31 (3): 262–267.
6. Liu H.M., Hsieh W.J., Yang C.C., et al. Leukoencephalopathy induced by levamisole alone for the treatment of recurrent aphthous ulcers. Neurology 2006 Sep; 67 (6): 1065–1067.
7. Kimmel D.W., Wijdicks E.F., Rodriguez M. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with levamisole therapy. Neurology. 1995 Feb; 45 (2): 374–376.
8. Xu N., Zhou W., Li S., Zhou G., Zhang N., Liang J. Clinical and MRI characteristics of levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients. J Neuroimaging. 2009; 19 (4): 326–331.
9. Lucia P., Pocek M., Passacantando A., Sebastiani M.L., De Martinis C. Multifocal leukoencephalopathy induced by levamisole. Lancet. 1996; 348: 1450.
10. Wu V.C., Huang J.W., Lien H.C., et al. Levamisole-induced multifocal inflammatory leukoencephalopathy: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 31 patients. Medicine (Baltimore). 2006; 85: 203–213.
11. Yan R.F., Wu Q.W., Ren J.P., Cui H.K., Zhai K.H., Zhai Z.S., Duan Q.H. Clinical features and magnetic resonance image analysis of 15 cases of demyelinating leukoencephalopathy induced by levamisole. Exp Ther Med. 2013; 6 (1): 71–74.
12. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., Кондратьев А.Н., Щёголев А.В., Белкин А.А., Зайцев О.С., Прыников И.В., Петрова М.В., Иванова Н.Е., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Язева Е.Г., Легостаева Л.А., Фуфаева Е.В., Петриков С.С., Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – № 14 (1). – С. 5–16. / Piradov M.A., Suponeva N.A., Voznyuk I.A., Kondrat'ev A.N., Shchegolev A.V., Belkin A.A., Zajtsev O.S., Pryanikov I.V., Petrova M.V., Ivanova N.E., Gnedovskaya E.V., Ryabinkina Jyu.V., Sergeev D.V., Yazeva E.G., Legostaeva L.A., Fufaeva E.V., Petrikov S.S., Rossijskaya rabochaya gruppy po problemam khronicheskikh narushenij soznaniya. Khronicheskie narusheniya soznaniya: terminologiya i diagnosticheskie kriterii. Rezul'taty pervogo zasedaniya Rossijskoj rabochej gruppy po problemam khronicheskikh narushenij soznaniya. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii. 2020; 14(1): 5–16. [in Russian]

Сведения об авторах:

Бондарь Валерия Александровна – ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Борисов Илья Владимирович – младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

Канарский Михаил Михайлович – младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

Бондарь Екатерина Леонидовна – врач лучевой диагностики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

Радутная Маргарита Леонидовна – заведующая отделением лучевой диагностики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

Некрасова Юлия Юрьевна – младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

Матафонова Светлана Николаевна – врач-реаниматолог, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

Гудожникова Виктория Владимировна – врач-реаниматолог, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

Шпичко Андрей Иванович – к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

Янкевич Дмитрий Станиславович – к.м.н., заместитель руководителя по инновациям, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва