



Левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия: редкий случай побочного действия препарата

Ельшибаева Э.С.^{1,2}, Суйгенбаева А.Ж.¹, Мергалимова А.Б.¹, Оспанова Ж.Б.¹

1 РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, пр-т Мангилик Ел, 80, Астана, 010000, Республика Казахстан

2 НАО «Медицинский университет Астана», ул. Бейбитшилик, 49/А, Астана, 010000, Республика Казахстан

Ельшибаева Эльмира Сериккалиевна, PhD, заведующая отделением компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ; доцент Научно-исследовательского института радиологии им. академика Ж.Х. Хамзабаева НАО «Медицинский университет Астана»; <https://orcid.org/0000-0001-6264-1880>

Суйгенбаева Айгерим Жорабековна, врач радиолог РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ; <https://orcid.org/0009-0000-4877-3625>

Мергалимова Акерке Бакытбеккызы, врач резидент – радиолог РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ; <http://orcid.org/0009-0008-2488-5911>

Оспанова Жанар Бахытжановна, врач невролог РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ; <http://orcid.org/0009-0002-5017-1484>

Резюме

Левамизол – противопаразитарное лекарственное средство, широко используемое в клинической практике. Одним из редких побочных действий препарата является развитие левамизол-индуцированной мультифокальной воспалительной лейкоэнцефалопатии, которая прогрессирует через 2–8 нед после лечения и характеризуется демиелинизацией головного мозга и поражением белого вещества. В статье описан случай левамизол-индуцированной лейкоэнцефалопатии, которую необходимо дифференцировать с рассеянным склерозом, острым рассеянным энцефаломиелитом и оптиконеуритом.

Ключевые слова: левамизол; левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия; левамизол-индуцированная мультифокальная воспалительная лейкоэнцефалопатия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, а также редакции журнала за возможность опубликовать результаты своей работы.

Для цитирования: Ельшибаева Э.С., Суйгенбаева А.Ж., Мергалимова А.Б., Оспанова Ж.Б. Левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия: редкий случай побочного действия препарата. Вестник рентгенологии и радиологии. 2024; 105(6): 314–324. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2024-105-6-314-324>

Для корреспонденции: Ельшибаева Эльмира Сериккалиевна, e-mail: elmiraelsibaeva@gmail.com

Статья поступила 07.05.2025

После доработки 16.06.2025

Принята к печати 17.06.2025

Levamisole-induced leukoencephalopathy: a rare drug side effect

Elmira S. Yelshibayeva^{1,2}, Aigerim Zh. Suigenbayeva¹, Akerke B. Mergalimova¹, Zhanar B. Ospanova¹

¹ Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, prospekt Mangilik El, 80, Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

² Astana Medical University, ul. Beibytshilik, 49/A, Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

Elmira S. Yelshibayeva, PhD, Head of the Department of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging, Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan; Associate Professor, Khamzabaev Research Institute of Radiology, Astana Medical University; <https://orcid.org/0000-0001-6264-1880>

Aigerim Zh. Suigenbayeva, Radiologist, Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan; <https://orcid.org/0009-0000-4877-3625>

Akerke B. Mergalimova, Resident Radiologist, Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan; <http://orcid.org/0009-0008-2488-5911>

Zhanar B. Ospanova, Neurologist, Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan; <http://orcid.org/0009-0002-5017-1484>

Abstract

Levamisole is an antihelminthic drug that is widely used in clinical practice. One of its rare side effects is the development of levamisole-associated multifocal inflammatory leukoencephalopathy, which progresses 2–8 weeks after treatment and is characterized by brain demyelination and white matter damage. The article describes a case of levamisole-induced leukoencephalopathy, which should be differentiated from multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, and neuromyelitis optica.

Keywords: levamisole; levamisole-induced leukoencephalopathy; levamisole-associated multifocal inflammatory leukoencephalopathy.

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

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the staff of Department of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging, Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, as well as to the editors of the journal for the opportunity to publish the results of their work.

For citation: Yelshibayeva ES, Suigenbayeva AZh, Mergalimova AB, Ospanova ZhB. Levamisole-induced leukoencephalopathy: a rare drug side effect. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2024; 105(6): 314–324 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2024-105-6-314-324>

For corresponding: Elmira S. Yelshibayeva, e-mail: elmiraelsibaeva@gmail.com

Received May 7, 2025

Revised June 16, 2025

Accepted June 17, 2025

Введение / Introduction

Левамизол был изобретен в 1966 г. в Бельгии компанией Janssen Pharmaceuticals и зарегистрирован как лекарственное средство в 1969 г. [1–3]. Он активно применялся в качестве противопаразитарного препарата для людей и животных, а в 1991 г. был одобрен и как вспомогательное средство при химиотерапии колоректального рака с 5-фторурацилом [4, 5].

Несмотря на ограниченное одобрение Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration, FDA), левамизол также использовался в виде иммуномодулятора при лечении ревматоидного артрита, синдрома приобретенного иммунного дефицита, язвенного колита, нефротического синдрома у детей [6, 7]. Однако его эффективность при онкологических и аутоиммунных заболеваниях оказалась низкой, а переносимость – плохой. Вопреки тому, что левамизол входит в 21-й список основных лекарств Всемирной организации здравоохранения (2019 г.), США и Европа решили отозвать его регистрационное удостоверение в 2004 и 1998 гг. соответственно и регулировать его применение (временное разрешение) при определенных показаниях, таких как нефротический синдром,

или в качестве вспомогательного средства при лечении рака [8, 9].

После запрета препарата большая часть описанных наблюдений связана с употреблением контаминированного кокаина, поскольку препарат используется как добавка к кокаину с целью утяжеления и усиления эффекта наркотика и обнаруживается в 80% случаев в его образцах, распространяемых по всему миру [7, 10–13]. Однако патология также может развиваться у пациентов, длительно принимавших левамизол по медицинским показаниям, например при лечении аутоиммунных заболеваний, паразитозов и т.п. [14].

В России левамизол входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов¹, а в Казахстане он включен в Казахстанский национальный формуляр лекарственных

¹ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

средств и зарегистрирован как противопаразитарный препарат². Механизм его действия заключается в специфическом ингибировании сукцинатдегидрогеназы, вызывающем блокирование важнейшей для нематод реакции восстановления фумарата и нарушение течения биоэнергетических процессов у гельминтов.

Одним из редких побочных действий левамизола является развитие левамизол-индуцированной мультифокальной воспалительной лейкоэнцефалопатии, которая прогрессирует в течение 2–8 нед после применения препарата, хотя описаны случаи, когда клинические симптомы возникали и через 1 день, и через месяцы (по некоторым литературным данным, до 5 мес) после использования левамизола [15–20]. Нейротоксические эффекты препарата могут проявляться независимо от дозы, даже после однократного применения 50 мг, и это указывает на то, что его токсическое действие является проявлением идиосинкразии. Такое состояние характеризуется развитием двигательных и чувствительных нарушений, атаксии, речевых, когнитивно-мнестических расстройств, спутанности сознания, нарушения контроля функции тазовых органов и т.д. [20]. Симптомы лейкоэнцефалопатии, вызванные левамизолом, в отличие от нейтропении и агранулоцитоза, не исчезают полностью после прекращения воздействия препарата [21, 22].

В большинстве наблюдений энцефалопатия является обратимой и раннее начало лечения приводит к улучшению состояния, однако зарегистрированы случаи, когда левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия приводила к летальному исходу [23].

Первые описания левамизол-индуцированной лейкоэнцефалопатии представлены С. Hook et al. (1992 г.) у 3 пациентов, получавших терапию с применением фторурацила и левамизола по поводу аденокарциномы толстого кишечника [15]. Тогда авторы впервые сделали вывод о том, что причиной лейкоэнцефалопатии мог стать левамизол. В 1995 г. R. Zheng сообщил о развитии энцефалитического синдрома у 5 человек среди 10 911, массово принимавших левамизол в качестве антипаразитарного средства [24].

Патогенез развития лейкоэнцефалопатии до конца не изучен. Чтобы оценить влияние левамизола на миелин, в 1997 г. был проведен эксперимент на мышах, включавший две группы животных: здоровых и инфицированных вирусом

Тейлора (Theiler's murine encephalomyelitis virus, TMEV), известным как модель для изучения хронических воспалительных и демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, таких как рассеянный склероз (РС) [25]. Левамизол вводили в обеих группах мышей и наблюдали за его потенциальными эффектами на миелин и нейровоспаление. Для оценки результатов исследователи проводили гистологический анализ мозговой ткани, чтобы определить степень повреждения миелина и признаки воспаления, также оценивали маркеры нейровоспаления и демиелинизации, такие как количество активированных микроглиальных клеток и изменения в составе миелина. Результаты показали, что левамизол усиливает патологические процессы в условиях существующего воспаления, что позволяет предположить риск развития воспалительной лейкоэнцефалопатии у пациентов с предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям при приеме данного препарата [25].

Наше клиническое наблюдение представлено с целью повысить осведомленность практикующих врачей (терапевтов, неврологов, врачей общей практики, радиологов) о тяжести возможных осложнений применения левамизола и продемонстрировать роль точного сбора анамнеза в дифференциальной диагностике. От пациента получено письменное информированное согласие на публикацию его клинических подробностей и результатов инструментальных исследований.

Описание случая / Case report

Мужчина, 47 лет, обратился к неврологу Больницы Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан с жалобами на ухудшение памяти, периодическое поперхивание при глотании, шаткость при ходьбе, кратковременные приступы потери сознания, снижение концентрации внимания, головные боли, общую слабость, утомляемость.

Анамнез заболевания

Из анамнеза заболевания известно, что пациент считает себя больным около 2 лет. В начале весны 2023 г. из-за зуда в области ануса с целью профилактики он по рекомендации коллег принял противопаразитарный препарат Ketress (левамизол), несколько лет назад у пациента на этот препарат отмечались реакции – гипертермия и головные боли. В апреле 2023 г. появились забывчивость, затруднение запоминания новой информации, медлительность при выполнении задач на работе, снижение концентрации внимания.

В мае 2023 г. впервые возникли субфебрильная гипертермия, тошнота, изжога, рвота, головокружение. Субфебрильная температура отмеча-

² Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан (<https://www.ndda.kz>).

лась в течение 3–4 дней. Тогда пациент находился за границей, был госпитализирован в стационар, в связи с улучшением общего самочувствия выписан (выписки на руках не имеется). Также на работе впервые кратковременно потерял сознание – рядом находились коллеги, и когда сознание восстанавливалось, пациент не смог их узнать. Доставлен в стационар, где проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с подозрением на метастазы, туберкулез, очаги демиелинизации. Рекомендована люмбальная пункция – пациент воздержался. В динамике отмечает присоединение таких симптомов, как шаткость, периодическое двоение в глазах, невнятность речи.

После приезда в Казахстан пациент обратился к неврологу в поликлинику Больницы Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, после госпитализирован для верификации диагноза и лечения в отделение неврологии, где находился 12 дней.

Из анамнеза жизни известно, что пациент переносил острые респираторные вирусные инфекции, описторхоз. Аллергологический и наследственный анамнезы не отягощены. Вредные привычки отрицает.

Неврологический статус при госпитализации

Сознание ясное (15 баллов по шкале комы Глазго), реакция на окружающее адекватная, менингеальные симптомы отрицательны, мнестические нарушения. Черепно-мозговые нервы: глазные щели D=S, зрачки OD=OS. Фотореакции сохранены. Диплопия, нистагм отсутствуют. Движения глазных яблок в полном объеме. Язык по средней линии. Акт глотания не нарушен. Речь не нарушена. Рефлекс орального автоматизма отсутствует. Парезов, параличей не выявлено. Двигательная система: дискомфорт в грудном отделе позвоночника, дефанс мышц шейного и грудного отделов позвоночника. Пальпация паравертебральных точек на уровне шейного, грудного отделов позвоночника болезненна. Симптомов натяжения нет. Симптомов выпадения нет. Рефлексы D=S, живые. Координация движений: не нарушена, в пробе Ромберга легкая атаксия. Вегетативная нервная система не нарушена. Высшие корковые функции не нарушены. Психический статус не нарушен.

В отделении проведена дифференциальная диагностика демиелинизирующей патологии центральной нервной системы, в частности РС, заболеваний спектра оптиконейромиелита, острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), левамизол-индуцированной лейкоэнцефалопатии, нейроинфекции, неопроцесса (метастазов). Проведены лабораторные и инструментальные исследования.

Результаты лабораторных исследований

Общий анализ крови от 13.06.2023 г.: в пределах нормы.

Общий анализ мочи от 13.06.2023 г.: в пределах нормы.

Биохимический анализ крови от 13.06.2023 г.: в пределах нормы.

Тесты на вирус иммунодефицита человека, микрореакцию от 15.06.2023 г.: отрицательно.

Серологические маркеры вирусных гепатитов (поверхностный антиген вируса гепатита В, вирус гепатита С) от 15.06.2023 г.: отрицательно.

Исследование кала на яйца гельминтов и простейшие от 11.07.2023 г.: не обнаружены.

Онкомаркеры в сыворотке крови (простатический специфический антиген – свободный и общий, раковый эмбриональный антиген, альфа-фетопротеин, антиген плоскоклеточной карциномы, фрагмент цитокератина 19 – Cyfra 21-1) от 11.07.2023 г.: в пределах нормы.

Показатели гуморального звена иммунитета от 11.07.2023 г.: иммуноглобулин А 2,2 г/л.

Общеклиническое исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) от 20.06.2023 г.: эритроциты 1–3 в поле зрения, хлориды 132,00 ммоль/л, натрий 193,90 ммоль/л, реакция pH 8,0, цвет бесцветный, СМЖ прозрачная, относительная плотность СМЖ 1,005, цитоз в 1 мкл – 1,2 клеток/мкл, ксантохромия – отрицательно, белок в СМЖ 0,324 г/л, глюкоза 5,1 ммоль/л, калий 2,66 ммоль/л.

Цитологическое исследование СМЖ от 20.06.2023 г.: в материале определяются единичные лимфоциты, а также единичные эпидимотициты на фоне небольшого скопления зернистого нейтрофила, другие элементы не обнаружены.

Диагностика СМЖ методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) (*Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis*, вирус Эпштейна–Барр (качественная и количественная), вирус простого герпеса 1, 2, цитомегаловирус, вирус Варицелла–Зостер) от 20.06.2023: отрицательные.

Анализ крови на антитела к аквапорину-4 от 20.06.2023 г.: отрицательный.

Анализ крови и СМЖ на олигоклональные антитела от 20.06.2023 г.: тип 1.

Результаты инструментальных исследований

Компьютерная томография органов грудной клетки без контраста от 13.06.2023 г.: воспалительных изменений в легких не выявлено, локальный пневмофиброз справа, целомическая киста перикарда.

На МРТ головного мозга (3 Тл) с контрастом 7,5 мл от 15.06.2023 г. выявлены множественные очаги демиелинизации в больших полушариях, парагиппокампаально, поясных извилинах,

в перивентрикулярном белом веществе, а также в мозолистом теле, стволе мозга и гемисферах мозжечка, преимущественно продолговатой формы, шириной от 0,2 до 2,0 см, некоторые с перифокальным отеком, местами сливающиеся между собой (рис. 1). Данные очаги без рестрикции на DWI и картах ADC. При контрастировании мелкие очаги диффузно, крупные очаги кольцевидно накапливают контрастное вещество. Дополнительно в структуре спинного мозга на уровне сегмента С2 выявлен очаг продолговатой формы, размерами 0,6×0,3 см, а также врожденная венотазная дисплазия правой гемисферы мозжечка (рис. 2). Рекомендовано дообследование спинного мозга и МРТ-контроль через 3–6 мес. Сравнение с МРТ-данными головного мозга от 12.03.2019 г. показало, что данных очагов ранее не прослеживалось (рис. 3).

Терапия

В стационаре пациенту проведена патогенетическая терапия – пульс-терапия метилпреднизолоном в течение 5 дней, один сеанс плазмафе-

реза, но с учетом гипопроотеинемии продолжение отложено. На фоне терапии отмечено значимое улучшение общего самочувствия, регресс диплопии, атаксии, общемозговой симптоматики, улучшение памяти, полное восстановление, пациент возвратился на работу.

На основании клинико-инструментальных исследований и анамнеза заболевания выставлен диагноз левамизол-индуцированной лейкоэнцефалопатии.

Динамика на фоне лечения

При контрольном проведении МРТ головного мозга (1,5 Тл) с контрастом 7,5 мл от 11.07.2023 г. (через 1 мес после начала лечения) определяется положительная динамика в сравнении с предыдущим исследованием – уменьшились размеры ранее описанных демиелинизирующих очагов в полушариях большого мозга, в стволовых структурах и гемисферах мозжечка практически без перифокального отека (рис. 4).

На многовоксельной МР-спектроскопии головного мозга (3 Тл) без контраста от 11.07.2023 г.

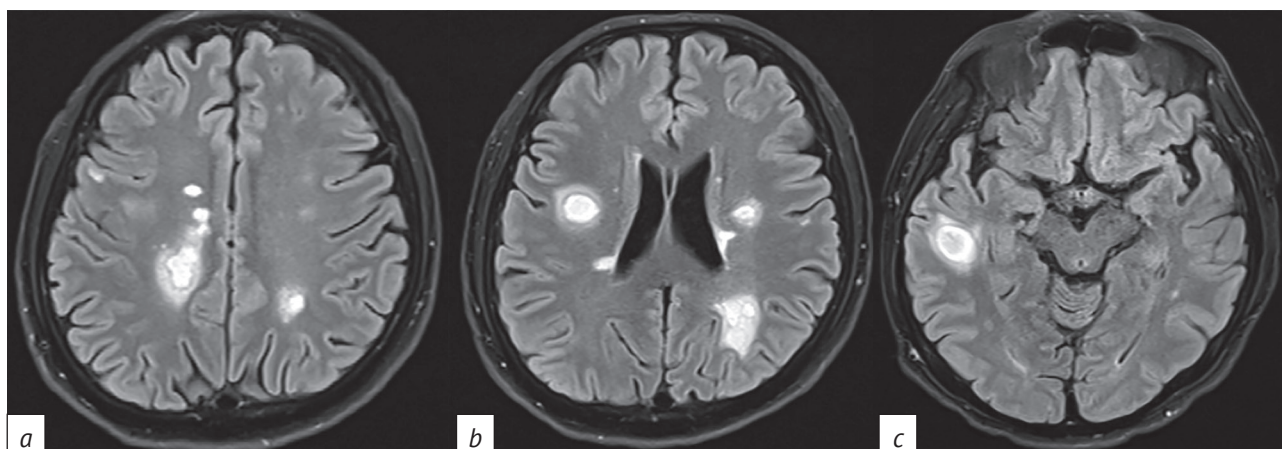
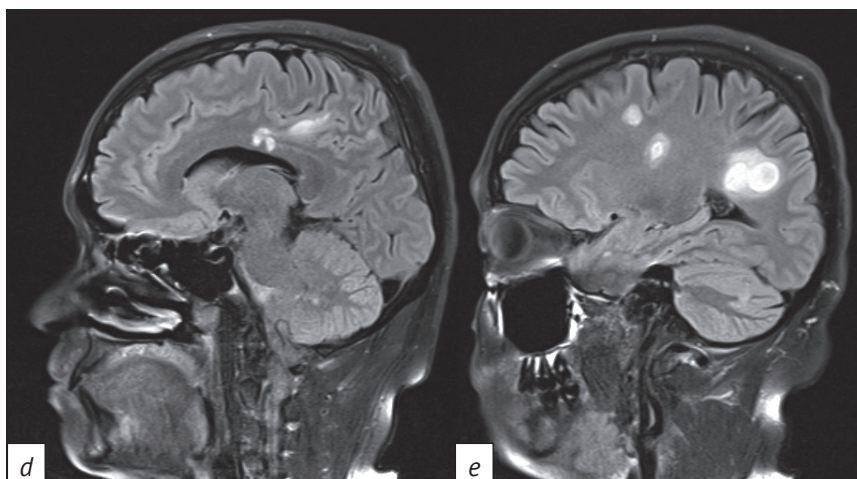


Рис. 1. МР-томограммы головного мозга в аксиальной (а–с) и сагиттальной (d, e) проекциях в режиме T2 dark fluid от 15.06.2023 г.: множественные гиперинтенсивные очаги в больших полушариях, парагиппокампально, в поясных извилинах, перивентрикулярном белом веществе, а также в мозолистом теле, стволе мозга и гемисферах мозжечка, преимущественно продолговатой формы, шириной от 0,2 до 2,0 см, некоторые с перифокальным отеком, местами сливающиеся между собой

Fig. 1. Brain MRI scans. Axial (a–c) and sagittal (d, e) planes, T2 dark fluid mode, 15.06.2023: multiple hyperintense foci in the cerebral hemispheres, parahippocampal, in cingulate gyri, periventricular white matter, as well as in the corpus callosum, brainstem and cerebellar hemispheres, predominantly oblong in shape, 0.2 to 2.0 cm wide, some with perifocal edema, merging with each other in places



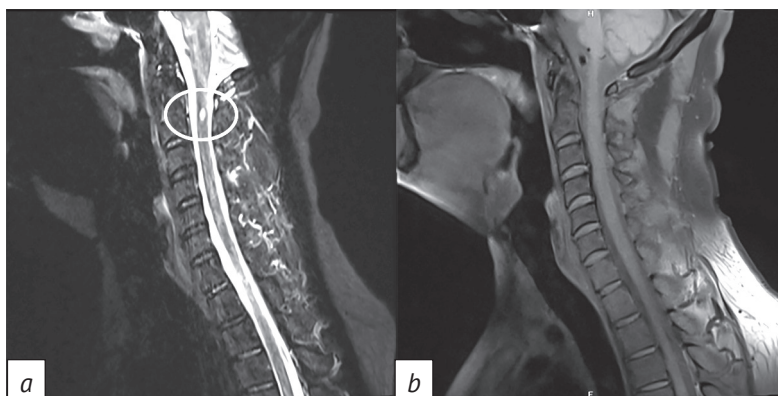


Рис. 2. МР-томограммы спинного мозга шейного отдела позвоночника в сагиттальной проекции в режимах Т2 (а) и Т1 (б) от 20.06.2023 г: интрамедуллярный очаг на уровне сегмента С2, вероятнее всего, демиелинизирующего характера

Fig. 2. MRI scans of the spinal cord of cervical spine, sagittal plane. T2 (a) and T1 (b) modes, 20.06.2023: intramedullary lesion at the level of the C2 segment, most likely of a demyelinating nature

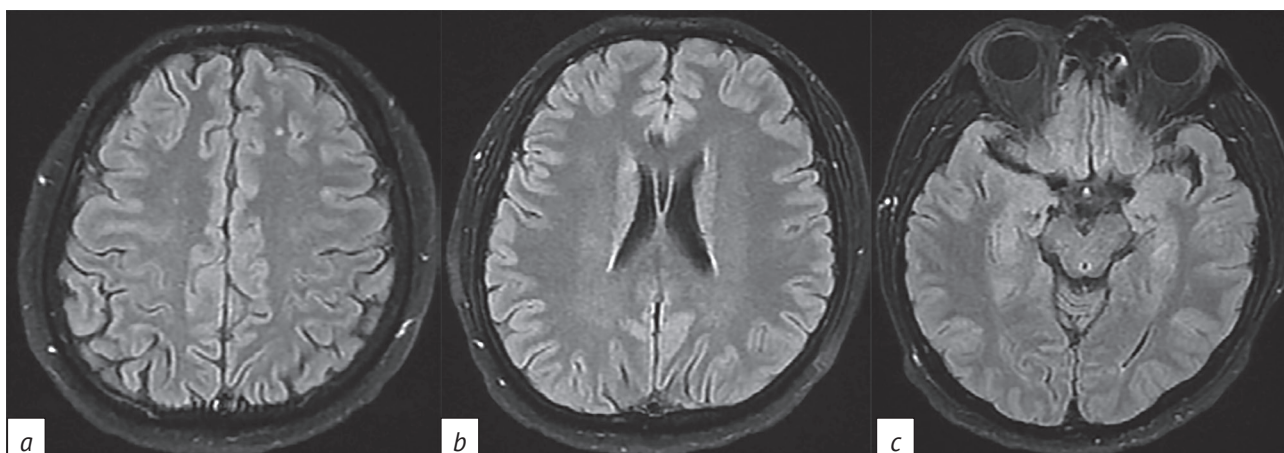


Рис. 3. МР-томограммы головного мозга в аксиальной проекции в режиме Т2 FLAIR от 12.03.2019 г. (а–с): единичные очаги микроангиопатии головного мозга

Fig. 3. Brain MRI scans, axial plane, T2 FLAIR mode, 12.03.2019 (a–c): single foci of cerebral microangiopathy

данных за неопроцесс со стороны структур головного мозга не выявлено. При ретроспективном анализе отмечается положительная динамика.

При повторных исследованиях головного и спинного мозга шейного отдела позвоночника от 21.09.2023 г. (рис. 5, 6), 15.03.2024 г. (рис. 7, 8) ранее описанные множественные гиперинтенсивные очаги в полушариях большого мозга, стволовых структурах и гемисферах мозжечка, интрамедуллярный очаг на уровне С2-позвонка в динамике без изменений.

На МРТ головного мозга с контрастом от 22.12.2024 г. по сравнению с предыдущей МРТ значимых изменений не выявлено. Персистирующие гиперинтенсивные очаги в перивентрикулярном и субкортикальном белом веществе, рассеянные в обоих полушариях, вызывают подозрение на демиелинизирующее заболевание (рис. 9). В дифференциальный ряд могут входить также хронические микроангиопатические изменения, васкулиты и аутоиммунные заболевания. Рекомендуются клиническая корреляция и дальнейшее наблюдение.

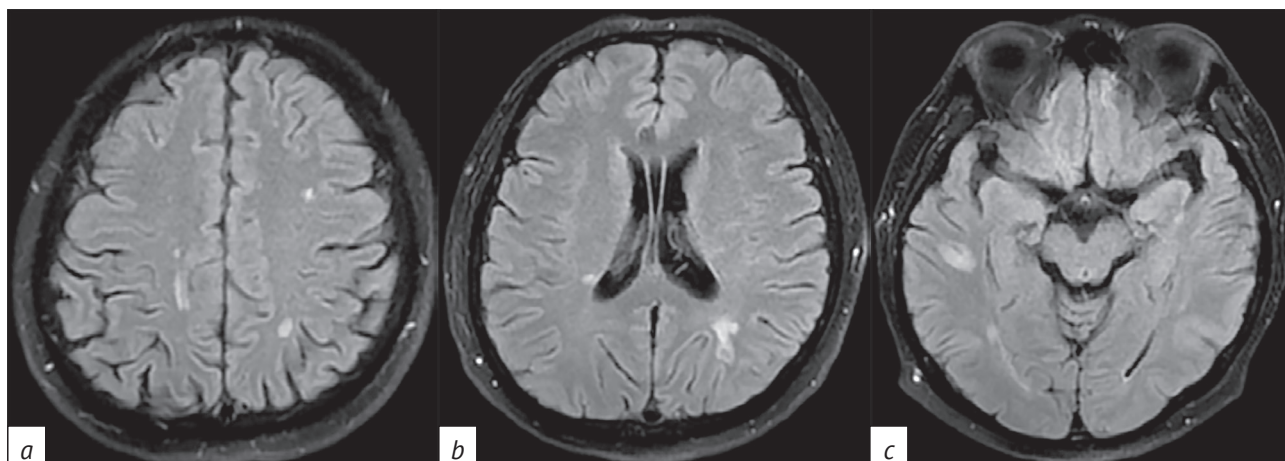
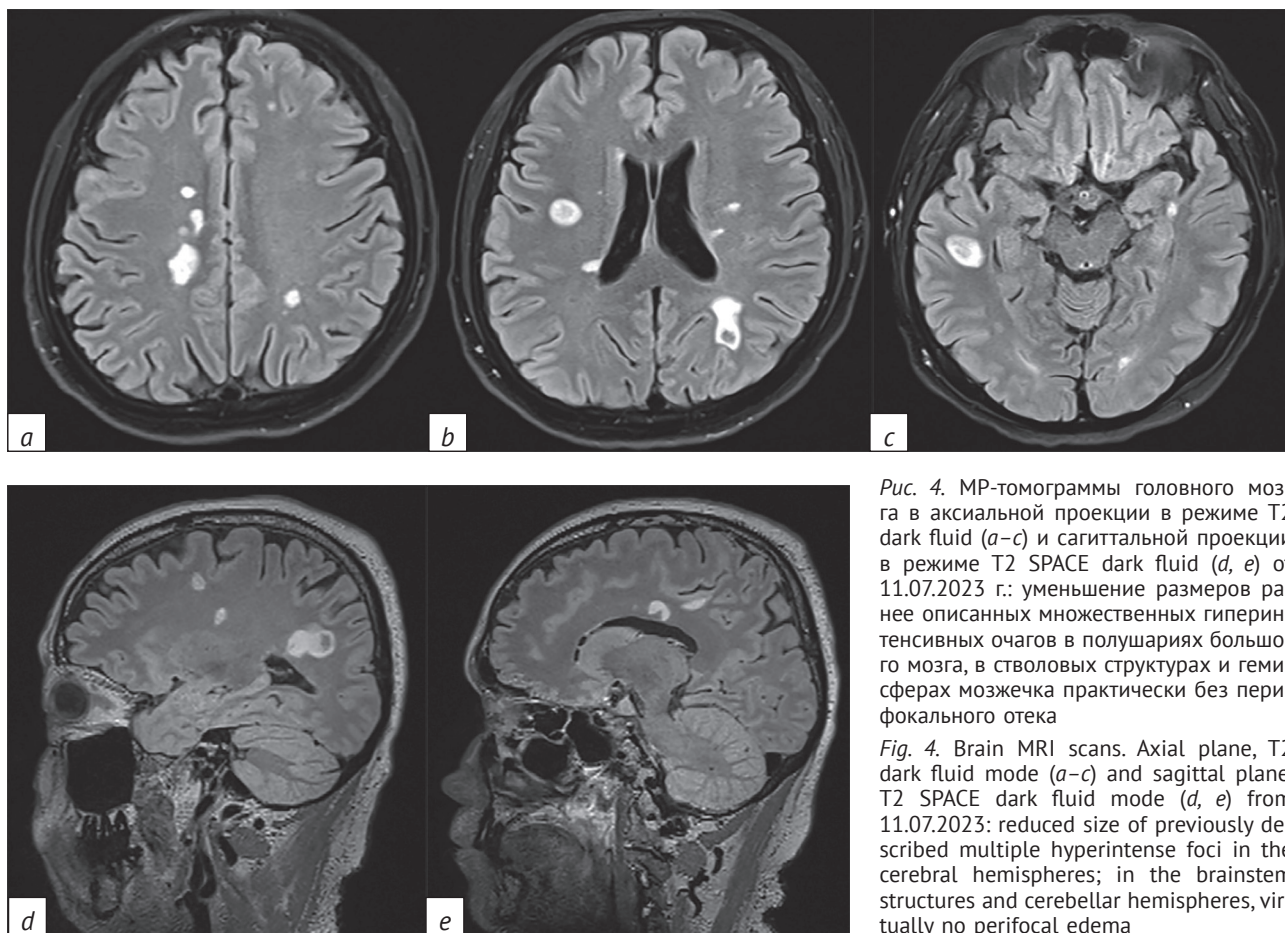
При МРТ шейного отдела позвоночника от 22.12.2024 г. обнаружен паравerteбральный мы-

шечный спазм. Повторное выявление короткого интрамедуллярного участка гиперинтенсивного сигнала на STIR-программах без признаков контрастного усиления, расположенного напротив тела позвонка С2 (рис. 10). Учитывая анамнез пациента, нельзя исключить возможность постинфекционной демиелинизации. Рекомендуется клиническая корреляция.

Обсуждение / Discussion

Левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия чаще всего описывается в связи с употреблением кокаина, однако данный клинический случай демонстрирует, что это состояние может развиваться и при отдельном применении левамизола, вне зависимости от дозы. В представленном наблюдении из анамнеза известно, что пациент дважды самостоятельно принимал препарат в целях «профилактики» паразитарного заболевания.

К сожалению, левамизол часто назначается терапевтами и инфекционистами. Показания к применению этого препарата содержат ограничения, однако в Казахстане левамизол продается



в свободном доступе. Развитие и течение заболевания, клинические проявления, детально собранный лекарственный анамнез, изменения на МРТ головного и спинного мозга помогли выявить и выставить диагноз левамизол-индуцированной лейкоэнцефалопатии.

Лабораторные анализы крови и СМЖ (ПЦР ликвора на инфекции, анализ крови на аквапорин-4, олигоклональные антитела из крови и СМЖ) дополнительно помогли в установлении диагноза и исключении таких патологий, как РС, заболевания спектра оптиконейромиелита, кото-



Рис. 6. МР-томограммы спинного мозга шейного отдела позвоночника в сагиттальной проекции в режимах T2 (a), T1 (b), STIR (c) от 21.09.2023 г.: ранее наблюдавшийся интрамедуллярный очаг на уровне позвонка C2 в динамике сохраняется

Fig. 6. MRI scans of the spinal cord of cervical spine, sagittal plane. T2 (a), T1 (b), STIR (c) modes, 21.09.2023: the previously observed intramedullary lesion at the level of C2 vertebra persists in dynamics

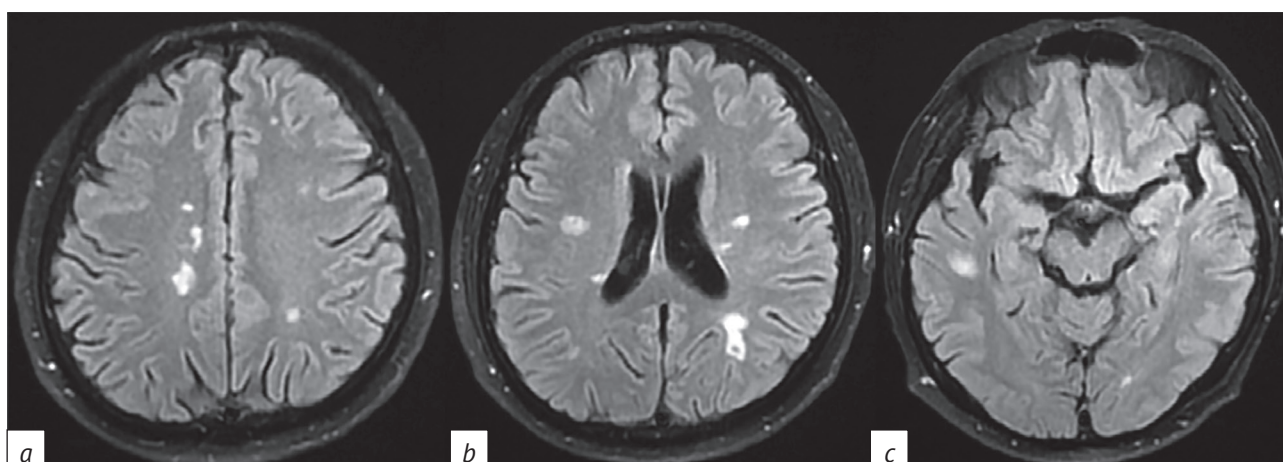


Рис. 7. МР-томограммы головного мозга в аксиальной проекции в режиме T2 FSat FLAIR от 15.03.2024 г. (a–c): ранее описанные множественные гиперинтенсивные очаги в полушариях большого мозга в динамике без существенных изменений

Fig. 7. Brain MRI scans, axial plane, T2 FSat FLAIR mode, 15.03.2024 (a–c): previously described multiple hyperintense foci in the cerebral hemispheres in dynamics without significant changes



Рис. 8. МР-томограммы спинного мозга шейного отдела позвоночника в сагиттальной проекции в режимах T2 (a), T1 (b), STIR (c) от 15.03.2024 г.: ранее наблюдавшийся интрамедуллярный очаг на уровне позвонка C2 в динамике сохраняется

Fig. 8. MRI scans of the spinal cord of cervical spine, sagittal plane. T2 (a), T1 (b), STIR (c) modes, 15.03.2024: the previously observed intramedullary lesion at the level of C2 vertebra persists in dynamics

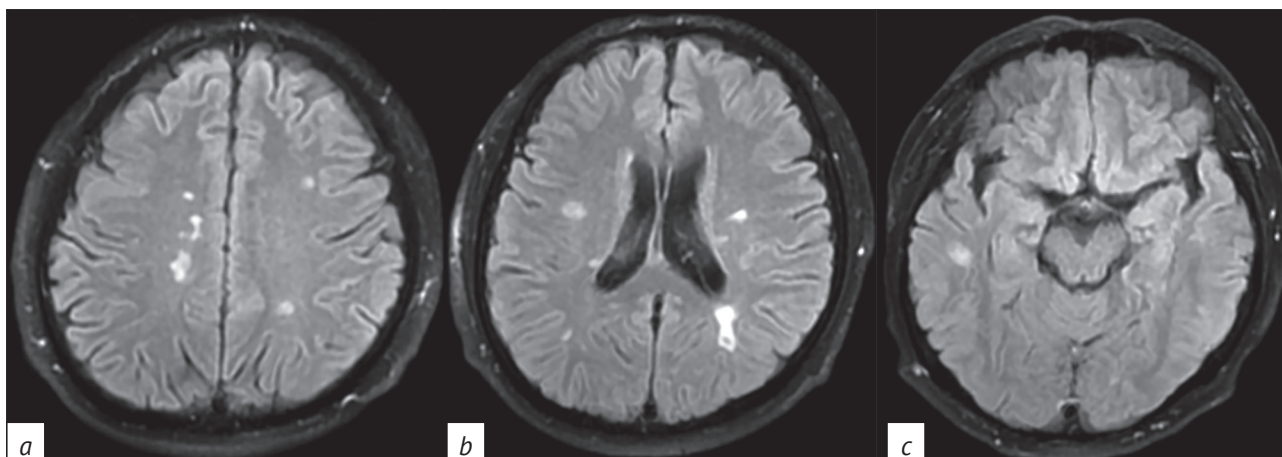


Рис. 9. МР-томограммы головного мозга в аксиальной проекции в режиме T2 FSat FLAIR от 22.12.2024 г. (a–c): по сравнению с предыдущей МРТ, значимых изменений не выявлено. Персистирующие гиперинтенсивные очаги в перивентрикулярном и субкортикальном белом веществе, рассеянные в обоих полушариях, вызывают подозрение на демиелинизирующее заболевание. В дифференциальный ряд могут входить также хронические микроангиопатические изменения, васкулиты и аутоиммунные заболевания

Fig. 9. Brain MRI scans, axial plane, T2 FSat FLAIR mode, 22.12.2024 (a–c): compared to the previous MRI, no significant changes were detected. Persistent hyperintense foci in the periventricular and subcortical white matter, scattered in both hemispheres, raise suspicion of a demyelinating disease. The differential series may also include chronic microangiopathic changes, vasculitis, and autoimmune diseases



Рис. 10. МР-томограммы спинного мозга шейного отдела позвоночника в сагиттальной проекции в режимах T2 (a), T1 (b), STIR (c) от 22.12.2024 г.: паравerteбральный мышечный спазм. Повторное выявление короткого интрамедуллярного участка гиперинтенсивного сигнала на STIR-программах без признаков контрастного усиления, расположенного напротив тела позвонка C2

Fig. 10. MRI scans of the spinal cord of cervical spine, sagittal plane. T2 (a), T1 (b), STIR (c) modes, 22.12.2024: paravertebral muscle spasm. Repeated detection of a short intramedullary area of hyperintense signal on STIR programs without signs of contrast enhancement, located opposite the body of C2 vertebra

рые требуют специфической поддерживающей терапии.

Пациент осмотрен онкологом. Проведен онкопоиск, убедительных данных за онкологические и лимфопролиферативные заболевания не выявлено.

Основным дифференциальным диагнозом в данном случае стал РС. Для постановки диагноза РС в соответствии с критериями Мак-Дональда 2017 г. необходимо соблюдение одного из пяти

групп критериев в зависимости от количества клинических атак (табл. 1) [26]. У больного наблюдалась 1 клиническая атака в виде клинически изолированного синдрома, более 2 очагов поражения на МРТ головного мозга и наличие объективных клинических признаков. Однако для постановки диагноза РС требуется еще наличие диссеминации во времени или олигоклональных СМЖ-специфических антител. У пациента выявлен 1-й тип олигоклональных антител, что не подтверждает

Таблица 1

Критерии для постановки диагноза рассеянного склероза [26]

Table 1

Criteria for diagnosis of multiple sclerosis [26]

Количество клинических атак / Number of clinical attacks	Количество поражений с объективными клиническими данными / Number of lesions with objective clinical data	Дополнительные данные, необходимые для диагностики рассеянного склероза / Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥2 клинических атак / ≥2 clinical attacks	≥2 очагов и наличие объективных клинических признаков / ≥2 lesions and objective clinical signs	Не требуется* / None*
	1 очаг, наличие объективных клинических признаков и анамнез, предполагающий наличие старых очагов / 1 lesion, objective clinical signs and anamnesis suggesting old lesions	Не требуется* / None*
	1 очаг, наличие объективных клинических признаков без анамнеза, предполагающего наличие предыдущих очагов / 1 lesion, objective clinical signs, no anamnesis suggesting old lesions	Наличие диссеминации в пространстве при МРТ / Dissemination in space demonstrated by MRI
1 клиническая атака / 1 clinical attack	≥2 очагов и наличие объективных клинических признаков / ≥2 lesions and objective clinical signs	Наличие диссеминации во времени при МРТ или олигоклональных СМЖ-специфических антител / Dissemination in time demonstrated by MRI or demonstration of CSF-specific oligoclonal bands
	1 очаг, наличие объективных клинических признаков / 1 lesion, objective clinical signs	Наличие диссеминации в пространстве при МРТ Наличие диссеминации во времени при МРТ или наличие олигоклональных СМЖ-специфических антител / Dissemination in space demonstrated by MRI Dissemination in time demonstrated by MRI or demonstration of CSF-specific oligoclonal bands

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; СМЖ – спинномозговая жидкость. * Никаких дополнительных тестов не требуется для подтверждения диссеминации в пространстве и времени.

Note. MRI – magnetic resonance imaging; CSF – cerebrospinal fluid. * No additional tests are required to demonstrate dissemination in space and time.

РС, но вероятность РС в таком случае составляет около 13% [27].

Диссеминация во времени исключалась ввиду отсутствия одновременно гадолиний(+) и гадолиний(–) очагов. При повторном контрольном исследовании новых очагов не выявлено. Соответственно, для постановки РС недостаточно данных.

Особый интерес представляет вопрос о дозозависимости токсичности левамизола. По данным литературы, неврологические осложнения, такие как левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия, могут возникать как при терапевтических, так и при высоких дозах препарата. В нашем случае симптомы начали проявляться через несколько недель после приема левамизола, что подчеркивает необходимость полного сбора лекарственного анамнеза, мониторинга пациентов, получающих левамизол, даже при использовании его в рекомендованных дозировках.

При своевременной диагностике мультифокальной лейкоэнцефалопатии, вызванной левамизолом, большинство пациентов положительно отвечают на лечение, что приводит к значительному регрессу клинической картины и улучшению МРТ-картины.

Заключение / Conclusion

В случаях, подобных представленному в данной статье, тщательный сбор анамнеза играет важную роль, так как существует риск отсрочки постановки правильного диагноза по причине неполного сбора анамнеза, когда пациенты считают, что это не взаимосвязанные вещи и не сообщают врачам о применении левамизола.

Стоимость препарата низкая, информирование населения об опасности самостоятельного применения лекарственного вещества минимальное, поэтому описанный клинический случай

подтверждает важность внимательного наблюдения за пациентами, получающими левамизол, и своевременной диагностики осложнений, таких как лейкоэнцефалопатия. Необходимо повышать

осведомленность врачей о редких, но серьезных побочных эффектах данного препарата и возможности их развития независимо от контекста употребления наркотиков.

Литература / References

- Howelland M, Prevenier W. From reliable sources: an introduction to historical methods. Cornell University Press; 2001: 77 pp.
- Thompson JS, Herbeck JM, Klassen LW, et al. Studies on levamisole-induced agranulocytosis. *Blood*. 1980; 56(3): 388–96.
- Scheinfeld N, Rosenberg JD, Weinberg JM. Levamisole in dermatology: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2004; 5(2): 97–104. <https://doi.org/10.2165/00128071-200405020-00004>.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *New Engl J Med*. 1990; 322(6): 352–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199002083220602>.
- Wolford A, McDonald TS, Eng H, et al. Immune-mediated agranulocytosis caused by the cocaine adulterant levamisole: a case for reactive metabolite(s) involvement. *Drug Metab Dispos*. 2012; 40(6): 1067–75. <https://doi.org/10.1124/dmd.112.045021>.
- Rongioletti F, Ghio L, Ginevri F, et al. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. *Br J Dermatol*. 1999; 140(5): 948–51. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.02833.x>.
- Karch SB, Mari F, Bartolini V, Bertol E. Aminorex poisoning in cocaine abusers. *Int J Cardiol*. 2012; 158(3): 344–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.06.105>.
- WHO model list of essential medicines – 21st list, 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06> (accessed 03.11.2024).
- Campillo JT, Eiden C, Boussinesq M, et al. Adverse reactions with levamisole vary according to its indications and misuse: a systematic pharmacovigilance study. *Br J Clin Pharmacol*. 2022; 88(3): 1094–106. <https://doi.org/10.1111/bcp.15037>.
- Larocque A, Hoffman RS. Levamisole in cocaine: unexpected news from an old acquaintance. *Clin Toxicol*. 2012; 50(4): 231–41. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.665455>.
- Midthun KM, Nelson LS, Logan BK. Levamisole – a toxic adulterant in illicit drug preparations: a review. *Ther Drug Monit*. 2021; 43(2): 221–8. <https://doi.org/10.1097/FTD.851>.
- Zakharova M, Zakroyshchikova I, Kozlova A, et al. Levamisole-induced leukoencephalopathy in Russia: analysis of 30 cases. *Curr Drug Saf*. 2022; 17(4): 319–26. <https://doi.org/10.2174/1574886317666211224121517>.
- Brunt TM, 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>.
- Wu VC, Huang JW, Lien HC, et al. Levamisole-induced multifocal inflammatory leukoencephalopathy: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 31 patients. *Medicine*. 2006; 85(4): 203–13. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000230250.95281.60>.
- Hook CC, Kimmel DW, Kvols LK, et al. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy with 5-fluorouracil and levamisole. *Ann Neurol*. 1992; 31(3): 262–7. <https://doi.org/10.1002/ana.410310306>.
- Fassas AB, Gattani AM, Morgello S. Cerebral demyelination with 5-fluorouracil and levamisole. *Cancer Invest*. 1994; 12(4): 379–83. <https://doi.org/10.3109/07357909409038226>.
- Kimmel DW, Wijds EF, Rodriguez M. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with levamisole therapy. *Neurology*. 1995; 45(2): 374–6. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.2.374>.
- Luppi G, Zoboli A, Barbieri F, et al. Multifocal leukoencephalopathy associated with 5-fluorouracil and levamisole adjuvant therapy for colon cancer. A report of two cases and review of the literature. *The INTACC. Intergruppo Nazionale Terpia Adjuvante Colon Carcinoma*. *Ann Oncol*. 1996; 7(4): 412–5. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a010610>.
- Liu HM, Hsieh WJ, Yang CC, et al. Leukoencephalopathy induced by levamisole alone for the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Neurology*. 2006; 67(6): 1065–7. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237344.06122.79>.
- Xu N, Zhou W, Li S, et al. 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>.
- Figueredo AT, Fawcett SE, Molloy DW, et al. Disabling encephalopathy during 5-fluorouracil and levamisole adjuvant therapy for resected colorectal cancer: a report of two cases. *Cancer Invest*. 1995; 13(6): 608–11. <https://doi.org/10.3109/07357909509024930>.
- Cossaart N, SantaCruz KS, Preston D, et al. Fatal chemotherapy-induced encephalopathy following high-dose therapy for metastatic breast cancer: a case report and review of the literature. *Bone Marrow Transpl*. 2003; 31(1): 57–60. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703768>.
- Chastel C, Mabin D. Encephalopathies after levamisole therapy. *Neurology*. 1996; 46(1): 288. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.1.288>.
- Zheng R. Differential diagnosis of delayed encephalopathy induced by anthelmintic imidazoles. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1995; 34(7): 468–71 (in Chinese).
- Lucchinetti CF, Kimmel DW, Pavelko K, Rodriguez M. 5-Fluorouracil and levamisole exacerbate demyelination in susceptible mice infected with Theiler's virus. *Exp Neurol*. 1997; 147(1): 123–9. <https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6598>.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17(2): 162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
- Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(8): 909–14. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304695>.