УДК 618.3-008.6:616.832-002:612.826.8.019 (048)

Джоджуа Т. В.[1], Демина Т. Н.[1,2], Джоджуа А. Г.[2], Рынкова Я. В.[1]

[1] ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА
[2] ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ЭКСТРАПОНТИННЫЙ МИЕЛИНОЛИЗ У БОЛЬНОЙ С НЕУКРОТИМОЙ РВОТОЙ БЕРЕМЕННЫХ (клинический случай и обзор литературы)

РЕФЕРАТ. Цель. Сопоставление собственного наблюдения с данными литературы и определение особенностей клиники и диагностики экстрапонтинного миелинолиза.

Материал и методы. История болезни больной Л., данные МРТ, результаты биохимических, иммунологических исследований крови и спинномозговой жидкости. Сопоставление данного наблюдения с аналогичными случаями, описанными в зарубежной и отечественной литературе.

Результаты. Представлен обзор литературы и описание клинического случая сочетания энцефалопатии Вернике, полиневропатии и синдрома осмотической демиелинизации у больной с неукротимой рвотой беременных. Обсуждаются вопросы диагностики и лечения неврологических осложнений неукротимой рвоты беременных, возникающих вследствие дефицита тиамина и водно-электролитных нарушений. Собственное наблюдение касалось 23-летней беременной женщины, у которой на фоне беременности возникла hyperemesis gravidarum, появилась неврологическая симптоматика, связанная с повреждением ствола мозга и периферических нервов ног.

Выводы. Частота встречаемости энцефалопатия Вернике при неалкогольной патологии составляет 0,04–0,13 %. Пренатальный прием витаминов может снизить частоту и тяжесть тошноты и рвоты во время беременности и предотвратить ее прогрессирование. В случае возникновения глазодвигательных нарушений, нистагма, атаксии, психических изменений и слабости в конечностях следует заподозрить развитие энцефалопатии Вернике и/или полиневропатии и незамедлительно провести дообследование, а при подтверждении диагноза срочно начать парентеральное введение тиамина в адекватных дозах. Центральный экстрапонтинный миелинолиз при неукротимой рвоте беременных нередко развивается при отсутствии предшествующей гипонатриемии и ее быстрой коррекции. В тяжелых случаях показано прерывание беременности по жизненным показаниям.

Ключевые слова: неукротимая рвота беременных, центральный экстрапонтинный миелинолиз.

В современной научной литературе центральный понтинный (central pontine myelinolysis – CPM) и экстрапонтинный миелинолиз (extrapontine myelinolysis – EPM) рассматриваются как составляющие общего понятия «осмотический демиелинизирующий синдром» (ОДС). Такое разделение на разные синдромы по локализации процесса связано с историей изучения данной проблемы. Термин «центральный миелинолиз моста» был впервые сформулирован в 1959 г. Adams et al., описавших миелинолиз в основании моста ствола головного мозга. Позднее, когда Endo Y. et al. (1981) и Chalea J. et al. (1999) продемонстрировали, что миелинолиз может захватывать покрышку, таламус и скорлупу, появились термины экстрапонтинный миелинолиз и осмотический демиелинизирующий синдром. Первые описания этого синдрома были сделаны у алкоголиков с дефицитом питания [1].

Синдром миелинолиза развивается при быстрой нормализации осмолярности после длительно существовавшей глубокой гипонатриемии. Концепция «потери осмолей» клетками головного мозга описывает двухфазный ответ на снижение осмолярности плазмы – быстрый и отсроченный. Целью этого ответа является поддержание

изоосмолярности вне- и внутриклеточной жидкости. Быстрый ответ заключается в выходе электролитов из внутриклеточной жидкости в межклеточное пространство. Он «работает» в течение нескольких часов. Если сохраняется гипоосмолярность интерстициальной жидкости, то из клетки начинают выходить органические осмотически активные соединения: фосфокреатин, креатин, мио-инозитол, глицерофосфорилхолин, таурин, глутамат, глутамин и бетаин. Эти вещества носят общее название «органические осмолиты». Синдром миелинолиза развивается при быстрой нормализации осмолярности после длительно существовавшей глубокой гипонатриемии. Приспосабливаясь к существованию в условиях гипонатриемии, клетка удаляет из цитоплазмы органические осмолиты и прекращает их синтез. Затем быстрая нормализация осмолярности внеклеточной жидкости создает такой градиент осмотических концентраций, к которому клетка не успевает адаптироваться, теряет воду и сморщивается. Клетка, адаптированная к существованию в гипоосмолярной среде, оказывается «беззащитна» при быстрой нормализации осмолярности из-за малого количества органических осмолитов в цитоплазме [2].

При развитии ОДС на фоне гипонатриемии выделяют три этапа. Первый этап – это период формирования хронической гипонатриемии, характеризующейся общей слабостью, вялостью и сомнолентностью. Довольно часто в этот период наблюдается тошнота и рвота. Понижение уровня Na в плазме ниже 110 ммоль/л приводит к формированию коматозного состояния и клонико-тонических судорог. Второй этап связан с неоправданно быстрой коррекцией гипонатриемии, когда темп превышает 10 ммоль/л в сутки. Нередко после нормализации осмолярности плазмы наблюдается период временного улучшения состояния, повышается уровень бодрствования и активности пациента, но длительность этого периода не превышает 48 ч. Третий период начинается обычно не позднее 48 ч. после быстрой нормализации осмолярности и концентрации Na в плазме крови. У пациента наблюдается нарастание стволовой и подкорковой симптоматики в сочетании с угнетением сознания вплоть до комы. Добиться регресса неврологических нарушений удается не всегда и, как правило, не в полной мере, а смертность при ОДС в раннем периоде (первые 14 суток) достигает 50 % [3].

Осмотическое повреждение клеток по типу сморщивания возможно и при исходно нормальной осмолярности внеклеточной жидкости. Условием формирования такого повреждения является быстрое развитие гипернатриемии Na > 170 ммоль/л. Механизм сморщивания клеток тот же, что и при неоправданно быстрой коррекции хронической гипонатриемии. Клетку повреждает и сморщивает осмотическое давление, возникающее на фоне градиента осмолярностей по сторонам клеточной мембраны. Особенностью является то, что клетка, исходно находившаяся в условиях осмотической нормы, имеет в цитоплазме значительное количество органических осмолитов и нормальный темп синтеза осмотически активных молекул. Поэтому такая клетка более устойчива к повреждающему действию гиперосмолярной среды [4].

При формировании осмотического повреждения мозга на фоне остро развившейся выраженной гипернатриемии (Na > 170 ммоль/л) наблюдается быстро прогрессирующее угнетение сознания и нарастание подкорковой симптоматики без какой-либо этапности. Клиническими проявлениями ОДС являются: псевдобульбарный синдром (расстройства глотания), парез лицевой мускулатуры, тетрапарез. Слабость мускулатуры при тетрасиндроме может быть больше выражена в верхних конечностях, и также может выявляться асимметрия по типу гемисиндрома. Классический СРМ протекает без выраженных глазодвигательных нарушений. Однако при распространении миелинолиза более дорсально к покрышке моста развиваются нарушение конвергенции, нистагм, парез отводящего нерва, миоз. При тяжёлом течении СРМ может проявляться «locked-in» синдромом. ОДС может проявляться изолированными нарушениями поведения, эмоциональной лабильностью. Также единственными проявлениями ОДС могут являться психомоторное беспокойство и кататония [5].

Клиницист при диагностике опирается на анамнез, клинические проявления, лабораторные данные и результаты инструментальных исследований. Важнейшую роль в постановке диагноза и оценке риска развития ОДС играет выявление, оценка длительности и динамики водно-электролитных нарушений. Результаты исследования с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) высоко информативны и позволяют визуализировать очаги повреждения в головном мозге. Основным недостатком МРТ является некоторое запаздывание. Нередко в период формирования и первичной манифестации клинических проявлений МРТ-картина ещё малоинформативна и становится отчетливой, когда катастрофа уже состоялась. При МРТ-исследовании выявляются симметричные, овальной формы очаги в больших полушариях мозга и повреждения в виде трезубца или бабочки в мосте, потому что преимущественно вовлекаются поперечные пучки моста, а вертикальные остаются интактны. Эти очаги имеют гипоинтенсивный сигнал в Т1-режиме в острой стадии заболевания, а затем, в подострой стадии очаги становятся гиперинтенсивными и отчетливо верифицируются в Т2-режиме. Очаги выявляются без контрастного усиления. Очаги повреждения, выявляемые при МРТ, могут появиться спустя дни и даже недели после появления клинической симптоматики, а регрессировать спустя месяцы. Накопление контраста в очагах повреждения может наблюдаться в течение первых 4 недель после начала клинических проявлений ОДС. Прогностическая ценность МРТ незначительна, поскольку в настоящее время не установлено четкой корреляции между МРТ-картиной и исходами заболевания. Перспективным для ранней инструментальной диагностики считается метод диффузно взвешенной МРТ (diffusion weighted imaging – DWI), позволяющей выявлять очаги, неопределяемые в Т2-режиме в ранние сроки заболевания. Исследование вызванных акустических потенциалов сегодня используется как дополнительный метод для оценки функционального состояния стволовых структур. КТ-исследование головного мозга малоинформативно при миелинолизе, но все-таки нередко позволяет выявить уже сформировавшиеся очаги поражения [6].

Успех лечения ОДС определяется методами мониторинга водноэлектролитных нарушений и их своевременной коррекцией. Наиболее опасны глубокая хроническая гипонатриемия и выраженная острая гипернатриемия. Жизненно важно, чтобы темп коррекции хронической гипонатриемии не превышал 8 ммоль/л в сутки. Острую гипернатриемию с уровня > 170 ммоль/л до уровня 155 ммоль/л следует проводить быстро. Риск развития миелинолиза крайне высок, если уровень натрия повышается более чем на 10–15 ммоль/л в сутки. При остро развившейся гипонатриемии максимальный темп ее коррекции составляет 1 ммоль/л в час. Если у пациента верифицирована острая гипонатриемия, коррекцию следует проводить быстро, учитывая высокую вероятность развития отёка легких и отёка мозга. Хроническую гипонатриемию следует купировать медленно, давая клеткам время, чтобы удалить из цитоплазмы органические осмолиты. Чтобы не возникало путаницы следует запомнить: острые нарушения водно-электролитного гомеостаза следует купировать быстро, а хронические медленно. Логическим ключом к запоминанию этого положения является то, что и накопление органических осмолитов в цитоплазме и их удаление – это процесс длительный [7].

Специфическая терапия понтинного миелинолиза отсутствует. Пациентам назначается патогенетическое и симптоматическое лечение с учетом степени тяжести клинической картины, характера основной болезни, которая стала причиной гипонатриемии. Схемы лечения могут включать кортикостероиды, в расчете на их способность уменьшать вторичный воспалительный процесс в церебральной ткани, снижать риски осложнений. Они используются в комбинации с внутривенными иммуноглобулинами. Наряду с этим целесообразно назначение витаминов. Препараты аскорбиновой кислоты, токоферола обладают антиоксидантной активностью. Применение витаминов группы В целесообразно для коррекции неврологического дефицита [8].

Рвота беременных (РБ) чаще всего может наблюдаться в первом триместре беременности и продолжаться в ряде случаев до поздних сроков. Неукротимая рвота беременных (НРБ), известная как hyperemesis gravidarum, встречается нечасто (лишь в 0,2–3,6 % случаев), однако ведет к «дегидратации организма, электролитным, кислотно-основным нарушениям и сопровождается снижением массы тела более чем на 5 %» [9]. РБ в некоторых наблюдениях сопровождается угрозой отслойки хориона и плаценты, тяжелыми неврологическими осложнениями, увеличением процента преждевременных родов, задержкой роста плода и другими нарушениями, а у матери – разрывом пищевода, пневмотораксом, кровоизлиянием в сетчатку и др., и число таких публикаций все время растет. Основное значение в патогенезе РБ придают состоянию вегетативного статуса, гестационному гипертиреоидизму первой трети беременности, инфицированию Helicobacter pylori и др. Ни одна теория на сегодняшний день не объясняет все случаи РБ. При НРБ отмечается формирование порочного круга: тяжелые электролитные, неврологические расстройства и алкалоз с развитием гиперальдостеронизма, создающие своеобразный неврологический статус пациенток, для которого характерно сочетание периферических неврологических и психических нарушений, в тяжелых случаях отмечается демиелинизация центральных отделов головного мозга с развитием энцефалопатии Вернике. В практике невролога встречаются такие осложнения тяжелой формы НРБ, как энцефалопатия Вернике, центральный понтинный миелинолиз, полиневропатия, гипокалиемическая миопатия [10, 11]. В связи с неспецифичностью симптомов эти осложнения НРБ нередко распознаются поздно, уже после развития необратимых изменений в нервной системе [12]. Энцефалопатия Вернике (ЭВ), впервые описанная Карлом Вернике в 1881 г., обусловлена истощением внутриклеточных депо тиамина и характеризуется изменением сознания и неврологическими расстройствами, среди которых наиболее типичными являются атаксия, нистагм и глазодвигательные нарушения [13, 14]. После прояснения сознания у больных во многих случаях (до 80 % при отсутствии лечения) выявляется корсаковский психоз, получивший свое название в честь представившего его описание С.С. Корсакова. Полагают, что ЭВ и корсаковский психоз у больных с дефицитом тиамина представляют две стадии единого патологического процесса, обозначенного M. Victor et al. в 1971 г. термином «синдром Вернике–Корсакова» (при этом подчеркивается, что корсаковский синдром другой этиологии развивается самостоятельно и не имеет связи с ЭВ) [15, 16]. Тиамин (витамин B1) является водорастворимым витамином; его активная форма тиаминпирофосфат служит кофактором транскетолазы, α-кетоглутаратдегидрогеназного комплекса и пируватдегидрогеназного комплекса, участвующих в цикле Кребса и в пентозофосфатном цикле [17, 18]. Запасы тиамина в организме составляют всего 30–50 мг, и сохраняющаяся более 3–4 нед. недостаточность питания, либо многократная рвота или диарея приводит к их полному истощению [19]. При дефиците тиамина нарушается активация вышеперечисленных ферментов, в результате чего ухудшается энергетический обмен в тканях, происходит локальное накопление лактата. В случае дефицита тиамина наблюдается недостаток внутриклеточного тиамин-дифосфата, что приводит к ряду метаболических изменений в ЦНС. Нарушается градиент концентрации ионов по обе стороны мембраны клеток, что вызывает цитотоксический отек. Также нарушается целостность гематоэнцефалического барьера с последующим развитием вазогенного отека вещества головного мозга. Биохимический механизм развития клинических проявлений при ЭВ обусловлен расстройством регуляции тиамин-зависимых метаболических процессов. Однако ранние клеточные изменения обратимы при адекватном и своевременном (до возникновения некроза клеток) восполнении дефицита витамина B1 – концепция «обратимого биохимического поражения» [20].

Гистологические изменения при острой ЭВ включают внутри- и внеклеточный отек с набуханием астроцитов и олигодендроцитов, увеличение числа клеток микроглии, различные стадии некротиче-

ского процесса, демиелинизацию, ангиогенез, петехиальные кровоизлияния, повреждение гематоэнцефалического барьера [18]. Наиболее выраженные изменения происходят в структурах, примыкающих к III желудочку: на медиальной поверхности таламуса, в периакведуктальном сером веществе, сосцевидных телах, пластинке четверохолмия среднего мозга. Поражение этих областей является типичными для ЭВ, так как эти структуры отличаются высоким уровнем окислительного метаболизма и, следовательно, наиболее чувствительны к дефициту тиамина. Реже изменения обнаруживаются в мозжечке, зубчатом ядре, ядрах черепно-мозговых нервов, красном ядре, хвостатом ядре, валике мозолистого тела, коре больших полушарий головного мозга [21].

Представлен клинический случай беременной Л., 23 лет, находившейся на лечении в отделении анестезиологии и интенсивной терапии Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства (ДРЦОМД).

Цель работы: сопоставление собственного наблюдения с данными литературы и определение особенностей клиники, диагностики и нейровизуализации экстрапонтинного миелинолиза.

Материал и методы

История болезни больной Л., данные МРТ, результаты биохимических, иммунологических анализов крови и спинномозговой жидкости (СМЖ). Сопоставление данного наблюдения с аналогичными случаями, описанными в зарубежной и отечественной литературе.

Результаты и обсуждение

06.02.2022 в 12.00 ч. больная Л., 23 лет, поступила в акушерское отделение № 5 ДРЦОМД с жалобами на периодическую тошноту, головокружение, незначительную боль в эпигастральной области, однократную рвоту. Считает себя больной с 02.01.2022, когда наросли явления «токсикоза»: головокружение, слабость, тошнота. Лечилась амбулаторно. Проводилось обследование: 04.02.2022 – АСТ 28 Е/л, АЛТ 97,8 Е/л; 05.02.2022 – АСТ 105,8 Е/л, АЛТ 297,4 Е/л, ГГТ 125,5 Е/л. При УЗИ – застойные явления в желчном пузыре. Была госпитализирована в ГБУ ЦГКБ № 24 г. Донецка 07.01.2022 с диагнозом: беременность 1, 8 недель, угроза произвольного аборта, умеренная рвота беременных. Гепатоз беременных? Лекарственный гепатит? Двурогая матка. Период стационарного лечения с 07.01.2022 по 05.02.2022.

Диагноз при поступлении в ДРЦОМД: беременность 1, 13 недель. Легкая рвота беременных. Двурогая матка. Гепатоз беременных.

Обследована: полимеразная цепная реакция (ПЦР) от 06.02.2022 на Covid-19 № 456 – не выявлен. RW от 13.01.2022 № 376 – отр., ВИЧ от 12.01.2022 № 1641 – отр., Hbs/Ag от 07.01.2022 № 31 – отр. Группа крови A(II), Rh – отр. Общий анализ крови (06.02.2022): эритроциты – 4,4 Т/л, гемоглобин – 140 г/л, Ht – 40 %, тромбоциты – 237 Г/л, лейкоциты – 6,3 Г/л, э. – 0 %, п. – 3 %, с. – 67 %; л. – 23 %; м. – 7 %; СОЭ – 12 мм/час. Биохимический анализ крови (06.02.2022): общий белок – 51 г/л; мочевина – 4,3 ммоль/л; креатинин – 105,2 мкмоль/л; билирубин общий – 11,5 мкмоль/л, билирубин прямой – 1,0 мкмоль/л, билирубин непрямой – 10,5 мкмоль/л; АЛТ – 37,7 Е/л, АСТ – 103,5 Е/л; глюкоза – 7,5 ммоль/л. Коагулограмма (06.02.2022): протромбиновое время – 19 с, протромбиновый индекс (ПТИ) – 83 %, фибриноген – 1,9 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 34 с. Общий анализ мочи (06.02.2022): кетоновые тела не обнаружены. Исследование СМЖ: бесцветная, прозрачная, белок – 0,679 г/л, глюкоза – 2,0 ммоль/л, 1 клетка в 1 мкл.

Назначено лечение: хофитол, панангин, гептрал, магне B6, эссенциале, глутаргин, реосорбилакт, L-лизин, актовегин, метоклопрамид, глюкоза 5 %, витамин С, выполнен сеанс плазмафереза. Состояние улучшилось, прекратилась рвота, уменьшилась тошнота. Снизились уровни трансаминаз.

12.02.2022 консультирована невропатологом: энцефалопатия (вероятнее всего токсико-метаболическая с глазодвигатель-

ными нарушениями, вестибулопатией). Рекомендовано: МРТ головного мозга.

13.02.2022 в 9.30 ч. больная пожаловалась на рвоту. Приглашен анестезиолог. Назначено лечение: инфузионная терапия 1,5–2,0 л/сутки (глюкоза 5 %, растворы электролитов), допегит 250 мг 3 раза в сутки в связи с повышением уровня АД до 140/90 мм рт. ст., контроль ацетона мочи. В 19.30 ч. возобновилась рвота до 4 раз в сутки. Появились: слабость, головокружение, шаткость походки. Выставлен диагноз: беременность 1, 14–15 недель. Умеренная рвота беременных. Лекарственный гепатит? Резидуальная энцефалопатия? Дискинезия желчевыводящих путей. Хронический холецистит. Двурогая матка.

Для дальнейшего лечения и наблюдения переведена в отделение интенсивной терапии. При переводе: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное, жалобы на слабость, тошноту, шаткость походки. Кожные покровы обычной окраски, теплые на ощупь, обычной влажности. Видимые слизистые бледно-розовые. Язык влажный, без налета. Аускультативно над легкими выслушивается везикулярное дыхание. Частота дыхания 15 в 1 мин. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены, ЧСС – 80 уд/мин, АД – 120/80, 110/70 мм рт. ст., Т – 36,6 °С. Живот мягкий, безболезненный. Матка в нормотонусе. По данным УЗИ сердцебиение плода ритмичное, 139 уд/мин. Выделения слизистые, умеренные. Моча светлая. Диурез достаточный, учитывается. Осмотрена инфекционистом – рекомендовано: дообследование на маркеры вирусного гепатита D и G; щелочная фосфатаза в динамике; консультация психиатра; МРТ головного мозга; продолжить лечение, назначенное неврологом. Диагноз: Энцефалопатия неуточненного генеза. Неуточненный гепатит.

13.02.2022 осмотрена неврологом: сознание ясное, контакту доступна, АД – 150/100 мм рт. ст., пульс – 88 в 1 мин., астенизирована, бульбарных, менингеальных, паретических знаков, расстройств чувствительности и координации нет, зрачки d = s, горизонтальный нистагм в обе стороны, сухожильные рефлексы с рук d > s, коленные повышены s > d, симптом Бабинского с двух сторон, красный дермографизм. У больной резидуальная (дисметаболическая) энцефалопатия в виде рефлекторной пирамидной недостаточности, дисфункции вегетативной нервной системы, астенического синдрома. Рекомендуется УЗДГ, электроэнцефалография (ЭЭГ), МРТ головного мозга.

При выполнении транскраниального дуплексного сканирования сосудов основания мозга головного мозга выявлено снижение скорости кровотока по всем артериям основания мозга, паравертебральные венозные сплетения расширены, кровоток ускорен до 30 см/сек.

14.02.2022 – МРТ головного мозга с МО-ангиографией артерий головного мозга. На серии МР-томограмм головного мозга в аксиальной и сагиттальной проекциях в режимах Т1 и Т2 взвешенных изображений (ВИ) в диэнцефальной области, в проекции стенок III желудочка, хиазмы, медиальных отделов таламуса, водопровода, четверохолмия, мамиллярных тел и дна IV желудочка определяется неравномерное повышение МР-сигнала в Т2 ВИ, в режиме с подавлением сигнала свободной воды (FLAIR) и на диффузно-взвешенных изображениях (DWI) без четких контуров. Изменения в промежуточном и среднем мозге, которые могут быть обусловлены дисметаболическими нарушениями (экстрапонтинный миелинолиз), воспалительным процессом (энцефалит), сосудистый процесс маловероятен. При УЗИ внутренних органов – эхопризнаки дискинезии желчевыводящих путей, застой желчи.

14.02.2022, общий анализ мочи: относительная плотность – 1018 г/л, белок – 0,14 г/л; эритроциты – 0 в п/зр.; лейкоциты – 1–2 в п/зр.; эпителий – 2–3 в п/зр., фосфаты – все п/зр. **15.02.2022** в моче появляются кетоновые тела – +++.

16.02.2022 проведен консилиум. Заключение: данных в пользу вирусного гепатита нет. Повышение уровня трансаминаз может быть связано с приемом утрожестана, который способствовал развитию лекарственного гепатита. Принимая во внимание анамнез заболевания (длительная рвота, наличие характерных изменений в головном мозге при МРТ) можно думать о

понтинном миелинолизе. Однако, учитывая неврологическую симптоматику, необходимо дифференцировать с воспалительным генезом заболевания. Решение консилиума: провести исследование спинномозговой жидкости, прерывание беременности по медицинским показаниям.

После проведения люмбальной пункции и оценки анализа ликвора, диагноз уточнен: дисметаболическая энцефалопатия, экстрапонтинный миелинолиз, полинейропатия нижних конечностей.

Дополнительно обследована: Д-димер – 794 нг/мл (норма для данного срока гестации 112–1000 нг/мл); 25-гидроксивитамин D – 6,08 нг/мл (выраженный дефицит); интерлейкин-6 – 7,59 пг/мл (норма – < 3,4 пг/мл); С-реактивный белок – 16,94 мг/л (норма – до 5 мг/л); прокальцитонин – 0,05 нг/мл (норма – < 0,1 нг/мл); IgG к CoV-2 – 491 BAU/мл (выработан максимальный уровень антител); IgM к CoV-2 – 0,89 BAU/мл (отрицательный); железо – 19,4 мк/моль/л; лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 399 Е/л; калий плазмы – 3,5 ммоль/л; натрий плазмы – 143 ммоль/л; хлор – 107 ммоль/л; гормоны щитовидной железы: трийодтиронин свободный ($Т3_{св}$) – 3,28 пмоль/л (норма – 3,9–6,7 пмоль/л), тироксин свободный ($Т4_{св}$) – 17,42 пмоль/л (норма), тиреотропный гормон (ТТГ) – 0,383 мкМЕ/мл (норма).

В период пребывания в стационаре проведено лечение: тиамин 100 мг 2 р/сут., самеликс 400 мг/сут., глюкоза 10 %, актрапид, KCl 4 %, рибоксин, витамин С, урсофальк 500 мг/сут., хофитол, глицин, дюфалак, энтеросгель, L-лизин, актовегин 400 мг/сут., метоклопрамид, дексаметазон 32 мг/сут., омепразол. С целью детоксикации и иммунокоррекции было выполнено 3 операции гравитационного плазмафереза: объем эксфузии составил 900 мл плазмы, возмещение проведено тремя литрами 0,9 % натрия хлорида.

18.02.2022 консультация эндокринолога: убедительных данных в пользу гипотиреоза нет. Уточнение диагноза после дообследования в плановом порядке через 4–6 недель.

Комментарии

В представленном наблюдении диагностирован центральный экстрапонтинный миелинолиз. По результатам проведенных обследований были исключены: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (постепенное развитие неврологической симптоматики, нетипичная для инсульта локализация очага), энцефалит инфекционной природы (нормальный состав СМЖ и отрицательные результаты исследования на инфекционные агенты), объемное образование головного мозга (динамика симптомов и результаты МРТ, отсутствие накопления контрастного вещества в очаге), острый рассеянный энцефаломиелит (нормальный состав СМЖ). Чаще всего энцефалопатия Вернике развивается при хроническом алкоголизме (в 12,5 % случаев), в то время как при неалкогольной патологии ее распространенность составляет всего 0,04–0,13 % [22]. В данном случае можно предположить, что клинически значимой причиной снижения содержания тиамина могла послужить неукротимая рвота беременных, что и явилось триггером развития экстрапонтинного миелинолиза, полинейропатии нижних конечностей, дисметаболической энцефалопатии [23, 24].

При критическом истощении запасов тиамина, в частности на фоне неукротимой рвоты беременной, развитие ЭВ ускоряется при употреблении богатой углеводами пищи или парентеральном введении глюкозы, поскольку нагрузка углеводами при нарушении нормальных путей их утилизации ускоряет развитие патологических изменений в головном мозге [25]. В классических случаях дефицит тиамина приводит к повреждениям тканей вблизи III и IV желудочков головного мозга, поскольку тиаминзависимый окислительный метаболизм в них наиболее интенсивен. Типичной локализацией очагов повреждения являются пластинки четверохолмия, ядра таламуса и гипоталамуса и перивентрикулярные области, что и объясняет ведущие симптомы ЭВ. Существенно менее частой, атипичной локализацией считаются зубчатые ядра мозжечка, красные ядра в среднем мозге, хвостатое ядро, валик мозолистого тела,

ядра черепных нервов в нижних отделах покрышки варолиева моста, кора головного мозга [26]. Изменения головного мозга на ранних стадиях потенциально обратимы. Однако при отсутствии восполнения внутриклеточных запасов тиамина происходит нарастание неврологического дефицита, развитие корсаковского синдрома с возможным летальным исходом.

У представленной пациентки имели место классические клинические проявления неалкогольной ЭВ: психические нарушения в виде апатии или спутанности сознания с психомоторным возбуждением и дезориентировкой в месте и времени, глазодвигательные нарушения и атаксия. Диагностика ЭВ основана прежде всего на данных анамнеза и осмотра, поскольку специфических лабораторных тестов для ее выявления не существует.

Методом выбора при диагностике ЭВ является магнитно-резонансная томография (МРТ), чувствительность которой при данной патологии составляет 93 %. Типичными МРТ-признаками острой стадии ЭВ, в том числе и при НРБ, являются билатеральные симметричные очаги, гиперинтенсивные на Т2 ВИ и в FLAIR, что и было подтверждено при МРТ исследовании у данной пациентки [27].

При своевременно начатой терапии неалкогольной ЭВ, в том числе и связанной с НРБ, очаги гиперинтенсивного сигнала на Т2 ВИ и режиме FLAIR на МРТ головного мозга уменьшаются и исчезают, чему предшествует регресс неврологической симптоматики [28]. Высокоинтенсивный сигнал на DWI в сочетании со снижением коэффициентов диффузии при ЭВ не всегда указывает на необратимость повреждения тканей, поскольку может регрессировать после начала адекватной терапии. Этот факт свидетельствует об обратимости цитотоксического отека, происхождение которого при ЭВ связано с нарушениями механизмов осморегуляции при снижении энергетических ресурсов клеток.

ЭВ считают неотложным состоянием. После того, как появились основания предположить наличие ЭВ у больной с НРБ, необходимо начать заместительную терапию тиамином немедленно, не дожидаясь получения лабораторного и нейровизуализационного подтверждения диагноза, чтобы остановить прогрессирование неврологических и нейропсихологических нарушений и предупредить развитие долгосрочных осложнений [29]. Тиамин назначают парентерально (внутримышечно или внутривенно) и обязательно до введения растворов глюкозы, поскольку углеводная нагрузка в условиях дефицита тиамина усугубляет повреждение головного мозга. Единого мнения относительно оптимальной дозы тиамина и времени терапии нет. Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ 2010 г., целесообразно внутривенное введения тиамина в дозе 200 мг 3 раза в сутки [30]. Королевский колледж врачей Лондона разработал свой протокол, согласно которому в острой стадии ЭВ больному назначается комплекс витаминов группы В, в том числе внутривенно вводится тиамин в дозе по 500 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней. При наличии клинического эффекта парентеральное введение тиамина затем продолжают в дозе 500 мг в сутки [28]. В целом полагают, что для неалкогольной ЭВ достаточно введения 100–200 мг тиамина в сутки, в то время как при ЭВ алкогольной этиологии эта доза должна быть выше [29, 30]. Лечение необходимо проводить до тех пор, пока продолжается регресс симптомов.

Наряду с применением тиамина при ЭВ больным с НРБ назначают противорвотные средства, восполняют потери жидкости (с применением 5 % раствора глюкозы и физиологического раствора) и осуществляют восстановление нормального электролитного баланса в соответствии с принятыми стандартами [31]. При своевременном начале терапии неалкогольной ЭВ уменьшение выраженности симптоматики может наблюдаться уже в первые сутки после начала лечения, но в целом обычно проходит 1–3 мес. до момента полного регресса симптомов. Офтальмоплегия после начала лечения тиамином исчезает быстро, в течение нескольких часов, в то время как нистагм сохраняется долго или вообще остается в качестве резидуального нарушения. Атаксия регрессирует в 50 % случаев. Амнестический синдром чаще всего (до 85 % случаев) имеет стойкий характер.

Полное выздоровление при адекватном лечении ЭВ отмечается в 20 % случаев.

В случае своевременного начала адекватной терапии больной с ЭВ при НРБ возможно вынашивание беременности [32]. Однако, как свидетельствует осуществленный G. Gárdián и соавт. анализ 20 наблюдений ЭВ при НРБ, описанных с 1969 по 1999 гг., беременность завершается рождением здорового ребенка лишь в половине таких случаев. ЭВ у беременной женщины сопряжена с риском самопроизвольного патологического прерывания беременности, задержки развития плода и преждевременных родов. Самопроизвольный аборт наблюдается в 37 % случаев, а выполняемый по желанию женщины (элективный) аборт – в 10 % случаев.

Запоздалая диагностика и отсроченное начало назначения тиамина повышают риск возникновения необратимых неврологических нарушений и даже летального исхода. Развитие ЭВ при НРБ сопряжено с высокой (15–20 %) материнской смертностью [32]. Одновременно с ЭВ при НРБ часто развивается полиневропатия (ПНП). Происхождение ее объясняют тем, что недостаточность тиамина препятствует работе пируватдегидрогеназы, которая в свою очередь связана с активностью натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы, необходимой для деполяризации и поддержания возбудимости нервных волокон. Нарушение функции аксонов при снижении активности этого фермента является потенциально обратимым, что объясняет возможность регресса клинических и электрофизиологических проявлений ПНП у больных с НРБ после начала лечения тиамином. Наряду с тиаминовой недостаточностью в происхождении ПНП при НРБ имеют также значение дефицит других витаминов группы В, гипокалиемия, лактатацидоз и другие нарушения метаболизма, что сближает ее с ПНП критических состояний. По характеру ПНП при НРБ является аксональной сенсомоторной и клинически проявляется слабостью мышц шеи, туловища и конечностей, гипотонией, отсутствием сухожильных рефлексов и постепенным развитием мышечной атрофии. Характерна тахикардия, указывающая на вовлечение вегетативных структур. Клинические проявления ПНП являются стойкими, сохраняются после нормализации электролитного обмена и регрессируют очень медленно, на протяжении нескольких месяцев.

Выводы

Частота встречаемости: энцефалопатия Вернике развивается при хроническом алкоголизме в 12,5 %, в то время как при неалкогольной патологии ее распространенность составляет всего 0,04–0,13 %.

На сегодняшний день все механизмы развития острого демиелинизирующего синдрома не известны.

Пренатальный прием витаминов за 1 месяц до наступления беременности может снизить частоту и тяжесть тошноты и рвоты во время беременности и предотвратить ее прогрессирование.

В случае возникновения при неукротимой рвоте беременных глазодвигательных нарушений, нистагма, атаксии, психических изменений и слабости в конечностях необходимо рассмотреть возможность развития энцефалопатии Вернике и/или полиневропатии и незамедлительно провести дообследование, а при подтверждении диагноза срочно начать парентеральное введение тиамина в адекватных дозах.

Центральный экстрапонтинный миелинолиз может являться одним из осложнений неукротимой рвоты беременных и сочетаться с энцефалопатией Вернике и/или полиневропатией, утяжеляя их течение.

Центральный экстрапонтинный миелинолиз при неукротимой рвоте беременных нередко развивается при отсутствии предшествующей гипонатриемии и ее быстрой коррекции.

При ведении больной с неукротимой рвотой беременных необходим мультидисциплинарный подход с участием невролога, гинеколога, врача интенсивной терапии.

Глюкокортикостероиды эффективны в некоторых случаях тяжелой, не поддающейся лечению тошноты и рвоты беременных, однако этот вариант стоит рассматривать как крайнюю меру.

Внутривенную регидратацию следует назначать только в случае непереносимости в течение длительного времени средств пероральной регидратации и при развитии признаков обезвоживания.

В случае длительной рвоты следует включить в лечение декстрозу и витамины группы В. Для предотвращения энцефалопатии Вернике необходимо назначение тиамина до введения декстрозы.

В случае отсутствия ответа на медикаментозную терапию у женщин с неукротимой рвотой следует проводить энтеральное питание через назогастральный зонд.

Использование катетеризации центральной вены является крайней мерой, так как данное вмешательство связано со значительными осложнениями.

Показано прерывание беременности по жизненным показаниям.

Список литературы

1. Савин, И. А. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации / И. А. Савин, А. С. Горячев. – М. : Московские книги, 2016. – 331 с.

2. Центральный понтинный миелинолиз на фоне инфекции SARS-CoV-2 (клинические наблюдения) / О. Н. Воскресенская [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – № 2. – С. 91–96.

3. Центральный понтинный и экстрапонтинный миелинолиз: обзор литературы и собственное наблюдение / Е. М. Шевелева [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2020. – № 2. – С. 72–78.

4. Дамулин, И. Центральный понтинный миелинолиз / И. Дамулин, А. Струценко, В. Быченко// Врач. – 2018. – № 1. – С. 29–32.

5. Niebyl, J. R. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy / J. R. Niebyl // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 1544–1550.

6. Economic burden of nausea and vomiting of pregnancy in the USA / C. Piwko [et al.] // J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol. – 2013. – Vol. 20. – P. 149–160.

7. Wernicke-Korsakoff Syndrome in Hyperemesis Gravidarum: A Case Report and Literature Review / G. T. Pagaling [et al.] // Neurohospitalist. – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 141–147.

8. Ребров, Б. А. Тошнота и рвота беременных / Б. А. Ребров, В. В. Рокотянская, О. А. Реброва // Кримський терапевтичний журнал. – 2010. – № 2. – С. 28–33.

9. Interventions for treating hyperemesis gravidarum / R. C. Boelig [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – Vol. 5. – CD010607.

10. Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes in the Norwegian Mother and Child Cohort – a cohort study / V. Vikanes [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2013. – Vol. 13. – P. 169.

11. Hyperemesis gravidarum and birth outcomes-a population-based cohort study of 2.2 million births in the Norwegian Birth Registry / K. F. Vandraas [et al.] // BJOG. – 2013. – Vol. 120. – P. 1654–1660.

12. Central pontin myelinolysis in pregnancy: a rare case / C. U. Khan [et al.] // Cureus. – 2021. – Vol. 13, № 12. – e20281.

13. Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes / A. Hastoy [et al.] // Journal Gynecologie, Obstetrique et Biologie Reproduction (Paris). – 2015. – Vol. 44. – P. 154–163.

14. Тошнота и рвота беременных: стоит ли вмешиваться? / М. Б. Хамошина [и др.] // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2021. – № 4 (79). – С. 86–91.

15. McCarthy, F. P. Hyperemesis gravidarum: current perspectives / F. P. McCarthy, J. E. Lutomski, R. A. Greene // Int. J. Womens. Health. – 2014. – Vol. 6. – P. 719–725.

16. Berdai, M. A. Wernicke's Encephalopathy Complicating Hyperemesis during Pregnancy / M. A. Berdai, S. Labib, M. Harandou // Case Reports in Critical Care. – 2016. – Vol. 2016. – P. 8783932.

17. Gui, Q. P. Wernicke's encephalopathy in nonalcoholic patients: clinical and pathologic features of three cases and literature reviewed / Q. P. Gui, W. Q. Zhao, L. N. Wang // Neuropathology. – 2006. – Vol. 26, № 3. – P. 231–235.

18. Doss, A. Wernicke encephalopathy: unusual findings in nonalcoholic patients / A. Doss, D. Mahad, C. A. Romanowski // J. Computer Assisted Tomography. – 2003. – Vol. 27, № 2. – P. 235–240.

19. Hyperemesis gravidarum-induced Wernicke's encephalopathy: Serial clinical, electrophysiological and MR imaging observations / M. Netravathi [et al.] // J. Neurological Sciences. – 2009. – Vol. 284, № 1–2. – P. 214–216.

20. Wernicke's encephalopathy following hyperemesis gravidarum / S. Kantor [et al.] // Indian J. Critical Care Medicine. – 2014. – 18, № 3. – P. 164–166.

21. Wernicke's encephalopathy with generalized weakness in a woman with hyperemesis gravidarum and gestational thyrotoxicosis: a case report of a rare co-occurrence with literature review/ P. Dubey [et al.] // International Journal of Case Reports in Medicine. 2016. Режим доступа : http://www.ibimapublishing.com/journals/IJCRM/AIP/IJCRM_aip.html.

22. Hyperemesis gravidarum: a rare cause of Wernicke encephalopathy / M. Phayphet [et al.] // Presse Medical – 2007. – Vol. 36, № 12. – P. 1759–1761.

23. Bergin, P. S. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis associated with hyperemesis gravidarum / P. S. Bergin, P. Harvey // BMJ. – 1992. – Vol. 305, № 6852. – P. 517–518.

24. Wernicke's encephalopathy: atypical manifestation at MR imaging / S. J. Bae [et al.] // Am. J. Neuroradiology. – 2001. – Vol. 22, № 8. – P. 1480–1482.
25. Hyperemesis gravidarum: a rare cause of Wernicke encephalopathy / M. Phayphet [et al.] // Presse Medical. – 2007. – Vol. 36, № 12. – P. 1759–1761.
26. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy / R. Galvin [et al.] // Europeon J. Neurology. – 2010. – Vol. 17, № 12. – P. 1408–1418.
27. Sechi, G. Wernicke's encephalopathy: New clinical settings and recent advances in diagnosis and management / G. Sechi, A. Serra // Lancet Neurology. – 2007. – Vol. 6. – P. 442–455.
28. Neurological complications in hyperemesis gravidarum / G. Zara [et al.] // Neurological Sciences. – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 133–135.
29. Sutamnartpong, P. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis in hyperemesis gravidarum / P. Sutamnartpong, S. Muengtaweepongsa, K. Kulkantrakorn // J. Neurosciences Rural Practice. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 39–41.
30. Gayathri, K. B. Hyperemesis gravidarum is a syndrome of metabolic and endocrine disturbances: a case description / K.B. Gayathri, P.R. Bhargav // Indian J. Clinical Biochemistry. – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 390–392.
31. Wernicke's encephalopathy induced by hyperemesis gravidarum / G. Gardian [et al.] // ActaNeurologica Scandinavica. – 1999. – Vol. 99. – P. 196–198.
32. Giugale, L. E. Iatrogenic Wernicke encephalopathy in a patient with severe hyperemesis gravidarum / L. E. Giugale, O. M. Young, D. C. Streitman // Obstetrics Gynecology. – 2015. – Vol. 125, № 5. – P. 1150–1152.

Jojua T. V., Demina T. N., Jojua A. G., Rynkova Ya. V.

DONETSK REPUBLIC CENTER OF MOTHERHOOD AND CHILDHOOD PROTECTION
STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION «M. GORKY DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY»

CENTRAL EXTRAPONTIN MYELINOLYSIS IN A PATIENT WITH UNCONTROLLABLE VOMITING OF PREGNANT WOMEN (clinical case and literature review)

SUMMARY. Objective. Comparison of own observation with the literature and determination of the features of the clinic and diagnosis of extrapontin myelinolysis.

Materials and methods. The medical history of patient L., MRI data, the results of biochemical, immunological tests of blood and cerebrospinal fluid. Comparison of this observation with similar cases described in foreign and domestic literature.

Results. The article presents a literature review and a description of the clinical case of a combination of Wernicke's encephalopathy, polyneuropathy and osmotic demyelination syndrome in a patient with uncontrollable vomiting of pregnant women. The issues of diagnosis and treatment of neurological complications of uncontrollable vomiting of pregnant women arising from thiamine deficiency and water-electrolyte disorders are discussed. Own observation concerned a 23-year-old pregnant woman who developed hyperemesis gravidarum during pregnancy, had neurological symptoms associated with damage to the brain stem and peripheral nerves of the legs.

Conclusions. The frequency of occurrence of Wernicke's encephalopathy in non-alcoholic pathology is 0.04–0.13 %. Prenatal vitamin supplementation can reduce the frequency and severity of nausea and vomiting during pregnancy and prevent its progression. In the event of oculomotor disorders, nystagmus, ataxia, mental changes and weakness in the limbs, suspect the development of Wernicke's encephalopathy and / or polyneuropathy and immediately conduct an additional examination, and if the diagnosis is confirmed, urgently begin parenteral administration of thiamine in adequate doses. Central extrapontin myelinolysis with uncontrollable vomiting of pregnant women often develops in the absence of previous hyponatremia and its rapid correction. In severe cases, termination of pregnancy for vital indications is indicated.

Keywords: uncontrollable vomiting of pregnant women, central extrapontin myelinolysis.