

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Глоба О.В.<sup>1,2</sup>, Кузенкова Л.М.<sup>1,2</sup>, Фирумянц А.И.<sup>1</sup>, Абдуллаева Л.М.<sup>1</sup>

## Мультифокальная воспалительная левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия у пациентки подросткового возраста

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», 119991, Москва, Россия

Левамизол — производное имидазола, используется при лечении различных видов рака, дерматологических заболеваний и паразитозов. Препарат обладает иммуномодулирующими свойствами, обусловленными стимулированием активности макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов. Распространёнными побочными эффектами являются желудочно-кишечные расстройства, кожные проявления и гематологические нарушения. У 1,3–5,0% пациентов могут появляться неврологические побочные эффекты: головная боль, головокружение, рвота, афазия, нечёткое зрение, диплопия, слабость. Одним из наиболее ярких неврологических побочных эффектов левамизола является мультифокальная левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия (ЛИЛЭ). На МРТ головного мозга при данной патологии выявляются многочисленные очаги демиелинизации, расположенные преимущественно перивентрикулярно, в белом веществе полушарий головного мозга, мозжечке, стволе мозга, мозолистом теле, базальных ганглиях. На фоне лечения кортикостероидами наблюдается значительное улучшение состояния с практически полным регрессом неврологической симптоматики. Хотя симптомы чаще всего проявляются как подострые, в течение 2–8 нед применения препарата, описаны случаи, когда клинические проявления развивались и через 1 день, и через месяцы после применения левамизола. Нейротоксические эффекты левамизола могут проявляться независимо от дозы, даже после однократного применения 50 мг, что указывает на то, что его токсическое действие является проявлением идиосинкразии.

В литературе описаны клинические проявления, МРТ-особенности и терапия медикаментозного осложнения применения левамизола у взрослых, однако наблюдения в педиатрической практике немногочисленны.

В статье представлены клинические, лабораторные данные, результаты визуализации, информация о лечении и последующем наблюдении 17-летней девочки, у которой возникли ЛИЛЭ и аутоиммунный гепатит после самостоятельного применения левамизола для профилактики глистной инвазии.

ЛИЛЭ следует учитывать в дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний, в том числе острого рассеянного энцефаломиелита и рассеянного склероза, также следует принимать во внимание нейротоксические эффекты препарата для своевременного начала терапии.

**Ключевые слова:** левамизол; демиелинизирующие заболевания; лейкоэнцефалопатии; педиатрические пациенты

**Для цитирования:** Глоба О.В., Кузенкова Л.М., Фирумянц А.И., Абдуллаева Л.М. Мультифокальная воспалительная левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия у пациентки подросткового возраста. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2022; 3(4): 185–192. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-4-185-192>

**Для корреспонденции:** Глоба Оксана Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нервных болезней ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва. E-mail: [globa@nczd.ru](mailto:globa@nczd.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

### Участие авторов:

Глоба О.В. концепция, написание текста, редактирование текста;

Кузенкова Л.М. концепция, редактирование текста;

Фирумянц А.И. написание текста, редактирование текста;

Абдуллаева Л.М. концепция, редактирование текста.

Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила 14.11.2022

Принята к печати 02.12.2022

Опубликована 15.01.2023

Oksana V. Globa<sup>1,2</sup>, Lyudmila M. Kuzenkova<sup>1,2</sup>, Alexey I. Firumyants<sup>1</sup>, Luisa M. Abdullaeva<sup>1</sup>

## Multifocal inflammatory levamisole-induced leukoencephalopathy in pediatric patient

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 119991, Russian Federation;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Levamisole is an imidazole derivative used in the treatment of various types of cancer, dermatological diseases and parasitoses. The drug has immunomodulatory properties due to stimulating the activity of macrophages, neutrophils, monocytes and T-lymphocytes. Common side effects are gastrointestinal disorders, skin manifestations and hematological disorders. There is also a wide range of neurological side effects, such as headache, dizziness, vomiting, aphasia, blurred vision, diplopia, weakness, which can be observed in 1.3–5.0% of patients. Multifocal levamisole-induced leukoencephalopathy is one of the most striking neurological side effects of levamisole. MRI of the brain in this pathology reveals numerous foci of demyelination, located mainly periventricularly, in the white matter of the cerebral hemispheres, cerebellum, brain stem, corpus callosum, basal ganglia. The treatment with corticosteroids showed the significant improvement in the condition, with almost complete regression of neurological symptoms [8]. Although the symptoms are most often manifested as subacute, over 2–8 weeks of drug use, there were reported cases with clinical manifestations developed both 1 day and months after levamisole administration. It should be

noted that the neurotoxic effects of levamisole can manifest independently on the dose, even after a single application of 50 mg, which indicates that its toxic effect is a manifestation of idiosyncrasy.

The literature provides a sufficient number of descriptions of clinical manifestations, MRI features and therapy of drug complications of levamisole use in adults. However, observations in pediatric practice are few. We would like to present clinical, laboratory data, imaging results, information on the treatment and follow-up of a 17-year girl who developed levamisole-induced inflammatory leukoencephalopathy and autoimmune hepatitis after self-administration of levamisole for the prevention of helminthic invasion. Leukoencephalopathy caused by levamisole should be taken into account in the differential diagnosis of demyelinating diseases, including acute multiple encephalomyelitis and multiple sclerosis, and the neurotoxic effects of the drug should also be taken into account for the timely initiation of therapy.

**Keywords:** *levamisole; demyelinating diseases; leukoencephalopathy; pediatric patients*

**For citation:** Globa O.V., Kuzenkova L.M., Firumyants A.I., Abdullaeva L.M. Multifocal inflammatory levamisole-induced leukoencephalopathy in pediatric patient. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2022; 3(4): 185–192. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-4-185-192> (In Russian)

**For correspondence:** Oksana V. Globa, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Nervous Diseases of the National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation, e-mail: [globa@nczd.ru](mailto:globa@nczd.ru)

**Information about authors:**

Globa O.V.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-6084-4892">https://orcid.org/0000-0002-6084-4892</a>
Kuzenkova L.M.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-9562-3774">https://orcid.org/0000-0002-9562-3774</a>
Firumyants A.I.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-5282-6504">https://orcid.org/0000-0002-5282-6504</a>
Abdullaeva L.M.,	<a href="https://orcid.org/0000-0003-1574-2050">https://orcid.org/0000-0003-1574-2050</a>

**Contribution:**

Globa O.V.	concept, text writing, text editing
Kuzenkova L.M.	concept, text editing
Firumyants A.I.	concept, text editing
Abdullaeva L.M.	concept, text editing

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: November 14, 2022

Accepted: December 2, 2022

Published: January 15, 2023

## Введение

Левамизол является L-изомером тетрамизола. Впервые он был использован в качестве противоглистного средства в 1966 г., а позже стал применяться при воспалительных и онкологических заболеваниях благодаря его широкому иммуномодулирующему действию [1]. Иммуномодулирующие свойства препарата обусловлены стимулированием активности макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов [2]. Левамизол запускает клеточный иммунитет, изменяя баланс клеток Т1/Т2, повышает уровень некоторых интерлейкинов (ИЛ-2 и ИЛ-12), что приводит к снижению уровня ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10. Его токсическое воздействие, как правило, не выражено. Распространёнными побочными эффектами являются желудочно-кишечные расстройства, кожные проявления и гематологические нарушения. Присутствует также широкий спектр неврологических побочных эффектов, таких как головная боль, головокружение, рвота, афазия, нечёткое зрение, диплопия, слабость, которые могут наблюдаться у 1,3–5,0% пациентов [3].

Левамизол также использовался для лечения дерматологических заболеваний [4]. Он был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 1991 г. в качестве адъювантной терапии при лечении колоректального рака. Однако со временем наблюдались различные побочные эффекты, такие как агранулоцитоз, тромбоцитопения и лейкоцитокластический ва-

скулит, и его применение было прекращено. Препарат зарегистрирован в России как антигельминтное лекарственное средство и входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Наиболее яркой побочной реакцией при применении левамизола была мультифокальная воспалительная лейкоэнцефалопатия (ЛЭ), которая впервые описана у пациентов, получавших комбинацию 5-фторурацила и левамизола для лечения рака толстой кишки [5]. Поскольку лечение нераковых заболеваний одним левамизолом также вызывало ЛЭ, считалось, что именно он ответственен за возникновение этого побочного эффекта [6]. Из-за побочных эффектов применение левамизола у людей стало очень ограниченным. Левамизол незаконно используется для усиления психотропного эффекта кокаина, и показано, что ЛЭ, развивающаяся у лиц, употребляющих кокаин, вызвана левамизолом [7].

V.C. Wu и соавт. в 2006 г. описали 31 наблюдение левамизолиндуцированной ЛЭ (ЛИЛЭ). Основные клинические проявления у данных пациентов заключались в наличии атаксии (у 21 больного), сонливости (у 16 пациентов), двигательных нарушений и афазии (у 50% пациентов), а также когнитивных расстройств, диплопии, нарушения мочеиспускания, паралича мимических мышц, дизартрии. На МРТ головного мозга выявлялись многочисленные очаги демиелинизации, расположенные преимущественно перивентрикулярно, в белом веществе полушарий головного мозга, мозжечке, стволе мозга, мозолистом теле,

базальных ганглиях. На фоне лечения кортикостероидами наблюдалось значительное улучшение состояния с практически полным регрессом неврологической симптоматики [8]. В литературе имеются описания клинических случаев и наблюдения, проведённые на больших когортах взрослых пациентов, в том числе в России [9–13]. Однако описания данного неврологического осложнения при применении левамизола у детей немногочисленны. В одном исследовании сообщалось о 2 педиатрических пациентах с ЛИЛЭ [9]. Mdel C. Voente и соавт. описали клинический случай кожной сыпи и левамизолиндуцированной обратимой затылочной ЛЭ у девочки 9 лет [14]. С. Paketçi и соавт. наблюдали 12-летнего ребёнка, у которого развились ЛИЛЭ и судороги [15].

В данной публикации мы представляем клинические, лабораторные данные, результаты визуализации, информацию о лечении и последующем наблюдении 17-летней девочки с развившейся ЛИЛЭ и аутоиммунным гепатитом после самостоятельного применения левамизола для профилактики глистной инвазии.

### Описание клинического случая

Пациентка, 17 лет, больна с января 2020 г. Со слов девочки, 03.01.2020 самостоятельно приняла левамизол (торговое наименование «Декарис») однократно в дозе 50 мг, без консультации врача в связи с нахождением дома животных. 04.01.2020 отмечались повышение температуры до 37,5°C, интенсивная головная боль пульсирующего характера с тошнотой и рвотой. Через неделю — аналогичный приступ головной боли с тошнотой и рвотой, интенсивная боль в затылочной области, затем в течение примерно 3 нед продолжалась ежедневная головная боль утром, которая купировалась приёмом комбинированного препарата — ацетилсалициловая кислота, 240 мг + парацетамол, 180 мг + кофеин, 30 мг.

05.02.2020 утром пациентка обнаружила двоение в глазах и сходящееся косоглазие слева. Госпитализирована в стационар в ПНО ДГКБ в феврале–марте 2020 г., проведено МРТ головного мозга. На МРТ головного мозга от февраля 2020 г. с контрастным усилением выявлены множественные очаги демиелинизации в больших полушариях с явлениями значительного перифокального отёка и накоплением контрастного вещества.

Выставлен диагноз: аутоиммунный лейкоэнцефалит. Получала пульс-терапию солумедролом с последующим приёмом метилпреднизолона перорально — с положительным эффектом — очаговая неврологическая симптоматика полностью регрессировала.

Повторно госпитализирована в ДГКБ ПНО № 2 в мае 2020 г. с жалобами на периодический тремор кистей рук, усиливавшийся при волнении. Со слов пациентки, в межгоспитальный период повторно принимала левамизол в дозе 150 мг. Во время госпита-

лизации выявлен синдром цитолиза: 25 норм аланинаминотрансферазы (АЛТ), 14 норм аспартатаминотрансферазы (АСТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) в 5,5 раза выше нормы, медь в крови 9,7 ммоль/л (норма 12,6–24,4 ммоль/л), цветовой показатель (ЦП) 0,19 г/л (норма 0,15–0,6 г/л). Маркеры вирусных гепатитов В и С, ВИЧ, сифилис — отрицательно. Гормоны щитовидной железы в норме, аутоантитела в сыворотке крови (АМА, aSLA, a-LKM) — норма. МРТ головного мозга от мая 2020 г.: определяются множественные супратенториальные очаги различной формы, размером 2–19 мм, местами сливного характера. МРТ шейного отдела позвоночника — патологии не выявлено.

В стационаре проводилась терапия по поводу лекарственного гепатита высокой активности с сопутствующим диагнозом острого рассеянного энцефаломиелита — пульс-терапия солумедролом с рекомендациями по приёму метилпреднизолона длительно. Проведена дифференциальная диагностика с ревматологическими заболеваниями, исследован ликвор — белок 0,23 г/л, цитоз  $7 \times 10^6$ /л, реакция Панди — отрицательная, глюкоза 4,5 ммоль/л. Исследование ликвора на микрофлору — ПЦР ликвора: ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ6 — отрицательно.

В августе 2020 г. — самостоятельная быстрая отмена метилпреднизолона, на фоне чего появились боли в животе, иктеричность склер, кожи, моча насыщенно оранжевая, стул посветлел. В биохимическом анализе крови во время госпитализации в стационар: билирубин общий 89,48, прямой 39,33, АСТ 1004,4, АЛТ 1441,1, ГГТ 338, гамма-глобулин в норме, церулоплазмин 25,8 мг/дл (норма 20–60), медь 1,03 — норма, суточная экскреция меди с мочой 185 мкг/сут (3–50). Генетическое исследование на поиск 12 наиболее частых мутаций в гене *ATP7B* (данный ген кодирует белок медь-переносящую (транспортирующую) АТФазу, который участвует в метаболизме ионов меди) — мутаций не выявлено.

Проводилась терапия, направленная на нормализацию функции печени, а также продолжена гормональная терапия. По заключению МРТ головного мозга — МР-картина, более характерная для демиелинизирующего заболевания головного мозга либо аутоиммунного лейкоэнцефалита на этапе лечения. Симметричное повышение сигнала на T1-взвешенном изображении от бледных шаров и чёрной субстанции, вероятно, служат проявлениями печёночной энцефалопатии.

Исходя из анамнестических данных (появление очаговой неврологической симптоматики, ухудшение состояния с присоединением токсического гепатита, приёма левамизола (декариса) в дозе 50 мг и повторно 150 мг), необходимо проведение дифференциальной диагностики с мультифокальной воспалительной ЛИЛЭ.

Ребёнок поступил в отделение психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здо-

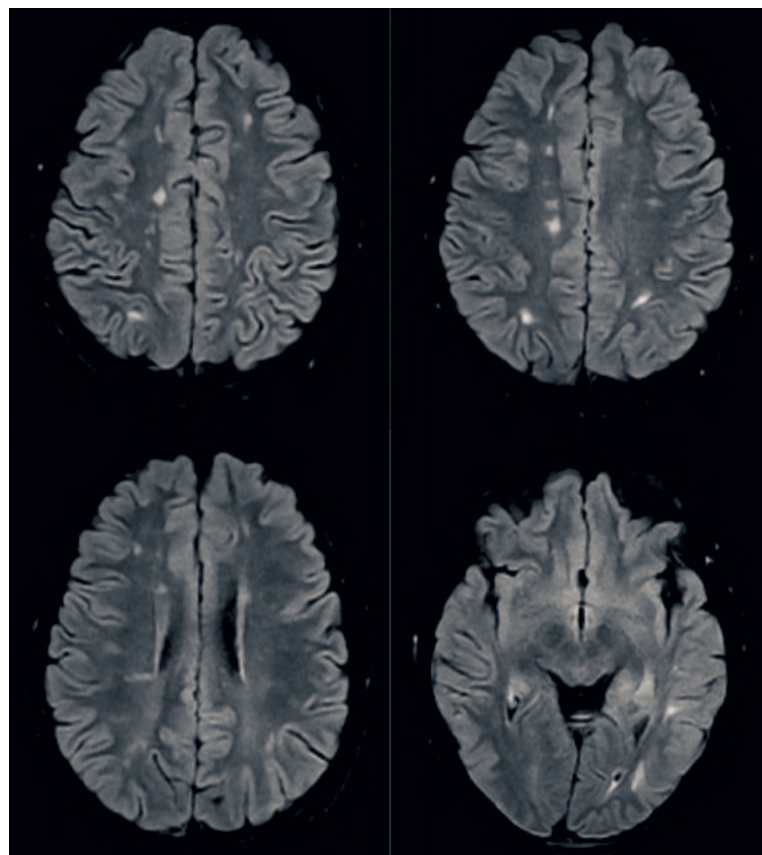
ровья детей» в октябре 2020 г. с жалобами на тремор в руках, астенические проявления, периодическую головную боль пульсирующего характера. Исходя из данных анамнеза (развитие острой очаговой неврологической симптоматикой после приёма левamisола), данных МРТ головного мозга (множественные контрастнегативные очаги в белом веществе супратенториальной локализации, при динамическом наблюдении отмечается значительное уменьшение размеров очагов и перифокального отёка), наиболее вероятным диагнозом является воспалительная ЛИЛЭ.

Ребёнку проведено комплексное обследование: в общем анализе мочи, клиническом и биохимическом анализе крови — без патологических изменений. Обнаружены положительные титры IgG в крови к цитомегаловирусу, Anti-EBNA IgG, что свидетельствует о перенесённой инфекции. Для исключения системных заболеваний, сопровождающихся поражением центральной нервной системы, проведено обследование: уровень антистрептолизина-О не повышен. Волчаночный антикоагулянт отрицательный. Ревматоидный фактор отрицательный. ANA screen — отрицательный,

Dn-антитела к двуцепочечной ДНК — отрицательные, IgM и IgG к  $\beta$ 2-гликопротеину I — отрицательные, IgM к кардиолипину — 10 сомнительные, IgG к кардиолипину — отрицательные. По результатам исследования ликвора, цитоза нет, биохимические показатели ликвора в норме. По данным микробиологического исследования ликвора — роста нет. ПЦР на вирус простого герпеса-1, -2, -6, вирус Эпштейна–Барр — отрицательно. Олигоклональные антитела — 1-й тип синтеза

С целью верификации диагноза проведено МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием — множественные контрастнегативные очаги в белом веществе супратенториальной локализации. По сравнению с исследованием от 05.02.2020 отмечается значительное уменьшение размеров очагов и перифокального отёка. Спинной мозг — без патологии.

При исследовании зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) в ответ на стимуляцию реверсивным шахматным паттерном получены чёткие ЗВП с обеих сторон. Слева и справа латентность пика P100 немного превышает возрастную норму. Амплитуда пика P100 соответствует норме с обеих сторон.



**Рис. 1.** МРТ головного мозга пациентки с мультифокальной воспалительной ЛИЛЭ.

На FLAIR-изображениях в аксиальной плоскости сканирования визуализируются множественные супратенториальные очаги в суб- и юкстакортикальном белом веществе.

**Fig. 1.** Brain MRI in a patient with multifocal inflammatory levamisole-induced leukoencephalopathy.

Axial FLAIR-images depict multiple supratentorial lesions in the juxta- and subcortical white matter.



Заключение: с обеих сторон отмечается замедление проведения зрительной афферентации на кору.

Проведены исследования;

- уровень альфа-фетопротеина, раково-эмбрионального антигена — в пределах референсных значений;

- CD3+ (зрелые Т-лимфоциты) — 74,4% (норма 66–76%);

- CD3+ (зрелые Т-лимфоциты) — 3262 на 1 мкл (норма 1400–2000 на 1 мкл);

- CD3+CD4+ (Т-хелперы) — 44% (норма 33–41%);

- CD3+CD4+ (Т-хелперы) — 1932 на 1 мкл (норма 700–1100 на 1 мкл);

- CD3+CD8+ (Т-цитотоксические) — 30,3% (норма 27–35%);

- CD3+CD8+ (Т-цитотоксические) — 1330 на 1 мкл (норма 600–900 на 1 мкл);

- CD4/CD8 (соотношение хелперы/цитотоксические) — 1,5 (норма 1,1–1,4);

- CD19+ (В-лимфоциты) — 18,9% (норма 12–22%);

- CD19+ (В-лимфоциты) — 830 на 1 мкл (норма 300–500 на 1 мкл);

- CD16+56+ (натуральные киллеры) — 6,8% (норма 9,9–22,9%);

- CD16+56+ (натуральные киллеры) — 299 на 1 мкл (норма 129–557 на 1 мкл);

- CD3+HLA-DR+ (активированные Т-лимфоциты) — 2,7% (норма 0–10%).

По данным УЗИ органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря, щитовидной железы, малого таза, патологий не выявлено. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки — единичный очаг в правом лёгком. Размеры лимфатических узлов средостения — в пределах возрастных величин.

Ребёнок наблюдается с диагнозом: Хронический гепатит неуточнённый. В связи с этим он консультирован гастроэнтерологом, проведена фиброэластография печени — F0 по шкале METAVIR. Ребёнку был выставлен диагноз: Аутоиммунный гепатит в сочетании с холангитом (overlap-синдром)? Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом. Хронический гастроудоденит, поверхностный, *H. pylori*-не ассоциированный, обострение. Рекомендовано продолжить приём метилпреднизолона в дозе 4 мг и пройти дообследование.

В отделении проведён сеанс терапевтического плазмообмена, однако во время процедуры у ребёнка появилась сыпь на плечах и руках, сеанс плазмообмена был остановлен, введён дексаметазон с положительным эффектом.

В последующем ребёнок проходил обследование в отделении гастроэнтерологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». Заключение отделения — в дебюте заболевания — синдром цитолиза и холестаза высокой степени активности, по данным фиброэластографии — формирование фиброза печени. С учётом положительного ответа на глюкокортикостероидную терапию, разрешения фиброза на её фоне ребёнку выставлен диагноз:

Аутоиммунный гепатит в сочетании с холангитом, лекарственно индуцированный, медикаментозная ремиссия. Токсический гепатит, реконвалесцент. МРТ органов брюшной полости от 18.11.2020: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Получены результаты морфологического исследования биопсии печени: краевая биопсия печени. Хронический перипортальный гепатит умеренной степени гистологической активности, Knodell 9 (I-E, II-B, III-C). Индекс склероза по Десмет 3 балла. METAVIR A2 (pmn-1, ln-2) F3.

Ребёнок повторно неоднократно госпитализировался в отделение психоневрологии и психосоматической патологии. В межгоспитальный период состояние ребёнка оставалось стабильным. Сохранялись жалобы на быструю утомляемость.

В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики, нарушения координации, чувствительных нарушений не отмечалось. Проводились динамические исследования.

В марте 2021 г. при исследовании ЗВП в ответ на стимуляцию светодиодной вспышкой получены чёткие ЗВП с обеих сторон. Латентность и амплитуда пиков P100 слева и справа не превышают возрастную норму. Заключение: слева и справа не отмечается замедления проведения зрительной афферентации на кору (положительная динамика в сравнении с исследованием в октябре 2020 г.).

Проведён видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования — основной ритм соответствует возрасту. При проведении функциональных проб патологических изменений корковой ритмики не отмечалось. Сон не зарегистрирован. За время исследования эпилептиформной активности, эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано.

С целью динамического контроля проведено МРТ головного мозга с контрастным усилением (03.2020) — без существенной динамики.

По КТ органов грудной клетки (03.2020) данных за наличие в органах грудной полости свежих очаговых и инфильтративных изменений не получено. Размеры лимфатических узлов средостения — в пределах возрастных величин.

Учитывая стабильное состояние по неврологическому статусу, а также со стороны желудочно-кишечного тракта, в межгоспитальный период произведена постепенная отмена метилпреднизолона.

При повторной госпитализации в жалобах присутствовали только явления астении.

Иммунофенотип лимфоцитов (07.2021): общий уровень Т-лимфоцитов в % — в пределах нормы, в абсолютных числах — повышен. Состав и соотношение Т-субпопуляций: уровень Т-хелперов в % и абс. числах — повышен; уровень Т-цитотоксических лимфоцитов в % — в пределах нормы, в абс. числах — повышен. Соотношение CD4/CD8 — в пределах нормы. Общий уровень В-лимфоцитов в % — снижен, в абс.

числах — в пределах нормы. Уровень натуральных киллеров в % и абс. числах — в пределах нормы. Экспрессия антигенов активации.

При исследовании в июле 2021 г. ЗВП в ответ на стимуляцию светодиодной вспышкой получены чёткие, W-образные ЗВП с обеих сторон. Слева и справа латентность пика P100 соответствует возрастной норме. Амплитуда пика P100 с точностью не определяется в связи с W-образной формой, но очевидно, что она не снижена. Заключение: нарушений проведения зрительной афферентации на кору не обнаружено. По сравнению с обследованием 03.03.2021 — без динамики.

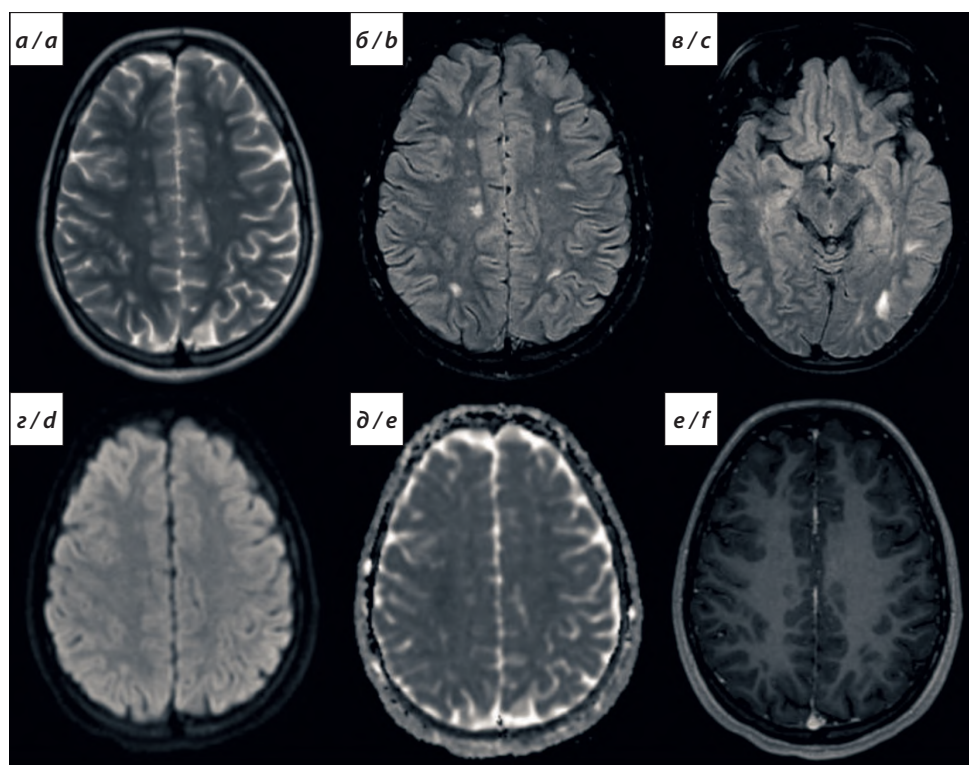
МРТ головного мозга с контрастным усилением в июле 2021 г. — множественные очаги без динамики по сравнению с предыдущим исследованием (рис. 2).

Ребёнок продолжил наблюдение у гастроэнтеролога, проведено дообследование: по результатам МРТ органов брюшной полости — гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы (без динамики по сравнению с предыдущим исследованием). Фиброэластометрия печени — результаты могут соответствовать отсутствию фиброза печени (F0 по шкале METAVIR). При сравнении МРТ-исследо-

ваний на протяжении 10 мес отрицательной динамики изменений не отмечалось.

### Заключение

Мультифокальная воспалительная ЛИЛЭ имеет много общего с острым диссеминированным энцефаломиелитом и рассеянным склерозом. Диагноз ставится клинически, в то время как исследования ликвора, ЭЭГ и МРТ являются вспомогательными исследованиями. Острый диссеминированный энцефаломиелит, развивавшийся остро или подостро на фоне лихорадки, может маскировать то, что левамизол был принят ранее. Необходимо исследование ликвора для уточнения наличия воспалительных изменений, а также серологические исследования. Рекомендовано исследование олигоклональных антител в ликворе для дифференциальной диагностики с другими демиелинизирующими заболеваниями. У нашей пациентки при исследовании олигоклональных антител был выявлен 1-й тип синтеза. Хотя нарушения ЭЭГ встречаются часто, они не специфичны. Наблюдается диффузное замедление, которое в основном относится к кортикальной дисфункции.

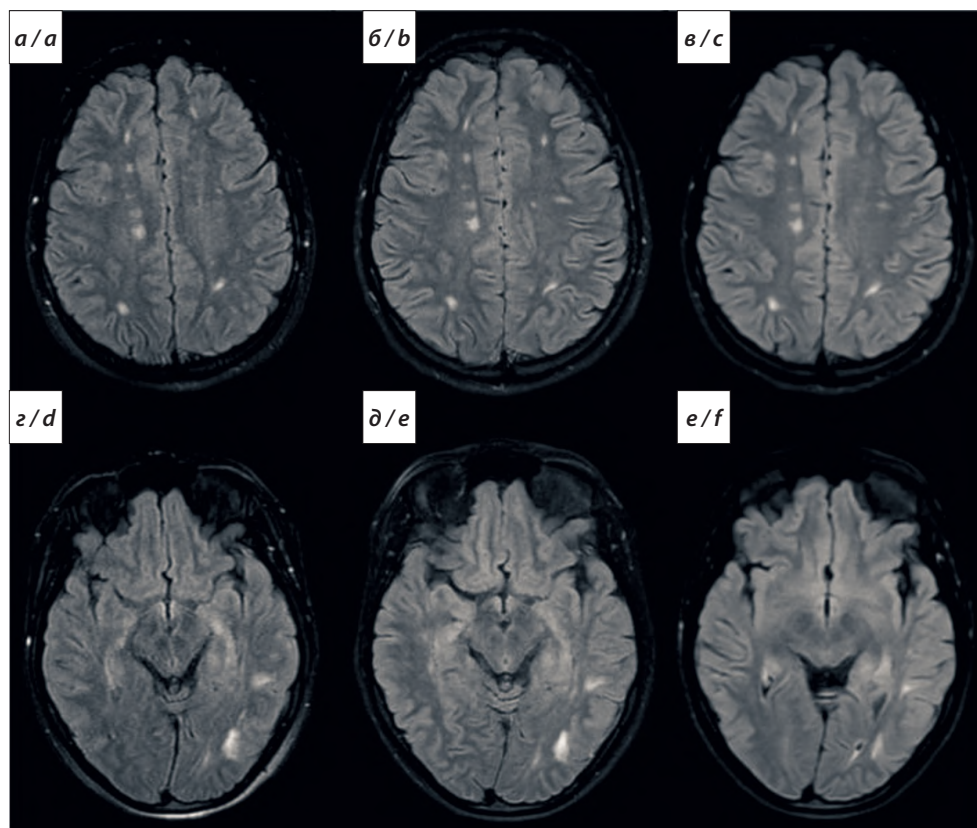


**Рис. 2.** МРТ головного мозга пациентки с мультифокальной воспалительной ЛИЛЭ.

T2-ВИ (a) и FLAIR-изображения в аксиальной плоскости сканирования (b, c) демонстрируют множественные супратенториальные очаги, расположенные в юкта- и субкортикальном белом веществе. Признаки ограничения диффузии на DWI (d) и ADC-карте (e) не определяются. На T1-ВИ с контрастным усилением (f) накопления контрастного вещества очагами не визуализируется.

**Fig. 2.** Brain MRI in a patient with multifocal inflammatory levamisole-induced leukoencephalopathy.

Axial T2-WI (a) and FLAIR images (b, c) demonstrate multiple supratentorial lesions in the juxta- and subcortical white matter. DWI and ADC-map show no restriction diffusion (d, e). Contrast-enhanced axial T1-weighted image (f) shows no gadolinium accumulation in lesions.



**Рис. 3.** На FLAIR-изображениях в аксиальной плоскости сканирования визуализируются множественные супратенториальные очаги в суб- (а–в) и юкстакортикальном (г–е) белом веществе (а, г — снимки МРТ головного мозга от октября 2020 г., б, д — от февраля 2021 г., в, е — от июля 2021 г.).

**Fig. 3.** Axial FLAIR-images depict multiple supratentorial lesions in the juxta- (a–c) and subcortical (d–f) white matter. a, d — brain MRI scans in October 2020, b, e — in February 2021, c, f — in July 2021.

Мультифокальная воспалительная ЛЛЭ — демиелинизирующая ЛЭ, развивающаяся отсроченно [8, 10]. Хотя симптомы чаще всего проявляются как подострые, в течение 8 нед после применения препарата, были описаны случаи, когда клинические проявления развивались и через 1 день, и через месяцы после приёма левамизола [8, 9]. Нейротоксические эффекты левамизола могут проявляться независимо от дозы, даже после однократного применения дозы 50 мг, что указывает на то, что его токсическое действие является проявлением идиосинкразии [3].

У нашей пациентки симптомы развились через 1 сут после приёма дозы левамизола 50 мг. Пациентка повторно принимала данный препарат, чем вызвала возобновление неврологических проявлений и появление аутоиммунного гепатита, т.к. связь между приёмом левамизола и неврологической симптоматикой в начале заболевания не была установлена. В дальнейшем у пациентки отсутствовали данные о прогрессировании клинических симптомов или данных нейровизуализации.

Рекомендуем при развитии симптомов, сходных с острым диссеминированным энцефаломиелитом,

или выявлении на МРТ картины, сходной с рассеянным склерозом, уточнять факт употребления левамизола, а также проводить длительное динамическое наблюдение и повторную нейровизуализацию для уточнения диагноза и проведения адекватной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Amery W.K., Bruynseels J.P. Levamisole, the story and the lessons. *Int. J. Immunopharmacol.* 1992; 14(3): 481–6. [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(92\)90179-o](https://doi.org/10.1016/0192-0561(92)90179-o)
2. Katzung B.G., ed. *Basic and Clinical Pharmacology*. New York: Prentice Hall International Inc.; 1995: 550–1.
3. Cheng Y.C., Po H.L. Leukoencephalopathy after levamisole for the treatment of verrucae. *Acta Neurol. Taiwan.* 2011; 20(4): 262–6.
4. Scheinfeld N., Rosenberg J.D., Weinberg J.M. Levamisole in dermatology: a review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2004; 5(2): 97–104. <https://doi.org/10.2165/00128071-200405020-00004>
5. Hook C.C., Kimmel D.W., Kvols L.K., Scheithauer B.W., Forsyth P.A., Rubin J., et al. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy with 5-fluorouracil and levamisole. *Ann. Neurol.* 1992; 31(3): 262–7. <https://doi.org/10.1002/ana.410310306>
6. Larocque A., Hoffman R.S. Levamisole in cocaine: unexpected news from an old acquaintance. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2012; 50(4): 231–41. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.665455>
7. Brunt T.M., van den Berg J., Pennings E., Venhuis B. Adverse effects of levamisole in cocaine users: a review and risk assessment. *Arch. Toxicol.* 2017; 91(6): 2303–13. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-1947-4>



8. Wu V.C., Huang J.W., Lien H.C., Hsieh S.T., Liu H.M., Yang C.C., et al. Levamisole-induced multifocal inflammatory leukoencephalopathy: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 31 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2006; 85(4): 203–13. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000230250.95281.60>
9. Xu N., Zhou W., Li S., Zhou G., Zhang N., Liang J. Clinical and MRI characteristics of levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients. *J. Neuroimaging*. 2009; 19(4): 326–31. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2008.00344.x>
10. Zakharova M., Zakroyshchikova I., Kozlova A., Zabirova A., Askarova L., Zhirova E. Levamisole-induced leukoencephalopathy in Russia: Analysis of 30 cases. *Curr. Drug Saf.* 2022; 17(4): 319–26. <https://doi.org/10.2174/1574886317666211224121517>
11. Воскресенская О.Н., Шмидт Т.Е., Шавловская О.А., Коджебаш Н.Д. Левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия. *Российский неврологический журнал*. 2020; 25(4): 45–50. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-4-45-50>
12. Белова А.Н., Соловьева В.С., Растеряева М.В., Белова Е.М. Мультифокальная воспалительная левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(7-2): 89–96. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007289>
13. Аверченков Д.М., Бейшеева М.Т., Ивакина Е.Д., Фоминых В.В., Гражданцева Л.Ю., Ивашенко Р.А. и др. Левамизол-индуцированная воспалительная лейкоэнцефалопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(12): 106–14. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121106>
14. Boente Mdel C., Bibas Bonet H., Primc N.B. Dermatopathy associated with levamisole-induced reversible posterior leukoencephalopathy. *Arch. Argent. Pediatr.* 2008; 106(1): 42–6. (in Spanish)
15. Paketçi C., Okur D., Hız S., Yiş U. Rare presentation of levamisole-induced leukoencephalopathy in a pediatric patient: seizure. *Turk. J. Pediatr.* 2021; 63: 319–22. <https://doi.org/10.24953/turkjpeds.2021.02.017>
5. Hook C.C., Kimmel D.W., Kvols L.K., Scheithauer B.W., Forsyth P.A., Rubin J., et al. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy with 5-fluorouracil and levamisole. *Ann. Neurol.* 1992; 31(3): 262–7. <https://doi.org/10.1002/ana.410310306>
6. Larocque A., Hoffman R.S. Levamisole in cocaine: unexpected news from an old acquaintance. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2012; 50(4): 231–41. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.665455>
7. Brunt T.M., van den Berg J., Pennings E., Venhuis B. Adverse effects of levamisole in cocaine users: a review and risk assessment. *Arch. Toxicol.* 2017; 91(6): 2303–13. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-1947-4>
8. Wu V.C., Huang J.W., Lien H.C., Hsieh S.T., Liu H.M., Yang C.C., et al. Levamisole-induced multifocal inflammatory leukoencephalopathy: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 31 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2006; 85(4): 203–13. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000230250.95281.60>
9. Xu N., Zhou W., Li S., Zhou G., Zhang N., Liang J. Clinical and MRI characteristics of levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients. *J. Neuroimaging*. 2009; 19(4): 326–31. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2008.00344.x>
10. Zakharova M., Zakroyshchikova I., Kozlova A., Zabirova A., Askarova L., Zhirova E. Levamisole-induced leukoencephalopathy in Russia: Analysis of 30 cases. *Curr. Drug Saf.* 2022; 17(4): 319–26. <https://doi.org/10.2174/1574886317666211224121517>
11. Voskresenskaya O.N., Shmidt T.E., Shavlovskaya O.A., Kodzhebash N.D. Levamisole-induced leukoencephalopathy. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal*. 2020; 25(4): 45–50. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-4-45-50> (in Russian)
12. Belova A.N., Solov'eva V.S., Rasteryeva M.V., Belova E.M. Multifocal inflammatory levamisole-induced leukoencephalopathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020; 120(7-2): 89–96. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007289> (in Russian)
13. Averchenkov D.M., Beysheeva M.T., Ivakina E.D., Fominykh V.V., Grazhdantseva L.Yu., Ivashenko R.A., et al. Clinical case of levamisole-induced multifocal inflammatory leukoencephalopathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019; 119(12): 106–14. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121106> (in Russian)
14. Boente Mdel C., Bibas Bonet H., Primc N.B. Dermatopathy associated with levamisole-induced reversible posterior leukoencephalopathy. *Arch. Argent. Pediatr.* 2008; 106(1): 42–6. (in Spanish)
15. Paketçi C., Okur D., Hız S., Yiş U. Rare presentation of levamisole-induced leukoencephalopathy in a pediatric patient: seizure. *Turk. J. Pediatr.* 2021; 63: 319–22. <https://doi.org/10.24953/turkjpeds.2021.02.017>

## REFERENCES

1. Amery W.K., Bruynseels J.P. Levamisole, the story and the lessons. *Int. J. Immunopharmacol.* 1992; 14(3): 481–6. [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(92\)90179-o](https://doi.org/10.1016/0192-0561(92)90179-o)
2. Katzung B.G., ed. *Basic and Clinical Pharmacology*. New York: Prentice Hall International Inc.; 1995: 550–1.
3. Cheng Y.C., Po H.L. Leukoencephalopathy after levamisole for the treatment of verrucae. *Acta Neurol. Taiwan*. 2011; 20(4): 262–6.
4. Scheinfeld N., Rosenberg J.D., Weinberg J.M. Levamisole in dermatology: a review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2004; 5(2): 97–104. <https://doi.org/10.2165/00128071-200405020-00004>