

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. Кафедрой: д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат

на тему: «Острый рассеянный энцефаломиелит»

Выполнила:
ординатор 1 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология
Грачева К.А.

Красноярск
2023

Оглавление

I. Введение	3
II. Эпидемиология	3
III. Этиология	4
IV. Патогенез	4
V. Клиническая картина	6
VI. Диагностика.....	11
VII. Лечение	13
VIII. Список литературы	16

I. Введение

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) — иммуноопосредованное 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, вакцинацией или употреблением иммуностимулирующих препаратов, например, левамизола.

В редких случаях ОРЭМ развивается после трансплантации костного мозга или на фоне иммуносупрессии после органной трансплантации. 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.

Клиническое течение заболевания, как правило, монофазное, однако встречается и ремиттирующий тип течения ОРЭМ, который требует проведения дифференциального диагноза с ремиттирующим течением РС.

II. Эпидемиология

Несмотря на то что ОРЭМ может развиваться в любом возрасте, наиболее часто он встречается у детей вследствие детских инфекций и после вакцинаций. Частота встречаемости ОРЭМ у детей колеблется от 0,07 случаев на 100 тыс. в год в Германии, до 0,64 на 100 тыс. человек в год в Японии.

В США встречаемость составляет 0,4 на 100 тыс. человек в год в возрасте до 20 лет с пиком заболеваемости 0,8 на 100 тыс. человек в год у детей от 5 до 9 лет.

На заболеваемость ОРЭМ оказывают влияние социально-экономические факторы, генетическая предрасположенность, широта, экологическая ситуация в стране и многие другие, изучению которых в настоящее время уделяется большое внимание исследователей.

Средний возраст начала заболевания у детей составляет от 5 до 9 лет. Несмотря на то что ОРЭМ в равной степени страдают и мужчины, и женщины, в педиатрической практике несколько чаще он встречается у мальчиков.

Эпидемиологические исследования ОРЭМ среди взрослого населения немногочисленны, и возраст развития заболевания весьма вариабелен.

III. Этиология

Впервые клиническую картину заболевания описал J. Lucas в 1790 г. у 23-летней женщины с нижним пара-парезом и недержанием мочи, развившимся спустя неделю после появления коревой сыпи. Позже было показано, что некоторые вирусы, в основном экзен-таматозные, могли вызывать энцефалопатии с повышением температуры вскоре после инфицирования. Таким образом, болезни носили названия соответственно тем вирусам, которые их вызывали: варицел-ла-энцефаломиелит, краснушный энцефаломиелит, бешеный энцефаломиелит.

Инфекционная этиология ОРЭМ подтверждается сезонными пиками заболеваемости в зимнее и весеннее время. Более того, в некоторых исследованиях наличие инфекционного продромального периода является строго обязательным для установления диагноза ОРЭМ.

В ряде проведенных работ в 50-85% случаев инфекционный процесс или вакцинация предшествует развитию ОРЭМ.

Средняя продолжительность латентного периода между инфекционным продромом и началом неврологической симптоматики варьирует от 4 до 12 дней.

IV. Патогенез

Несмотря на достаточно четкую временную связь ОРЭМ с перенесенной инфекцией или иммунизацией, установлено, что он не является результатом

прямого вирусного повреждения нервной ткани. Указанные причины являются триггерным фактором в запуске аутоиммунного процесса. Так, патоморфологически и клинически сходные с ОРЭМ изменения могут быть воспроизведены на модели экспериментального аллергического энцефаломиелита у животных путем иммунизации экстрактом миелина или его составляющими.

Предполагаемые механизмы развития аутоиммунной реакции при ОРЭМ:

- 1) молекулярная мимикрия (перекрестный иммунный ответ на антигены вируса и составляющие миелина)
- 2) неспецифическая активация аутореактивных клеток под воздействием суперантигена
- 3) повреждение (инфицирование) олигодендроглиальных клеток с нарушением ресинтеза миелина
- 4) повреждения эндотелия сосудов с нарушением гематоэнцефалического барьера

Инфекционные агенты могут содержать антигены, которые перекрестно реагируют или симулируют аутоантигены, присутствующие в ЦНС, - протеины миелина, в результате развивается иммунный ответ против собственных антигенов.

Данное явление получило название молекулярной мимикрии. Инфекционные агенты могут содержать собственные антигены, которые вступают в перекрестную реакцию с собственными антигенами, представленными в ЦНС, приводя к Т-клеточной активации.

В свою очередь активированные Т-клетки могут перекрестно активировать другие антигенспецифические клетки и запускать каскад высвобождения цитокинов, которые оказывают повреждающее действие на ЦНС. Даже после выведения патогена эти активированные Т- и В-клетки, проникая в ЦНС,

могут сталкиваться с гомологичными белками миелина во время поддержания физиологического иммунного надзора в ЦНС, где происходит реактивация локальными антигенпрезентирующими клетками, что приводит к воспалительным иммунным реакциям.

Другой концепцией патогенеза ОРЭМ рассматривается инициация иммунного каскада вследствие непосредственного инфицирования ЦНС нейро-тропным патогеном, что приводит к повреждению ЦНС и поступлению специфичных для ЦНС аутоантигенов в системную циркуляцию через нарушенный ГЭБ. Данные аутоантигены после взаимодействия с органами лимфатической системы могут приводить к срыву толерантности и аутореактивному энцефало-литогенному Т-клеточному ответу. Подобные активированные Т-клетки способны проникать в ЦНС и поддерживать воспалительные реакции. Однако возбудители не были выделены из ЦНС или ЦСЖ при ОРЭМ (в отличие от инфекционного энцефалита).

V. Клиническая картина

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 продромального периода, проявляющегося лихорадкой, миалгией, головной болью, тошнотой и общим недомоганием.

Начальные проявления длятся 3—4 дня и чаще встречаются при поствакцинальном ОРЭМ, чем при постинфекционном ОРЭМ.

После продромального 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.

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. Нарушение сознания в отдельных случаях может достигать коматозного. Распространенность двигательных нарушений среди взрослых и детей одинакова, тогда как сенсорный дефицит более характерен для взрослых.

В 25% случаев при ОРЭМ наблюдаются признаки острого поперечного миелита, который в большинстве случаев проявляется паре-, и дизэстезиями или онемением (80—94%), дисфункцией мочевого пузыря; в половине случаев развивался нижний парапарез. Поперечный миелит чаще встречается при ОРЭМ с анти-МОГ — антителами, 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 продромальные 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 полирадикулонейропатией и чаще встречающийся среди взрослых. Сочетанное поражение ЦНС и ПНС связано с более тяжелым течением заболевания.

Наряду с монофазным течением описаны случаи рецидивов после первого эпизода ОРЭМ. К немонафазным 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 нейровизуализации. 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. 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 опухолеподобными очагами, поражением СМ, интратекальным синтезом олигклональных антител, отсутствием антител к AQP4 и МОГ, имеют наиболее высокий риск трансформации в РС.

В настоящее время широко распространены только два набора диагностических критериев ОРЭМ: критерии для случаев ОРЭМ у детей и для поствакцинального ОРЭМ. Критерии ОРЭМ для детей разработаны международной группой по изучению детского РС, обновлены в 2013 г. 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; T1-гипоинтенсивное 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:

1. *Уровень достоверности 1* 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) монофазное 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 3А* 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.

VI. 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.

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 исследованиях 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.

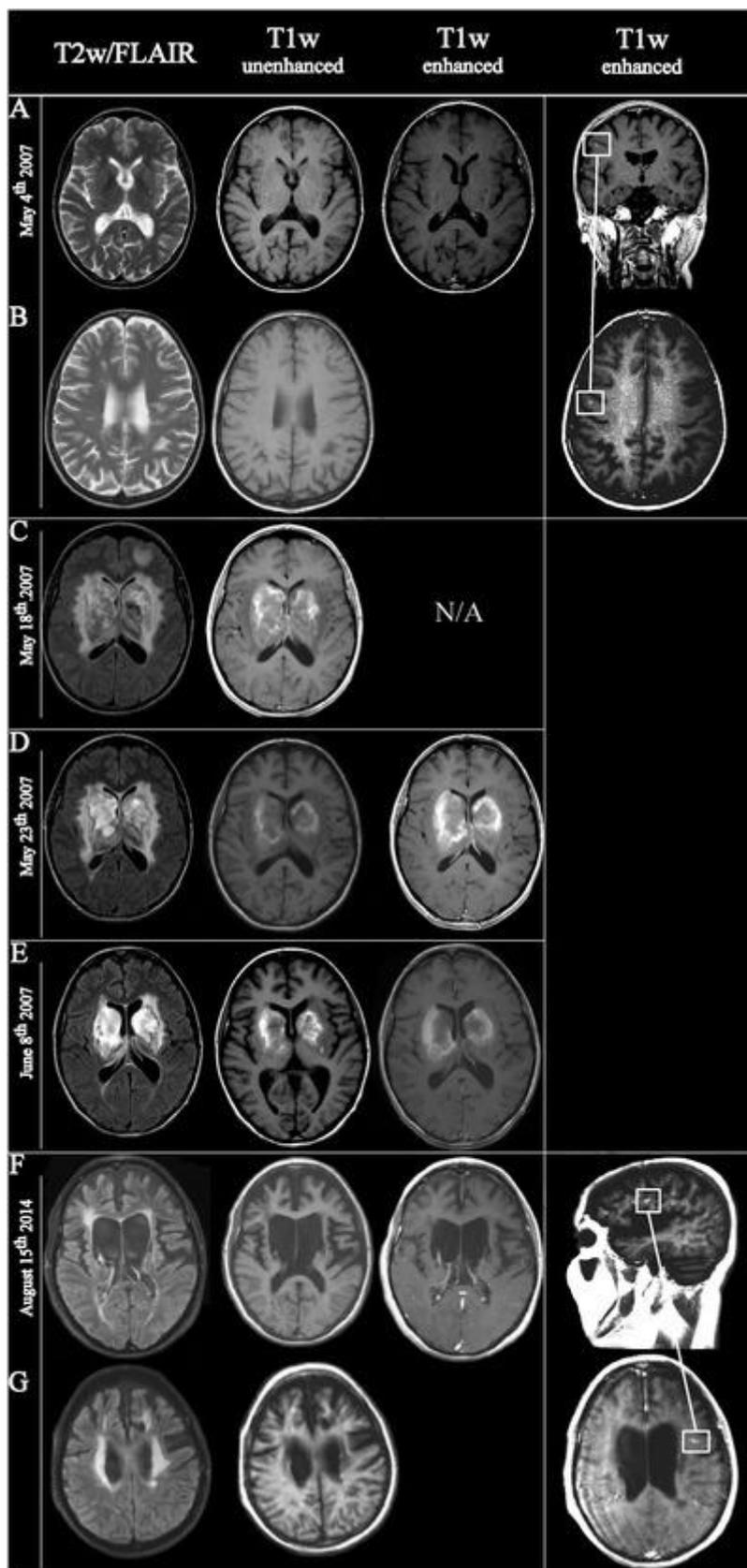


Рисунок 1. Вариант МРТ при остром рассеянном энцефаломиелите.

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), 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 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. В дебюте ОРЭМ требуют исключения инфекционный менингоэнцефалит, саркоидоз, васкулит ЦНС, болезнь Бехчета, аутоиммунных энцефалитов, онкологической патологии ЦНС, которые также могут иметь сходную клиническую и МРТ картину.

VII. Лечение

Современные методы лечения ОРЭМ основываются на стратегии, которая оказывает эффект на вероятные патогенетические механизмы заболевания, в основе которых лежит иммунопатологический процесс, ассоциированный с Т-клеточным звеном иммунитета. Терапевтический выбор при ОРЭМ – это глюкокортикостероиды, в ряде случаев зарегистрирован хороший клинический эффект от использования плазмафереза, больших доз Ig и цитостатиков.

Приказом Минздрава России от 24 декабря 2012 г. утверждены стандарты специализированной медицинской помощи при остром рассеянном энцефаломиелите, согласно которым рекомендуется начинать лечение с пульс-доз метилпреднизолона, который назначается по 1000 мг внутривенно капельно в течение 5-7 дней. Кроме того, существуют схемы применения метилпреднизолола исходя из веса больного, особенно это важно при применении у детей или взрослых с малой массой тела, в этом случае суточная доза метилпреднизолола составляет 20-30 мг/кг/ день. После окончания внутривенного курса глюкокортикостероидов следующим обязательным этапом лечения является назначение таблетированного преднизолона в дозе 1 мг/кг в течение 6-8 нед. Более раннее прекращение стероидной терапии не рекомендуется, так как преждевременная отмена (в активный период заболевания) может привести к возврату первоначальных или к развитию новых симптомов заболевания, особенно при рецидивирующих формах ОРЭМ.

В случае ранней отмены или невозможности лечения глюкокортикостероидами по медицинским показаниям (непереносимость, эрозивно-язвенный гастрит, метаболические и гемореологические нарушения и пр.), проводят операции плазмафереза с изъятием плазмы 25-35 мл/кг за сеанс. Необходимое количество сеансов плазмафереза определяется индивидуально.

Рекомендуется проведение 5-7 сеансов плазмафереза на курс лечения. Однако следует учитывать, что требуется постоянный мониторинг состояния больного, так как выполнение плазмафереза может вызвать ряд тяжелых побочных эффектов (гиперкоагуляция, анемия, симптоматическая гипотензия, гипокалиемия, гепарин-ассоциированная тромбоцитопения и пр.), что может ограничить количество проводимых процедур.

Другим возможным вариантом лечения при неэффективности или ранней отмене глюкокортикостероидов и плазмафереза считается назначение

больших доз внутривенных Ig. Необходимая доза внутривенных иммуноглобулинов также рассчитывается в зависимости от массы тела и составляет 2 г/кг, для достижения хорошего иммуномодулирующего эффекта требуется проведение 3-5 введений.

При подозрении на бактериальную, особенно микоплазменную инфекцию (пневмония, трахеобронхит, воспаление верхних дыхательных путей), подтвержденную положительными серологическими реакциями, следует назначать антибактериальную терапию. В случае обнаружения в крови или ликворе высоких титров антител к группе герпесвирусов и другим вирусным агентам и при положительных результатах ПЦР рекомендуется добавить к лечению противовирусную терапию.

В последние годы при аутоиммунных демиелинизирующих заболеваниях ЦНС все более широкое применение находит использование цитостатического препарата митоксантрона, что обусловлено его супрессорным влиянием на иммунные клетки. Однако выраженность побочных эффектов ограничивает возможность применения данного препарата. Но в случаях, не поддающихся коррекции гормональными средствами и плазмаферезом, препаратом выбора является именно митоксантрон. В среднем доза митоксантрона составляет 20 мг на курс лечения. При низкой и высокой массе тела требуется коррекция дозы.

Для восстановления нарушенных функций проводится активная метаболическая, антиоксидантная, нейропротективная и симптоматическая терапия. В подостром периоде показана активная нейрореабилитация с привлечением методов коррекции биомеханики движений, ЛФК и нейропсихологической коррекции.

Исходя из вышесказанного следует, что, какому препарату или методу лечения будет отдано предпочтение или будет требоваться их сочетание, зависит от состояния и ответа больного на проводимое лечение.

VIII. Список литературы

1. 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.
2. Н.Н.Спирин, И.О.Степанов, Д.С.Касаткин, Е.Г.Шипова Острый рассеянный энцефаломиелит: диагностика и принципы лечения. СПРАВОЧНИК ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА | № 7 | 2010; 41-53.
3. Воробьева А.А., Захарова М.Н. Миелит. Аутоиммунные заболевания в неврологии: Клиническое руководство / под ред. И.А. Завалишина, М.А. Пирадова, А.Н. Бойко, С.С. Никитина и др. М.: Здоровье человека, 2014. Т. 1. С. 48-66.
4. Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В., Брылев Л.В., Захарова М.Н., Лысенко В.С. и др. Нейродегенеративные изменения в сетчатке у больных ремитирующим рассеянным склерозом и ретробульбарным невритом: морфофункциональные параллели // Рос. офтальмол. журн. 2012. Т. 5, № 4. С. 63- 68.
5. Нероев В.В., Зуева М.В., Лысенко В.С. и др. Оптический неврит // Аутоиммунные заболевания в неврологии: клиническое руководство: в 2 т. / под ред. И.А. Завалишина, М.А. Пирадова, А.Н. Бойко и др. М.: Здоровье человека, 2014.