

## ЛЕВАМИЗОЛ-ИНДУЦИРОВАННАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Воскресенская О.Н.<sup>1</sup>, Шмидт Т.Е.<sup>1</sup>, Шавловская О.А.<sup>1,2</sup>, Коджебаш Н.Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>Отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

**Резюме.** Представлен клинический случай острого демиелинизирующего процесса в головном мозге, вызванный приемом левамизола. У 42-летнего мужчины после самостоятельного приема декариса (левамизола) по 1 таблетке (150 мг) в течение 3 дней (общая доза 450 мг) поднялась температура (37,8°C), появилась головная боль и слабость. Пациент отменил прием препарата и через 10 дней, когда самочувствие улучшилось, повторно принял декарис (1 таб. 150 мг). В последующем в течение недели появились и стали нарастать заторможенность, выраженная атаксия, грубое нарушение зрения и снижение слуха. В неврологическом статусе при поступлении в стационар выявлялись: заторможенность, дезориентация во времени и пространстве, грубая атаксия при выполнении пальце-носовой и пяточно-коленной проб, выраженное снижение остроты зрения (нечеткость очертаний, размывчатые контуры предметов). На МРТ головного мозга в перивентрикулярной области, семиовальных центрах и мозолистом теле выявлены очаги демиелинизации: в T2-ВИ — гиперинтенсивные, в T1-ВИ — изо-/гипоинтенсивные разной стадии трансформации без признаков ограничения диффузии в режиме ДВИ, размером от 3 мм до 9 мм. Патологического накопления контрастного вещества не выявлено. На фоне терапии Солу-Медролом (1 г, №7) неврологическая симптоматика значительно регрессировала. Пациент выписан домой в удовлетворительном состоянии, рекомендовано повторное проведение МРТ головного мозга через полгода, динамическое наблюдение у невролога. Особенностью представленного случая является вовлечение в патологический процесс зрительных нервов и нарушение слуха. В статье также обсуждаются вопросы патогенеза и дифференциального диагноза левамизол-индуцированной лейкоэнцефалопатии (ЛИЛЭ) с острым рассеянным энцефаломиелитом, рассеянным склерозом, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, лимфомой головного мозга.

**Ключевые слова:** левамизол; мультифокальная демиелинизирующая лейкоэнцефалопатия; вызванная левамизолом лейкоэнцефалопатия; прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия; острый рассеянный энцефаломиелит.

**Для цитирования:** Воскресенская О.Н., Шмидт Т.Е., Шавловская О.А., Коджебаш Н.Д. Левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(4):45–50. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-4-45-50.

**Для корреспонденции:** Воскресенская О.Н. — e-mail: vos-olga@yandex.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### Информация об авторах

Воскресенская О.Н. —0000-0002-7330-633X; e-mail: vos-olga@yandex.ru

Шмидт Т.Е., <https://orcid.org/0000-0001-5037-0809>; e-mail: schmidttnb@gmail.com

Шавловская О.А., <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>; e-mail: shavlovskaya@lmsmu.ru

Коджебаш Н.Д., <https://orcid.org/0000-0003-2312-0593>

## LEVAMISOLE-INDUCED LEUKOENCEPHALOPATHY

Voskresenskaya O.N.<sup>1</sup>, Shmidt T.E.<sup>1</sup>, Shavlovskaya O.A.<sup>1,2</sup>, Kodjebash N.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Mental Health Research Center, Scientific Organizations Federal Agency, Moscow, Russia

**Abstract.** A medical case of an acute demyelinating process in cerebrum caused by taking levamisole is presented. The issues of pathogenesis and differential diagnosis of levamisole-induced leukoencephalopathy with acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, progressive multifocal leukoencephalopathy, and cerebral lymphoma are discussed.

**Key words:** levamisole; multifocal demyelinating leukoencephalopathy, multifocal inflammatory leukoencephalopathy; levamisole-induced leukoencephalopathy; progressive multifocal leukoencephalopathy; acute disseminated encephalomyelitis.

**For citation:** Voskresenskaya O.N., Shmidt T.E., Shavlovskaya O.A., Kodjebash N.D. Levamisole-induced leukoencephalopathy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(4):45–50. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-4-45-50.

**For correspondence:** Voskresenskaya O.N. — e-mail: vos-olga@yandex.ru

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

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

### Information about authors

Voskresenskaya O.N., 0000-0002-7330-633X; e-mail: vos-olga@yandex.ru

Shmidt T.E., <https://orcid.org/0000-0001-5037-0809>; e-mail: [schmidtkn@gmail.com](mailto:schmidtkn@gmail.com)  
Shavlovskaya O.A., <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>; e-mail: [shavlovskaya@lmsmu.ru](mailto:shavlovskaya@lmsmu.ru)  
Kodjebash N.D., <https://orcid.org/0000-0003-2312-0593>

Received 10.07.20  
Accepted 12.08.20

Левамизол (декарис) применяется в качестве антигельминтного препарата с 1966 г. [1]. В последующем он стал использоваться как иммуностимулирующее средство при некоторых сравнительно нетяжелых, иммунодефицитарных состояниях и в качестве иммуносупрессивного средства при аутоиммунных заболеваниях. Иммуномодулирующие свойства препарата обусловлены стимулированием активности макрофагов и Т-лимфоцитов [2]. Благодаря данному механизму действия левамизол стал применяться в терапии различных кожных заболеваний [3], рекуррентных афтозных язвах [4, 5], воспалительных заболеваниях кишечника [6], а в комбинации с 5-фторурацилом — для лечения рака толстой кишки и другой патологии [7–9].

В начале 90-х годов прошлого века были опубликованы случаи наблюдения за пациентами, у которых на фоне приема левамизола развивалась лейкоэнцефалопатия. Самое большое число наблюдений было представлено V.C. Wu и соавт. в 2006 г. Ими описано 31 наблюдение левамизол-индуцированной лейкоэнцефалопатии (ЛИЛЭ), 7 из которых были диагностированы в Национальной тайваньской университетской клинике за 7 лет, остальные 24 случая были взяты из базы Pubmed. Основными клиническими проявлениями были: атаксия — у 21 больного, сонливость — у 16, двигательные нарушения — у 16, афазия — у 15, когнитивные расстройства — у 7, диплопия — у 5, нарушения мочеиспускания — у 4, паралич мимических мышц — у 2, дизартрия — у 2 пациентов. На МРТ головного мозга выявлялись многочисленные очаги демиелинизации, расположенные перивентрикулярно, в белом веществе полушарий головного мозга, мозжечке, стволе мозга, мозолистом теле, базальных ганглиях. На фоне лечения кортикостероидами наблюдалось значительное улучшение состояния, в ряде случаев с полным регрессом неврологической симптоматики [10, 11].

Представляем наблюдение пациента с ЛИЛЭ, где выраженные координаторные расстройства и пирамидный синдром сочетались со значительными зрительными нарушениями и снижением слуха.

Пациент К., 42 года, поступил в клинику с жалобами на выраженную неустойчивость при ходьбе, нарушение координации движений, снижение остроты зрения и слуха.

Из анамнеза заболевания известно, что с целью «очищения всего организма» самостоятельно в течение 3 дней принимал левамизол (декарис) по 1 таблетке (150 мг) в день. На фоне приема препарата пациент отметил общую слабость, повышение температуры до 37,8°C, головную боль, в связи с чем пре-

кратил его прием. Состояние улучшилось, температура тела нормализовалась, головная боль больше не беспокоила. Через 10 дней пациент решил вновь возобновить прием лекарственного препарата и принял четвертую таблетку декариса, после чего в течение последующей недели появились и стали нарастать общая слабость, нарушение координации движений и выраженная неустойчивость при ходьбе, снижение остроты зрения и слуха. Экстренно был госпитализирован в отделение интенсивной терапии больницы по месту жительства с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. С диагностической целью была проведена рентгеновская компьютерная томография головного мозга, которая очаговое поражение головного мозга не выявила. Пациент был переведен в неврологическое отделение.

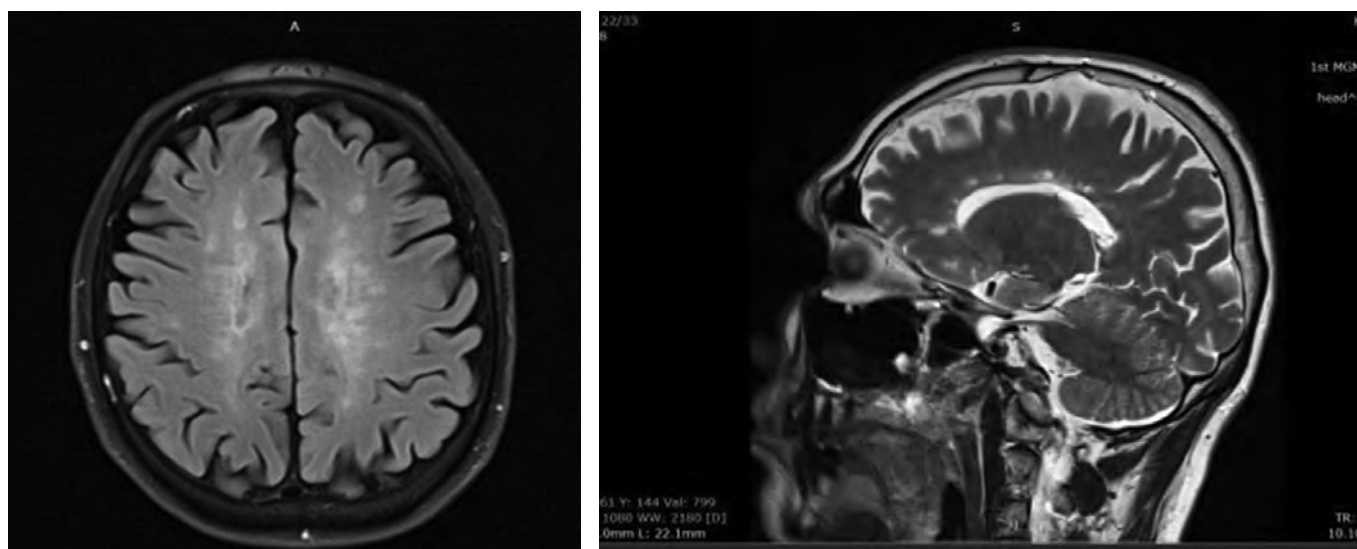
В неврологическом статусе были выявлены заторможенность, дезориентация во времени и пространстве, грубая атаксия при выполнении пальце-носовой и пяточно-коленной проб, выраженное снижение остроты зрения (нечеткость очертаний, размычатые контуры предметов).

Осмотр офтальмолога обнаружил ангиопатию сетчатки и частичную нисходящую атрофию дисков обоих зрительных нервов. На МРТ головного мозга в режиме DVI в белом веществе выявлены множественные очаги разной стадии трансформации без признаков ограничения диффузии размером от 4 до 9 мм: в режиме T2-ВИ — гиперинтенсивные, в режиме T1-ВИ — изо-/гипоинтенсивные. Единичные мелкие очаги визуализировались в мозолистом теле. Патологического накопления контрастного вещества не наблюдалось. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости патологических изменений не выявлено.

Был поставлен диагноз: «рассеянный склероз, цереброспинальная форма, дебют; синдром мозжечковой атаксии». В стационаре проводилась пульстерапия метилпреднизолоном по 1000 мг внутривенно №3, плазмаферез. На фоне проводимого лечения несколько уменьшилась выраженность атаксии, однако зрительные и слуховые расстройства оставались на прежнем уровне.

В связи с недостаточным эффектом проведенного лечения пациент обратился в нашу клинику.

Из анамнеза жизни известно, что до настоящего заболевания считал себя практически здоровым человеком. Из перенесенных заболеваний отмечает нечастые острые респираторные вирусные инфекции, гепатит С. Аллергологический и наследственный анамнезы не отягощены. Работа офисная, пациент курит, алкоголь не употребляет.



**Рис. 1.** МР-томограммы головного мозга в T2-ВИ режиме: на сагиттальном и фронтальном срезах определяются многочисленные гиперинтенсивные очаги в перивентрикулярной области и мозолистом теле

**Fig. 1.** MRI tomograms of cerebrum in T2-W mode: numerous hyperintense foci in the periventricular region and the corpus callosum are determined on the sagittal and frontal sections

В неврологическом статусе: снижение остроты зрения, слуха, повышение мышечного тонуса по спастическому типу в ногах, коленные сухожильные рефлексы повышены с расширением рефлексогенных зон ( $S > D$ ), мозжечковая атаксия, детрузорно-сфинктерная диссинергия.

При исследовании зрительных вызванных потенциалов (ВП) на обращение шахматного паттерна обнаружено поражение обоих зрительных нервов значительной степени. При проведении слуховых ВП выявлено поражение ствола мозга на уровне нижних отделов моста с обеих сторон. Исследование соматосенсорных ВП (ССВП) с рук показало поражение быстропроводящих волокон с правой руки на уровне таламо-кортикальных связей; по данным ССВП с ног выявлено поражение быстропроводящих волокон с обеих сторон.

Консультация офтальмолога: частичная нисходящая атрофия зрительных нервов: VOS = 0,08–0,09 н/к, VOD = 0,06–0,07 н/к.

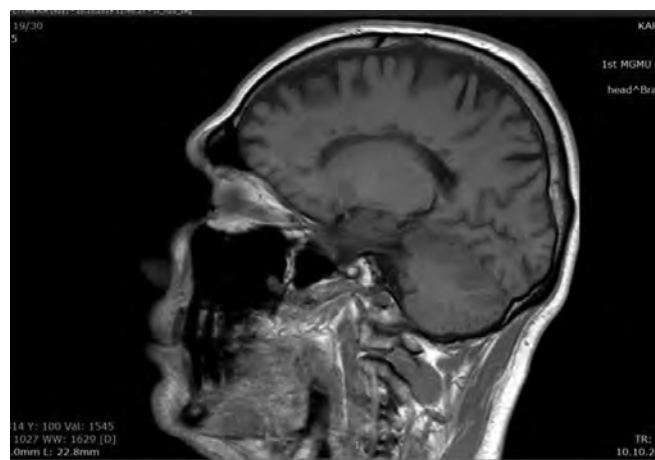
Клинические и биохимические анализы крови, ревмопробы без отклонений. Общий анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): цитоз — 3 клетки в мм<sup>3</sup>, белок — 0,41 г/л, глюкоза — 72 мг%. Исследование ЦСЖ на олигоклональный IgG — 3-й тип синтеза. Антитела к аквапорино-4 в крови не обнаружены.

На МРТ головного мозга в перивентрикулярной области, семиовальных центрах и мозолистом теле выявлены очаги демиелинизации: в T2-ВИ — гиперинтенсивные, в T1-ВИ — изо-/гипоинтенсивные разной стадии трансформации без признаков ограничения диффузии в режиме ДВИ, размером от 3 мм до 9 мм. Патологического накопления контрастного вещества не обнаружено (рис. 1, 2).

Дифференциальный диагноз проводился с острым рассеянным энцефаломиелитом (ОРЭМ), рассеянным склерозом (РС), прогрессирующей мультифо-

кальной лейкоэнцефалопатией (ПМЛ) и лимфомой головного мозга. Наиболее сложной является дифференциальная диагностика ЛИЛЭ с ОРЭМ и дебютом РС.

Для ОРЭМ более характерно острое начало с повышением температуры, наличием изменений в ликворе в виде лимфоцитарного цитоза, повышения содержания белка, многообразием типов синтеза олигоклонального IgG. На МРТ могут определяться очаги небольших размеров, но чаще они крупные сливающиеся/опухолевидные, с масс-эффектом и явлениями отека, с очагами кровоизлияний, большинство из которых накапливают контрастное вещество [11, 12]. При ЛИЛЭ в ЦСЖ определяется нормальный клеточный состав или умеренный лимфоцитарный цитоз, также может быть незначительное повышение содержания белка, характерен 3-й тип синтеза



**Рис. 2.** МР-томограммы головного мозга в T1-ВИ: многочисленные гипоинтенсивные очаги в перивентрикулярной области и мозолистом теле

**Fig. 2.** MRI of cerebrum in T1-W: numerous hypointense foci in the periventricular region and the corpus callosum

олигоклонального IgG. Очаги на МРТ описываются как крупные округлые/овальные, так и мелкие, а накопления контрастного вещества может и не отмечаться, как в представленном клиническом наблюдении [10, 13–15].

Нейровизуализационными признаками РС являются наличие множественных очагов, размером 3 мм и более, феномен диссеминации «во времени и пространстве». В подавляющем большинстве случаев в ЦСЖ выявляется 2-й тип синтеза олигоклонального IgG [12, 16]. Размеры и расположение очагов у нашего пациента очень напоминали очаги при РС (данный диагноз первоначально и был выставлен пациенту при экстренной госпитализации в стационар по месту жительства), однако в ликворе был определен 3-й тип синтеза олигоклонального IgG. Кроме того, снижение слуха является весьма нехарактерным для РС симптомом.

ПМЛ, как правило, развивается на фоне диагностированного иммунодефицитного состояния, в ликворе методом ПЦР определяется ДНК вируса JC. МРТ обнаруживает крупные гиперинтенсивные в T2-режиме и гипоинтенсивные в T1-режиме очаги, чаще в теменно-затылочной области, не накапливающие контраст и располагающиеся в основном субкортикально. При более редкой воспалительной форме ПМЛ реактивация ВJC сопровождается выраженной воспалительной реакцией. В этих случаях в очагах выявляется диффузная или локальная периваскулярная инфильтрация CD3 и CD4 Т-клетками, моноцитами или макрофагами, В-лимфоцитами и плазматическими клетками. При МРТ визуализируются очаги, накапливающие контрастное вещество, и/или выявляется масс-эффект с вазогенным отеком. ПМЛ имеет быстро прогрессирующее течение с неблагоприятным (зачастую фатальным) прогнозом [17–19].

При лимфоме головного мозга мультифокальный характер поражения часто сопряжен с клиническими проявлениями, напоминающими дебют демиелинизирующего заболевания, тем более потому, что у 10–20% больных первичная лимфома ЦНС манифестирует различными нарушениями зрения. В большинстве случаев в ЦСЖ выявляется увеличенное количество белка, иногда свыше 1,5 г/л. Плеоцитоз обнаруживают у 50% больных, он представлен опухолевыми клетками или реактивными лимфоцитами, выявляется моноклональный IgG. При МРТ в типичных случаях в глубине перивентрикулярной паренхимы мозга, часто с вовлечением мозолистого тела и базальных ганглиев, определяются солитарный или множественные очаги с четкими (реже наоборот) контурами, как правило, более 2 см в диаметре, гипоинтенсивные в T1-режиме и гипер- или изоинтенсивные в T2-режиме, гомогенные, с умеренно выраженным перифокальным вазогенным отеком и хорошим контрастным усилением (74%) после внутривенного введения парамагнетика. Лимфома головного мозга развивается на фоне иммунодефицита и имеет неуклонно прогрессирующее течение [20, 21].

На основании анализа последовательности формирования клинических проявлений и развития неврологической симптоматики была выявлена четкая взаимосвязь между появлением симптомов заболевания и приемом левамизола. Этот факт, а также нехарактерное для РС нарушение слуха и отсутствие специфичного для РС интраклеточного синтеза IgG позволили поставить диагноз пациенту: «левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия». Проводилась пульс-терапия Солу-Медролом 1000 мг внутривенно №7.

На фоне проводимой терапии получена положительная динамика: улучшилось зрение (VOS = 0,2, VOD = 0,3), значительно регрессировала атаксия. Снижение слуха оставалось прежней степени выраженности. Пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями повторного проведения МРТ головного мозга через полгода и динамического наблюдения неврологом по месту жительства.

### Обсуждение

Левамизол зарегистрирован как антигельминтный препарат, используемый в основном при аскаридозе. Препарат обладает также свойствами иммуномодулятора: при некоторых сравнительно не тяжелых иммунодефицитных состояниях проявляет иммуностимулирующие свойства, при некоторых аутоиммунных заболеваниях оказывает умеренное иммуносупрессивное действие [22, 23]. При применении левамизола имеются указания на развитие таких побочных реакций, как нарушение сознания, обонятельные галлюцинации, нарушения речи, энцефалитоподобный синдром (связанный с центральной демиелинизацией), периферическая полиневропатия, мышечная слабость. Патогенез развития демиелинизации остается неясным. В ряде работ было показано, что сам левамизол не токсичен для миелина, так как ни воспалительного ответа, ни демиелинизации у здоровых мышей не вызывает. Воспаление и демиелинизация были отмечены при введении левамизола мышам, уже инфицированным вирусом Тейлера (вирус экспериментального энцефаломиелита у мышей). При этом возникает смешанная аллергическая реакция, результатом которой является лекарственно-индуцированная аллергическая энцефалопатия [24–26].

На МРТ при ЛИЛЭ выявляются гиперинтенсивные в T2 очаги демиелинизации в белом веществе головного мозга, накапливающие/не накапливающие контрастное вещество, локализующиеся в лобной, теменной, затылочной долях, перивентрикулярно, в стволе мозга, мозолистом теле, мозжечке, базальных ганглиях. Характеристика очагов самая разнообразная: крупные круглые или овальные асимметричные очаги, иногда с перифокальным отеком и масс-эффектом или мелкие симметричные билатеральные очаги, схожие с очагами при РС. Изменения в ЦСЖ переменчивы — от лимфоцитарного плеоцитоза и незначительного повышения уровня белка до нормальных показателей [27–33]. При биопсии патологических очагов вещества головного мозга

выявляется активная демиелинизация с периваскулярной лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией и глиозом [11].

Лечение ЛИЛЭ направлено на подавление иммуноопосредованной демиелинизации в ЦНС. В большинстве случаев хорошие результаты были получены при лечении глюкокортикоидами (метилпреднизолон, дексаметазон) [11, 33]. Хороший эффект также отмечен при применении высоких доз человеческого иммуноглобулина [34]. В случаях ЛИЛЭ, резистентных к глюкокортикостероидам, с целью выведения из крови гуморальных компонентов, вовлеченных в патологический процесс (антитела к миелину, провоспалительные цитокины, другие воспалительные медиаторы в ЦНС), с успехом были применены плазмаферез или плазмозамещающая терапия [11].

Прогноз при ЛИЛЭ благоприятный: полный или практически полный регресс клинических проявлений в среднем через 2–3 мес. и полное либо частичное регрессирование МРТ-картины в течение 6–12 мес. без отрицательной динамики в последующих исследованиях [11, 34, 35].

#### Заключение

Проведение дифференциальной диагностики в случаях развития многоочаговой неврологической симптоматики, обусловленной демиелинизацией, всегда представляет значительные трудности. Наиболее сложной является дифференциальная диагностика ЛИЛЭ с ОРЭМ и дебютом РС. Это связано с малым количеством имеющихся в литературе клинических наблюдений лейкоэнцефалопатии, обусловленной приемом левамизола. Однако в представленном нами наблюдении четкая временная связь с приемом этого препарата дала основание для постановки диагноза ЛИЛЭ. Особенностью случая является вовлечение в патологический процесс зрительных нервов и нарушение слуха.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lionel N.D., Mirando E.H., Nanayakkara J.C., Soysa P.E. Levamisole in the treatment of ascariasis in children. *Br. Med. J.* 1969;46340–341. doi: 10.1136/bmj.4.5679.340
- Katzung B.G. (ed): Basic and Clinical Pharmacology. 6th edition. Prentice Hall International Inc., 1995;550–551.
- Scheinfeld N., Rosenberg J.D., Weinberg J.M. Levamisole in dermatology: a review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2004;5:97–104. doi: 10.2165/00128071-200405020-00004
- Sun A., Chiang C.P., Chiou P.S., Wang J.T., Liu B.Y., Wu Y.C. Immunomodulation by levamisole in patients with recurrent aphthous ulcers or oral lichen planus. *J. Oral Pathol. Med.* 1994;23:172–177. doi: 10.1111/j.1600-0714.1994.tb01108.x
- Liu H.M., Hsieh W.J., Yang C.C., Wu V.C., Wu K.D. Leukoencephalopathy induced by levamisole alone for the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Neurology.* 2006;67:1065–67. doi: 10.1212/01.wnl.0000237344.06122.79
- Hawthorne A.B., Hawkey C.J. Immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. A review of their mechanisms of efficacy and place in therapy. *Drugs.* 1989;38:267–288. doi: 10.2165/00003495-198938020-00007

- Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S., Haller D.G., Laurie J.A., Goodman P.J. et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1990;322:352–358. doi: 10.1056/NEJM199002083220602
- Savarese D.M., Gordon J., Smith T.W., Litofsky N.S., Licho R., Ragland R. et al. Cerebral demyelination syndrome in a patient treated with 5-fluorouracil and levamisole: The use of thallium SPECT imaging to assist in noninvasive diagnosis. A case report. *Cancer.* 1996;77(2):387–394. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19960115)77:2<387::aid-cnrc23>3.0.co;2-x
- Cheng Y.C., Po H.L. Leukoencephalopathy after levamisole for the treatment of verrucae. *Acta Neurol. Taiwan.* 2011;20(4):262–266. ant-tnsjournal.com/Mag\_Files/20-4/06.pdf PMID:22315177
- Wu V.C., Huang J.W., Lien H.C., Hsieh S.T., Liu H.M., Yang C.C. et al. Levamisole-induced multifocal inflammatory leukoencephalopathy: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 31 patients. *Medicine (Baltimore).* 2006;85(4):203–213. http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000230250.95281.60
- Стаднюк Ю.И., Лезина Д.С., Воробьева О.В. Демиелинизирующие заболевания. *Лечение заболеваний нервной системы.* 2012;2(10):14–21. [Stadnyuk Yu.I., Lezina D.S., Vorob'eva O.V. Demyelinating diseases. *Treatment of diseases of the nervous system.* 2012;2(10):14–21. (in Russ.)].
- Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е.Шмидт, Н.Н.Яхно. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 280 с. [Shmidt T.E. Raseyannii skleroz: rukovodstvo dlya vrachei / T.E.Shmidt, N.N.Yahno. 6-e izd. M.: MEDpress inform, 2017. 280 s. (in Russ.)].
- Шавловская О.А. Левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия: клинический случай. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018;12(3):75–80. [Shavlovskaya O.A. Levamisole-induced leukoencephalopathy: clinical case. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2018;12(3):75–80. (in Russ.)]. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35597886> Ссылка действительна на: 27.05.2020.
- Gilbert J.W. Comment on Xu N., Zhou W., Shuy L., Zhou G., Zhang N. Clinical and MRI characteristics of Levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients. *J. Neuroimaging.* 2009;13:326–331. *J. Neuroimaging.* 2011;21(2):e188. doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00466.x
- Yan R., Wu Q., Ren J., Cui H., Zhai K., Zhai Z. et al. Clinical features and magnetic resonance image analysis of 15 cases of demyelinating leukoencephalopathy induced by levamisole. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2013;6(1):71–74. http://dx.doi.org/10.3892/etm.2013.1077
- Брюхов В.В.: Стандартизация МРТ-исследований при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Спецвыпуски. 2016;116(10):27–34. [Bryukhov V.V.: Standardization of MRI studies in multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov. Special issues.* 2016;116(10):27–34. (in Russ.)].
- Шмидт Т.Е. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие неврологические симптомы активации JC вируса. *Неврологический журнал.* 2014;19(4):4–10. [Schmidt T.E. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other neurological symptoms of JC virus activation. *Neurological Journal.* 2014;19(4):4–10. (in Russ.)].
- Miskin D.P., Ngo L.H., Korálnik I.J. Diagnostic delay in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 2016;3(5):386–391. http://dx.doi.org/10.1002/acn3.301
- Lima M., Drislane F., Korálnik I. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* 2006;66:262–4.
- Бублиевский Д.В., Евзиков Г.Ю. Первичная лимфома центральной нервной системы: клиника, диагностика, современные подходы к лечению. *Нейрохирургия.* 2012;(1):74–81 [Bublievsky D.V., Evzikov G.Yu. Primary lymphoma of the central nervous system: clinical picture, diagnosis, modern

- approaches to treatment. *Neurosurgery*. 2012;(1):74–81. (in Russ.).
21. DeAngelis L.M., Seiferheld W., Schold S.C., Fisher B., Schultz C.J. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93–100. *J. Clin. Oncol.* 2002;20:4643–4648.
  22. Laurence D.R., Barnett P.N., Brown M.J. (eds.). Neoplastic disease and immunosuppression. In: *Clinical Pharmacology*. 8th edition. Churchill Livingstone, New York, 1997;560.
  23. Bondy D.C., Bondy P.K., Feinstein A.R. et al (eds.): Antiviral drug. In: *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 14th edition. Merck & Co., Inc., New Jersey, 1982;23–24.
  24. Lucchinetti C.F., Kimmel D.W., Pavelko K., Rodriguez M.: 5-Fluorouracil and levamisole exacerbate demyelination in susceptible mice infected with Theiler's virus. *ExpNeurol*. 1997;147:123–129.
  25. Chang H.P., Kuo H.C., Yen T.C., Huang C.C. Multifocal demyelinating leukoencephalopathy induced by Levamisole therapy in addition, early steroid treatment is crucial, and the neurotoxic effect of levamisole is not dose-dependent and may be idiosyncratic or immune-mediated. *Chang Gung. Med. J.* 2006;29(4):90–96.
  26. Аверченков Д.М., Бейшеева М.Т., Ивакина Е.Д., Фоминных В.В., Гражданцева Л.Ю., Иващенко Р.А. и др. Левamisole-индуцированная воспалительная лейкоэнцефалопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12):106–114. [Averchenkov D.M., Bejsheeva M.T., Ivakina E.D., Fominykh V.V., Grazhdantseva L.Yu., Ivashchenko R.A. et al. Clinical case of levamisole-induced multifocal inflammatory leukoencephalopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(12):106–114. (in Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro2019119121106
  27. Israel Z.H., Lossos A., Barak V., Soffer D., Siegal T. Multifocal demyelinating leukoencephalopathy associated with 5-fluorouracil and levamisole. *Acta Oncologica*. 2000;39(1):117–120. <http://dx.doi.org/10.1080/028418600431085>
  28. Wang C.H., Jeng J.S., Yip P.K. Multifocal leukoencephalopathy induced by levamisole: a case report. *Acta Neurol. Taiwan*. 2002;11:205–208.
  29. Sariaslani P., Ghanbari A., Ghanbari P. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy induced by accidental consumption of levamisole: A case report. *Iran J. Neurol.* 2012;11(2):65–69. <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-015-0467-1>
  30. Long L., Song Y., Xu L., Xiao B. Levamisole-induced leukoencephalopathy mimicking Baló disease. *Neurology*. 2015;84(3):328. doi: 10.1212/WNL.0000000000001150
  31. Kimmel D.W., Wijdicks E.F.M., Rodriguez M. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with levamisole therapy. *Neurology*. 1995;45(2):374–376. doi: 10.1212/wnl.45.2.374 <https://n.neurology.org/content/45/2/374>
  32. Xu N., Zhou W., Li S., Zhou G., Zhang N., Liang J. Clinical and MRI characteristics of levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients. *J. Neuroimaging*. 2009;19(4):326–31. doi: 10.1111/j.1552-6569.2008.00344.x
  33. Pradhan S., Gupta R.P., Shashank S., Pandey N. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *J. Neurol. Sci.* 1999;165:56–61.
  34. Yan R., Wu Q., Ren J., H Cui, Zhai K., Zhai Z. Clinical features and magnetic resonance image analysis of 15 cases of demyelinating leukoencephalopathy induced by levamisole. *Experimental and therapeutic medicine*. 2013;6(1):71–74.