

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ПОНТИННЫЙ МИЕЛИНОЛИЗ

И. Дамулин^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,

А. Струценко³, кандидат медицинских наук,

В. Быченко⁴, кандидат медицинских наук

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

²Московский клинический научно-практический центр

³РУДН, Москва

⁴Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии

им. акад. В.И. Кулакова, Москва

E-mail: doctoralla08@rambler.ru

DOI: 10.29296/25877305-2018-01-07

Рассматриваются этиология, патогенез, клинические особенности, лечение и прогноз при центральном понтинном миелолизе (ЦПМ). Описан случай ЦПМ, возникший на фоне нарушений питания, регулярного приема алкоголя и неконтролируемого использования мочегонных препаратов, обусловивших электролитные нарушения.

Ключевые слова: неврология, центральный понтинный миелолиз, алкоголизм, диагностика, лечение, прогноз, описание наблюдения.

Неврологические расстройства, связанные с алкоголизмом, известны давно, однако до настоящего времени различные аспекты этих нарушений изучены недостаточно. В немалой степени это связано с тем, что, помимо непосредственного неблагоприятного действия этанола практически на все отделы нервной системы, а также мышцы, многообразие патогенетических механизмов обуславливает возникновение при алкоголизме неврологических нарушений. Яркой иллюстрацией этого является центральный понтинный миелолиз (ЦПМ).

Заболевание впервые описано R. Adams и соавт. в 50-х годах прошлого века. Термин «миелолиз» был предложен для разграничения гистологических изменений, характерных для этого состояния, не связанных с процессами воспаления, от изменений при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы. В начале 60-х годов XX века было показано, что очаги миелолиза могут иметь и экстрапонтинную локализацию, позже доказана связь этого состояния с быстрой коррекцией гипонатриемии [1]. Какой-либо наследственной предрасположенности к возникновению этого синдрома не отмечено, различий в заболеваемости у мужчин и женщин также нет. Несмотря на то, что ЦПМ впервые был описан у взрослых, он может возникать и у детей [2, 3].

Это состояние, как считается, встречается редко и в большинстве случаев обусловлено неадекватной коррекцией гипонатриемии, приводящей к транзиторной гипернатриемии [4–7]. В литературе в качестве причинных или предрасполагающих к развитию ЦПМ факторов упоминаются и другие электролиты крови (калий, магний, фосфаты и др.), однако их этиологическое значение не доказано [1]. Среди 3548 случаев аутопсий у взрослых ЦПМ был выявлен в 9 (0,25%) случаях. Однако по некоторым данным [8], частота ЦПМ может достигать 3 случаев на 1000 госпитализированных больных. Представленное нами наблюдение иллюстрирует клинические особенности и магнитно-резонансные характеристики ЦПМ.

Пациентка Е., 54 лет, тренер по фитнесу, была консультирована неврологом по настоянию родственников в связи с выраженными речевыми нарушениями, слабостью в конечностях и эпизодами насильственного плача. Впервые ухудшение состояния возникло около 2 мес назад, когда пациентка стала жаловаться на головокружения и связанное с ними, с ее слов, пошатывание при ходьбе. Кроме того, ее беспокоили слабость в правой руке и ноге, общая повышенная утомляемость и крайне неприятные ощущения подергивания в мышцах. Со слов родных, тогда же изменился голос – стал монотонным, несколько ухудшилась артикуляция. Периодически отмечались дистонические эпизоды в мускулатуре рук по типу атетоза.

Из анамнеза известно, что в течение последних 15 лет у пациентки отмечались девиации в диете с целью снижения массы тела и преимущественного (с целью «повышения настроения») употребления овощей, кофе и красного вина. В день пациентка выпивала 1,0–1,5 л алкоголя (виноградного вина). Кроме того, в течение последних 5 лет она ежедневно принимала диуретики (фуросемид и триампур) до 3 таблеток в день с целью «коррекции массы тела». За последние 4 мес на фоне ужесточения диеты (полное исключение продуктов животного происхождения) и увеличения доз диуретиков (до 5–6 таблеток в день) пациентка похудела на 12 кг (с 64 кг при росте 170 см до 52 кг). Тогда же родственники отметили изменения в эмоциональном статусе больной (снижение интереса к текущим событиям, апатия, эпизоды немотивированной агрессии и насильственного плача). В связи с указанными жалобами больная обратилась к неврологу амбулаторно, состоянию было расценено как проявления хронической алкогольной интоксикации, врач назначил препараты витаминов группы В, однако от лечения пациентка отказалась и продолжала соблюдать ту же диету и бесконтрольно принимать диуретики.

Спустя 1 мес развился эпизод зрительных иллюзий, присоединились дистонические феномены в стопах (по типу «стопы балерины»), дизартрия, сменившаяся (через 1 сут) анартрией, появилась гиперсаливация. В правой руке и ноге нарастала мышечная слабость; из-за слабости в ноге пациентка утратила способность самостоятельно передвигаться. В связи с указанной симптоматикой экстренно госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии для больных неврологического профиля.

При поступлении в неврологическом статусе (по данным выписки): менингеальных симптомов нет, пациентка в сознании, астенизирована, тревожна. В месте, времени и собственной личности ориентирована правильно. Речевой контакт несколько затруднен из-за наличия у больной грубой дизартрии. Со стороны краниальной иннервации: поля зрения – не изменены, зрачковые реакции сохранены, страбизма нет, чувствительность на лице сохранена, мимические пробы выполняет удовлетворительно. Глоточный и нёбный рефлексы понижены, язык – по средней линии. Определяются грубая дизартрия и дисфония, умеренная гиперсаливация. Выявляются дистант-оральный рефлекс и рефлекс Маринеску–Радовичи с обеих сторон. Периодически – насильственный плач. Со стороны двигательной сферы – правосторонний гемипарез до

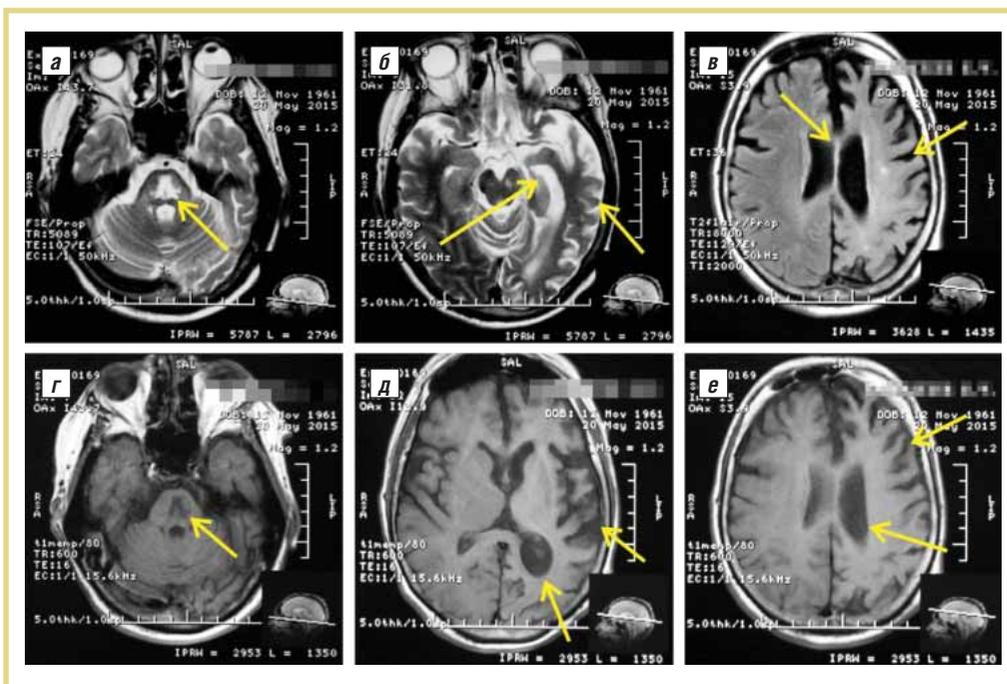
3 баллов в правой руке и до 4 баллов – в правой ноге. Мышечный тонус повышен по пластическому типу в аксиальной мускулатуре и понижен в мышцах конечностей. Сухожильные рефлексы: $D>S$, определяют кистевой аналог рефлекса Россолимо справа, рефлекс Бабинского справа. Координаторные пробы не проводились (по данным выписки) в связи «...с наличием у пациентки грубых двигательных расстройств». По этой же причине не исследовалась походка. Достоверных расстройств глубокой и поверхностной чувствительности не выявлено. Во время госпитализации были обнаружены значительные изменения уровня электролитов крови: натрий – 110 ммоль/л (норма 136–145 ммоль/л); калий – 6,2 ммоль/л (норма 3,5–5,5 ммоль/л), снижение общего белка крови (59 г/л; норма от 62 до 83 г/л), а также повышение уровня печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза – АСТ – 78 ед/л, норма 20–40 ед/л; аланинаминотрансфераза – АЛТ – 76 ед/л, норма 12–32 ед/л).

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены следующие изменения (см. рисунок).

В стационаре пациентка получала метаболическую и сосудистую терапию (тиогамма, мексидол, глиатилин внутривенно). Данных о назначении растворов электролитов (особое значение имела бы информация о возможной коррекции гипонатриемии) или витаминов группы В, в том числе тиамина, в представленной медицинской документации нет. В отделении реанимации проводилась пассивная лечебная физкультура. На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика (нарастание мышечной силы в паретичных конечностях).

Через 2 нед после госпитализации пациентка была осмотрена неврологом амбулаторно: в соматическом статусе – без существенных особенностей; в неврологическом статусе – общемозговая и менингеальная симптоматика на момент осмотра не выявляются, пациентка эмоционально лабильна, отмечаются эпизоды агрессии, быстро истощается. Со стороны высших мозговых функций (ВМФ) – сенсомоторная афазия с феноменами логорреи и речевыми эмболами, апраксия ходьбы, другие ВМФ при рутинном неврологическом осмотре исследовать не представлялось возможным из-за речевых расстройств с грубыми нарушениями понимания. Со стороны краниальной иннервации – фотореакции сохранены. Отмечается мелкокорзинчатый горизонтальный нистагм, усиливающийся в крайних отведениях глазных яблок. Лицо симметрично, мимические пробы выполняет удовлетворительно, чувствительность на лице сохранена. Язык – по средней линии, атрофий и фибрилляций нет. Глоточный рефлекс живой, uvula – по средней линии. Мягкое нёбо симметрично сокращается при фонации. Отмечаются рефлексы орального автоматизма – хоботковый, Маринеску–Радовичи – с обеих сторон. Симптом Хвостека – с обеих сторон. Эпизодически – феномен насильственного плача.

Со стороны двигательной сферы выявляется правосторонний гемипарез со снижением силы до 4 баллов в мышцах правых руки и ноги; в мускулатуре левых верхней и нижней конечностей сила сохранена. Мышечный тонус повышен по спастическому типу в мускулатуре правых конечностей, грубее – в мышцах ноги; в мышцах левых конечностей – понижен, но при повторном тестировании появляется несомненный спастический компонент. Поверхностные брюшные рефлексы не вызываются. Сухожильные рефлексы: проксимальные – торпидны с акцентом справа, дистальные – не вызываются. Определяются кистевой аналог рефлекса Россолимо справа, клонус правой стопы, клонид левой стопы, рефлексы Бабинского, Оппенгейма, Чаддока справа. Попытки самостоятельного встать из положения сидя безуспешны, пациентка может встать, только опираясь на окружающих, при этом стоит самостоятельно довольно длительное время. Самостоятельная ходьба значительно затруднена – акт ходьбы начинается с топтания на месте; отмечается феномен «магнитных» ног, периодически – застывания при ходьбе. Самостоятельные повороты в сторону при ходьбе невозможны, только



Результаты исследования больной Е.: а, б – Т2ВИ; в – FLAIR, г – Т1ВИ в аксиальной плоскости. На томограммах определяются зона ЦПМ (стрелки – на а и г), поражение левой гемисферы с уменьшением ее в размерах со смещением срединных структур (стрелка – на в), расширением конвекситальных борозд (стрелки – на б, в, д, е), викарным расширением желудочковой системы (стрелки – на б, в, д, е) и изменением интенсивности МР-сигнала от белого вещества (б, в)

по подражанию кому-то из окружающих. Координаторные пробы пациентка не выполняет, не понимая инструкций из-за афатических расстройств. Со стороны чувствительной сферы — выраженная гиперпатия подошвенных поверхностей обеих стоп.

С учетом данных анамнеза, неврологических нарушений и результатов МРТ можно сделать вывод, что у пациентки, 54 лет, в течение многих лет страдающей хроническим алкоголизмом, на фоне неадекватной диеты и бесконтрольного приема диуретиков развились следующие осложнения: ЦПМ, алкогольная дистальная сенсомоторная полиневропатия.

В представленном наблюдении ЦПМ развился у истощенной женщины на фоне алиментарного дефицита (диета с практически с полным исключением белков как животного, так и растительного происхождения, витаминов и углеводов), злоупотребляющей алкоголем и диуретиками. Период нарастания симптоматики составил около 4 мес, когда пациентка еще больше ужесточила диету и увеличила дозы диуретиков, что привело не только к развитию алиментарного дефицита и полигиповитаминоза, но и возникновению электролитных нарушений. При этом злоупотребление алкоголем на фоне нарастания белкового дефицита и недостаточности витаминов, в первую очередь, группы В, обусловило появление не только неврологических осложнений, характерных для алкогольной болезни, но и неврологических синдромов, типичных для ЦПМ, развитие которого было обусловлено, вероятно, электролитными нарушениями. Вопрос о возможной коррекции имевшейся у больной гипонатриемии остается без ответа, поскольку какая-либо информация в доступной медицинской документации отсутствовала.

ЦПМ с неврологической точки зрения представляет собой весьма широкий спектр состояний с различным прогнозом — от тяжелых, быстро приводящих к летальному исходу случаев, до асимптомных вариантов, которые могут встречаться у страдающих алкоголизмом. В литературе отмечается, что за прошедшие с момента первого описания этого состояния десятилетия добавить что-то принципиально новое в клинику ЦПМ сложно, однако все время появляются новые описания его клинко-нейровизуализационных вариантов [1].

Для прижизненной диагностики ЦПМ ключевое (но не исключительно!) значение имеют результаты МРТ головного мозга. В острой фазе заболевания изменения выявляются в большей степени на диффузионно-взвешенных (ДВ) изображениях и характеризуются ограничением диффузии (повышение интенсивности сигнала на ДВ-изображениях и снижение индекса коэффициента диффузии изменения на Т2-взвешенных изображениях — Т2ВИ) в этой фазе заболевания могут быть не выражены и характеризуются наличием зоны повышения интенсивности МР-сигнала (последняя от зоны патологических изменений на Т1ВИ в острой фазе заболевания может быть понижена либо не изменена). Нужно подчеркнуть, что описанные изменения могут подвергаться полному регрессу.

В подострой и хронической стадиях диагностика никаких сложностей не представляет: на Т2ВИ в зонах повреждения интенсивность МР-сигнала повышена, на ДВ-изображениях ограничение диффузии отсутствует, на Т1ВИ сигнал снижен или повышен за счет явлений коагуляционного некроза (может наблюдаться на протяжении 1–4 мес от начала заболевания). Данные изменения необратимы.

В Т2-режиме МРТ визуализируются гиперинтенсивные очаги демиелинизации в области моста головного мозга, а также участки экстрапонтинной локализации. Изменения в Т1-режиме МРТ в большинстве случаев отсутствуют, однако иногда могут выявляться весьма вариабельные гиподенсивные изменения по периферии очагов миелинолиза. При МРТ в зонах миелинолиза контрастный препарат не накапливается.

В ряде случаев при МРТ-исследовании, проведенном в 1-е сутки после появления неврологической симптоматики, патологических изменений не выявляется и лишь повторное МРТ-исследование (через 10–14 дней) позволяет подтвердить диагноз ЦПМ [1]. В литературе описана и обратная ситуация — при МРТ был выявлен миелинолиз, который не подтвердился на аутопсии, проведенной через 1 мес [1]. Предполагается, что в основе МРТ-изменений в данном случае лежал преходящий отек головного мозга [1].

Считается, что ДВ МРТ обладает большей чувствительностью и позволяет уже в 1-е сутки развития миелинолиза выявлять изменения, которые не визуализируются при обычной МРТ [1, 9].

Следует заметить, что до настоящего времени не отмечено прогностического значения выявляемых при МРТ изменений, а диагностика ЦПМ на основании лишь показателя МРТ (без учета данных анамнеза и клинического осмотра) считается недостаточной и чреватой возможными ошибками в диагнозе [1].

Специфической терапии уже развившегося ЦПМ не существует. Имеются отдельные сообщения о положительном эффекте кортикостероидов и внутривенно вводимых иммуноглобулинов, однако эти результаты трудно интерпретировать однозначно. Также рассматривается терапевтический эффект специально вызываемой повторной гипонатриемии у больных с уже имеющимся ЦПМ, однако эти предложения основываются на весьма фрагментарных данных [1].

С учетом возможной роли механизма апоптоза при этом синдроме высказано предположение о целесообразности превентивной терапии тиаминем, витаминами Е и С в случае угрозы развития этого состояния (больные, страдающие алкоголизмом, пациенты с нарушениями питания, особенно при выраженном похудании) [10]. Также есть данные, свидетельствующие о положительном эффекте плазмафереза, проведенного в 1-ю неделю развития ЦПМ [5, 10]. Больным показаны миорелаксанты, сбалансированное питание, профилактика пневмонии, эмболии легочной артерии и пролежней, а также лечебная гимнастика [11].

Прогноз весьма variabelен [4]. Больные, находящиеся в коме, могут не приходить в сознание вплоть до наступления летального исхода. С другой стороны, возможно драматически быстрое восстановление даже при синдроме «запертого человека». Ранее сообщалось о высоком уровне летальности, доходившем до 50–90%, однако полученные в последующем данные позволили существенно изменить столь пессимистичную точку зрения — было показано, что у большинства больных происходит полное или значительное восстановление неврологического дефекта. Причиной летального исхода являются аспирационная пневмония, уросепсис, тромбоз легочной артерии. Ни клинические данные, ни результаты нейровизуализации ключевого прогностического значения не имеют [1].

Нередко по мере восстановления тетрапареза клинически явными становятся дистонические или атактические

проявления, а также паркинсонизм [1, 12]. Высказано предположение, что ЦПМ может служить «стартовым толчком» для дальнейшего развития первично-дегенеративного по характеру кортикобазального синдрома [13]. При наличии экстрапирамидных нарушений возможен положительный эффект на фоне дофаминергической терапии [1], причем даже при использовании небольших доз леводопы – до 100 мг/сут.

Литература

1. Martin R. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes // *J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry.* – 2004; 75 (Suppl. III): 22–8. DOI: 10.1136/jnnp.2004.045906.
2. Aoki R., Morimoto T., Takahashi Y. et al. Extrapontine myelinolysis associated with severe hyponatremia in infancy // *Pediatr. Intern.* – 2016; 58 (9): 936–9. DOI: 10.1111/ped.13042.
3. Mastrangelo S., Arlotta A., Cefalo M. et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis in a pediatric patient following rapid correction of hyponatremia // *Neuropediatrics.* – 2009; 40 (03): 144–7. DOI: 10.1055/s-0029-1243173.
4. Alleman A. Osmotic demyelination syndrome: central pontine myelinolysis and extrapontine myelinolysis // *Semin. Ultrasound, CT MRI.* – 2014; 35 (2): 153–9. DOI: 10.1053/j.sult.2013.09.009.
5. Chang K., Lee I.-H., Kim G. et al. Plasma exchange successfully treats central pontine myelinolysis after acute hyponatremia from intravenous sodium bicarbonate therapy // *BMC Nephrology.* – 2014; 15: 56. DOI: 10.1186/1471-2369-15-56.
6. Shah M., Adroque H., Mandayam S. Osmotic demyelination from iatrogenic hyponatremia // *Am. J. Kidney Dis.* – 2016; 67 (5): A98. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.03.324.
7. Varanda S., Costa S., Carvalho R. et al. Central pontine myelinolysis caused by hyponatremia // *J. Neurol. Sci.* – 2016; 370: 274–6. DOI: 10.1016/j.jns.2016.10.001.
8. Ashrafian H., Davey P. A review of the cases of central pontine myelinolysis: yet another apoptotic illness? // *Eur. J. Neurol.* – 2001; 8: 103–9. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2001.00176.x.
9. Chu K., Kang D.-W., Ko S.-B. et al. Diffusion-weighted MR findings of central pontine and extrapontine myelinolysis // *Acta Neurologica Scandinavica.* – 2001; 104: 385–8. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2001.00096.x.
10. Grimaldi D., Cavalleri F., Vallone S. et al. Plasmapheresis improves the outcome of central pontine myelinolysis // *J. Neurol.* – 2005; 252: 734–5. DOI: 10.1007/s00415-005-0738-7.
11. Laureno R. Disorders of water and sodium balance. /In: *Neurological Therapeutics Principles and Practice.* Ed. J. Noseworthy. Second edition / Adingdon etc.: Informa Healthcare, 2006; Vol. 2., Ch. 122: p. 1454–5.
12. Koussa S., Nasnas R. Catatonia and Parkinsonism due to extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. A case report // *J. Neurol.* – 2003; 250: 103–5. DOI: 10.1007/s00415-003-0916-4.
13. Shamim A., Siddiqui B., Josephs K. The corticobasal syndrome triggered by central pontine myelinolysis // *Eur. J. Neurol.* – 2006; 13: 82–4. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01221.x.

CENTRAL PONTINE MYELINOLYSIS

Professor **I. Damulin**^{1,2}, MD; **A. Strutsenko**³, Candidate of Medical Sciences; **V. Bychenko**⁴, Candidate of Medical Sciences

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

²Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow Clinical Research and Practical Center

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

⁴Acad. V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow

The paper considers the etiology, pathogenesis, clinical features, treatment, and prognosis of central pontine myelinolysis (CPM). It described a case of CPM arising in eating disorders, regular alcohol consumption, and uncontrolled use of diuretics, which cause electrolyte disturbances.

Key words: neurology, central pontine myelinolysis, alcoholism, diagnosis, treatment, prognosis, case report.