

© ЧЕРЕДНИЧЕНКО О. А., КАРНАУХ В. Н.

УДК 616.831

DOI: 10.20333/2500136-2019-6-15-23

## ОСТРЫЙ ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ

О. А. Чередниченко, В. Н. Карнаух

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск 675000, Российская Федерация

**Резюме.** В настоящем обзоре суммированы современные представления о таком заболевании, как острый диссеминированный энцефаломиелит. Подробно рассмотрены эпидемиология, иммунопатогенетические механизмы развития острой демиелинизации головного мозга. Показаны аспекты дифференциальной диагностики и патогенетического лечения.

**Ключевые слова:** острый диссеминированный энцефаломиелит, ОРЭМ, демиелинизация.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Чередниченко ОА, Карнаух ВН. Острый диссеминированный энцефаломиелит. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019;(6): 15-23. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-15-23

## ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS

O. A. Cherednichenko, V. N. Karnauh

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk 675000, Russian Federation

**Abstract.** This review summarizes current ideas about such disease as acute disseminated encephalomyelitis. Epidemiology and immunopathogenetic mechanisms of acute brain demyelination development are studied in details. The aspects of differential diagnosis and pathogenetic treatment are shown.

**Key words:** acute disseminated encephalomyelitis, ADEM, demyelination.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Cherednichenko OA, Karnauh VN. Acute disseminated encephalomyelitis. *Siberian Medical Review.* 2019;(6): 15-23. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-15-23

Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОРЭМ) – это иммунно-опосредованное воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся остро или подостро возникшей энцефалопатией с полифокальным неврологическим дефицитом и данными магнитно-резонансной томография (МРТ), свидетельствующим об обширной демиелинизации белого вещества головного и спинного мозга [1, 2, 3]. В настоящее время отсутствуют конкретные биологические маркеры данного заболевания, соответственно диагноз ОРЭМ по-прежнему основан на комбинации клинических и нейровизуальных данных [4].

### *Историческая справка*

Впервые постинфекционный энцефаломиелит был зарегистрирован у 23-летней женщины в 1790 году [5]. Были подробно описаны симптомы энцефалита и поперечного миелита после перенесенной оспы и кори. В 1905 году во Франции был зарегистрирован случай энцефалита после прививки от коровьей оспы, а в 1912 году еще один случай наблюдался в Лондонской больнице [6]. В 1922 году в Великобритании было зарегистрировано 11 смертельных случаев постинфекционного энцефалита [7]. В 1931 году McAlpine [8] описал три варианта диссеминированного энцефаломиелита: поствакцинального, постинфекционного и спонтанного. В 1941 году [9] впервые был подробно описан постинфекционный энцефаломиелит с летальным исходом. Были проанализированы клинические картины и данные аутопсий головного мозга у двух молодых людей

(33 лет). Главной особенностью клинической картины явилось резкое угнетение высших мозговых функций у двух ранее здоровых людей, а также головная боль, рвота и лихорадка. При аутопсии головной мозг двух людей представлял идентичные повреждения в виде отека и геморрагического пропитывания, главным образом, белого вещества одного полушария. Данное состояние получило название – острый геморрагический лейкоэнцефалит, в связи с острым развитием, характеризующейся серьезным повреждением стенок кровеносных сосудов, периваскулярным некрозом, периваскулярной и очаговой демиелинизацией, интенсивной полиморфноядерной экссудацией и микроглиальной реакцией. В 1987 году окончательно постинфекционный энцефаломиелит рассматривается как ОРЭМ, иммуноопосредованный или гиперэргический энцефаломиелит. Данные термины используются в настоящее время [10, 11].

### *Эпидемиология*

ОРЭМ встречается в любом возрасте, но чаще возникает у детей и молодых людей. Средний возраст заболеваемости ОРЭМ в педиатрических когортах варьирует от 5 до 8 лет [12, 13, 14, 15]. Сезонное распределение (зима-весна) было зарегистрировано, по крайней мере, в трех исследованиях [12, 16, 17]. В России отсутствует какая-либо статистика по этому заболеванию. Согласно общемировым статистическим данным, самые высокие показатели заболеваемости отмечены в округе Сан-Диего, США (0,4/100000 человек /год) и Фукуока, Япония (0,64 /100000 человек в год) [17, 18]. В Канаде и Германии сообщается о более

низкой заболеваемости (0,2/100000 и 0,07/100000 детей) [19, 20, 21].

В исследовании [22] было выявлено, что заболеваемость среди мужчин (0,31/100000) была почти такой же, как у женщин (0,31/100000). Медианный возраст начала был 25,97 лет, а пиковая заболеваемость наблюдалась в возрастной группе от 5 до 9 лет (0,75/100000), а затем старше 60 лет (0,55/100000).

Согласно другим исследованиям [23], наблюдается рост заболеваемости острым рассеянным энцефаломиелитом с увеличением расстояния от экватора как в северном, так и в южном полушариях. Данная закономерность тесно связана с одним из ведущих факторов - инфекцией.

#### Этиология и иммунопатогенез

В зависимости от провоцирующего фактора ОРЭМ классифицируют на поствакцинальный и постинфекционный. Однако в 26 % случаев причину установить невозможно [14]. Чаще всего ОРЭМ возникает после вирусной инфекции или вакцинации. [24]. Согласно исследованиям, четко определена связь возникновения ОРЭМ с прививками от гепатита В, коклюша, дифтерии, кори, свинки, краснухи, пневмококка, ветряной оспы, гриппа, японского энцефалита, оспы, полиомиелита и вируса папилломы человека [25]. Однако стало отмечаться значительное снижение поствакцинального ОРЭМ с тех пор, как введены рекомбинантные белковые вакцины вместо вакцин, культивируемых из ткани ЦНС. В работе Pellegrino [24] была проанализирована связь вакцин с ОРЭМ в разных возрастных группах. Использовалась информация системы VAERS - одной из крупнейшей международной баз данных, отражающей отчет о неблагоприятных реакциях на вакцины. VAERS собирает около 28000 побочных реакций (ADR) после вакцинации в год [26]. Как причинный фактор вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи были наиболее распространены в возрасте от 0 до 5 лет (13%), на втором месте стоит пневмококковая конъюгированная вакцина (11 %). Вакцины против ВПЧ и менингококковой инфекции наиболее часто индуцировали развитие ОРЭМ в возрастной группе 6-17 лет (26 %). К возникновению ОРЭМ после 18 лет наиболее часто приводила вакцинация против сезонного гриппа, что составило 32 % от общего числа случаев.

Постинфекционный ОРЭМ обычно начинается через 2-21 день после взаимодействия с инфекционным агентом. Вирусные инфекции, ассоциируемые с ОРЭМ: вирус гриппа, энтеровирус, корь, эпидемический паротит, краснуха, ветряная оспа, вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, герпес симплекс-вирус, гепатит А, вирус коксаки. Бактериальные триггеры включают микоплазменные пневмонии, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira* и бета-гемолитический стрептококк.

В геморрагических вариантах ОРЭМ (острый геморрагический и острый некротизирующий геморрагический лейкоэнцефалит) демиелинизация часто носит более распространенный характер с наличием выраженных нейтрофильных инфильтратов.

Иммунопатогенез ОРЭМ все еще неясен, однако, учитывая его гистологические особенности и обычно монофазное течение, он имеет сходство с животной моделью экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ). ЭАЭ является аутоиммунным демиелинизирующим заболеванием, которое может индуцироваться у различных видов животных путем иммунизации миелиновыми белками или пептидами, полученными из белка миелина. Это приводит к монофазной, аутоиммунной демиелинизации ЦНС. Аналогом данного заболевания является поствакцинальная форма ОРЭМ, связанная с антирабической вакциной.

В отношении развития ОРЭМ также актуальна гипотеза молекулярной мимикрии между некоторыми патогенами или вакцинами с миелиновыми агентами ЦНС [2]. В результате чего активируются миелин-реактивные клоны Т-клеток и, таким образом, развивается CNS-специфический (central nervous system) аутоиммунный ответ. Таким образом, микробные инфекции или вакцинации могут вызвать ответную реакцию антимиелина с перекрестной реакцией через молекулярную мимикрию, приводящей к ОРЭМ. Примером кросс-реактивных ответов Т-клеток с миелином будут являться вирусы герпеса человека 6 типа, коронавирус, вирус гриппа и Эпштейн-Барр. Некоторые вирусные пептиды имитируют гликопротеин миелина олигодендроцитов (MOG).

В возникновении ОРЭМ есть еще одна гипотеза, согласно которой прямое воздействие инфекции ЦНС приводит к вторичному воспалительному каскаду. В результате повреждения ткани нарушалась целостность гематоэнцефалического барьера, что приводило к обнажению аутоантигенов миелина для иммунной системы. Этот процесс приводил к нарушению толерантности и к самонаправленной аутоиммунной атаке против ЦНС, управляемой энцефалитогенными Т-клетками [33].

Известна роль аутоантител [27], направленных против различных белков миелина центральной нервной системы. В нескольких исследованиях продемонстрировано повышение титра антител к основному белку миелина (анти-МВР антител) у пациентов с поствакцинальным ОРЭМ, ассоциированным с антирабической вакциной. Антитела к базальным ганглиям были обнаружены в сыворотках пациентов с постстрептококковым ОРЭМ [27].

Исследования цитокинов и хемокинов при ОРЭМ показали различные изменения, связанные с актива-

цией макрофагов и микроглии. Анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) продемонстрировал увеличение хемокинов Th2-типа (CCL17, CCL22) у взрослых пациентов с ОРЭМ по сравнению с рассеянным склерозом. Хемокины, имеющие отношение к миграции эозинофилов и нейтрофилов также были обнаружены в ЦСЖ пациентов с ОРЭМ. Повышение уровня провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли (TNF-а), а также Th2-цитокинов - IL-10, были описаны в другом исследовании [2, 28]. Был также рассмотрен возможный генетический фон для развития ОРЭМ. Он был связан с комплексом гистосовместимости (МНС) II класса HLA-DRB1\*1501, а также HLA-DRB5\*0101. В этом же исследовании была показана ассоциация HLA-DRB3\*0202 и HLA-DQB1\*0502 с острой некротизирующей формой энцефалопатии. В российском исследовании ОРЭМ был связан с аллелями класса II HLA-DRB1\* 01 и HLA-DRB\* 03(017).

Гистологически ОРЭМ характеризуется первичным воспалительным инфильтратом, состоящим из Т-клеток и макрофагов, приводящих к перивентрикулярной демиелинизации, которая обычно ограничивается узким ободком воспаления. Хотя ОРЭМ обычно описывается как демиелинизация с относительным сохранением аксонов, повреждение аксонов описано в перивентрикулярной области. Повреждения обычно затрагивают церебральное белое вещество с двух сторон, но также может включать кору и глубокие подкорковые образования, в том числе и ствол мозга, мозжечок и спинной мозг. Нет доказательств наличия прямого воздействия вирусной, бактериальной, грибковой или паразитарной инфекции в гистологических образцах [29].

#### *Классификация*

Отсутствие единого определения и четких диагностических критериев ранее приводило к тому, что любой эпизод демиелинизации ЦНС интерпретировался как ОРЭМ [3]. В 2007 году были предложены следующие диагностические критерии ОРЭМ [30, 31, 32]:

1. Монофазный диссеминированный энцефаломиелит. Для него характерно: первое клиническое событие, включающее острое или подострое развитие энцефалопатии с полифокальным дефицитом; флюктуации или появление новых симптомов в течение 3 месяцев после начала эпизода; нет доказательства предыдущего клинического эпизода с демиелинизирующим процессом в белом веществе; МРТ ГМ в режимах T2В и Flair демонстрируют мультифазное поражение: крупные гиперинтенсивные очаги (более 1-2 см) в супра или инфратенториальном белом веществе, часто вовлечено серое вещество, особенно базальные ганглии и зрительные бугры.

2. Возвратный диссеминированный энцефаломиелит. Для него характерно развитие нового клини-

ческого эпизода с прежними симптомами в период до 3 месяцев после первого эпизода; рецидив может развиваться через месяц или более после окончания терапии ГКС, но не развивается на ее фоне; на МРТ – отсутствие новых очагов, прежние очаги могут выглядеть увеличенными в размерах; отсутствуют данные об альтернативном заболевании, объясняющие клинические проявления.

3. Мультифазный диссеминированный энцефаломиелит. Он характеризуется развитием нового полисимптомного клинического эпизода с новыми симптомами (включающим энцефалопатию), удовлетворяющим критериям ОРЭМ и свидетельствующем о новой локализации очага, что подтверждается анамнезом, неврологическим осмотром, данными МРТ; повторный клинический эпизод развивается не ранее, чем через 3 месяца после первого клинического эпизода и не ранее, чем через 1 месяц после окончания ГКС терапии; МРТ регистрирует появление новых очагов на фоне частичного регресса старых, выявляемых во время предшествующего эпизода [33].

ОРЭМ традиционно описывается как однофазное заболевание с симптомами и признаками, которые обычно постепенно регрессируют. Однако наличие у пациентов рецидивирующих форм ОРЭМ было известно еще с 1932 года, когда впервые врач ван Богаерт опубликовал «ОРЭМ с рецидивами». В нескольких исследованиях частота рецидивирующих форм варьирует от 5,5 % [16] до 33 % [15]. Однако в более поздних публикациях с использованием диагностических критериев 2007 года, многофазный ОРЭМ встречается редко.

#### *Особенности клинической картины ОРЭМ*

Начальные симптомы ОРЭМ проявляются обычно в промежуток времени от 2 дней до 4 недель после вирусной инфекции или вакцинации, и включают быстрое развитие энцефалопатии.

Как правило, ОРЭМ на начальных этапах сопровождается такими симптомами воспаления, как лихорадка, недомогание, что может произойти незадолго до появления неврологических симптомов. Иногда системные проявления ограничиваются только повышением температуры тела, чаще встречающегося в виде субфебрилитета.

Неврологические проявления ОРЭМ включают общемозговые проявления и признаки многоочагового полисистемного поражения нервной системы. Общемозговые симптомы характеризуются не только такими проявлениями, как головная боль, тошнота, рвота, но также энцефалопатией. Согласно диагностическим критериям, «энцефалопатия» является облигатным признаком достоверного диагноза ОРЭМ. Вместе с тем, в исследованиях [4] энцефалопатия наблюдалась только у 60-100 % детей с ОРЭМ и лишь

у 40 % взрослых. Термин «энцефалопатия», синоним диффузной мозговой дисфункции, широко используется в неврологической практике и предполагает, главным образом, расстройства поведения и сознания. Очаговые и проводниковые неврологические проявления отражают многоочаговый процесс. Эти симптомы могут быть разнообразными в зависимости от топического уровня поражения. Помимо поражения различных структур ЦНС иногда возможно вовлечение в процесс периферической нервной системы (ПНС). Процессы демиелинизации здесь носят субклинический характер и проявляются в виде клиники радикулопатии. Часто наблюдаются расстройства высших мозговых функций в виде нарушения памяти и внимания, мышления, различные виды апраксии.

Клиническая картина характеризуется быстрым прогрессированием, максимальный неврологический дефицит возникает в пределах несколько дней (в среднем 4,5 дня) [14]. Описано большое разнообразие неврологических синдромов у педиатрических больных с ОРЭМ, в том числе: изменение сознания, односторонняя или двусторонняя пирамидная недостаточность (60-95 %); острая гемиплегия (76 %); атаксия (18-59 %); менингеальные симптомы (26-31 %); судорожные приступы (13-35 %); вовлечение спинного мозга (24 %); нарушение речи или афазия (5-21 %) [14, 15, 17, 34].

Остро возникшая демиелинизация периферической нервной системы редка у детей с ОРЭМ, тогда как у взрослых пациентов сообщается о частоте 44 %. Некоторые клинические проявления специфичны при определенных инфекциях: мозжечковая атаксия для инфекции ветряной оспы, миелит для свиного гриппа, миелорадикулопатия для вакцинации против бешенства, быстрое начало с судорогами и мягкая пирамидная дисфункция для краснухи [35].

#### *Возможности нейровизуализации*

МРТ наиболее чувствительный параклинический маркер острой демиелинизации. На Т1ВИ очаги изоинтенсивны или гипоинтенсивны. Резко гипоинтенсивные очаги и «черные дыры» характерны для РС, но может наблюдаться и при ОРЭМ, если демиелинизация характеризуется выраженной деструкцией [36]. При ОРЭМ очаги часто крупные (1-2 см и более), округлые, с однородной интенсивностью сигнала. Границы таких очагов относительно четкие, иногда присутствует масс-эффект. Нечеткие границы с менее гиперинтенсивным сигналом по краю могут быть при перифокальном отеке.

Локализация очагов при ОРЭМ имеет особенности, отличающие его от рассеянного склероза. Для ОРЭМ характерны очаги в белом веществе больших полушарий с относительно симметричным (хотя сами

очаги несимметричны) распределением. Очаги обычно не прилегают к желудочкам и коре. В отличие от этого, при РС преобладают очаги, тесно примыкающие к стенкам боковых желудочков (перивентрикулярные, или субэпендимальные) и являющиеся наиболее важным МРТ-критерием РС. При ОРЭМ перивентрикулярные очаги, неотличимые от РС, наблюдается лишь в 20 % случаев [39]. Также могут наблюдаться очаги в мозолистом теле, характеризующиеся более крупными размерами, с масс-эффектом или в виде диффузной зоны поражения, в то время как для РС характерны небольшие очаги, имеющие на сагиттальных срезах овоидные очертания с обращенным вниз широким основанием. В 50 % случаев ОРЭМ выявляются инфратенториальные очаги: в стволе и мозжечке. В отличие от РС при ОРЭМ реже поражены средние ножки мозжечка. Поражение серого вещества при ОРЭМ включает очаги в зрительных буграх – до 40 % случаев [14, 37], в базальных ганглиях и коре.

В 2007 году была предложена классификация вовлечения головного мозга в патологический процесс при ОРЭМ, согласно данным МРТ [3, 14]: 1) ОРЭМ с небольшими повреждениями (менее 5 мм); 2) ОРЭМ с большой областью поражения и обширным отеком; 3) ОРЭМ с дополнительным симметричным вовлечением; 4) острый геморрагический энцефаломиелит; 5) ОРЭМ с псевдолейкодистрофическим рисунком, с диффузный, двусторонний, симметричный и обычно не имеющий участие белого вещества.

Для ОРЭМ характерен паттерн очагов «одного возраста»: в остром периоде заболевания большинство очагов могут демонстрировать контрастное усиление, на ранних стадиях их формирования – диффузное, а затем в виде ободка по контуру (кольцевой). После назначения кортикостероидов, контрастное усиление часто исчезает. Поэтому при необходимости повторного исследования с контрастированием его назначают не ранее одного месяца после окончания лечения [36].

МРТ-исследование в динамике более чем в 90 % случаев не выявляет новых очагов – отсутствие диссеминации во времени. Это позволяет отличить его от РС. Количество и размеры МРТ-очагов у большинства больных ОРЭМ со временем уменьшаются, а в 30-55 % случаев первоначальные очаги не визуализируются [38].

МРТ спинного мозга при ОРЭМ может выявлять крупные очаги в грудном отделе, в острый период может присутствовать масс-эффект [38]. В противоположность этому, очаги при РС небольшие (по длине менее двух позвоночных сегментов), без масс-эффекта и локализуются чаще в шейном отделе.

Новые методики нейровизуализации, такие как изображение с переносом намагниченности (МТИ) и

диффузионно-тензорное изображение (DTI), апробированы при ОРЭМ и выявляют некоторые отличия в очагах, в макроскопически нормальном белом веществе, а также в базальных ганглиях в случаях ОРЭМ по сравнению с РС. Единичные наблюдения указывают на изменение метаболизма глюкозы в очагах демиелинизации при ОРЭМ, выявляемые методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [39].

#### *Лабораторные тесты*

При подозрении на ОРЭМ обязательным является назначение общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, общего анализа спинномозговой жидкости. Данные лабораторные исследования предназначены для того, чтобы подтвердить наличие воспалительных изменений (легкий или умеренный лейкоцитоз, ускорение СОЭ, лейкоцитурия, протеинурия, увеличение С-реактивного белка) или уточнить наличие актуальной сопутствующей патологии [40]. Результаты исследования цереброспинальной жидкости у пациентов с ОРЭМ неспецифичны и включают легкий лимфоцитоз, умеренно повышенный уровень белка и нормальные уровни глюкозы.

Интраклеточные олигоклональные антитела IgG могут быть обнаружены как проявление острого воспалительного процесса с частотой до 29 % случаев [14, 31, 41]. Однако наличие олигоклональных антител при ОРЭМ обычно временны, в отличие от наблюдаемых в РС.

Определение неоптерина в цереброспинальной жидкости также использовалось в исследованиях. Однако неоптерин является неспецифическим биомаркером, поскольку он является лишь индикатором Th1-клеточной иммунной реакции [41].

Предпочтение отдается серологическим методам для определения этиологического фактора ОРЭМ.

#### *Дифференциальная диагностика*

Исключение других острых инфекций ЦНС должно быть первым и самым важным диагностическим шагом. Пациенты, имеющие неврит зрительного нерва, миелит, или полирадикулоневропатию, должны быть также обследованы для исключения острой демиелинизации.

Стандартное МРТ-сканирование головного и спинного мозга с контрастированием и без него позволяет увидеть региональное распределение демиелинизации. Возможно наличие синдрома задней обратимой энцефалопатии, экстрапонтинного миелолиза. При наличии больших очаговых опухолеподобных поражений необходимо исключить злокачественные новообразования головного мозга, воспалительный васкулит и абсцессы головного мозга. Симметричное распределение демиелинизации может наблюдаться при острой некротизирующей энце-

фалопатии – особой формы острой энцефалопатии, вызванной респираторными инфекциями, особенно гриппом А и В.

Двустороннее вовлечение базальных ганглий часто отмечается при постстрептококковом ОРЭМ, а также с пневмонией микоплазменной этиологии. Наличие поражения с четкими границами в белом веществе головного мозга необычно при ОРЭМ, что требует исключения абсцесса головного мозга, туберкулемы, нейроцистицеркоза, токсоплазмоза и гистоплазмоза.

Повреждения, ограниченные одним полушарием, или имеющие преимущественно кортикально-подкорковое распределение, маловероятны при ОРЭМ и требуют исключения сосудистых заболеваний. Идентификация микроинфарктов в центральной части мозолистого тела и на периферии (в виде так называемых «снежков») возможна при синдроме Сусака [42].

Нетипичное двустороннее симметричное поражение белого вещества на МРТ (псевдо-лейкоцистический вариант), особенно в детском возрасте, должны натолкнуть на метаболические причины лейкоцистии.

Если на первый план выступают изменения психики с развитием в дальнейшем судорог, афазии и гиперкинезов, то следует исключать анти-N-метил-D-аспарат-рецепторный аутоиммунный энцефалит. Этот синдром был недавно описан у детей и подростков, с предшествующим вирусным инфекционным заболеванием [43].

У детей с прогрессирующим течением лейкоэнцефалопатии и неврологическим дефицитом, несмотря на лечение, необходимо исключать наследственные лейкоцистии, прогрессирующие мультифокальные лейкоэнцефалопатии, подострый склерозирующий панэнцефалит, митохондриальные расстройства, злокачественных новообразования ЦНС или дефицит питательных веществ (витамин B12).

Нейросаркоидоз следует также учитывать у детей с прогрессирующим неврологическим дефицитом, диэнцефалической дисфункцией и признаками лептоменингита.

При рецидивирующем ОРЭМ необходимо исключение РС, особенно если наблюдается вовлечение спинного мозга и зрительных нервов. Так же остаются актуальными системные васкулиты и сосудистые коллагенозы, такие как системная красная волчанка, болезнь Бехчета и Шегрена.

#### *Лечение*

Нет разработанных стандартов для лечения ОРЭМ [33,44]. Все случаи ОРЭМ подлежат обязательной госпитализации в стационар. На амбулаторном этапе осуществляют симптоматическую терапию в виде противосудорожной терапии, коррекции гипертер-

мии, оценки жизненно важных функций. Показанием для экстренной госпитализации являются все случаи ОРЭМ, в том числе – нарастание очаговой и общемозговой симптоматики при возвратном или мультифазном течении ОРЭМ [40].

На современном этапе лечение ОРЭМ включает: поддерживающую, патогенетическую (ГКС, внутривенный иммуноглобулин, плазмаферез) и реабилитационную терапию.

Поддерживающая терапия направлена на оптимизацию функции жизненно-важных органов: респираторная поддержка, коррекция электролитных нарушений, профилактика тромбоза глубоких вен у пациентов с высоким риском.

Начало патогенетической терапии базируется на назначении кортикостероидов – метилпреднизолона. Большинство авторов рекомендуют краткий (3-5 дней) курс при 20-30 мг / кг / день до максимальной дозы 1 г / день или дексаметазона, назначаемого по 1 мг / кг / день [45]. При положительной динамике по завершению курса инфузий метилпреднизолона назначается преднизолон 0,5-1 мг/кг/сутки с приемом *per os* через день в течение 3 - 6 недель [40].

При таком способе лечения полное восстановление было зарегистрировано у 50-80 % пациентов. У пациентов, получавших метилпреднизолон, инвалидность отмечалась реже по сравнению с пациентами, получавших дексаметазон [46].

Если высокие дозы ГКС не оправдали ожиданий, то следующим шагом будет плазменный обмен [47]. Показано, что курс из 4-6 плазмаферезов, выполняемых через день или ежедневно, ассоциируется с умеренно выраженным и устойчивым улучшением. Предикторами улучшения будут мужской пол, сохраняющиеся рефлексы и раннее начало лечения [48].

Внутривенный иммуноглобулин назначается в качестве альтернативы плазмаферезу в дозе 0,2 - 0,4 г / кг / день в течение 5 дней). Улучшение наблюдается в течение 2-3 дней [49]. Выбор лечения второй линии (внутривенный иммуноглобулин, плазмаферез) должен быть индивидуализирован в зависимости от тяжести заболевания, осложнений и сопутствующих заболеваний. Например, вегетативная дисфункция и гипотония препятствуют использованию плазмафереза [50]. Исследования показывают, что внутривенный иммуноглобулин может быть более эффективным у пациентов с вовлечением периферической нервной системы. Метилпреднизолон наряду с внутривенным иммуноглобулином успешно использовался у пациентов с атипичным, молниеносным течением [51].

При отсутствии эффекта от использования плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина необходимо применение митоксантрона с иммуносупрессивной целью. Инфузию митоксантрона используют из расче-

та 10 мг/м<sup>2</sup>, растворенный в 250 мл физиологического раствора. Инфузии проводят сначала с частотой 3 раза и промежутками в 4 недели, затем проводят поддерживающее лечение в течение 3 месяцев. При отсутствии митоксантрона возможно применение циклофосфамида и азатиоприна. Циклофосфамид назначается из расчета 0,05-0,1 г/сутки, при хорошей переносимости – 3-4 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3-4 недели. Продолжительность курса индивидуальна [40]. Циклофосфамид и гипотермия были успешно использованы у пациентов с фульминантным ОРЭМ [52, 53].

Азатиоприн назначается из расчета 1,5-2 мг/кг/сутки в 3 – 4 приема. В случае необходимости суточная доза может быть увеличена до 200-250 мг в 2-4 приема. Сообщалось, что декомпрессионная гемикраниэктомия спасает жизнь пациентов с массивным, угрожающим жизни отеком головного мозга, невосприимчивым к традиционному медицинскому лечению [45, 54].

Важнейшая помощь на острой стадии при поступлении – раннее противовирусное лечение ацикловиrom (30 мг / кг / день), учитывая, что вирусный энцефалит, особенно герпес-симплекс энцефалит – это обычный первичный диагноз у ребенка с лихорадкой, энцефалопатией, судорогами и очаговой неврологической симптоматикой.

Реабилитационные мероприятия становятся целесообразными с момента регресса энцефалопатии. Одной из главных задач является ранняя активизация больных, под которой подразумевается расширение двигательного режима, а именно – лечение положением, пассивная и активная лечебная гимнастика, включающие облегченные упражнения и упражнения в сопротивлении для выработки активных движений; избирательный массаж. В большинстве случаев на фоне начала лечения кортикостероидной терапии происходит полный регресс симптоматики и реабилитационные мероприятия не требуются.

#### *Прогноз*

Прогноз при ОРЭМ в отношении функционально и когнитивного восстановления в целом благоприятный. Прежде всего это связано с положительным терапевтическим эффектом высоких доз кортикостероидом [55]. Полное выздоровление происходит у 57-89 % пациентов и у 20-30 % может сохраняться незначительный остаточный дефицит. После начала лечения наблюдается быстрое улучшение, иногда в течение нескольких часов, хотя восстановление обычно развивается в течение нескольких дней. Средний показатель периода времени до полного восстановления варьируется от 1 до 6 месяцев. Летальность при постинфекционном ОРЭМ может достигать 5 % [56].

Вовлечение периферической нервной системы ассоциируется с худшим прогнозом как в отношении функционального восстановления после первого эпи-

зода, так и в отношении вероятности повторного обострения в течение последующих 12 месяцев. Помимо этого, к другим факторам, сопряженным с высоким риском повторных обострений, относятся возраст старше 55 лет, повышение уровня альбумина в ЦСЖ > 100 мг/дл, женский пол, вовлечение спинного мозга.

При ОРЭМ рекомендуется последующее динамическое наблюдение с проведением МРТ в течение первых 3 месяцев для исключения возвратных форм. Обязательны ежегодные неврологические осмотры с повторной нейровизуализацией с целью выявления новых субклинических очагов и определения тактики ведения.

Любой тип вакцинации должен быть исключен в течение первых 6 месяцев после перенесенного ОРЭМ.

### Литература / References

1. Wingerchuk DM. Postinfectious encephalomyelitis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2003;3(3):256–264.
2. Menge T, Kieseier BC, Nessler S, Hemmer B, Hartung HP, Stuve O. Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. *Current Opinion in Neurology*. 2007;20(3):247–54.
3. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007; 68(16):23–36. DOI:10.1212/01.wnl.0000259404.51352.7f
4. Young NP, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Acute disseminated encephalomyelitis: current understanding and controversies. *Seminars in Neurology*. 2008;28(1):84–94. DOI:10.1055/s-2007-1019130
5. Mr. James Lucas. An Account of Uncommon Symptoms Succeeding the Measles; with Some Additional Remarks on the Infection of Measles and Small Pox. *The London Medical Journal*. 1790;11(4): 325–331.
6. Rivers TM. Virus. *JAMA*. 1929;92(14):1147–1152. DOI:10.1001/jama.1929.02700400005001
7. Scott TF. Post infectious and vaccinal encephalitis. *Medical Clinics of North America*. 1967;51(3):701–717. DOI: 10.1016/S0025-7125(16)33039-5
8. McAlpine D. Acute disseminated encephalomyelitis: Its sequels and its relationship to disseminated sclerosis. *Lancet*. 1931;(217):846–52.
9. Hurst EW. Acute Haemorrhagic Leucoencephalitis: a previously Undefined Entity. *Medical Journal of Australia*. 1941;2(1):1–6.
10. Hemachudha T, Griffin DE, Giffels JJ. Myelin basic protein as an encephalitogen in encephalomyelitis and polyneuritis following rabies vaccination. *The New England Journal of Medicine*. 1987;316(7):369–74. DOI:1056/NEJM198702123160703
11. Mihai C, Jubelt B. Post-infectious encephalomyelitis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2005;5(6):440–445.
12. Dale RC, Sousa C, Chong WK, Cox TC. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000;123(12): 2407–242.
13. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology*. 2001;56(10):1308–1312.
14. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*. 2002;59(8):1224–1231.
15. Anlar B, Basaran C, Kose G, Guven A, Haspolat S, Yakut A, Serdaroglu A, Senbil N, Tan H, Karaagaoglu E, Karli Oguz K. Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis. *Neuropediatrics*. 2003;34(4):194–199. DOI:1055/s-2003-42208
16. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Korean Journal of Pediatrics*. 2002;110(2):e21.
17. Leake JA, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, Paulino AD, Quintela ER, Sawyer MH, Bradley JS. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatric Infection Disease Journal*. 2004;23(8):756–764.
18. Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sanefuji, M, Yamaguchi Y, Yasumoto S. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain and Development*. 2010;32(6):454–462. DOI: 10.1016/j.braindev.2009.10.006
19. Pohl D, Hennemuth I, von Kries R, Hanefeld F. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. *European Journal of Pediatrics*. 2007;166(5):405–412. DOI:1007/s00431-006-0249-2
20. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, Arnold DL, Magalhaes S, Wambara K, Connolly MB, Yager J, Mah JK, Shah N, Sebire G, Meaney B, Dilenge ME, Lortie A, Whiting S, Doja A, Levin S, MacDonald EA, Meek D, Wood E, Lowry N, Buckley D, Yim C, Awuku M, Guimond C, Cooper P, Grand'Maison F, Baird JB, Bhan V, Bar-Or A. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology*. 2009;72(3):232–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000339482.84392.bd
21. Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sakai Y, Sanefuji M, Ichiyama T, Oka A, Kishi T, Kimura S, Kubota M, Takanashi J, Takahashi Y, Tamai H, Natsume J, Hamano S, Hirabayashi S, Maegaki Y, Mizuguchi M, Minagawa K, Yoshikawa H, Kira J, Kusunoki S, Hara T. A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology*. 2016;87(19):2006–2015. DOI:10.1212/WNL.0000000000003318
22. Xiong CH, Yan Y, Liao Z, Peng SH, Wen HR, Zhang YX, Chen SH, Li J, Chen HY, Feng X, Yao HQ,

- Huang L, Zhang L. Epidemiological characteristics of acute disseminated encephalomyelitis in Nanchang, China: a retrospective study. *BMC Public Health*. 2014;(14):111. DOI: 1186/1471-2458-14-111
23. Pellegrino P, Radice S, Clementi E. Geoepidemiology of Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Epidemiology*. 2014;25(6):928–929. DOI:10.1097/EDE.0000000000000176
24. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Pozzi M, Antoniazzi S, Clementi E, Radice S. Acute disseminated encephalomyelitis onset: evaluation based on vaccine adverse events reporting systems. *PLoS One*. 2013;8(10):e77766. DOI:10.1371/journal.pone.0077766
25. Noorbakhsh F, Johnson RT, Emery D, Power C. Acute disseminated encephalomyelitis: clinical and pathogenesis features. *Neurologic Clinics*. 2008;26(3):759–80. DOI:10.1016/j.ncl.2008.03.009
26. Loughlin AM, Marchant CD, Adams W, Barnett E, Baxter R, Black S, Casey C, Dekker C, Edwards KM, Klein J, Klein NP, LaRussa P, Sparks R, Jakob K. Causality assessment of adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2012;30(50):7253–9. DOI:10.1016/j.vaccine.2012.09.074
27. Dale RC, Church AJ, Cardoso F, Goddard E, Cox TC, Chong WK, Williams A, Klein NJ, Neville BG, Thompson EJ, Giovannoni G. Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies. *Annals of Neurology*. 2001;50(5):588–95.
28. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Comparative immunopathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2007;20(3):343–350. DOI:1097/WCO.0b013e3280be58d8
29. Dulac O, Lassonde M, Sarnat H. Handbook of Clinical Neurology. Pediatric Neurology. Part II; 2013. 544 p.
30. Krupp LB, Banwell B, Tenembaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007;68(16):7–12. DOI:10.1212/01.wnl.0000259422.44235.a8
31. Dale RC, Pillai SC. Early relapse risk after a first CNS inflammatory demyelination episode: examining international consensus definitions. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2007;49(12):887–893. DOI:10.1111/j.1469-8749.2007.00887.x
32. Alper G, Heyman R, Wang L. Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2009;51(6):480–486. DOI:1111/j.1469-8749.2008.03136.x
33. Тотолян НА, Скоромец АА. Острый диссеминированный энцефаломиелит: учебное пособие. СПб.: НИИЭМ им. Пастера; 2009. 44 с. [Totolyan NA, Skoromets AA. Acute disseminated encephalomyelitis: a training manual. St. Petersburg: NIEM im. Pastera; 2009. 44 p. (In Russian)]
34. Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B, Suissa S, Tardieu Marc on behalf of the Neuropediatric KIDSEP Study Group of the French Neuropediatric Society. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2007;11(2):90–95. DOI:1016/j.ejpn.2006.11.007
35. Noorbakhsh F, Johnson RT, Emery D, Power C. Acute disseminated encephalomyelitis: clinical and pathogenesis features. *Neurologic Clinics*. 2008;26(3):759–80. DOI:10.1016/j.ncl.2008.03.009
36. Тотолян НА, Трофимова ТН, Пахомов АВ. Магнитно-резонансная томография: диагностика и дифференциальная диагностика воспалительных демиелинизирующих заболеваний: учебное пособие. СПб.: НИИЭМ им. Пастера; 2009. 56 с. [Totolyan NA, Trofimova TN, Pakhomov AV. Magnetic resonance imaging: diagnosis and differential diagnosis of inflammatory demyelinating diseases: a training manual. St. Petersburg: NIEM im. Pastera; 2009. 56 p. (In Russian)]
37. Mihai C, Jubell B. Post-infectious encephalomyelitis. *Current Neurology and Neuroscience reports*. 2005;(5):440–445.
38. Dale RC, Branson JA. Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial presentation help in establishing a correct diagnosis? *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90(6):636–9. DOI:1136/adc.2004.062935
39. Young NP, Weinschenker BG, Lucchinetti CF. Acute disseminated encephalomyelitis: current understanding and controversies. *Seminars in Neurology*. 2008;28(1):84–94. DOI:10.1055/s-2007-1019130
40. Клинический протокол диагностики и лечения острого рассеянного энцефаломиелита. Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан; 2016. 16 с. [Clinical protocol for the diagnosis and treatment of acute disseminated encephalomyelitis. Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan; 2016. 16 p. (In Russian)]
41. Dale RC, Brilot F. Biomarkers of inflammatory and auto-immune central nervous system disorders. *Current Opinion in Pediatrics*. 2010;22(6):718–725. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283402b71
42. Rennebohm RM, Egan RA, Susac JO. Treatment of Susac's syndrome. *Current Treatment Options in Neurology*. 2008;10(1):67–74.
43. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new



developments and future challenges. *The Lancet Neurology*. 2011;10(8):759-72. DOI:10.1016/S1474-4422(11)70096-5

44. Murthy AM. Acute disseminated encephalomyelitis: Treatment guidelines. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2011;14(5):60-64. DOI: 10.4103/0972-2327.83095

45. Pohl D, Tenenbaum S. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Current Treatment Options in Neurology*. 2012;14(3):264-75. DOI: 10.1007/s11940-012-0170-0

46. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1996;60(3):200-5.

47. Miyazawa R, Hikima A, Takano Y, Arakawa H, Tomomasa T, Morikawa A. Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Brain and Development*. 2001;23(6):424-6.

48. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;76(3):294-300. DOI:10.1212/WNL.0b013e318207b1f6

49. Pittock SJ, Keir G, Alexander M, Brennan P, Hardiman O. Rapid clinical and CSF response to intravenous gamma globulin in acute disseminated encephalomyelitis. *European Journal of Neurology*. 2001;8(6):725.

50. Miyazawa R, Hikima A, Takano Y, Arakawa H, Tomomasa T, Morikawa A. Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2001;23(6):424-6.

51. Straussberg R, Schonfeld T, Weitz R, Karmazyn B, Harel L. Improvement of atypical acute disseminated encephalomyelitis with steroids and intravenous

immunoglobulins. *Pediatric Neurology*. 2001;24(2):139-43.

52. Takata T, Hirakawa M, Sakurai M, Kanazawa I. Fulminant form of acute disseminated encephalomyelitis: Successful treatment with hypothermia. *Journal of the Neurological Sciences*. 1999;165(1):94-7.

53. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute Disseminated Encephalomyelitis: a follow up study of 40 adult patients. *Neurology*. 2001;56(10):1313-8.

54. Refai D, Lee MC, Goldenberg FD, Frank JL. Decompressive hemicraniectomy for acute disseminated encephalomyelitis: case report. *Neurosurgery*. 2005;56(4):872.

55. Menge T, Hemmer B, Nessler S. Acute disseminated encephalomyelitis. *Achieves of Neurology*. 2005;62(11):1673-1680.

56. Pohl D, Alper G, Van Haren K. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*. 2016;87(9):38-45. DOI:10.1212/WNL.0000000000002825

#### Сведения об авторах

Чердиченко Оксана Александровна, ординатор, Амурская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького 95; тел.: +7(4162)319035; e-mail: cherednichenko-45@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8963-1057>

Карнаух Валентина Николаевна, д.м.н., профессор, Амурская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 675006, г. Благовещенск, ул. Горького 95; тел.: +7 (4162)459354; e-mail: v.n.karnauch@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7909-3948>

#### Author information

Oxana A. Cherednichenko, medical resident, Amur State Medical Academy; Address: 95, Gorky Str., Blagoveshchensk, Russian Federation 675006, Phone: +7 (996) 3834869; e-mail: cherednichenko-45@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8963-1057>

Valentina N. Karnaukh, Dr.Med.Sci., Professor, Amur State Medical Academy; Address: 95, Gorky Str., Blagoveshchensk, Russian Federation 675006, Phone: +7 (4162)459354; e-mail: v.n.karnauch@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7909-3948>

Поступила 28.06.2019 г.  
Принята к печати 11.10.2019 г.

Received 28 June 2019  
Accepted for publication 11 October 2019



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.