

УДК: 616-01/09

DOI:10.55359/2782-3296.2022.71.38.015

**ОСТРЫЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЙ СИНДРОМ. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ***Городник Г.А.1,3, Джоджуа Т.В.1,2, Джоджуа А.Г.1**1Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»**2Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства**3Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение*

**Резюме:** Осмотический демиелинизирующий синдром – тяжелое осложнение, возникающее при быстрой коррекции гипонатриемии. Цель работы. Оптимизация диагностического и лечебного алгоритма клинических вариантов течения осмотического демиелинизирующего синдрома на основании сопоставления собственных наблюдений с данными литературы. Следует обратить внимание на рост заболеваемости данной нозологии – только на базе двух клинических учреждений за 2 последних года было выявлено три случая осмотической демиелинизации, что не может не навести на мысль о серьезной необходимости строгого соблюдения стандартов коррекции витаминов и дисэлектролитных нарушений.

**Ключевые слова:** осмотический демиелинизирующий синдром, острый демиелинизирующий синдром, коррекция

**ACUTE DEMYELINATING SYNDROME. CLINICAL AND LABORATORY FEATURES***Gorodnik G.A.1,3, Jojua T.V.1,2, Jojua A.G.1**1State Educational Organization of Higher Professional Education «Donetsk National Medical University named after M. Gorky»**2Donetsky Republican Center for Maternal and Child Health**3DONETS Clinical Territorial Medical Association*

**Summary:** Osmotic demyelinating syndrome is a severe complication that occurs with rapid correction of hyponatremia. The purpose of the work. Optimization of diagnostic and therapeutic algorithm of clinical variants of the course of osmotic demyelinating syndrome based on comparison of own observations with literature data. Attention should be paid to the increase in the incidence of this nosology – only on the basis of two clinical institutions over the past 2 years, three cases of osmotic demyelination have been identified, which cannot but suggest a serious need for strict compliance with the standards of correction of vitamins and diselectrolyte disorders.

**Keywords:** osmotic demyelinating syndrome, acute demyelinating syndrome, correction

**Актуальность.** Осмотический демиелинизирующий синдром (ОДС) – тяжелое осложнение, возникающее при быстрой коррекции гипонатриемии. В рамках данного синдрома можно выделить центральный понтинный миелолиз (ЦПМ), при котором очаг демиелинизации возникает в области моста, и экстрапонтинный миелолиз (ЭПМ), при котором очаги демиелинизации появляются в белом веществе больших полушарий. Прогноз ОДС разнообразен. В исследованиях 80-х годов прошлого века сообщалось, что смертность достигала 90–100%. В более поздних работах указывалось, что в 35–55% случаев прогноз благоприятный, 24–39% пациентов достигают практически полной компенсации, 16–34% имеют широкий спектр последствий – от незначительных ограничений до полной недееспособности в повседневной жизни. Примерно у 18% пациентов наблюдается вегетативное состояние, летальность составляет 12%. Предвестниками неблагоприятного исхода является тяжелая гипонатриемия. Осложнениями ЦПМ могут

быть такие неврологические проявления, как синдром запертого человека («locked-in» синдром), длительное коматозное состояние, а также аспирационная пневмония, инфекции мочевыводящих путей, венозная тромбоэмболия. На сегодняшний день существует недостаточное количество клинических эпидемиологических исследований, позволяющих с уверенностью говорить обо всех механизмах развития ЦПМ.

**Цель работы.** Оптимизация диагностического и лечебного алгоритма клинических вариантов течения осмотического демиелинизирующего синдрома на основании сопоставления собственных наблюдений с данными литературы.

**Результаты и обсуждение.** За период с 2020 по 2022 год наблюдали три собственных клинических варианта осмотического демиелинизирующего синдрома: два по причине чрезмерной (тяжелой) рвоты беременных и один на фоне диареи. Приводим один из этих случаев

Пациентка Л., 23 лет 06.02.2022 в 12.00 ч., поступила в акушерское отделение ДРЦОМД с жалобами на неоднократную рвоту, головокружение, незначительную боль в эпигастральной области. Считает себя больной со 02.01.2022, когда narosли явления «токсикоза»: головокружение, слабость, тошнота. Лечилась амбулаторно. Проводилось обследование: 04.02.2022 АСТ 28 Е/л, АЛТ 97,8 Е/л; 05.02.2022 АСТ 105,8 Е/л, АЛТ 297,4 Е/л, ГГТ 125,5 Е/л. Госпитализирована в ГБУ ЦГКБ № 24 г. Донецка 07.01.2022 с диагнозом: беременность 1, 8 недель, угроза произвольного аборта, умеренная рвота беременных. Гепатоз беременных? Лекарственный гепатит? Двурогая матка. Стационарное лечение с 07.01.2022 по 05.02.2022. Диагноз при поступлении в ДРЦОМД: беременность 1, 13 недель. Легкая рвота беременных. Двурогая матка. Гепатоз беременных.

Обследована: (06.02.2022): эритроциты 4,4 Т/л, гемоглобин 140 г/л, Ht 40 %, тромбоциты 237 Г/л, лейкоциты 6,3 Г/л, э. 0 %, п. 3 %, с. 67 %, л. 23 %, м. 7 %, СОЭ 12 мм/час; общий белок 51 г/л; мочевины 4,3 ммоль/л; креатинин 105,2 мкмоль/л; билирубин общий 11,5 мкмоль/л, билирубин прямой 1,0 мкмоль/л, билирубин непрямо́й 10,5 мкмоль/л; АЛТ 37,7 Е/л, АСТ 103,5 Е/л; глюкоза 7,5 ммоль/л; протромбиновое время 19 с; протромбиновый индекс (ПТИ) 83 %, фибриноген 1,9 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 34 с.; кетоновые тела в моче не обнаружены. Назначено лечение: хофитол, панангин, гептрал, магне В6, эссенциале, глутаргин, реосорбилакт, L-лизин, актовегин, метоклопрамид, глюкоза 5 %, витамин С, выполнен сеанс плазмафереза. Состояние улучшилось, прекратилась рвота, уменьшилась тошнота. Снизились уровни трансаминаз. 12.02.2022 консультирована невропатологом: энцефалопатия (вероятнее всего токсико-метаболическая) с глазодвигательными нарушениями, вестибулопатией. Рекомендовано: МРТ головного мозга. 13.02.2022 в 9.30 ч. у больной возобновилась рвота, появились: слабость, головокружение, шаткость походки. Приглашен анестезиолог. Учитывая ухудшение состояния, больная для дальнейшего лечения и наблюдения была переведена в отделение интенсивной терапии с диагнозом: беременность 1, 13 недель. Легкая рвота беременных. Двурогая матка. Гепатоз беременных. Токсико – метаболическая энцефалопатия неуточненного генеза. Назначено лечение: инфузионная терапия 1,5×2,0 л/сутки (глюкоза 5 %, растворы электролитов), допегит 250 мг 3 раза в сутки в связи с повышением уровня АД. Рекомендован контроль кетоновых тел в моче. В отделении осмотрена инфекционистом – рекомендовано дообследование на маркеры вирусного гепатита D и G, щелочная фосфатаза в динамике. 13.02.2022 повторно осмотрена неврологом: сознание ясное, контакту доступна, АД 150/100 мм рт. ст., пульс 88 в 1 мин., астенизирована, бульбарных, менингеальных, паретических знаков, расстройств чувствительности и координации нет, зрачки d = s, горизонтальный нистагм в обе стороны, сухожильные рефлексы с рук d > s, коленные повышены s > d, симптом Бабинского с двух сторон, красный дермографизм. У больной токсико – дисметаболическая энцефалопатия с рефлекторной пирамидной недостаточности, дисфункцией вегетативной нервной системы, астеническим синдромом.

Рекомендуется ультразвуковая доплерография (УЗДГ), электроэнцефалография

(ЭЭГ), МРТ головного мозга. При выполнении транскраниального дуплексного сканирования сосудов основания головного мозга выявлено снижение скорости кровотока по всем артериям основания мозга, паравертебральные венозные сплетения расширены, кровоток ускорен до 30 см/сек. 14.02.2022 МРТ головного мозга с МО-ангиографией артерий головного мозга. На серии МР-томограмм головного мозга в аксиальной и сагиттальной проекциях в режимах T1 и T2 взвешенных изображений (ВИ) в диэнцефальной области, в проекции стенок III желудочка, хиазмы, медиальных отделов таламуса, водопровода, четверохолмия, мамиллярных тел и дна IV желудочка определяется неравномерное повышение МР-сигнала в T2 ВИ, в режиме с подавлением сигнала свободной воды (FLAIR) и на диффузно-взвешенных изображениях (DWI) без четких контуров. Изменения в промежуточном и среднем мозге могут быть обусловлены дисметаболическими нарушениями (экстрапонтинный миелинолиз), воспалительным процессом (энцефалит), сосудистый генез маловероятен. При УЗИ внутренних органов – эхопризнаки дискинезии желчевыводящих путей, застой желчи. 14.02.2022г. Д-димер 794 нг/мл (норма для данного срока гестации 112 1000 нг/мл); гидроксивитамин D 6,08 нг/мл (выраженный дефицит); интерлейкин-6 - 7,59 пг/мл (норма < 3,4 пг/мл); С-реактивный белок 16,94 мг/л (норма до 5 мг/л); прокальцитонин 0,05 нг/мл (норма < 0,1 нг/мл); IgG к CoV-2 491 ВАУ/мл (выработан максимальный уровень антител); IgM к CoV-2 0,89 ВАУ/мл (отрицательный); железо 19,4 мк/моль/л; лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 399 Е/л; калий плазмы 3,5 ммоль/л; натрий плазмы 143 ммоль/л; хлор 107 ммоль/л; гормоны щитовидной железы: трийодтиронин свободный (Т3св) 3,28 пмоль/л (норма 3,9 6,7 пмоль/л), тироксин свободный (Т4св) 17,42 пмоль/л (норма), тиреотропный гормон (ТТГ) 0,383 мМЕ/мл (норма). 16.02.2022 проведен консилиум с участием акушера гинеколога, анестезиолога, невролога, инфекциониста, эндокринолога, гастроэнтеролога. Выводы: принимая во внимание анамнез заболевания (длительная рвота), неоднозначное заключение МРТ головного мозга, необходимо провести дифференциальную диагностику между экстрапонтинным миелинолизом и энцефалитом. С целью уточнения диагноза рекомендуется проведение люмбальной пункции. Данные спинномозговой жидкости (СМЖ): цвет - бесцветный, прозрачная, белок 0,679 г/л, глюкоза – 2,0 ммоль/л, 1 клетка в 1 мкл. Окончательный диагноз: дисметаболическая энцефалопатия. Экстрапонтинный миелинолиз. В период пребывания в стационаре проведено лечение: тиамин 100 мг 2 р/сут., самеликс 400 мг/сут., глюкоза 10 %, актрапид, КСI 4 %, рибоксин, витамин С, урсофальк 500 мг/сут., хофитол, глицин, дюфалак, энтеросгель, L-лизин, актовегин 400 мг/сут., метоклопрамид, дексаметазон 32 мг/сут., омепразол. С целью детоксикации и иммунокоррекции было выполнено 3 операции гравитационного плазмафереза: объем эксфузии составил 900 мл плазмы, возмещение проведено тремя литрами 0,9 % натрия хлорида.

В представленном наблюдении диагностирован центральный экстрапонтинный миелинолиз. По результатам проведенных обследований были исключены: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (постепенное развитие неврологической симптоматики, нетипичная для инсульта локализация очага), энцефалит инфекционной природы (нормальный состав СМЖ и отрицательные результаты исследования на инфекционные агенты), объемное образование головного мозга (динамика симптомов и результаты МРТ, отсутствие накопления контрастного вещества в очаге), острый рассеянный энцефаломиелит (нормальный состав СМЖ). Чаще всего энцефалопатия Вернике развивается при хроническом алкоголизме (в 12,5 % случаев), в то время как при неалкогольной патологии ее распространенность составляет всего 0,04–0,13 %. В данном случае можно предположить, что клинически значимой причиной снижения содержания тиамина могла послужить чрезмерная рвота беременных (ЧРБ), что и явилось триггером развития экстрапонтинного миелинолиза, полинейропатии нижних конечностей, дисметаболической энцефалопатии. При критическом истощении запасов тиамина, в частности на фоне чрезмерной рвоты беременной, развитие ЭВ ускоряется

при употреблении богатой углеводами пищи или парентеральном введении глюкозы, поскольку нагрузка углеводами при нарушении нормальных путей их утилизации ускоряет развитие патологических изменений в головном мозге. В классических случаях дефицит тиамин приводит к повреждениям тканей вблизи III и IV желудочков головного мозга, поскольку тиаминзависимый окислительный метаболизм в них наиболее интенсивен. Типичной локализацией очагов повреждения являются пластинки четверохолмия, ядра таламуса и гипоталамуса и перивентрикулярные области, что и объясняет ведущие симптомы ЭВ. Существенно менее частой, атипичной локализацией считаются зубчатые ядра мозжечка, красные ядра в среднем мозге, хвостатое ядро, валик мозолистого тела, ядра черепных нервов в нижних отделах покрышки варолиева моста, кора головного мозга. Изменения головного мозга на ранних стадиях потенциально обратимы. Однако при отсутствии восполнения внутриклеточных запасов тиамин происходит нарастание неврологического дефицита, развитие корсаковского синдрома с возможным летальным исходом. У представленной пациентки имели место классические клинические проявления неалкогольной ЭВ: психические нарушения в виде апатии или спутанности сознания с психомоторным возбуждением и дезориентировкой в месте и времени, глазодвигательные нарушения и атаксия.

Диагностика ЭВ основана прежде всего на данных анамнеза и осмотра, поскольку специфических лабораторных тестов для ее выявления не существует. Методом выбора при диагностике ЭВ является магнитно-резонансная томография (МРТ), чувствительность которой при данной патологии составляет 93 %. Типичными МРТ-признаками острой стадии ЭВ, в том числе и при ЧРБ, являются билатеральные симметричные очаги, гиперинтенсивные на T2 ВИ и в FLAIR, что и было подтверждено при МРТ исследовании у данной пациентки. При своевременно начатой терапии неалкогольной ЭВ, в том числе и связанной с ЧРБ, очаги гиперинтенсивного сигнала на T2 ВИ и режиме FLAIR на МРТ головного мозга уменьшаются и исчезают, чему предшествует регресс неврологической симптоматики. Высокоинтенсивный сигнал на DWI в сочетании со снижением коэффициентов диффузии при ЭВ не всегда указывает на необратимость повреждения тканей, поскольку может регрессировать после начала адекватной терапии. Этот факт свидетельствует об обратимости цитотоксического отека, происхождение которого при ЭВ связано с нарушениями механизмов осморегуляции при снижении энергетических ресурсов клеток. ЭВ считают неотложным состоянием. После того, как появились основания предположить наличие ЭВ у больной с ЧРБ, необходимо начать заместительную терапию тиамином немедленно, не дожидаясь получения лабораторного и нейровизуализационного подтверждения диагноза, чтобы остановить прогрессирование неврологических и нейропсихологических нарушений и предупредить развитие долгосрочных осложнений.

Тиамин назначают парентерально и обязательно до введения растворов глюкозы, поскольку углеводная нагрузка в условиях дефицита тиамин усугубляет повреждение головного мозга. Единого мнения относительно оптимальной дозы тиамин и времени терапии нет. Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ 2010 г., целесообразно внутривенное введение тиамин в дозе 200 мг 3 раза в сутки. Королевский колледж врачей Лондона разработал свой протокол, согласно которому в острой стадии ЭВ больному назначается комплекс витаминов группы В, в том числе внутривенно вводится тиамин в дозе по 500 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней. При наличии клинического эффекта парентеральное введение тиамин затем продолжают в дозе 500 мг в сутки. В целом полагают, что для неалкогольной ЭВ достаточно введения 100–200 мг тиамин в сутки, в то время как при ЭВ алкогольной этиологии эта доза должна быть выше. Лечение необходимо проводить до тех пор, пока продолжается регресс симптомов. Наряду с применением тиамин при ЭВ больным с ЧРБ назначают противорвотные средства, восполняют потери жидкости (энтерально и/или парентерально с применением 5 % раствора глюкозы и физиологического раствора) и осуществляют восстановление

нормального электролитного баланса в соответствии с принятыми стандартами. При своевременном начале терапии неалкогольной ЭВ уменьшение выраженности симптоматики может наблюдаться уже в первые сутки после начала лечения, но в целом обычно проходит 1–3 мес. до момента полного регресса симптомов. Офтальмоплегия после начала лечения тиамином исчезает быстро, в течение нескольких часов, в то время как нистагм сохраняется долго или вообще остается в качестве резидуального нарушения. Атаксия регрессирует в 50 % случаев.

Заключение. Следует обратить внимание на рост заболеваемости данной нозологии – только на базе двух клинических учреждений за 2 последних года было выявлено три случая осмотической демиелинизации, что не может не навести на мысль о серьезной необходимости строгого соблюдения стандартов коррекции витаминов и дисэлектролитных нарушений.