



УО «Белорусский государственный
медицинский университет»

Кафедра инфекционных болезней



Острый рассеянный энцефаломиелит: взгляд инфекциониста

Доцент Н.В.Соловей

28.03.2019

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ)

- остро развивающееся иммуноопосредованное заболевание, сопровождающееся распространенной демиелинизацией ЦНС
- чаще у детей и молодых лиц до 40 лет (но не только!)
- в 2/3 случаев выявляется предрасполагающий фактор (перенесенная инфекция или вакцинация в недавнем прошлом)
- вначале продромальные гриппоподобные симптомы, затем неврологическая симптоматика – сочетание энцефалопатии и очагового неврологического дефицита
- преимущественно монофазное течение и хороший ответ на терапию на иммуномодулирующую терапию

ОРЭМ может быть самостоятельной нозологией или сочетаться с другими демиелинизирующими поражениями нервной системы

Table 1 ADEM and its convergence with relapsing demyelinating disorders

Diagnosis	Clinical criteria
ADEM, monophasic⁷	Single polyfocal CNS event with encephalopathy and presumed inflammatory demyelination and no new disease activity (clinical or MRI) >3 months after onset
ADEM, multiphasic⁷	ADEM followed at >3 months by second ADEM episode, but no further ADEM or non-ADEM demyelinating events
ADEM-MS⁷	ADEM followed at >3 months by non-ADEM demyelinating relapse and new MRI lesions meeting criteria for dissemination in space ⁸
ADEM-NMOSD⁹	ADEM followed at >3 months by events including optic neuritis, longitudinally extensive transverse myelitis, or area postrema syndrome, meeting MRI requirements according to revised NMOSD criteria ⁹
ADEM-ON	ADEM, MDEM, or multiple ADEM attacks followed by optic neuritis

Abbreviations: ADEM = acute disseminated encephalomyelitis; MDEM = multiphasic disseminated encephalomyelitis; MS = multiple sclerosis; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; ON = optic neuritis.

Neurology 87 (Suppl 2) August 30, 2016

Acute disseminated encephalomyelitis

Updates on an inflammatory CNS syndrome

Daniela Pohl, MD, PhD
 Gulay Alper, MD
 Keith Van Haren, MD
 Andrew J. Kornberg, MD
 Claudia F. Lucchinetti,
 MD
 Silvia Tenenbaum, MD
 Anita L. Belman, MD

ОРЭМ может быть только у
иммунокомпетентных пациентов?

Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study

Lancet Infect Dis 2010;
10: 835-44

by, Amanda L Walsh, Dilys Morgan, Richard Cunningham,
Michael P T Lunn, Sarosh R Irani, Angela Vincent, David W G Brown,
Aetiology of Encephalitis Study Group

	Confirmed	Probable	Total (%)
Infectious cause (n=86 [42%; 95% CI 35-49%])			
Herpes simplex virus	36	2	38* (19)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	9	10 (5)
Varicella zoster virus	9	1	10 (5)
Streptococci	2	2	4† (2)
Enteroviruses	3	..	3 (1)
Dual infection	3	..	3‡ (1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	..	3 (1)
Influenza A	..	2	2 (1)
<i>Neisseria meningitidis</i>	2	..	2 (1)
<i>Toxoplasma gondii</i>	2	..	2 (1)
<i>Coxiella burnetii</i>	..	1	1 (0.5)
Epstein-Barr virus	..	1	1 (0.5)
<i>Enterococcus faecium</i>	1	..	1 (0.5)
Human herpesvirus-6	..	1	1 (0.5)
HIV	1	..	1 (0.5)
JC virus	1	..	1 (0.5)
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	..	1 (0.5)
<i>Pseudomonas</i> spp	1	..	1 (0.5)
Sclerosing subacute panencephalitis (measles)	1	..	1 (0.5)

Immune-mediated cause (n=42 [21%; 95% CI 15-27%])

Acute disseminated encephalomyelitis	23	..	23 (11)
NMDA receptor antibodies	9	..	9 (4)
VGKC antibodies	7	..	7 (3)
Secondary to systemic vasculitis	1	..	1 (0.5)
Multiple sclerosis	1	..	1 (0.5)
Paraneoplastic	1	..	1 (0.5)

Unknown cause (n=75 [37%; 95% CI 30-44%])

Unknown	..	..	75 (37)
Total			203

NMDA=N-methyl-D-aspartate. VGKC=voltage-gated potassium channel.

*28 herpes simplex virus-1; three herpes simplex virus-2; seven herpes simplex virus
untyped. †Three group A streptococci; one group B streptococci. ‡Dual findings:
one *Cryptococcus* spp and varicella zoster virus, one *Mycobacterium tuberculosis* and
Toxoplasma gondii; one *Mycobacterium tuberculosis* and HIV.

	Immunocompetent patients* (n=172)	Immunocompromised patients† (n=31)	Total
Herpes simplex virus	37 (22%, 16–28)	1 (3%, 0.1–17)	38
Acute disseminated encephalomyelitis	23 (14%, 9–19)	..	23
Antibody-associated encephalitis	15 (9%, 5–14)	1 (3%, 0.1–17)	16
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	9 (5%, 2–10)	1 (3%, 0.1–17)	10
Varicella zoster virus	4 (2%, 0.6–6)	6 (19%, 7–37)	10
Streptococci	4 (2%, 0.6–6)	..	4
Enterovirus	3 (2%, 0.4–5)	..	3
Dual finding	..	3 (10%, 2–26)	3
<i>Toxoplasma gondii</i>	..	2 (6%, 1–21)	2
Epstein-Barr virus	..	1 (3%, 0.1–17)	1
Human herpesvirus-6	..	1 (3%, 0.1–17)	1
HIV	..	1 (3%, 0.1–17)	1
JC virus	..	1 (3%, 0.1–17)	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	..	1 (3%, 0.1–17)	1
Pneumococcus	..	1 (3%, 0.1–17)	1
Other‡	13 (8%, 4–13)	..	13
Unknown	64 (37%, 30–45)	11 (35%, 19–55)	75

Data are number (%; 95% CI). The dual findings are the same as for table 2. *Includes cases for whom immune status was unknown. †Reasons for immunocompromised status: 18 HIV positive; three on chemotherapy; ten with other reasons or exact reason unknown. ‡Other causes include *Pseudomonas* spp, *Coxiella burnetii*, *Enterococcus faecium*, meningococcus, pneumococcus, influenza A, sclerosing subacute panencephalitis, paraneoplastic, multiple sclerosis, and encephalitis secondary to systemic vasculitis.

Table 2: Causes of encephalitis in immunocompetent versus immunocompromised patients



ОРЭМ среди
всех
энцефалитов



ОРЭМ среди
аутоиммунных
энцефалитов

Все случаи ОРЭМ
зарегистрированы
только среди
иммунокомпетентных
пациентов

Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study

Lancet Infect Dis 2010;

10: 835–44

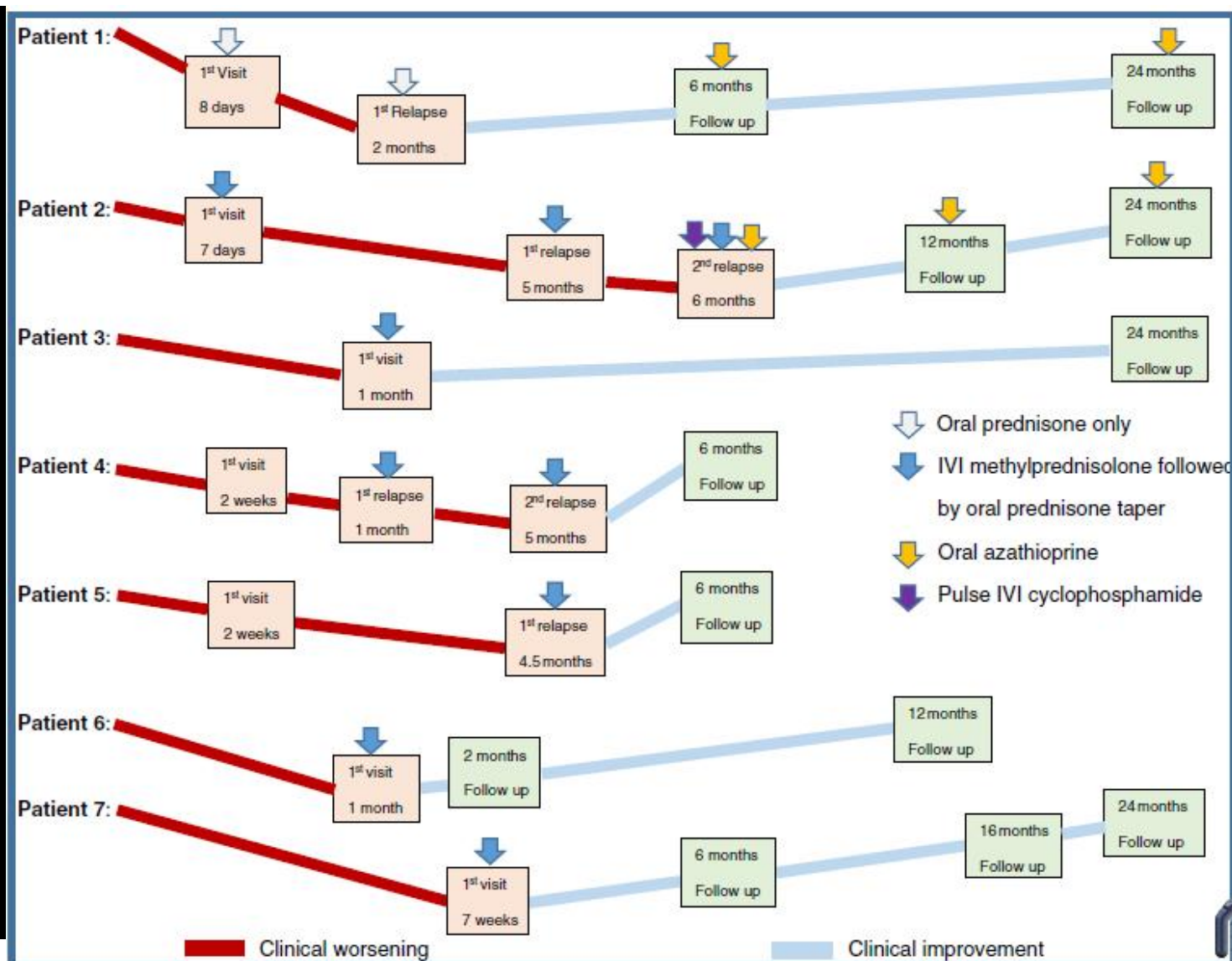
Julia Granerod, Helen E Ambrose, Nicholas W S Davies, Jonathan P Clewley, Aman Mark Zuckerman, Ken J Mutton, Tom Solomon, Katherine N Ward, Michael P T Lu, Natasha S Crowcroft, on behalf of the UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group

- 7 ВИЧ-позитивных пациента с легкой или умеренной иммуносупрессией (уровень CD4 от 129 до 533/мкл)
- возраст от 26 до 38 лет
- У всех диагностирован ОРЭМ с атипичным течением
 - 4 пациента – мультифазное течение заболевания
 - 3 пациента – опухолеподобное поражение головного мозга по данным МРТ
 - 2 пациента – поражение мозолистого тела
- все пациенты ответили на иммуносупрессивную терапию

Atypical presentations of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in HIV infection

Journal of NeuroVirology, Inc. 2016

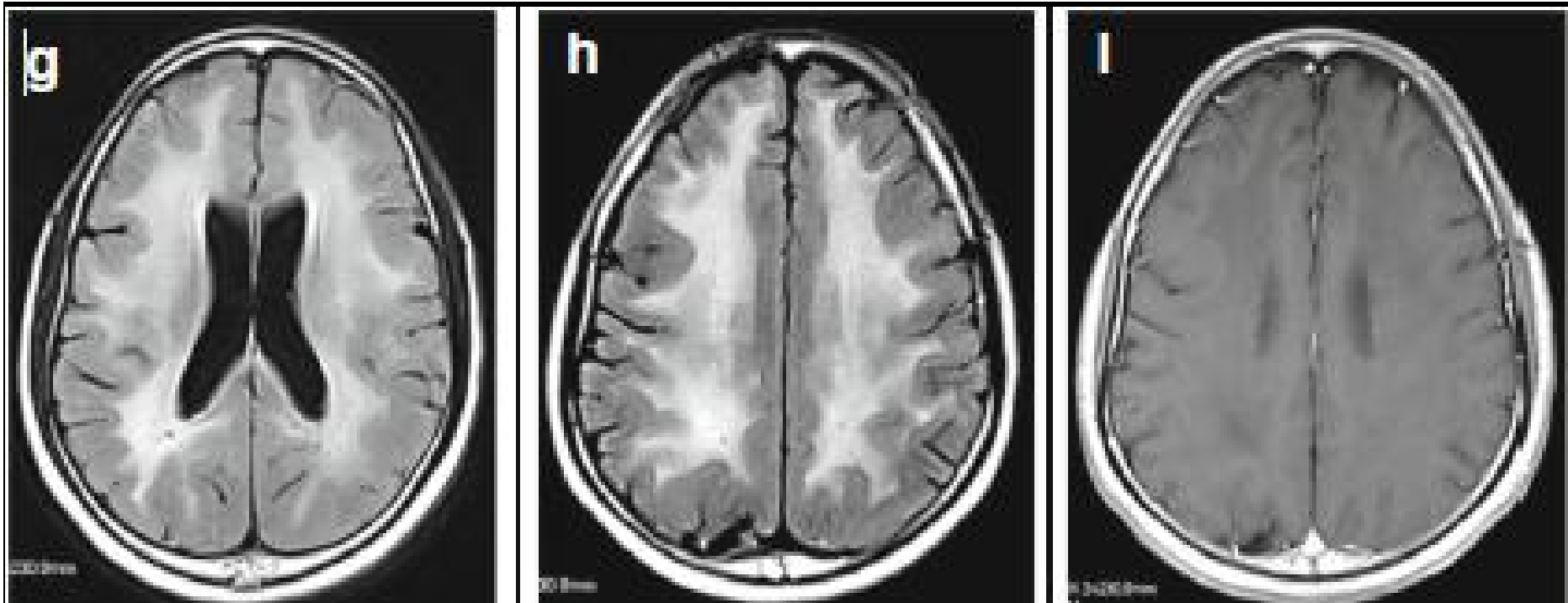
Ansuya Naidoo^{1,2} • Hoosain Paruk^{2,3} • Bhupendra Bhagwan² • Anand Moodley^{1,2} 



Atypical presentations of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in HIV infection

Journal of NeuroVirology, Inc. 2016

Ansuya Naidoo^{1,2} • Hoosain Paruk^{2,3} • Bhupendra Bhagwan² • Anand Moodley^{1,2} 



Диффузные сливающиеся поражения белого вещества ГМ (g, h), не накапливающие контраст (i) – МР-признаки, характерные для ПМЛ
Дифференциальный диагноз с ПМЛ – подходы к лечению и прогноз диаметрально противоположны!

Atypical presentations of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in HIV infection

Journal of NeuroVirology, Inc. 2016

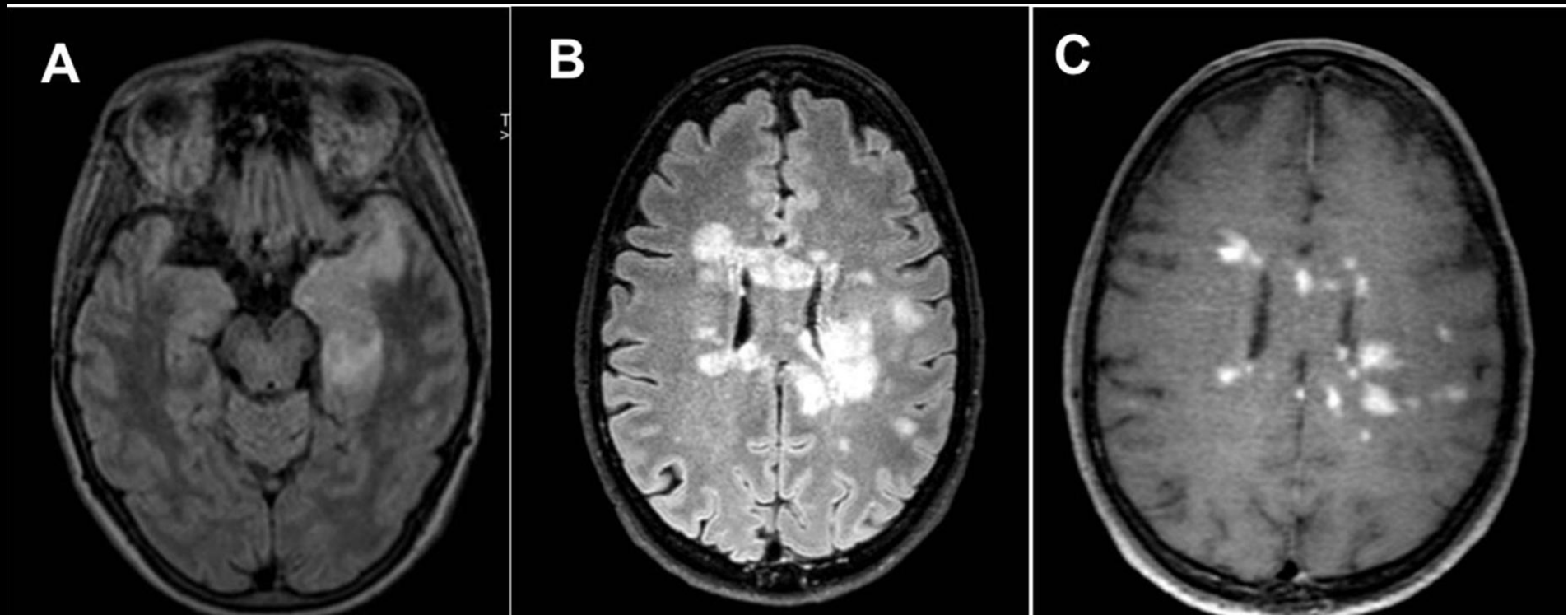
Ansuya Naidoo^{1,2} • Hoosain Paruk^{2,3} • Bhupendra Bhagwan² • Anand Moodley^{1,2} 

Инфекции, чаще всего ассоциируемые с развитием ОРЭМ

- герпес-вирусные инфекции
 - вирус Эпштейна-Барр
 - цитомегаловирус
 - ВПГ-1
 - варицелла зостер вирус
- грипп А и В
- краснуха
- паротит
- ВИЧ-инфекция
- *Mycoplasma pneumoniae*

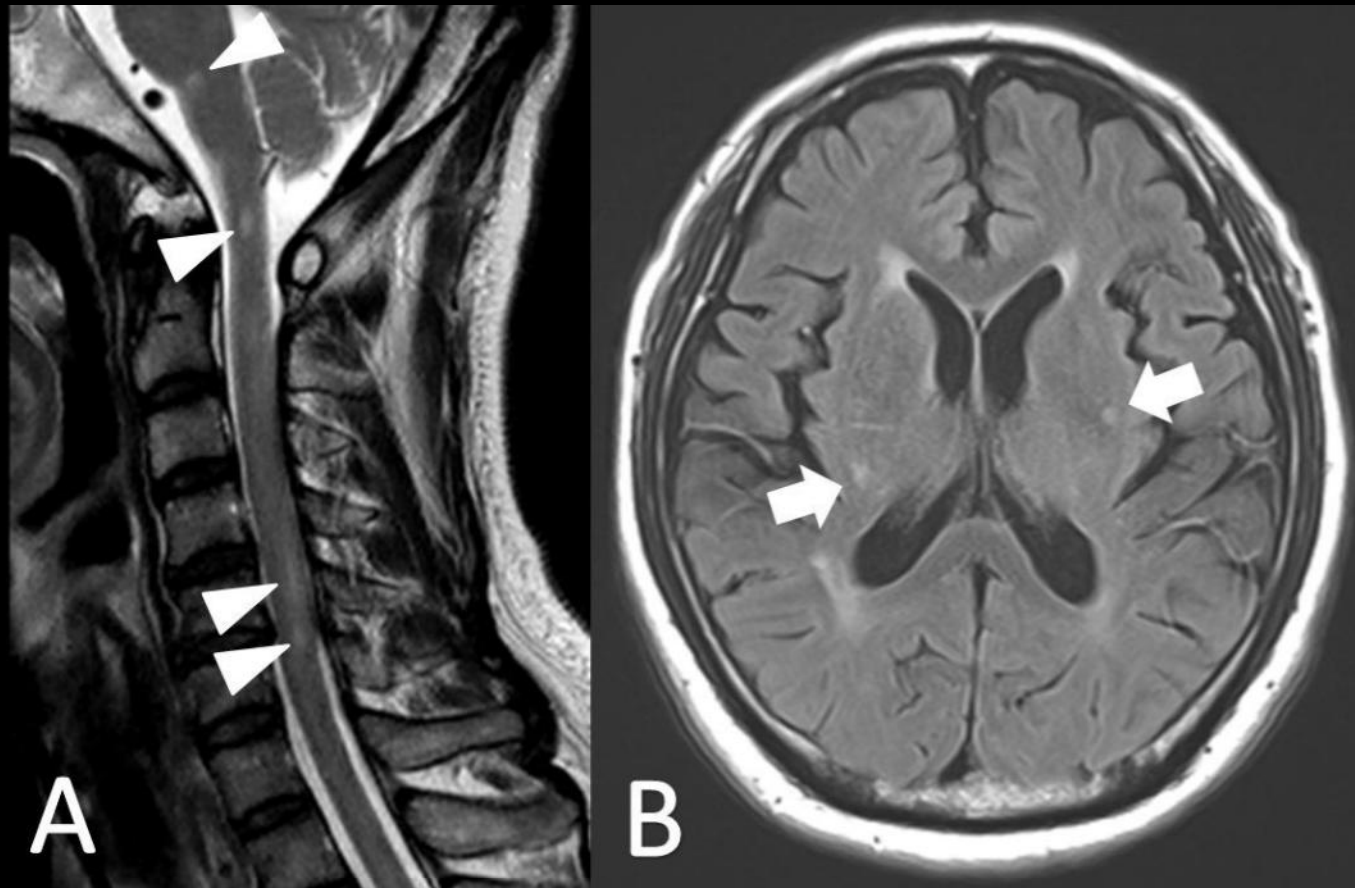
Любой инфекционный агент может быть потенциальной причиной ОРЭМ!

ОРЭМ может быть следствием любой перенесенной инфекции, в том числе и инфекционного поражения нервной системы!



Женщина 55 лет, перенесшая верифицированный методом ПЦР ЦСЖ ВПГ-1 менингоэнцефалит и развившая 2 недели спустя выписки из стационара клинику ОРЭМ с характерными изменениями на МРТ (без признаков реактивации ВПГ-1 по данным повторного исследования ЦСЖ)

ОРЭМ может быть следствием любой перенесенной инфекции, в том числе и инфекционного поражения нервной системы!



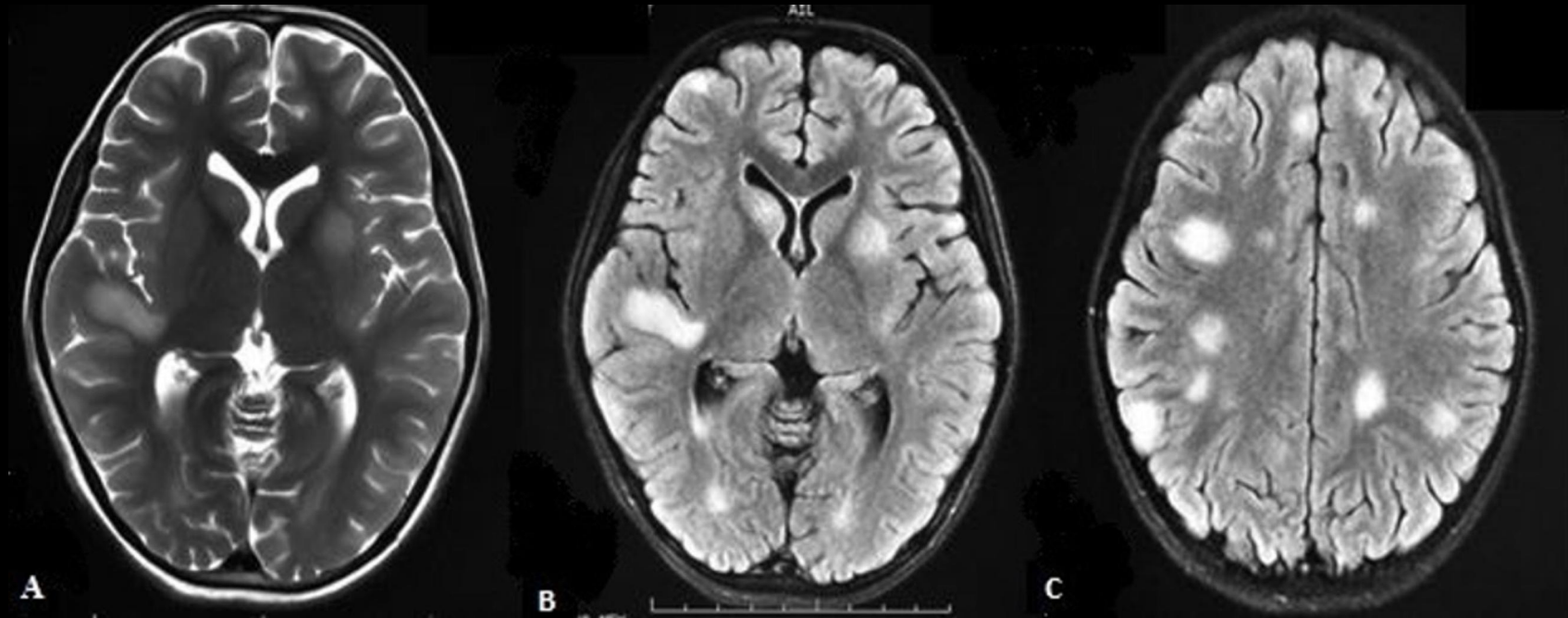
Мужчина 65 лет, перенесший ВПГ-1,2 менингит и развивший 2 недели спустя клинику ОРЭМ

Matsuuro H. et al. The American Journal of Medicine 2018

ОРЭМ, ассоциированный с вакцинацией

- вакцины, наиболее часто ассоциируемые с ОРЭМ: противокоревая, противогриппозная, противокраснушная, против варицелла зостер вируса, противооспенная
- частота развития ОРЭМ вследствие вакцинации – **1-2 случая на 1 млн вакцинаций**
- частота ОРЭМ в Японии с 1994 по 2004 г. после вакцинаций - 7 случаев на 67,2 млн вакцинаций:
 - 0 случаев на 3,64 млн вакцинаций против кори
 - 1 случай на 4,0 млн вакцинаций против краснухи
 - 1 случай на 1,53 млн вакцинаций против паротита
 - 3 случая на 38,02 млн вакцинаций против гриппа
 - 0 случаев на 10,56 млн вакцинаций против дифтерии, коклюша, столбняка
- до 5% детей с ОРЭМ могут иметь указания на вакцинацию в предшествующие 30 дней

Польза от вакцинации существенно превышает потенциальный риск развития поствакцинального ОРЭМ!



Аксиальное T2-взвешенное изображение (A) и FLAIR (B, C) демонстрируют мультифокальные пятнистые гиперинтенсивные очаги, вовлекающие белое вещество ГМ и базальные ганглии

Случай ОРЭМ у не вакцинированного ребенка 8 лет на фоне переносимого эпидемического паротита

В исходе заболевания через 6 месяцев — дисфункция мочевого пузыря

CASE REPORT Banerjee A, et al. *BMJ Case Rep* 2018;**11**:e225710

Acute disseminated encephalomyelitis: complication of a vaccine preventable disease

Arundhati Banerjee,¹ Renu Suthar,² Sameer Vyas,³ Mini P Singh⁴

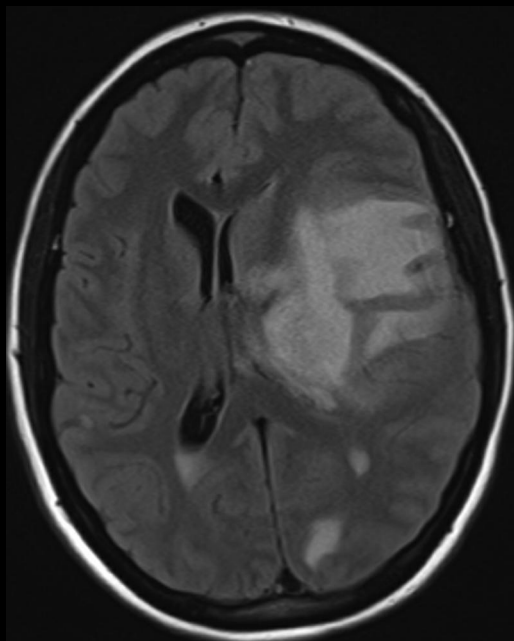
Насколько значим риск развития ОРЭМ после вакцинации?

- парное исследование случай-контроль (2011-2015 г.г.)
- 4 контроля на каждый случай, сбалансированные по возрасту, полу, месту жительства
- 272 случая ОРЭМ, 1096 контрольных пациента
- не обнаружено повышенного риска развития ОРЭМ при вакцинации против ВГВ, гриппа, полиовируса, дифтерии, коклюша, столбняка, кори, краснухи, паротита, Японского энцефалита, менингококка, гепатита А, ветряной оспы и бешенства
- **не выявлено статистически значимого повышения риска ОРЭМ как у детей, так и у взрослых в различные периоды времени после вакцинации**
- **не выявлено ассоциации между вакцинацией и рецидивирующим течением ОРЭМ**

ОРЭМ должен быть в списке дифференцируемых поражений ЦНС у пациентов **любого возраста!**

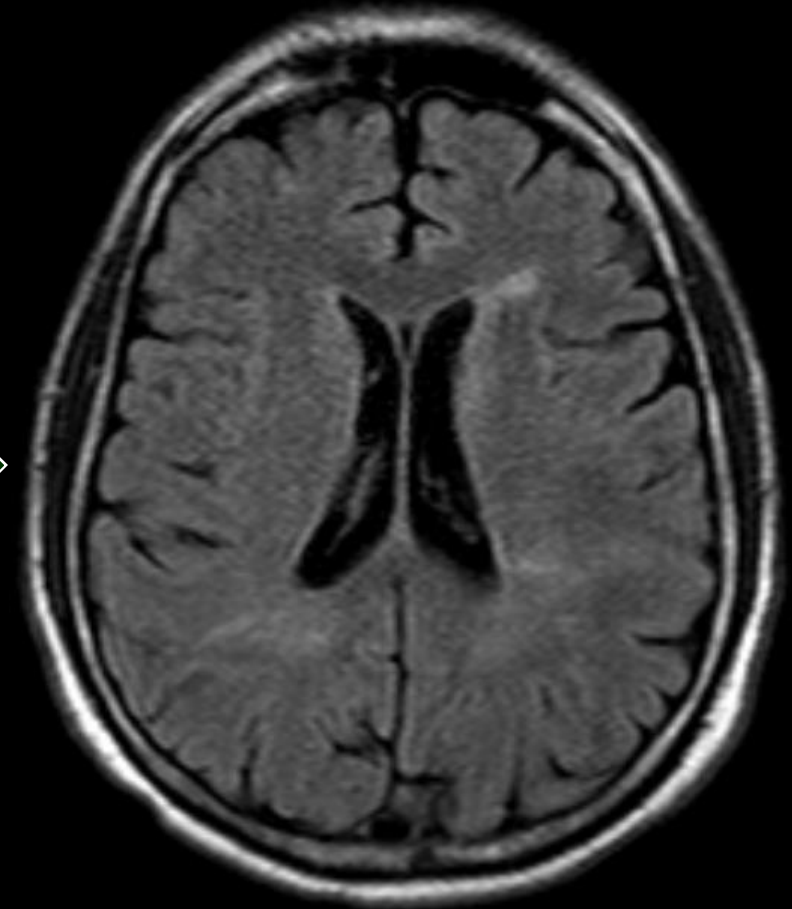
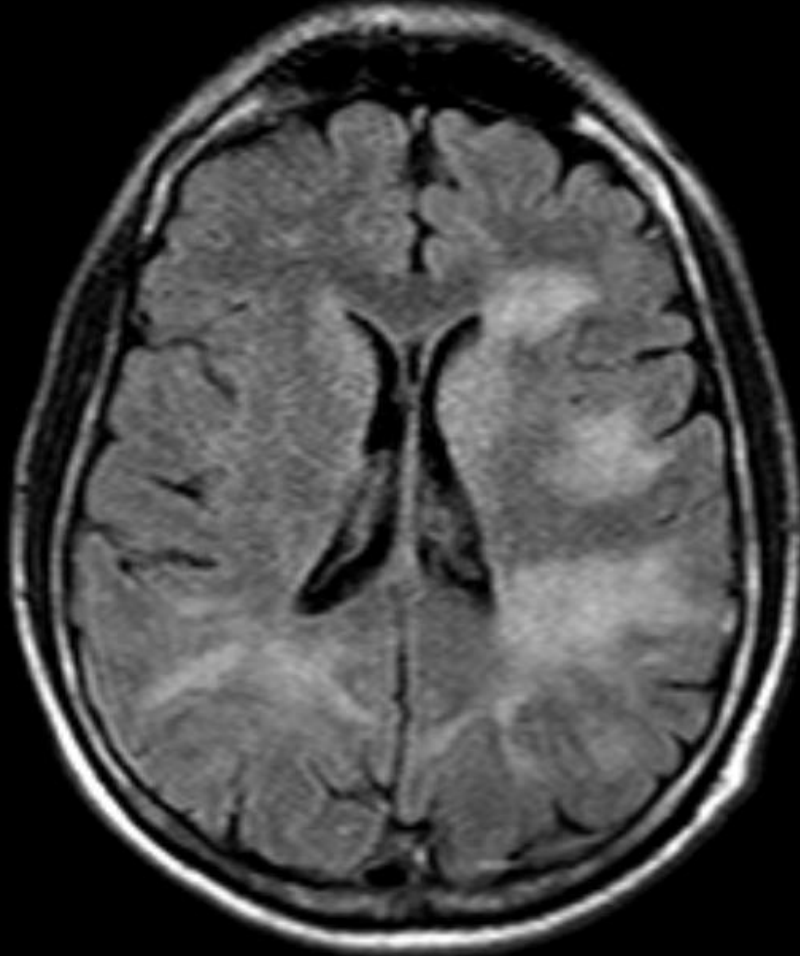
- 5 пациентов **от 57 до 85 лет**, поступивших в стационар с остро возникшей неврологической симптоматикой
- клиническая картина и данные МРТ у всех пациентов предполагал альтернативный диагноз (метастазы ГМ, первичная опухоль ГМ, инсульт)
- у всех диагноз подтвержден гистологически
- 2/5 – неблагоприятный исход (у одного – после иммуносупрессивной терапии)

Параклиническая диагностика ОРЭМ: нейровизуализация



- вновь возникшие билатеральные множественные с нечеткой границей гиперинтенсивные на T2/FLAIR очаги поражения диаметром более 1-2 см, одинаково накапливающие контраст в стадии острого воспаления
- характерная локализация: супратенториальное белое вещество, базальные ганглии, ствол мозга, мозжечок, спинной мозг

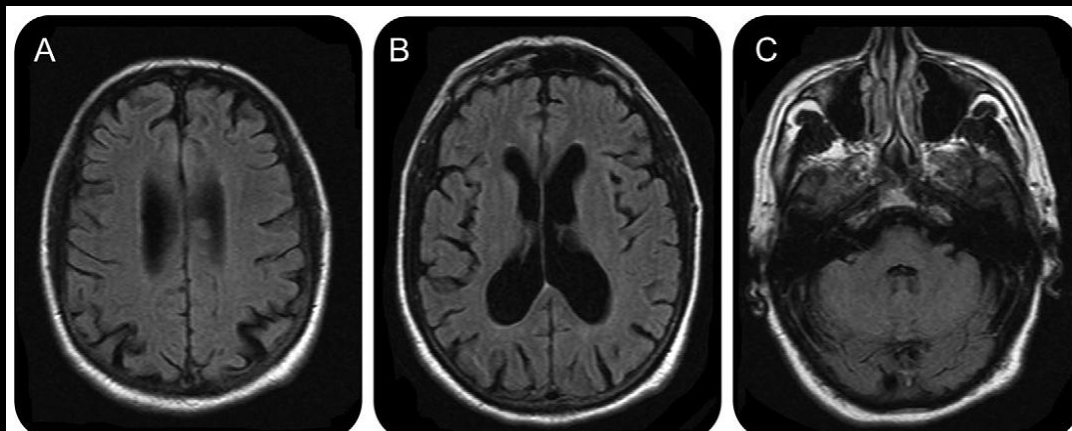
Пациент К., 38 лет, госпитализирован в УЗ ГКИБ с подозрением на герпетический менингоэнцефалит



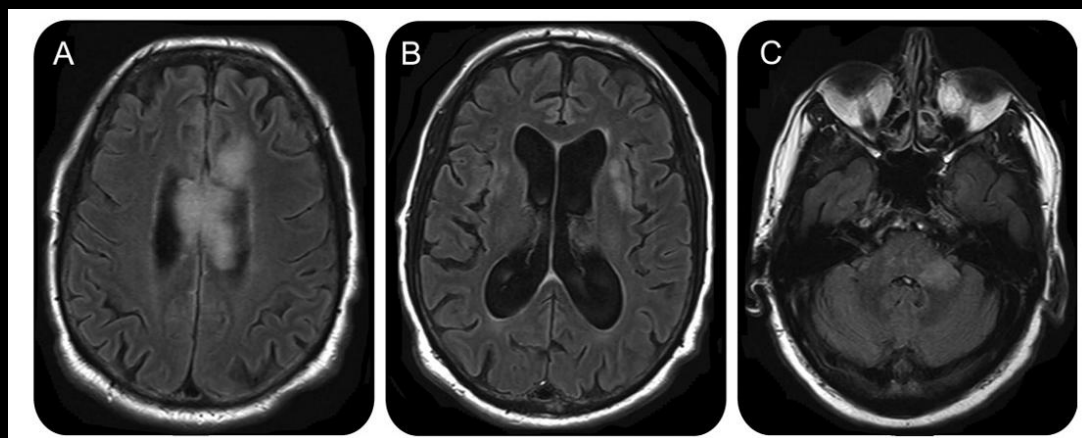
T2/FLAIR, на момент госпитализации, пульс-
терапия метилпреднизолоном 1,0 г каждые 24
ч 5 дней с последующим переходом на
пероральный метилпреднизолон

T2/FLAIR, через 3 недели
Окончательный диагноз:
ОРЭМ

Изменения на МРТ при ОРЭМ в редких случаях могут запаздывать по сравнению с клиникой



Через 8 недель



- Мужчина 68 лет
- Прогрессирующая деменция, зрительные нарушения, нарушение походки, афазия в течение 6 недель
- Отсутствие патологических отклонений на первом МРТ и появление их при повторной нейровизуализации через 8 недель
- Диагноз ОРЭМ верифицирован биопсией

Раннее выполнение (< 6 месяцев от начала ОРЭМ) повторных МРТ может быть полезным для прогнозирования мультифазного ОРЭМ

- ретроспективный анализ 62 пациентов
- 30 детей, 25 мужской пол, средняя длительность наблюдения 3,0 года
- 2 группы
 - клинически монофазное течение (n=45)
 - клинически мультифазное течение (n=17)
- **появление новых очагов поражение, длительное сохранение имеющихся очагов на ранних МРТ ГМ, а также клинические признаки обострения** позволяли прогнозировать мультифазное течение ОРЭМ

Параклиническая диагностика ОРЭМ: цереброспинальная жидкость

- лимфоцитарный плеоцитоз (чаще не более 50/мкл) и/или повышение уровня белка, иногда белково-клеточная диссоциация
- у большинства (> 90%) пациентов олигоклональные цепи в ЦСЖ не определяются
- у детей часто можно выявить анти-MOG антитела (у взрослых, как правило, не выявляются)
 - детектируются у 64,3% детей с ОРЭМ и у 96% детей с рецидивирующим ОРЭМ

Table 1 Recommended indications for MOG-IgG testing in patients presenting with acute CNS demyelination of putative autoimmune etiology

1. Monophasic or relapsing acute optic neuritis, myelitis, brainstem encephalitis, encephalitis, or any combination thereof, *and*
2. radiological or, only in patients with a history of optic neuritis, electrophysiological (VEP) findings compatible with CNS demyelination, *and*
3. at least one of the following findings:

MRI

- a. Longitudinally extensive spinal cord lesion (≥ 3 VS, contiguous) on MRI (so-called LETM)^{a,b}
- b. Longitudinally extensive spinal cord atrophy (≥ 3 VS, contiguous) on MRI in patients with a history compatible with acute myelitis^a
- c. Conus medullaris lesions, especially if present at onset^c
- d. Longitudinally extensive optic nerve lesion (e.g. $>1/2$ of the length of the pre-chiasmal optic nerve. T2 or T1/Gd)^d

Clinical findings

- n. Simultaneous bilateral acute ON
- o. Unusually high ON frequency or disease mainly characterized by recurrent ON
- p. Particularly severe visual deficit/blindness in one or both eyes during or after acute ON
- q. Particularly severe or frequent episodes of acute myelitis or brainstem encephalitis
- r. Permanent sphincter and/or erectile disorder after myelitis
- s. Patients diagnosed with "ADEM", "recurrent ADEM", "multiphasic ADEM" or "ADEM-ON"
- t. Acute respiratory insufficiency, disturbance of consciousness, behavioral changes, or epileptic seizures (radiological signs of demyelination required)
- u. Disease started within 4 days to ~4 weeks after vaccination
- v. Otherwise unexplained intractable nausea and vomiting or intractable hiccups (compatible with NMDAR encephalitis)
- w. Co-existing teratoma or NMDAR encephalitis (low evidence^k)
- x. Permanent sphincter and/or erectile disorder after myelitis
- s. Patients diagnosed with "ADEM", "recurrent ADEM", "multiphasic ADEM" or "ADEM-ON"
- t. Acute respiratory insufficiency, disturbance of consciousness, behavioral changes, or epileptic seizures (radiological signs of demyelination required)
- u. Disease started within 4 days to ~4 weeks after vaccination
- v. Otherwise unexplained intractable nausea and vomiting or intractable hiccups (compatible with NMDAR encephalitis)
- w. Co-existing teratoma or NMDAR encephalitis (low evidence^k)

Treatment response

- x. Frequent flare-ups after MMP, or steroid-dependent syndrome
- y. Clear increase in relapse rate following treatment with

MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing Jarius et al. *Journal of Neuroinflammation* (2018) 15:134

S. Jarius^{1*}, F. Paul^{2,3}, O. Aktas⁴, N. Asgari⁵, R. C. Dale⁶, J. de Seze⁷, D. Franciotta⁸, K. Fujihara⁹, A. Jacob¹⁰, H. J. Kim¹¹, I. Kleiter¹², T. Kümpfel¹³, M. Levy¹⁴, J. Palace¹⁵, K. Ruprecht¹⁶, A. Saiz¹⁷, C. Trebst¹⁸, B. G. Weinshenker¹⁹ and B. Wildemann^{1*}



Взрослые пациенты с диагнозами «ОРЭМ», «рецидивирующий ОРЭМ», «мультифазный ОРЭМ», «ОРЭМ-оптический неврит) должны быть обследованы на анти-MOG (миелин-олигодендроцит-гликопротеин) антитела

MOG-ассоциированный энцефаломиелит – самостоятельная нозология

Диагностические критерии определенного ОРЭМ

Диагноз может быть установлен при наличии **всех пяти** нижеперечисленных критериев:

1. Впервые возникшее мультифокальное проявляющееся клинически демиелинизирующее поражение ЦНС предположительно воспалительного генеза
2. Энцефалопатия, которая не может объясняться наличием лихорадки
3. Патологические отклонения на МРТ головного мозга
 - диффузные с размытой границей большие (>1 -2 см в диаметре) поражения преимущественно белого вещества ГМ
 - T1 гипоинтенсивные поражения белого вещества в редких случаях
 - могут иметься поражения глубокого серого вещества (таламуса или базальных ганглиев)
4. Отсутствие новых клинических или МР-признаков заболевания после 3 месяцев от начала симптоматики
5. Исключение других возможных причин состояния

Дифференциальный диагноз ОРЭМ с другими патологическими состояниями

Û рассеянный склероз

Û прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Û аутоиммунный васкулит

Û острая гипертензивная энцефалопатия

Û возрастные изменения головного мозга с гипертензивными поражениями белого вещества

Û болезнь Фабри

Û болезнь Бехчета

**Необходимо дифференцировать
ОРЭМ с прогрессирующей
мультифокальной
лейкоэнцефалопатией (ПМЛ)!**

Данное **инфекционное** поражение ЦНС на фоне
**иммуносупрессивной терапии быстро
прогрессирует до летального исхода**

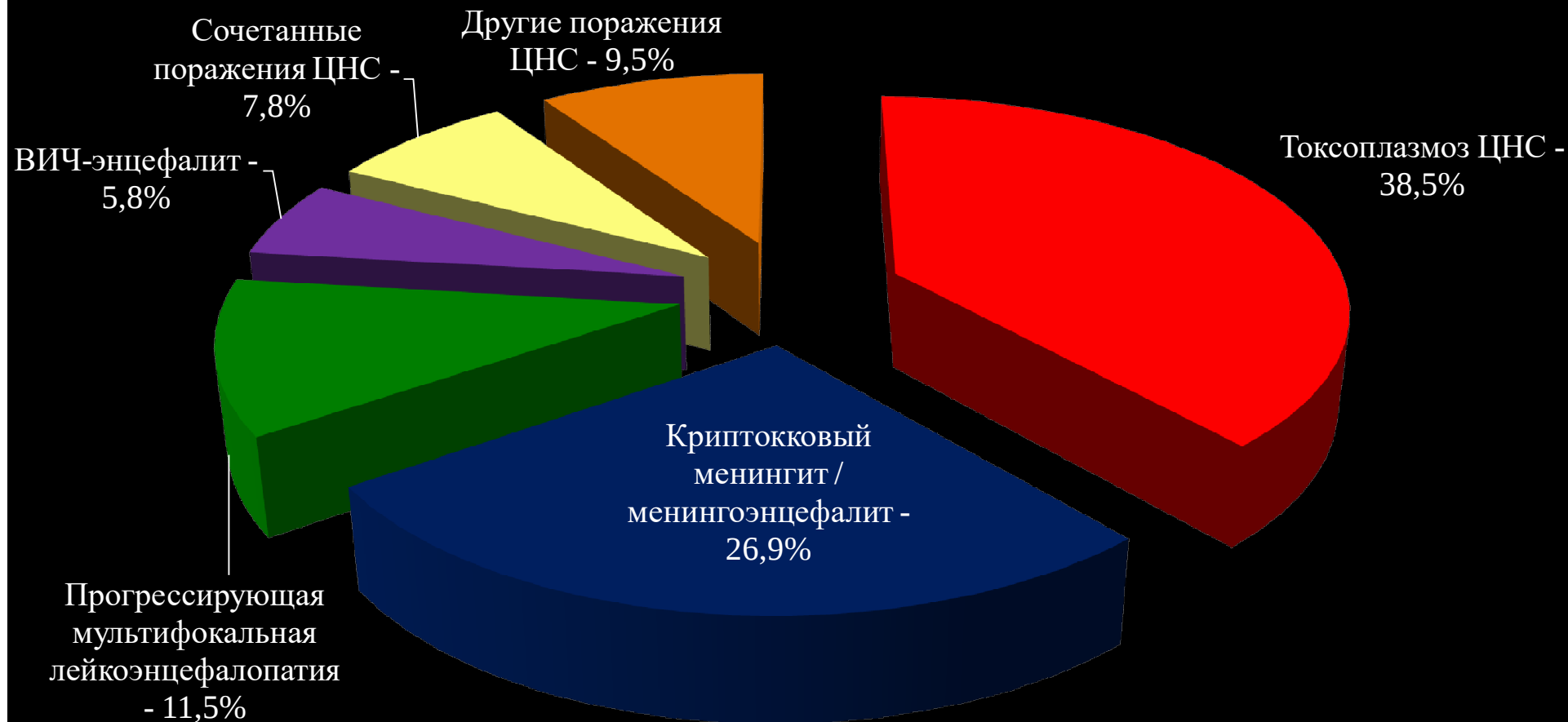
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

- демиелизирующее заболевание ГМ, вызываемое вирусом JC (John Cunningham вирус)
- убиквитарный человеческий полиомавирус, инфицированно 50-90% популяции
- **литическая инфекция астроцитов и олигодендроцитов мозга со 100% летальностью в течение нескольких месяцев при сохранении иммуносупрессии**
- первоначальное инфицирование вирусом JC всегда бессимптомное, реактивация происходит при существенном нарушении клеточного иммунитета (например, уровне CD4+ Т-лимфоцитов < 100/мкл у ВИЧ+ пациентов)

Клинические проявления ПМЛ

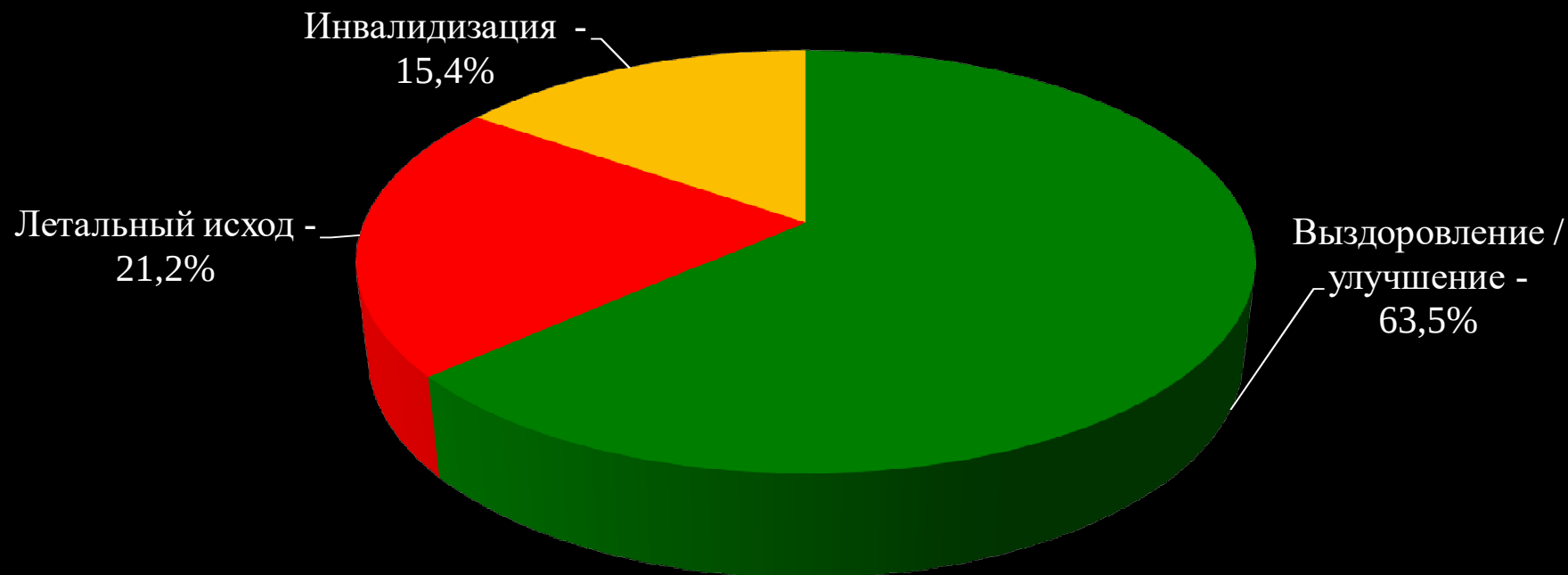
- характерны **очаговые прогрессирующие поражения белого вещества**:
- в клинике доминирует:
 - мозжечковая атаксия
 - гемипарез (вовлечение белого вещества полушарий)
 - двигательные нарушения (поражение путей от базальных ганглиев)
 - когнитивные и поведенческие расстройства (поражение лобных долей)
 - гомонимная гемианопсия, зрительная агнозия и даже корковая слепота (не характерны для других ОИ ЦНС!)
 - могут быть судороги; головная боль не характерна даже на поздних сроках

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия занимает 3-е место в структуре оппортунистических поражений ЦНС



Структура оппортунистических поражений ЦНС в УЗ «ГКИБ» г.
Минска (2015-2016 г.г.)

ПМЛ – основная причина летальности при оппортунистических поражениях ЦНС у ВИЧ-позитивных пациентов



Причины летальных исходов: ПМЛ – 36,3% (4), токсоплазмоз ЦНС – 27,3% (3), криптококковый менингоэнцефалит – 18,2% (2), лимфома Беркитта – 9,1% (1), энцефалит неуточненный – 9,1% (1), всего – 11 пациентов

Реактивация вируса JC может происходить не только при продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции, но и при других состояниях со снижением Т-клеточного иммунитета!

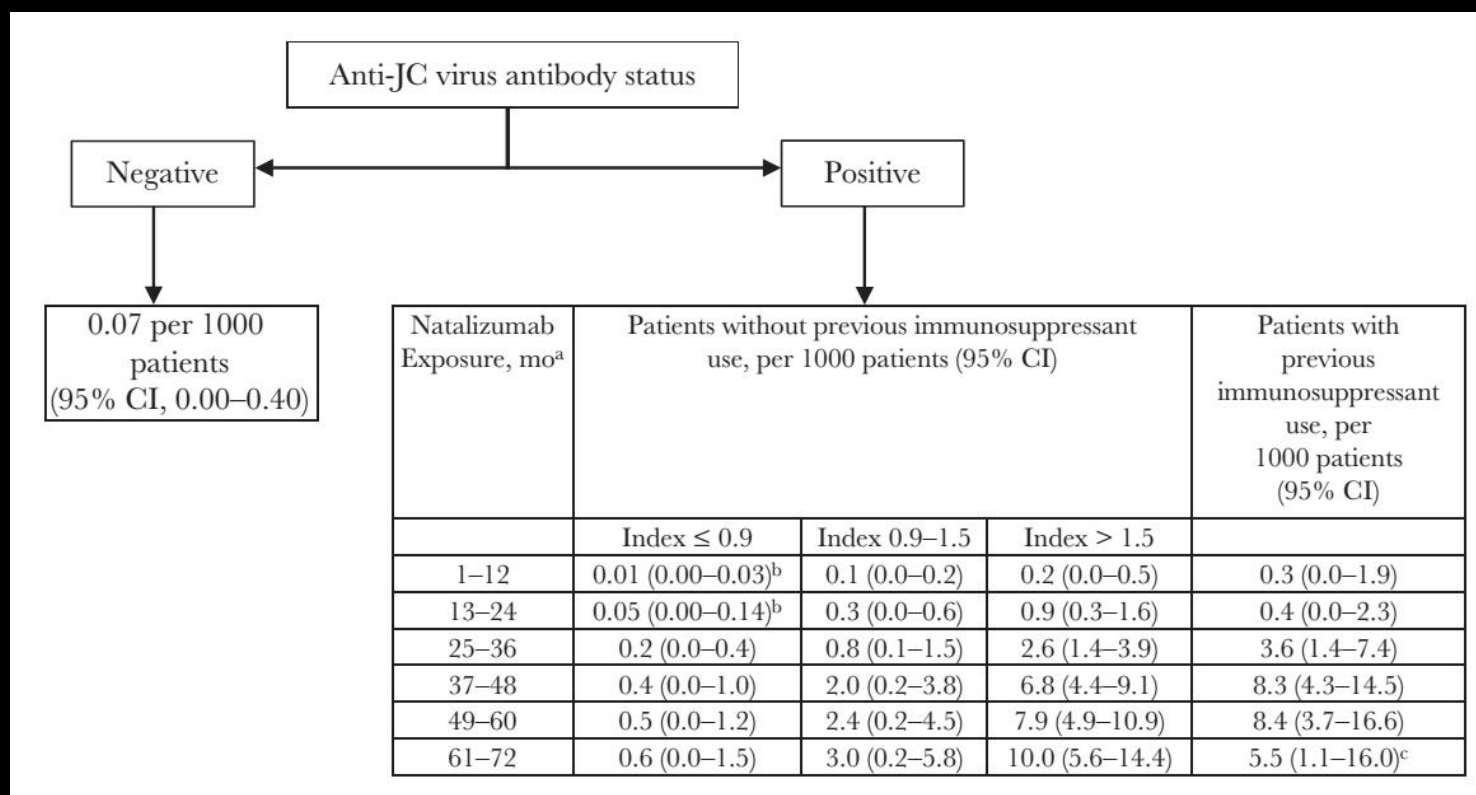
Table 1: Hereditary and acquired diseases and immunomodulatory/- treatments associated with a risk of PML or other JCPyV-induced CNS infectious diseases.

Category of disease	Diseases
Hereditary immune deficiencies [33]	– Adenosine deaminase deficiency – CD40 ligand deficiency – Combined immune deficiency – Common variable immune deficiency – DOCK8 (dedicator of cytokinesis 8 protein) deficiency – Gamma heavy chain disease – Hyper-IgM syndrome – Immunodeficiency-centromeric instability-facial dysmorphism syndrome – Purine nucleoside phosphorylase deficiency – Severe combined immune deficiency – Signal transducer and activator of transcription 1 gain-of-function immune deficiency – Wiskott-Aldrich syndrome – X-linked agammaglobulinaemia – Idiopathic CD4⁺ lymphopenia*
Acquired immune deficiencies [18, 34]	– Human immunodeficiency infection or acquired immune deficiency syndrome – Haematopoietic stem cell transplantation – Immunosuppressive therapy in organ transplant recipients – Haematological malignancies (e.g. lymphomas and leukaemias) – Immunosuppression during chemotherapy of solid cancers – Systemic lupus erythematosus – Sarcoidosis – Immunosuppressive or -modulatory therapy in autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, psoriasis, juvenile idiopathic arthritis, inflammatory bowel disease, ankylosing spondylitis, multiple sclerosis)
Immunomodulatory treatments [4, 18, 35, 36]	– Natalizumab – Efalizumab – Belimumab – Rituximab – Fingolimod – Dimethylfumarate – Alemtuzumab – Tumour necrosis factor-alpha inhibitors (infliximab, adalimumab, etanercept) – Ofatumumab – Mycophenolate mofetil – Betalacept – Brentuximab – Fludarabine – Ruxolitinib – Leflunomide

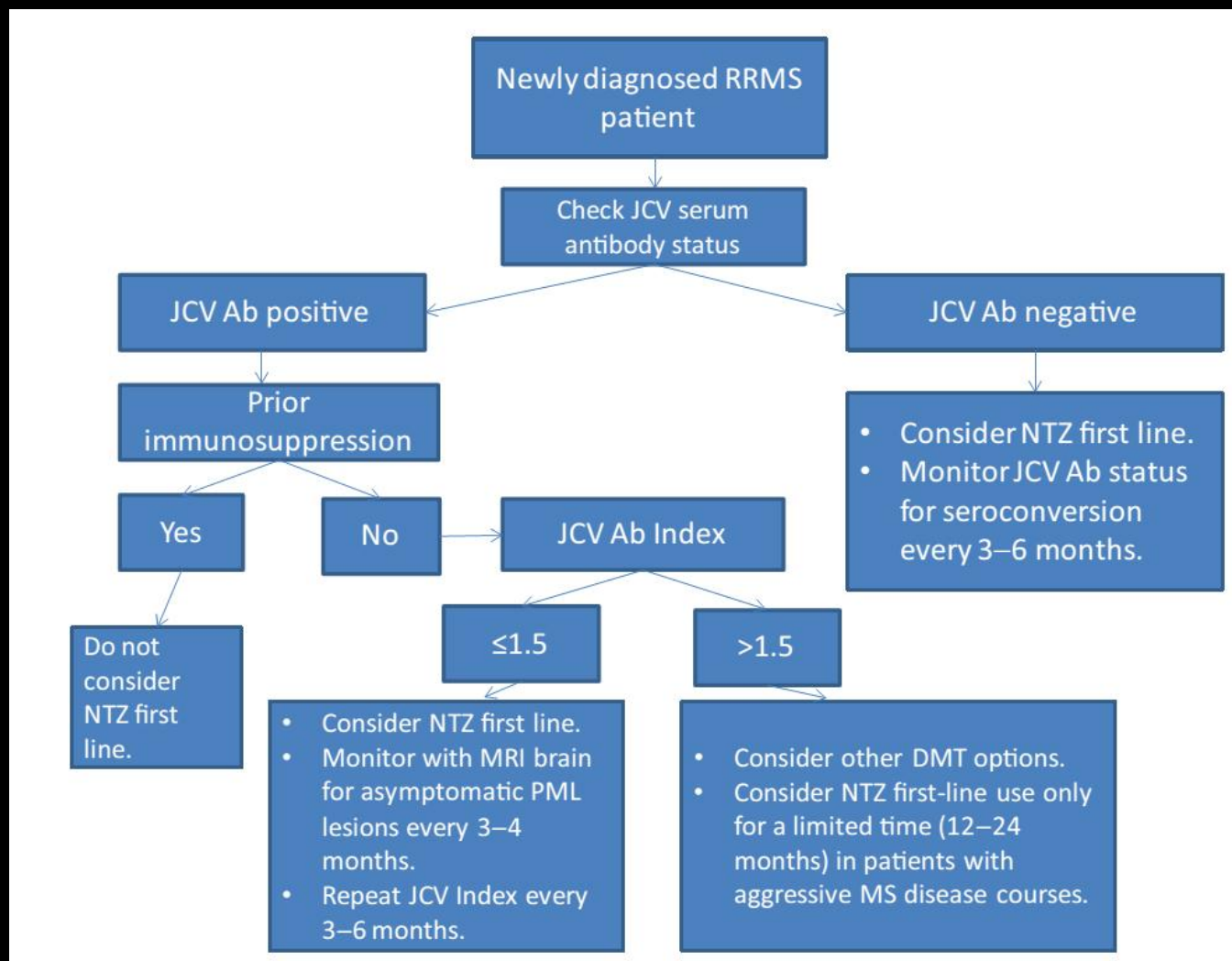
* Heterogeneous disease of unknown aetiology, but a genetic aetiology has been described in some cases [37]

Риск развития ПМЛ при лечении натализумабом

- > 750 подтвержденных случаев ПМЛ, ассоциированных с натализумабом при лечении РС
- риск ПМЛ выше при наличии антител к JC, большей длительности применения натализумаба, использовании иммуносупрессантов в прошлом



Прогнозирования риска развития ПМЛ до начала терапии натализумабом основано на оценке наличия антител к вирусу JC и предшествующей иммуносупрессии



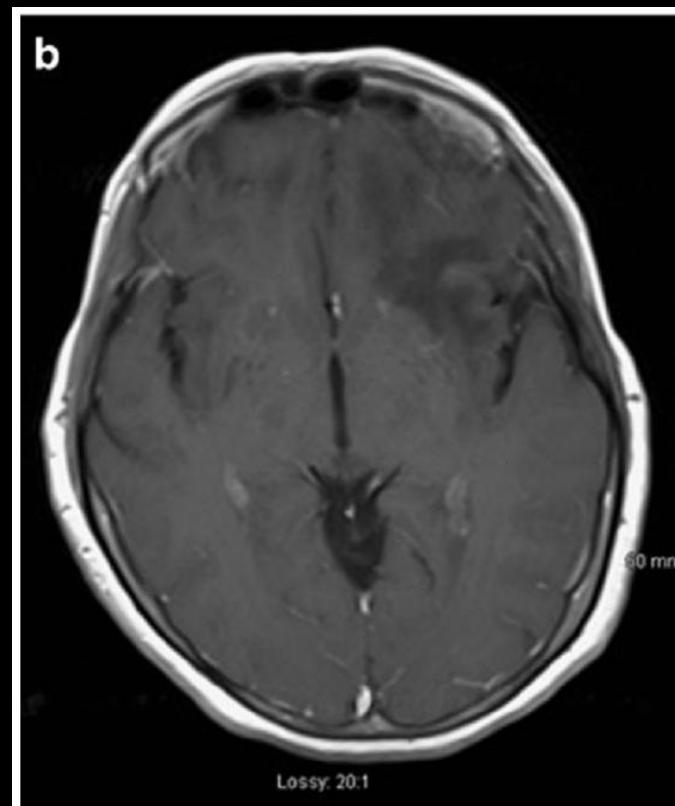
Диагностика ПМЛ

- ЦСЖ: может быть нормальной, редко – умеренный лимфоцитарный плеоцитоз и повышенный уровень белка
- ПЦР: детекция ДНК JC-вируса в ликвора (чувствительность варьирует в зависимости от количества копий вируса в образце, специфичность – до 98%)
- МРТ ГМ: гиперинтенсивные очаги (один или несколько, в одном или обоих полушариях) с нечеткой границей на T2- и FLAIR без масс-эффекта, с ограничением диффузии (гиперинтенсивный сигнал DWI, гипоинтенсивный ADC)
- Биопсия очагов – чаще при проведении дифференциального диагноза с другими очаговыми поражениями ГМ

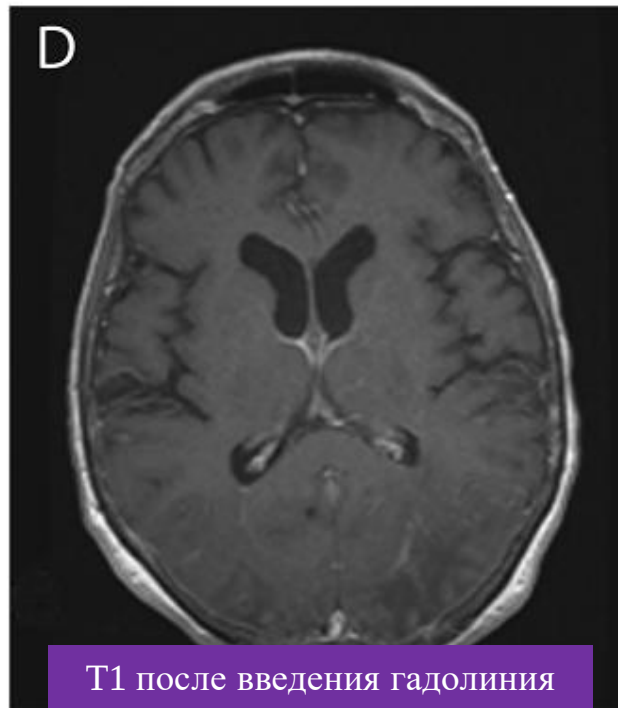
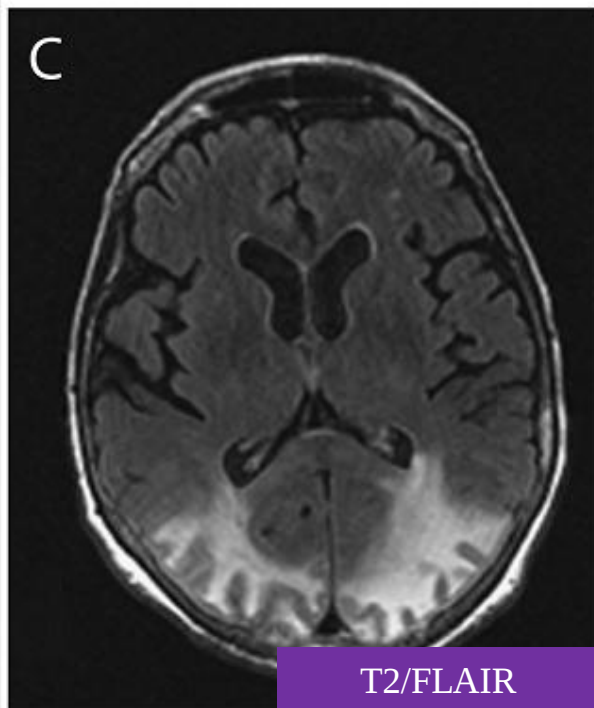
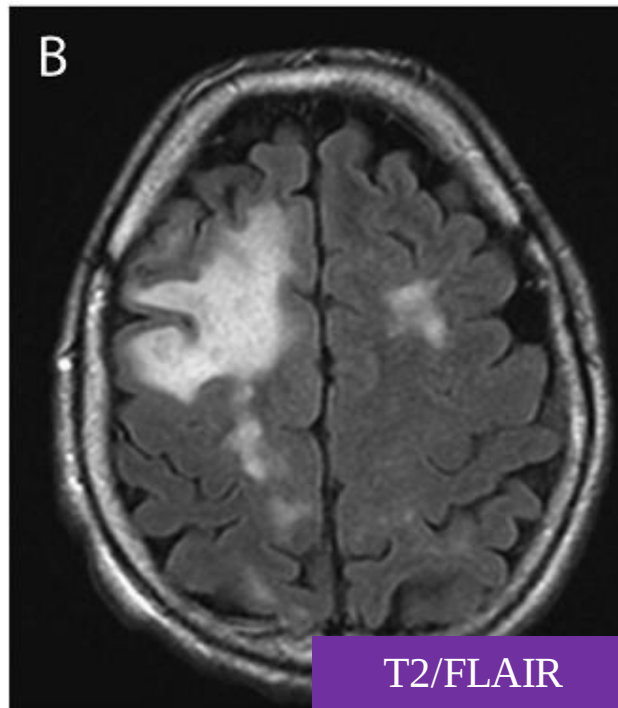
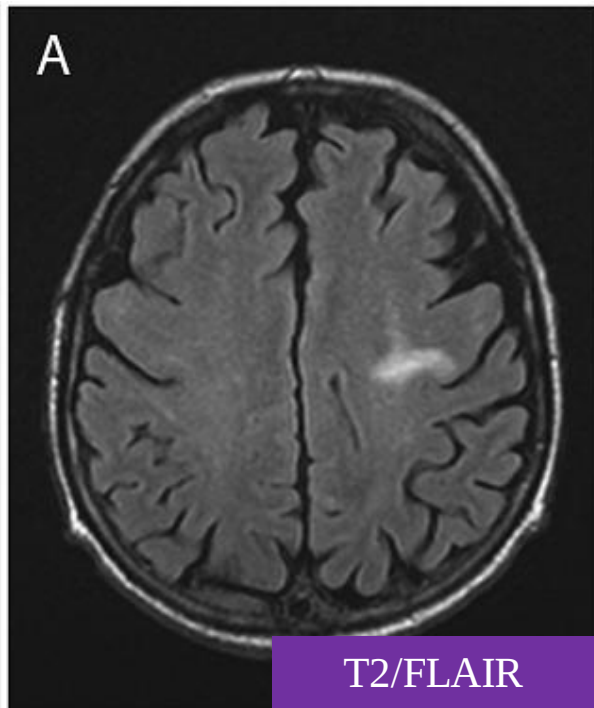
ПМЛ: нейровизуализация



ВИЧ-ассоциированная ПМЛ (1,5 Т МРТ, T2-режим). Гиперинтенсивный очаг в белом веществе левой лобной доли с распространением на переднее бедро внутренней капсулы; аналогичный очаг в медиальном отделе правой лобной доли меньших размеров



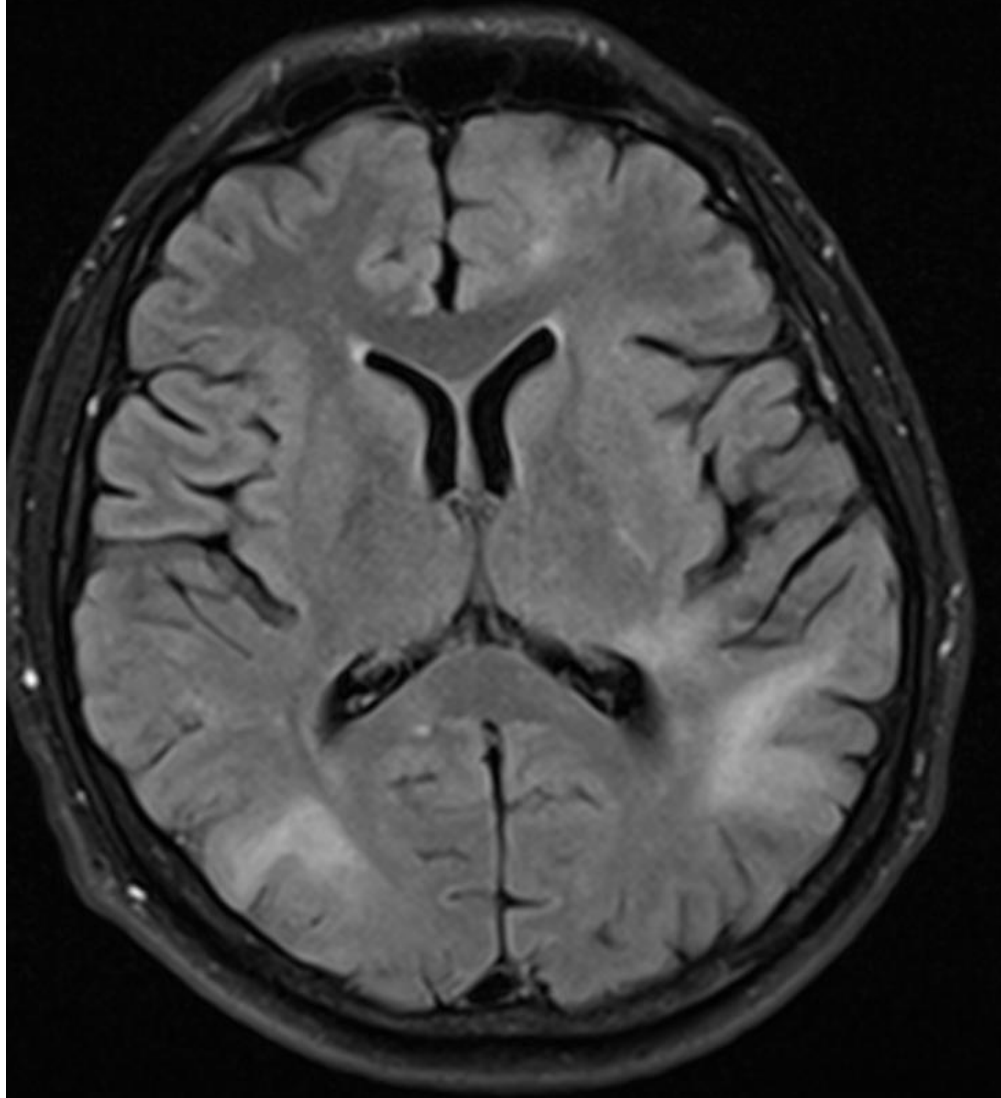
T1- режим после введения гадолиния: гипоинтенсивный сигнал в аналогичных зонах без признаков накопления контраста



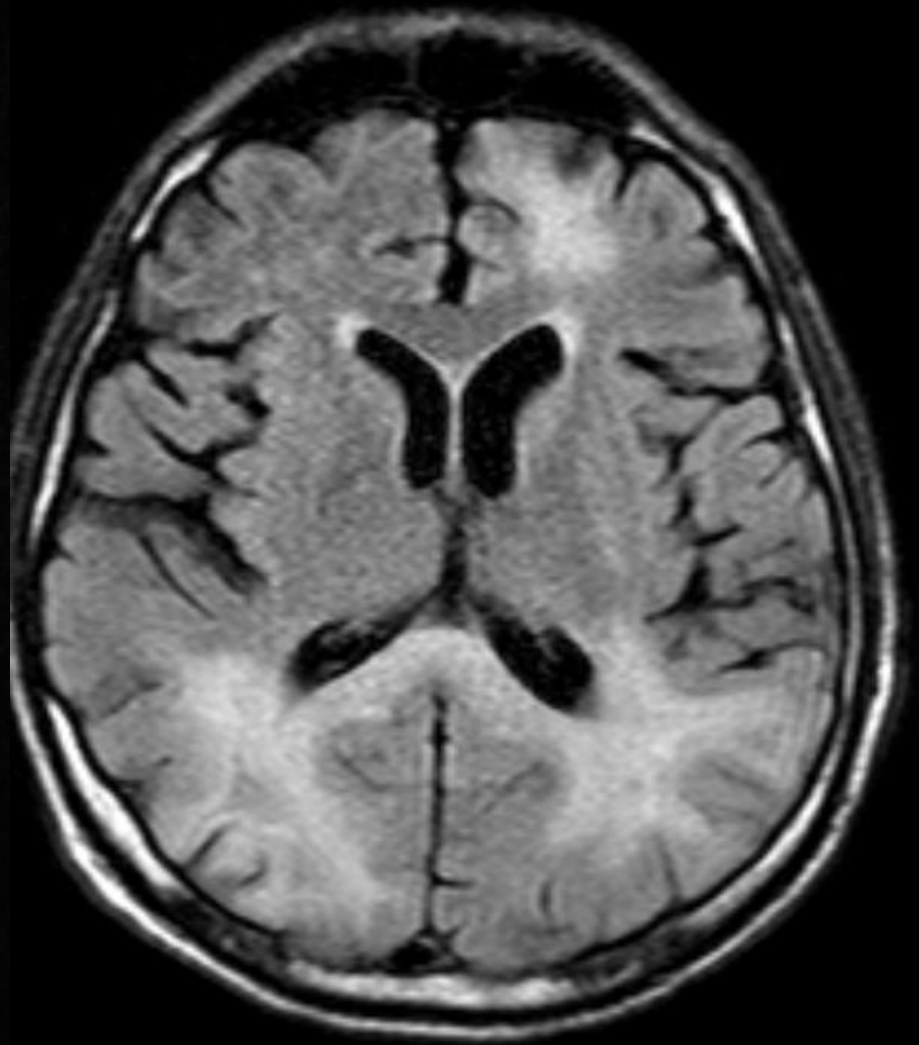
Прогрессирующая
мультифокальная
лейкоэнцефало-
патия:
нейровизуализация

Aksamit A. Continuum Lifelong
Learning Neurol 2012;18:1374

ПМЛ – МРТ ГМ в динамике (1)
(пациент И., 38 лет, CD4+ 5/мкл при первичном обследовании)

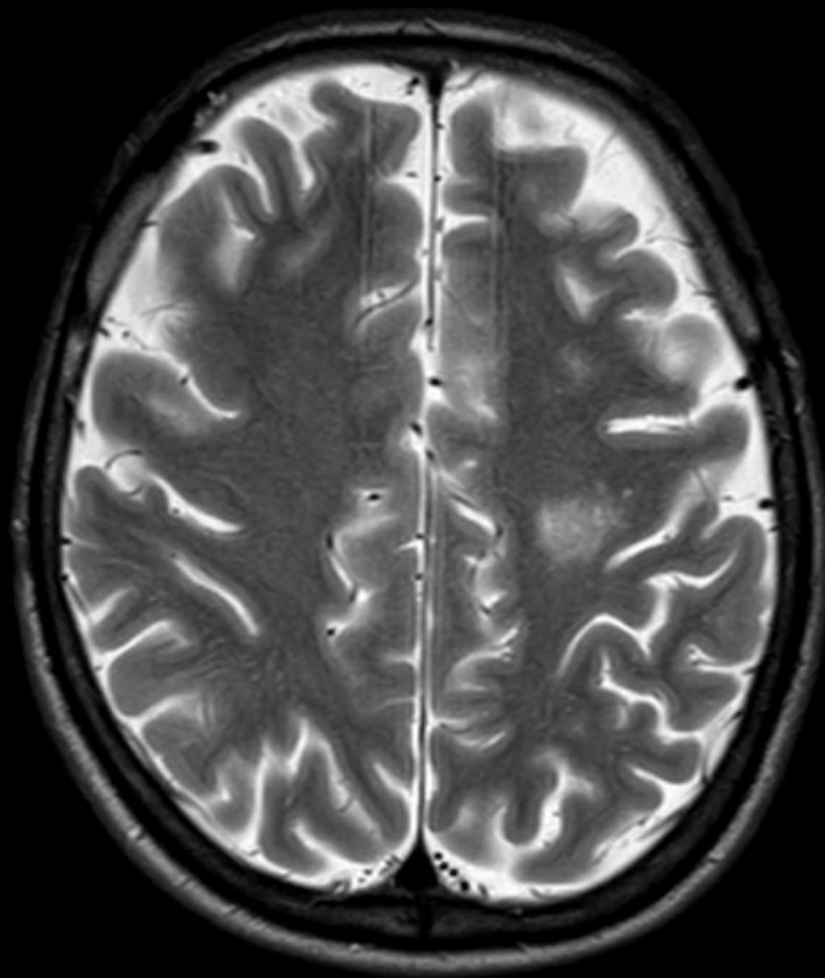


На момент госпитализации в УЗ
ГКИБ (ПЦР ДНК JC-вирус +)

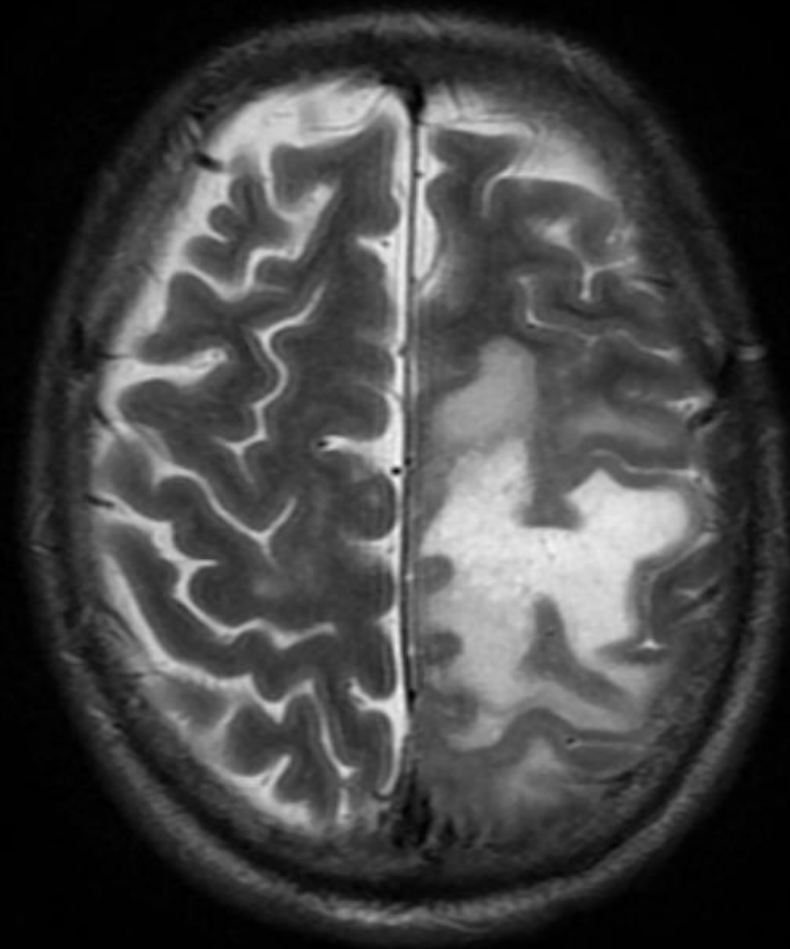


Через 2 месяца

ПМЛ – МРТ ГМ в динамике (2)
(пациент М., 44 года, CD4 18/мкл при первичном обследовании)

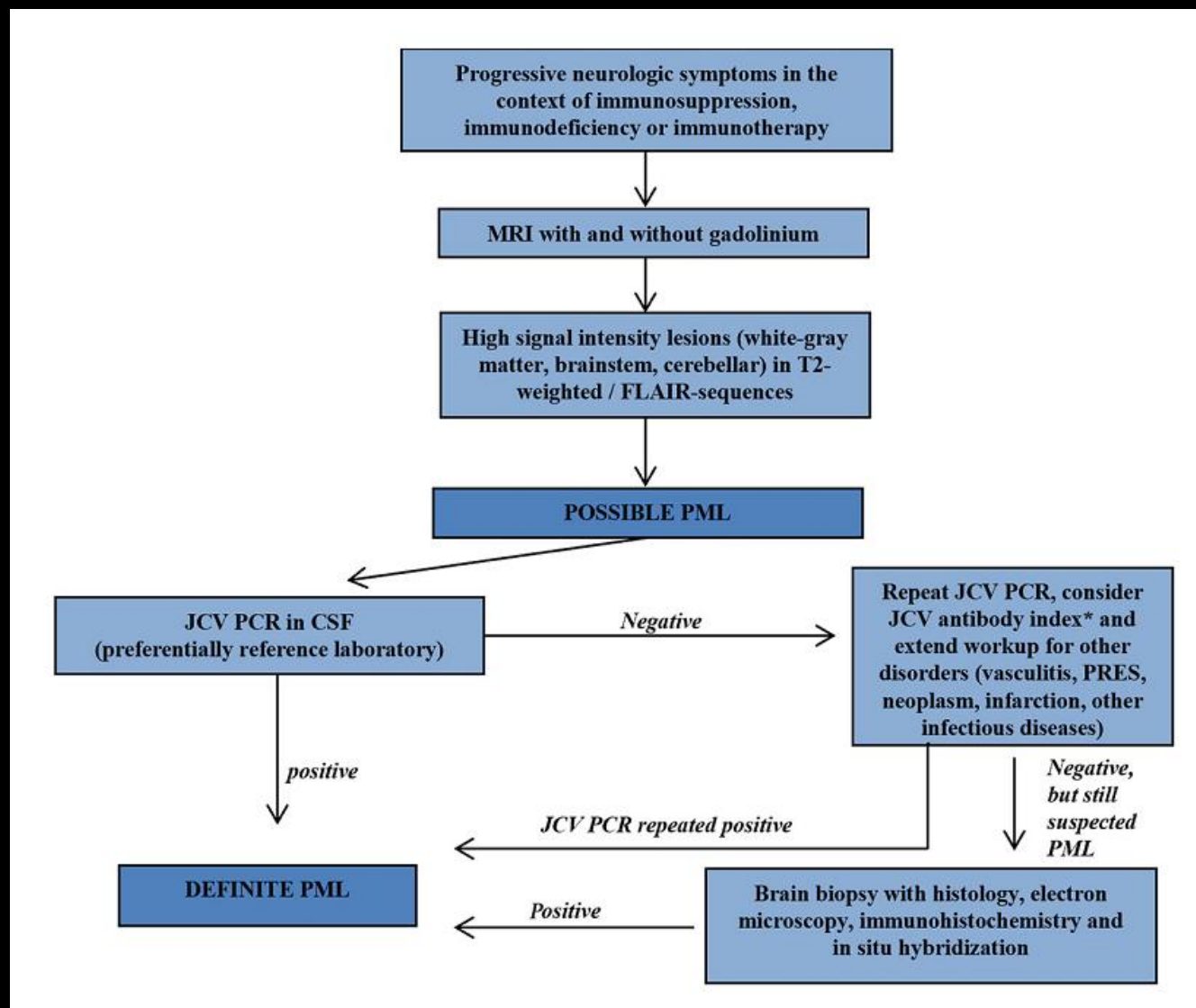


На момент госпитализации в УЗ
ГКИБ (ПЦР ДНК JC-вирус +)



Через 3,5 месяца

Алгоритм диагностики развившейся ПМЛ у лиц, получающих терапию иммуносупрессантами



Терапия ПМЛ

- эффективной этиотропной терапии заболевания нет
- отдельные публикации сообщали о противовирусном эффекте цидофовира, бринцидофовира, цитозина, топотекана, мефлохина, однако клинические исследования этого не продемонстрировали
- миртазапин иногда добавлялся к ВААРТ в малых сериях случаев, однако неясно его преимущественно перед изолированной ВААРТ
- единственный шанс для пациента – восстановление функции иммунной системы – **как можно раньше назначаем ВААРТ при ВИЧ, отменяем получаемые пациентом иммуносупрессанты!**
- в настоящее время исследуется роль ИЛ-7 (СУТ-107) как средства, восстанавливающего JC-специфический иммунный ответ

Патогенетическая терапия ОРЭМ

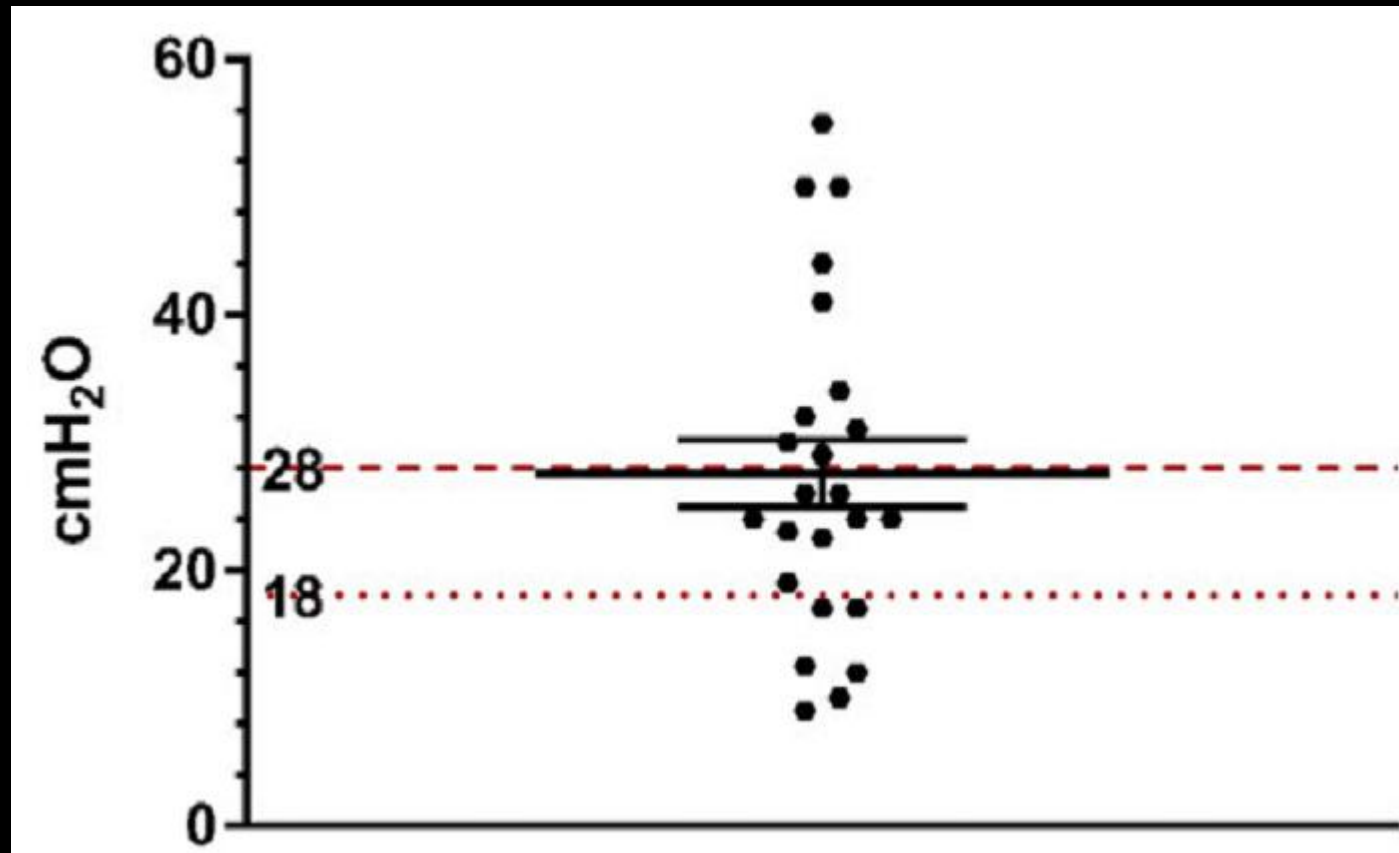
- пульс-терапия метилпреднизолоном с последующим переходом на поддерживающий прием ГКС перорально
- нормальный внутривенный иммуноглобулин человека или плазмаферез (терапия второй линии в случае прогрессирования заболевания на фоне лечения ГКС)
- редко – иные иммуносупрессанты (циклофосфамид)
- в острый период важен контроль внутричерепного давления!

Current Treatment Options in Neurology (2012) 14:264–275

Treatment of Acute Disseminated Encephalomyelitis

Daniela Pohl^{1,*}
Silvia Tenenbaum²

Внутричерепное давление у 24 детей с ОРЭМ



- только 6/24 имели ВЧД ниже 18 см. вод. ст.
- 5/24 детей имели экстремально высокое ВЧД выше 40 см вод.ст.

ОРЭМ: прогноз и резидуальные последствия

- преимущественно монофазное течение заболевания с разрешением неврологического дефицита и патологических отклонений на МРТ в течение 3 месяцев у большинства пациентов
- у 15-36% может быть фульминантное течение ОРЭМ, требующее госпитализации в ОРИТ
- летальность от 3 до 12% для ОРЭМ в целом и до 10-25% у пациентов с ОРЭМ, нуждающихся в госпитализации в ОРИТ
- у части пациентов **существует риск развития рецидива (мультифазного ОРЭМ) и/или эволюции в рассеянный склероз**

Leake J. et al. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:756
Absoud M. Mult Scler 2011;17:1258

Ketelslegers I. Mult Scler 2011;17:441
Samile N. et al. Saudi Med J. 2007;28:396
Sonnevile R. Intensive Care Med 2008;34:528

Как часто встречается мультифазный ОРЭМ?

- ретроспективный анализ, 228 пациентов, США
- 122 ребенка, вариабельность возраста 1-72 года, 106 мужчин, медиана длительности наблюдения 24 года
- 55/228 (24%) развили по меньшей мере 1 рецидив
- у детей чаще, чем у взрослых, отмечался мультифазный ОРЭМ (58% против 21%, $p=0,007$), у взрослых чаще диагностировался РС
- большая длительность времени до следующего рецидива ОРЭМ / РС независимо ассоциировалась с:
 - энцефалопатией на момент дебюта заболевания (HR 0,383, $p=0,001$)
 - мужским полом (HR 0,394, $p=0,002$)
 - более старшим возрастом на момент дебюта заболевания (HR 0.984, $p=0,035$)

ОРЭМ и риск эволюции в рассеянный склероз

- риск эволюции ОРЭМ в РС среди детей варьировала **от 21 до 57%** по данным ряда исследований (вариабельность данных обусловлена отличающимся определением ОРЭМ, длительностью наблюдения, отсутствием выделения MOG-энцефаломиелита как самостоятельной нозологии)

Langer-Gould A. et al. Neurology 2011; 77:1143

Banwell B. et al. Lancet Neurol 2011; 10:436

Dale R. et al. Dev Med Child Neurol 2007; 49:887

Mikaeloff Y. et al. Brain 2004; 127:1942

- 50 пациентов с ОРЭМ (Тайвань, 1991-2005 г.г.)
- **6% риск развития РС** после периода наблюдения в среднем 9 лет

Mar S. et al. J Child Neurol 2010;25:681

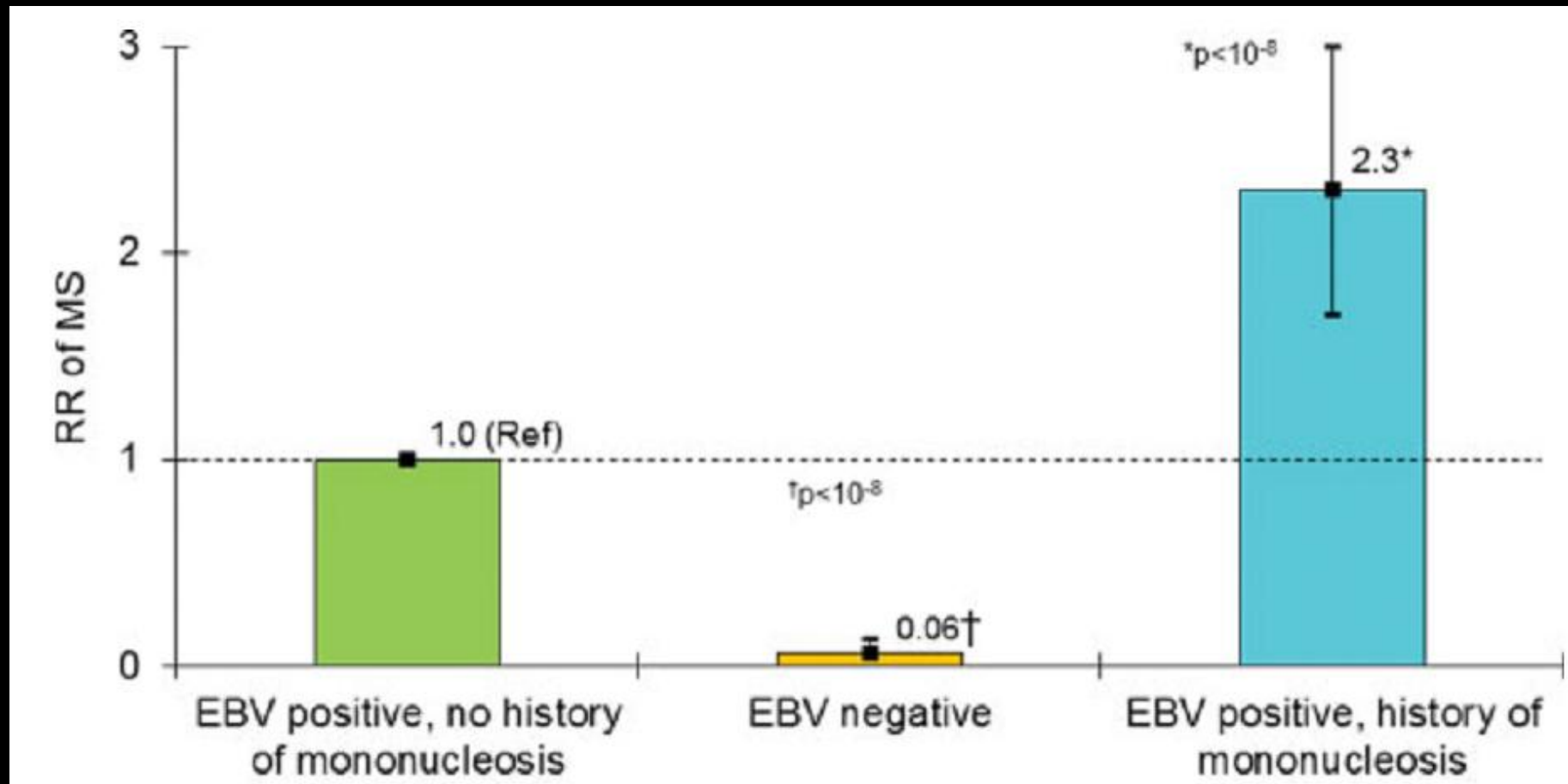
- 96 детей и подростков с ОРЭМ (Италия, 2005-2017 г.г.)
- **35% пациентов развили РС**

Papetti L. et al. Front Neurol 2019; 9:1156

Наличие перенесенной в прошлом ВЭБ-инфекции у пациентов с ОРЭМ может быть одним из предикторов эволюции заболевания в рассеянный склероз

- 91 ребенок с ОРЭМ, средний возраст на момент начала заболевания $10,1 \pm 4,6$ лет
- средний период наблюдения $5,6 \pm 2,3$ года
- 35% пациентов развили РС
- независимые предикторы развития РС:
 - наличие олигоклональных цепей в ЦСЖ ($p < 0,001$)
 - ВЭБ-инфекция в прошлом ($p < 0,001$)
 - перивентрикулярные очаги ($p < 0,001$), гипоинтенсивные очаги на T1-режиме ($p < 0,001$), очаги в мозолистом теле ($p < 0,001$) на МРТ ГМ

Инфицирование ВЭБ и риск развития РС

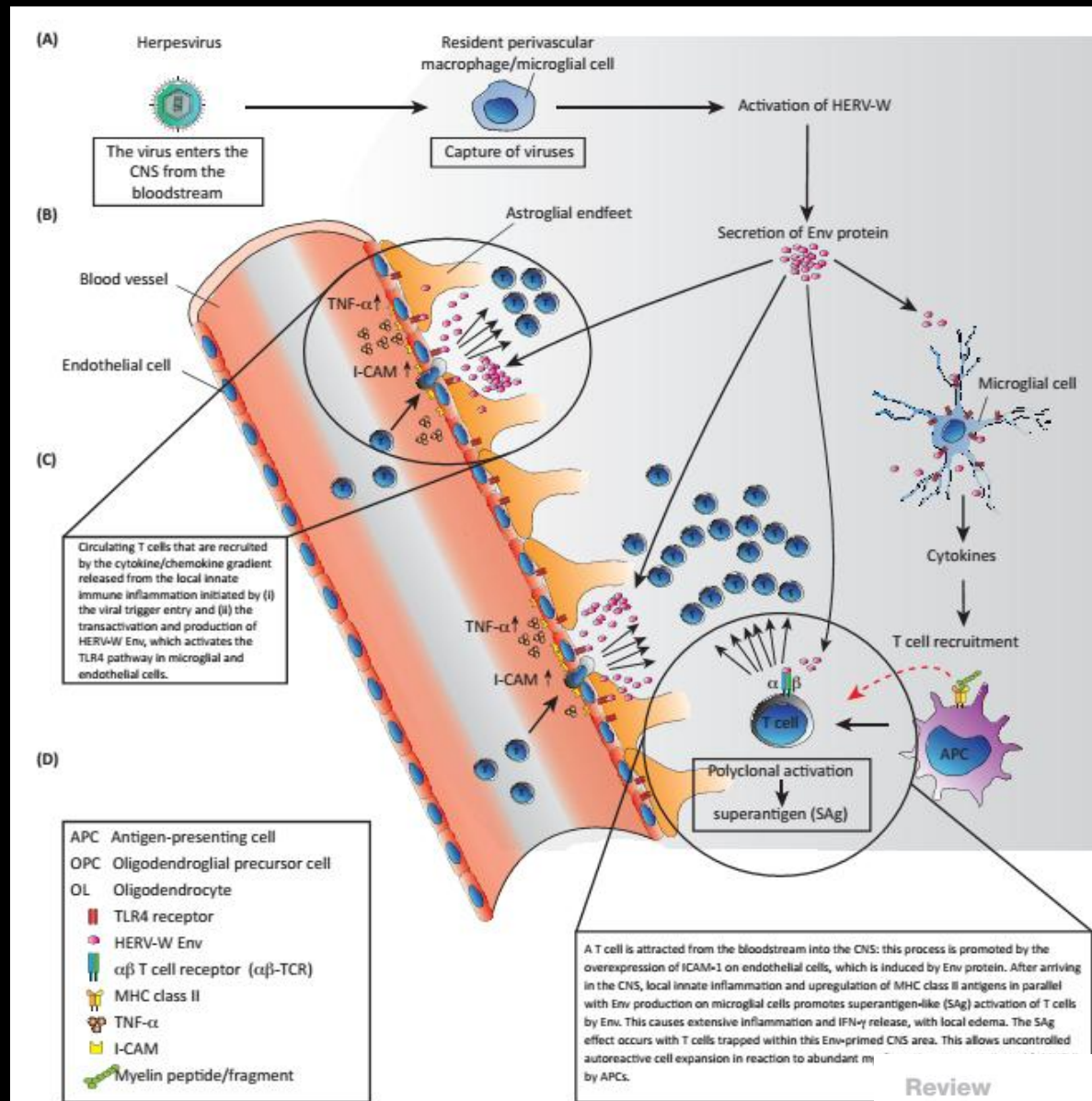


В сравнении с лицами, имеющими АТ к ВЭБ, но не болевшими инфекционным мононуклеозом, риск развития РС у лиц, серонегативных по ВЭБ, в 15 раз меньше, а у лиц, имеющих АТ и клинику ВЭБ-инфекции в прошлом – в 2-3 раза выше

Потенциальная взаимосвязь между ВЭБ и РС

- ВЭБ предрасполагает к аутоиммунным реакциям
- Человеческий эндогенный ретровирус (ретровирус, ассоциированный с РС, MSRV) может являться ко-фактором развития РС
- Протеин MSRV (HERV-Wenv) интенсивно экспрессируется на активных склеротических бляшках
- Ранняя детекция MSRV в ЦСЖ ассоциирована с более быстрым прогрессом РС в последующие 10 лет
- ВЭБ способен активировать HERV-W/MSRV in vitro и in vivo
- Гипотеза: ВЭБ может быть первоначальным триггером развития РС путем активации MSRV

Потенциальные механизмы индукции развития РС, обусловленные HERV



Review

Human Endogenous Retroviruses in Neurological Diseases

Trends in Molecular Medicine, April 2018, Vol. 24, No. 4

Patrick Küry,¹ Avindra Nath,² Alain Créange,³ Antonina Dolei,⁴ Patrice Marche,^{5,6} Julian Gold,^{7,8} Gavin Giovannoni,⁷ Hans-Peter Hartung,^{1,*} and Hervé Perron^{9,10}

CellPress
REVIEWS

На заметку

- Ў ОРЭМ может развиваться у лиц пожилого возраста и лиц с иммуносупрессией
- Ў вакцинация не является существенным фактором риска развития ОРЭМ
- Ў ОРЭМ, ассоциированный с ВЭБ, часто эволюционирует в рассеянный склероз
- Ў пациент, перенесший эпизод ОРЭМ, должен быть информирован о возможных рецидивах и трансформации заболевания в РС (диспансерное наблюдение!)
- Ў ПМЛ является ожидаемым риском при терапии РС
- Ў крайне важно дифференцировать ОРЭМ и ПМЛ (учитывая распространенность ВИЧ в популяции и диаметрально противоположные подходы к лечению)



"Зона ясности: C.difficile-ассоциированная инфекция"

C.difficile - это...

- частая причина антибиотик-ассоциированной диареи (15-25%)
- основная причина псевдомембранозного колита, в ряде случаев приводящая к токсическому мегаколону, перфорации толстой кишки и развитию перитонита
- ведущий возбудитель нозокомиальной инфекции в США и Европы в структуре внутрибольничных возбудителей
- заболевание, рецидивирующее у каждого пятого пациента и проявляющееся жизнеугрожающими осложнениями у каждого десятого заболевшего
- серьезная проблема для инфекционного контроля в учреждениях здравоохранения в связи с крайней устойчивостью возбудителя в окружающей среде и легкой трансмиссией между пациентами и персоналом

Сотрудники кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета продолжают проект **"Зона ясности"**, посвященный актуальным вопросам инфекционной патологии и этиотропной терапии инфекционных заболеваний.



Второй цикл **"Зона ясности: C.difficile-ассоциированная инфекция"** состоит в серии семинаров с сотрудниками организаций здравоохранения, сталкивающимися в своей клинической практике с антибиотик-ассоциированной диареей, вызванной C.difficile, и другими тяжелыми, осложненными и рецидивирующими формами данного

- Новости сайта
- Контактная информация
- Форум
- История кафедры

- работа
- Научно-исследовательская работа
- Лечебно-консультативная работа

- Информация для студентов
- Информация для интернов
- Практикующему врачу
- Юмор
- Полезные ссылки
- Библиотека материалов
- Карта сайта
- Фотоальбомы

Статистика

Visits	166 242
Hits	234
Hosts	66

-статьи и монографии

-презентации
выступлений

- видеолекции

-инструкции по
применению

-методические

- материалы клинических
разборов

- нормативные
документы

**ДЛЯ КАЖДОГО
ПРАКТИКУЮЩЕГО
ВРАЧА**