

Синдром осмотической демиелинизации: центральный понтинный и экстрапонтинный миелинолиз у пациентки в раннем послеродовом периоде. Клиническое наблюдение

Исакова Е.В., Степанова Е.А., Котов С.В., Белова Ю.А.
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

В статье представлены обзор литературы и описание клинического случая синдрома осмотической демиелинизации, проявляющегося понтинным и экстрапонтинным миелинолизом у 36-летней женщины после третьих преждевременных оперативных родов. Обсуждаются причины развития демиелинизирующего поражения центральной нервной системы, приводятся случаи клинических наблюдений, представленные в мировых источниках. Проводится анализ патогенеза развития данного заболевания у женщин во время беременности, родов и лактации. Обсуждается значимость данного периода в жизни женщины как самостоятельного значимого фактора риска развития синдрома осмотической демиелинизации.

Ключевые слова: центральный понтинный и экстрапонтинный миелинолиз; синдром осмотической демиелинизации; беременность; роды.

Контакты: Сергей Викторович Котов; kotovsv@yandex.ru

Для ссылки: Исакова ЕВ, Степанова ЕА, Котов СВ, Белова ЮА. Синдром осмотической демиелинизации: центральный понтинный и экстрапонтинный миелинолиз у пациентки в раннем послеродовом периоде. Клиническое наблюдение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):39–45. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-39-45

*Osmotic demyelination syndrome: central pontine and extrapontine myelinolysis
in a patient in the early postpartum period. Clinical observation*

Isakova E.V., Stepanova E.A., Kotov S.V., Belova Yu.A.
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
61/2, Shchepkina St., Build. 1, Moscow 129110, Russia

The article presents a review of the literature and a description of a clinical case of osmotic demyelination syndrome manifested by pontine and extrapontine myelinolysis in a 36-year-old woman after her third surgical preterm delivery. The reasons for the development of a demyelinating lesion of the central nervous system are discussed, and clinical cases described in world literature sources are presented. An analysis of the pathogenesis of the development of this disease in women during pregnancy, childbirth, and lactation is provided. The importance of this period in a woman's life as an independent significant risk factor for the development of osmotic demyelination syndrome is discussed.

Keywords: central pontine and extrapontine myelinolysis; osmotic demyelination syndrome; pregnancy; childbirth.

Contact: Sergey Viktorovich Kotov; kotovsv@yandex.ru

For reference: Isakova EV, Stepanova EA, Kotov SV, Belova YuA. Osmotic demyelination syndrome: central pontine and extrapontine myelinolysis in a patient in the early postpartum period. Clinical observation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(5):39–45. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-39-45

Центральный понтинный миелинолиз (ЦПМ) характеризуется демиелинизирующим поражением структур центральной нервной системы на фоне электролитно-метаболических нарушений. Впервые упоминание о нем встречается в работе R.D. Adams и соавт. [1], описавших в 1959 г. «осмотический демиелинизирующий синдром» у пациентов с хроническим алкоголизмом. Название «центральный понтинный миелинолиз» появилось гораздо позже, когда была описана патоморфология процесса и выявлена деструкция миелиновой оболочки олигодендроцитов, вызванная быст-

рым повышением осмолярности сыворотки при иных самых разных патологических состояниях, включая почечную и печеночную недостаточность, сахарный диабет, аденому гипофиза, синдром Шихана, системную красную волчанку, гастроэнтериты, нарушения обмена мочевины, острые вирусные инфекции, синдром иммунодефицита, длительную терапию диуретиками, булимию, недоедание и др. [2]. Термин «миелинолиз» был использован намеренно, чтобы подчеркнуть преобладание невоспалительных поражений миелина по сравнению с другими нейронными структурами.

Патологический процесс обычно начинается в области варолиева моста и белого вещества полушарий головного мозга. При этом возможно вовлечение структур головного мозга экстрапонтинной локализации, таких как внутренняя капсула, зрительный бугор, мозолистое тело, базальные ганглии, мозжечок, ножки мозга. В связи с более обширной локализацией нарушений, отмеченных при описании случаев «понтинного миелинолиза», связанных не только с поражением варолиева моста, был принят термин «синдром осмотической демиелинизации» (СОД), объединяющий ЦПМ и экстрапонтинный миелинолиз (ЭМ) [3]. Есть случаи описания центрального ЭМ без понтинного миелинолиза [4].

На сегодняшний день точные эпидемиологические данные о распространенности СОД отсутствуют. Одно из проведенных ретроспективных исследований, на которое ссылаются большинство исследователей, включало анализ данных 665 пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии с диагнозом СОД за период пятилетнего наблюдения. Это исследование показало частоту его выявления в выбранной популяции, составляющую 2,5% [5]. При этом необходимо отметить, что реальная распространенность патологии, вероятно, гораздо выше, так как в клинической практике СОД часто не указывается как самостоятельный диагноз, поскольку не всегда существует четкое разделение между СОД и основным заболеванием. Кроме того, установление точного диагноза затруднительно при отсутствии выполненной магнитно-резонансной томографии (МРТ), внедрение которой привело к значительному росту диагностированных случаев СОД с демонстрацией как малосимптомных, так и бессимптомных проявлений.

Ранее считалось, что заболевание приводит к летальному исходу в 90–100% случаев. В настоящее время прогноз улучшился в результате внедрения своевременной диагностики на основе технологий МРТ. В работе A. Danyalian и D. Heller [6] показана 94% выживаемость, однако 25–30% пациентов остаются после болезни недееспособными. P.B. Rao и соавт. [5] пишут о развитии вегетативного состояния у 18% пациентов и показателе летальности, составляющем 12%. По мнению R.J. Martin [7], летальность при ЦПМ достигает 40–50%. Однако большинство исследователей в настоящее время все-таки сходятся во мнении, что демиелинизирующий процесс при ЦПМ может быть обратимым, сопровождаясь восстановлением функций даже у пациентов с тяжелым течением заболевания [8]. К группе риска неблагоприятных прогностических исходов относятся пациенты с уровнем натрия в сыворотке крови <120 ммоль/л, гипокалиемией и низкими значениями показателя по Шкале комы Глазго во время госпитализации. Улучшение прогностических исходов сосредоточено на раннем распознавании тех пациентов, у которых повышен риск развития СОД, избегании быстрой коррекции уровня натрия и быстрой диагностике состояния больного. Благоприятные прогностические исходы также включают предотвращение вторичных осложнений, таких как аспирационная пневмония, инфекция мочевыводящих путей или тромбоз глубоких вен [6].

Патогенез ЦПМ, несмотря на значительный интерес к данной проблеме, изучен недостаточно. Общим для всех публикаций является описание развития ЦПМ в ре-

зультате перенесенного тяжелого заболевания и/или его лечения. В большинстве работ, охватывающих период до середины 1980-х годов, в качестве ведущей этиологии рассматривалось хроническое злоупотребление алкоголем (40% случаев). В более поздних публикациях указывалось, что причиной развития данной патологии может быть и электролитный дисбаланс [3]. Наиболее часто в качестве фактора, запускающего патологический процесс, в каскаде электролитных нарушений рассматривается гипонатриемия, связанная с быстрым сдвигом градиента осмолярности, встречающаяся в 30–78% случаев, а также гипокалиемия и гипергликемия [3, 9]. D.O. Beraldo и соавт. [10] опубликовали описание случая ЦПМ, развившегося у больного при длительном лечении диуретиками с гипофосфатемией, гипокалиемией и гипомгнезией.

Таким образом, спектр заболеваний и состояний, которые могут быть непосредственной причиной развития СОД, в настоящее время достаточно широк, в связи с чем S.U. Khan и соавт. [11], изучая данную проблему, заключают, что привести к возникновению ЦПМ могут «стрессорные» для организма ситуации, включая метаболические расстройства, алиментарные нарушения, тяжелую ожоговую болезнь, злокачественные новообразования, оперативные вмешательства, беременность и роды.

Последним в списке перечисленных причин уделяется на сегодняшний день особое внимание. В публикациях активно обсуждаются случаи ЦПМ у беременных и родильниц, оценивается риск развития ЦПМ при наличии электролитных нарушений, таких как, например, гипо- и гипернатриемия. Большая часть наблюдений связаны с развитием ЦПМ у беременных в I триместре, в частности в контексте hyperemesis gravidarum («неукротимая рвота беременных»), когда помимо симптома утренней тошноты в организме женщины происходят выраженные нарушения, включая значительное обезвоживание, резкую потерю массы тела, что сопровождается колебаниями осмолярности крови из-за острой гипонатриемии и/или ее быстрой коррекции. Безусловно, важный вклад вносит и изменение образа жизни женщины в период беременности, когда происходит смена характера питания, включая необходимость снижения уровня употребления соли вплоть до ее полного исключения из рациона [12].

При этом необходимо отметить, что на сегодняшний день описаны и случаи ЦПМ у беременных и родильниц с острой гипернатриемией. G. Choudhary и соавт. [13] представили данные о пациентке в раннем послеродовом периоде с ЭМ при гипернатриемии 182 ммоль/л. S. Bhatia и соавт. [14] сообщили о случае послеродового ЦПМ, связанного с гипернатриемией до 200 ммоль/л.

В более ранних публикациях K.R. Naik и A.O. Saroja [15] представили результаты наблюдения группы пациенток с развитием ЦПМ, включавшей 11 беременных с гипернатриемией в диапазоне от 158 до 199 ммоль/л, изменением уровня сознания от спутанности до глубокой комы. У девяти пациенток был тетрапарез, у восьми — бульбарные нарушения, у шести — атаксия, у четырех — судорожные приступы. При проведении МРТ головного мозга во всех случаях были выявлены симметричные очаги поражения во внутренней капсуле, лучистом венце, ножках мозжечка и гиппокампе.

В литературе имеются случаи наблюдения развития СОД у беременных и при нормальных показателях натриемии. Кроме того, нарушения обмена натрия часто сочетаются с гипокалиемией, связанной с рвотой, также, как правило, в I триместре. S.V. Patel и соавт. [16] описали случай развития СОД у 20-летней афроамериканки, госпитализированной по поводу hyperemesis gravidarum, с гипокалиемией при нормонатриемии.

Представленные публикации демонстрируют, что электролитные нарушения, которые могут сопровождать особый физиологический период для организма женщины, связанный с беременностью, родоразрешением, грудным вскармливанием, вызывают развитие СОД. При этом все большее число экспертов в мире приходят к мнению, что беременность и роды следует рассматривать как самостоятельный значимый фактор риска возможного развития СОД. S.U. Khan и соавт. [11], представляя случай у 25-летней женщины через 12 дней после родов без каких-либо предшествующих патологических изменений, при отсутствии явных провокаций, задаются вопросом о «прямом влиянии» беременности и прошедших родов на его генез. T.D. Gosavi и S.J. See [12] в своей публикации приводят описание случая беременной на сроке 38 нед, у которой на протяжении всего периода наблюдения до родов не было отмечено каких-либо осложнений. Авторы также высказывают мнение о том, что развитию ЦПМ способствовала сама беременность в силу изменений в организме, свойственных данному периоду в жизни женщины.

Мы приводим собственное клиническое наблюдение пациентки, проходившей лечение в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Пациентка О., 36 лет, находилась на лечении в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с диагнозом: G37.2 Понтинный и экстрапонтинный миелолиз. Смешанный тетрапарез до уровня плечи в нижних конечностях. Осложнения: Превалиция тяжелой степени. Гематома мягких тканей передней брюшной стенки в области послеоперационной раны. Сопутствующий: 16-е сутки после третьих преждевременных оперативных родов на сроке 34 нед беременности в головном предлежании. Гипертоническая болезнь II ст., медикаментозно неконтролируемая, риск сердечно-сосудистых осложнений 3. ХБП С2 (СКФ 88,35 мл/мин/1,73 м²). Операция: 08.10.2022. Лапаротомия по Пфанништилю. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте.

Из анамнеза заболевания: согласно медицинской документации, пациентка поступила в ГБУЗ «Московский областной перинатальный центр» 08.10.2022 с жалобами на повышение показателей артериального давления (АД) до 200/130 мм рт. ст. Диагноз при поступлении: беременность 34 нед, головное предлежание, тяжелая преэклампсия на фоне артериальной гипертензии. Хронический пиелонефрит, ремиссия. 08.10.2022 проведено экстренное родоразрешение, родилась живая недоношенная девочка массой 950 г, длиной 39 см. По шкале Апгар 5/6 баллов. Общий объем кровопотери составлял 2500 мл. В послеродовом периоде состояние пациентки было оценено как тяжелое, сонор, дизартрия, отмечалось нарушение зрения в виде нечеткости видения предметов, был выявлен центральный тетрапарез до уровня плечи в ногах. МРТ головного мозга: множественные диффузные изменения в веществе головного мозга, структурах мозжечка, стволовых

структурах — ЦПМ и ЭМ. Переведена в реанимационное отделение №2 ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского на 2-е сутки после оперативного родоразрешения. Информационное согласие было подписано законным представителем пациентки.

Объективно: при поступлении общее состояние тяжелое. Вербальному контакту была доступна, простые команды выполняла. В сознании, эйфорична, раздражительна, на вопросы отвечала односложно, после паузы, требовалось повторение вопроса. Была правильно ориентирована в месте, времени, собственной личности, находясь на самостоятельном дыхании. Однако тяжесть состояния больная не осознавала, была эмоционально лабильна, считая себя «здоровой», не была настроена на лечение, требуя срочной выписки домой, считая, что дома «и стены помогут восстановиться». При этом она сообщала, что ее совершенно не беспокоит отсутствие активных движений в ногах, утверждая, что «дома все сразу будет хорошо».

Пациентка была не активна в пределах кровати, не могла самостоятельно повернуться на бок. Дыхание через нос свободное. Вспомогательная мускулатура в акте дыхания не участвовала. Аускультативно дыхание проводилось с обеих сторон, в нижних отделах несколько ослаблено. Хрипов не было. ЧДД — 16 в 1 мин. Тоны сердца были приглушены, ритмичны. АД при поступлении составляло 145/95 мм рт. ст., пульс — 60 в 1 мин. Язык был чистый, влажный. Живот при пальпации мягкий, не вздут. Перитонеальных симптомов не было. Отмечались перистальтические единичные шумы. Послеоперационный рубец был без особенностей, асептическая повязка сухая. Стул контролировался, проводилась очистительная клизма 1 раз в 3 дня. Мочеиспускание по катетеру.

Неврологический статус: общемозговых и менингеальных симптомов не было. Глазные щели D=S, движения глазных яблок в полном объеме, зрачки округлые, D=S. Нистагма нет. Фотореакции прямая и содружественная D=S, живые. Реакция на конвергенцию и аккомодацию сохранена. Болезненность точек выхода тройничного нерва на лице отсутствует. Чувствительные расстройства на лице не выявлены. Лицо симметрично. Мягкое небо фониров, глотание не нарушено, uvula по средней линии. Рефлекс с мягкого неба и задней стенки глотки сохранен, D=S. Язык по средней линии, движение языка не ограничено. Речь дизартрична. Рефлекторно-двигательная сфера: объем пассивных движений в конечностях полный, объем активных движений в конечностях снижен (сила мышц в дистальных отделах в руках — 3 балла, в проксимальных отделах — 3 балла, в ногах — 0 баллов). Тonus мышц конечностей диффузно низкий. Атрофий, фасцикуляций не было. Гиперкинезы не выявлены. Периостальные и сухожильные рефлексы: с рук D=S, снижены, на ногах (коленные, ахилловы) — отсутствовали. Патологические рефлексы: симптом Бабинского с обеих сторон. Оценить координационные расстройства не представлялось возможным в связи с тяжестью состояния. Нарушений чувствительности не выявлено.

Результаты обследования: Hb — 88 г/л, эритроциты — $3,02 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты — $29,12 \cdot 10^9/л$; общий белок — 49 г/л, альбумин — 28 г/л; глюкоза — 4,6 ммоль/л; калий — 4,2 ммоль/л (норма 3,5–5,0 ммоль/л); аланинаминотрансфераза — 24 ммоль/л; аспартатаминотрансфераза — 29 ммоль/л; щелочная фосфатаза — 81 ммоль/л; гамма-глутамилтранспептидаза — 21 ммоль/л. Повышение уровня креатинина в крови до

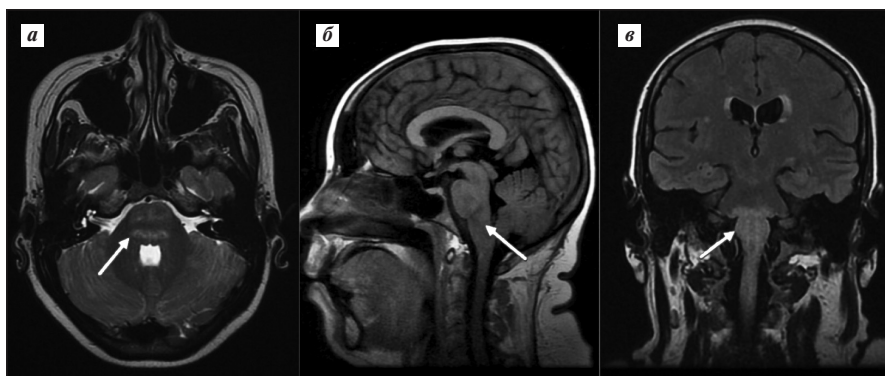


Рис. 1. Результат МРТ-исследования головного мозга пациентки О. в аксиальной проекции в режиме T2 (а), в сагиттальной проекции в режиме T1 (б) и в коронарной проекции в режиме Flair (в).

В центральных отделах моста и продолговатого мозга стрелками указана характерная для ЦПМ зона в форме «свиного пяточка» на аксиальных срезах, имеющая повышенный сигнал в режимах T2 и Flair и слабо сниженный — в режиме T1

Fig. 1. The result of an MRI scan of the brain of patient O.

in the axial section in T2 mode (a), in the sagittal section in T1 mode (b), and in the coronal projection in FLAIR mode (c).

In the central parts of the pons and medulla oblongata, the arrows indicate a “pig nose”-shaped area characteristic of central pontine myelinolysis on axial sections, with increased signal in the T2 and FLAIR modes and slightly reduced signal in the T1 mode

151 мкмоль/л, мочевины — до 17 ммоль/л, мочевой кислоты — до 781 мкмоль/л, С-реактивного белка — до 65 мг/л. Снижение уровня натрия в крови при поступлении до 128 ммоль/л (норма 136,0–146,0 ммоль/л). Проведено обследование: УЗИ плевральной полости, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерная томография грудной клетки, МРТ головного мозга. Цветное дуплексное сканирование с цветным картированием вен нижних конечностей, сосудов почек, электрокардиография, эхокардиография, суточ-

ное мониторирование АД, в динамике консультирована кардиологом, акушером-гинекологом.

МРТ-исследование головного мозга от 09.10.2022 продемонстрировало типичную картину симметричных признаков асептического воспаления (и астроглиоза): диффузная аномалия сигнала от моста и довольно симметричные пятнистые гиперинтенсивные изменения T2-сигнала с обеих сторон экстрапонтинно (рис. 1, 2).

При контрольном МРТ-исследовании головного мозга отмечен регресс изменений сигнала от мозжечка, моста и продолговатого мозга. Симметричные зоны в островковых долях сохранялись в меньшем объеме. На ДВИ очагов ишемии нет. После внутривенного контрастирования очагов патологического МР-сигнала в гемисферах головного мозга, в мозжечке и стволе не выявлено. Контрастирование мозговых оболочек было равномерное, без утолщения. Венозные синусы контрастировались без дефектов заполнения (рис. 3, 4).

Проведено лечение: магния сульфат 25% 4 мл/ч (через инфузомат), метилпреднизолон 1000 мг внутривенно капельно №5, антигипертензивная, антибактериальная терапия, плазмозамещающие препараты, регидратационная и дезинтоксикационная терапия. С целью предупреждения прогрессирования СОД при коррекции гипонатриемии соблюдались терапевтические ограничения, согласно европейским рекомендациям, включая предел коррекции натрия на уровне 8 ммоль/л в течение каждые последующих 24 ч [17, 18]. Медикаментозная терапия дополнялась программой медицинской реабилитации: физиотерапия, ингаляции. Проводился индивидуальный комплекс лечебной гимнастики в сочетании с дыхательными упражнениями.

На фоне лечения отмечалась положительная динамика. Пациентка стала критична, ориентирована, адекватна. Отмечалось увеличение объема активных движений в нижних конечностях, с двусторонней опорой способна передвигаться в пределах палаты, тазовые функции контролирует. Отмечены динамика лабораторных показателей, достижение уровня натрия в пределах референсных значений; уровень мочевой кислоты снизился до 208,9 мкмоль/л, креатинина — до 63 мкмоль/л, нормализовались показатели лейкоцитарной формулы в общеклиническом анализе крови, уровни эритроцитов, гемоглобина, альбумина.

На 16-е сутки после оперативного родоразрешения пациентка в удовлетворительном состоянии переведена под наблюдение невролога, гинеколога, терапевта по месту жительства.

Обсуждение

В представленном клиническом случае у пациентки с беременностью 34 нед, преэклампсией, артериальной гипертензией, хроническим пиелонефритом, проведенным экстренным родоразрешением путем кесарева сечения, об-

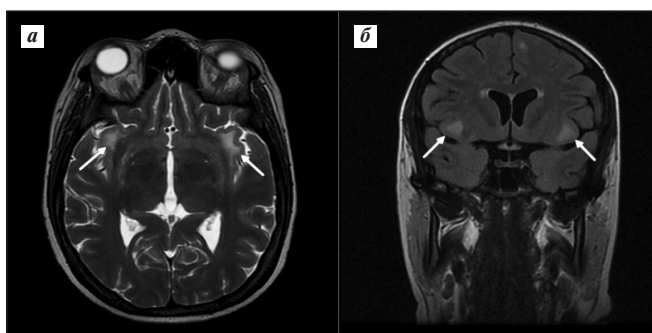


Рис. 2. Результат МРТ-исследования головного мозга пациентки О. в аксиальной проекции в режиме T2 (а) и в коронарной проекции в режиме Flair (б).

Стрелками указаны симметричные участки повышенного сигнала на уровне островковых зон с обеих сторон, специфичные для ЭМ

Fig. 2. The result of an MRI scan of the brain of patient O. in the axial projection in T2 mode (a) and in the coronal projection in FLAIR mode (b).

The arrows indicate symmetrical areas of increased signal at the level of the insular regions on both sides, specific for extrapontine myelinolysis

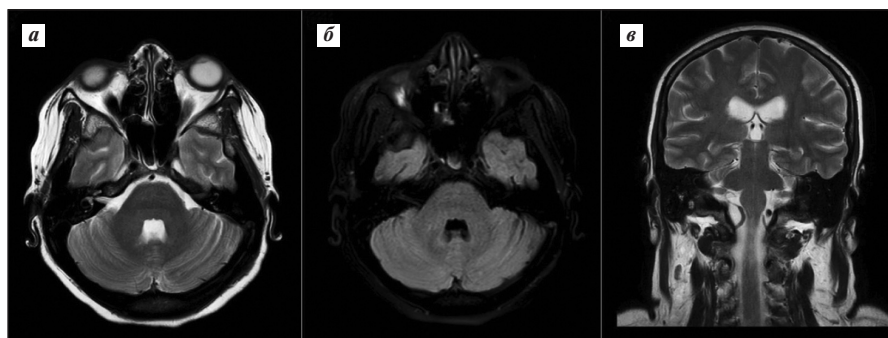


Рис. 3. Результат МРТ-исследования головного мозга пациентки О. в аксиальной проекции в режимах T2 и Flair (а, б) и в коронарной проекции в режиме T2 (в) через 8 дней.

При контрольном исследовании после проведенного лечения отмечен полный регресс ранее описанной патологической зоны в мосту и продолговатом мозге

Fig. 3. The result of an MRI scan of the brain of patient O. in the axial projection in T2 and FLAIR mode (a, б) and in the coronal projection in T2 mode (в) after 8 days.

In a control examination after treatment, complete regression of the previously described pathological zone in the pons and medulla oblongata was observed

шей кровопотерей в родах до 2500 мл отмечено развитие ЦПМ и ЭМ, проявляющегося неврологической симптоматикой в виде сопора, дизартрии, нарушения зрения, центрального тетрапареза с преимущественным поражением нижних конечностей до уровня плегии и характерными изменениями, отмеченными при проведении МРТ головного мозга.

В сопроводительной медицинской документации из лечебно-профилактического учреждения по месту жительства — изменения лабораторных показателей в виде анемии, повышения уровня креатинина и мочевины, снижения показателей содержания в крови общего белка и альбумина, повышения уровня мочевой кислоты, С-реактивного белка, выраженных воспалительных изменений в общеклиническом анализе крови. Показатели электролитного баланса у пациентки были в пределах референсных значений.

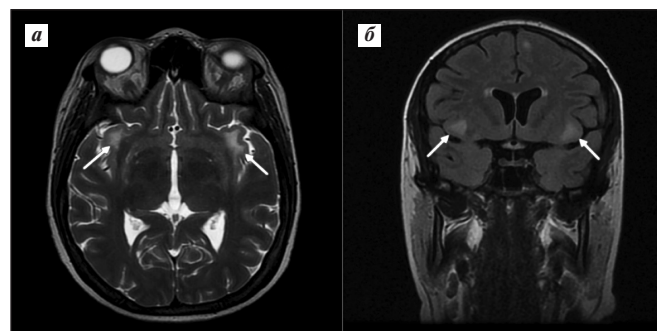


Рис. 4. Результат МРТ-исследования головного мозга пациентки О. в аксиальной проекции в режимах T2 (а) и Flair (б) через 8 дней.

При контрольном исследовании отмечен частичный регресс изменений в островковых зонах (стрелки)

Fig. 4. The result of an MRI scan of the brain of patient O. in the axial projection in T2 (a) and FLAIR (b) mode after 8 days.

The control examination showed partial regression of the changes in the insular zones (arrows)

При поступлении в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского при оценке лабораторных показателей обращало на себя внимание небольшое снижение уровня натрия в крови до 128 ммоль/л (норма лаборатории — 136,0–146,0 ммоль/л), при этом показатели уровней калия и глюкозы были в пределах референсных значений.

Таким образом, все вышеперечисленное представляло собой комплекс факторов значительного риска для развития СОД в ходе течения беременности и после родоразрешения. В литературе описаны многочисленные заболевания и состояния, приводящие к развитию СОД, перечень которых может значительно варьировать от пациента к пациенту; на наш взгляд, у данной больной определяющим фактором была беременность

с отягощенным фоном соматических заболеваний, развитием преэклампсии, электролитных расстройств.

Связь между беременностью и СОД подчеркивают в своих работах многие исследователи [11, 12]. Беременность и родовой процесс являются нагрузкой для организма женщины, при которой вступают в силу сложные физиологические механизмы, определяющие значительные изменения гомеостаза, направленные на сохранение и развитие плода: выраженной гормональной активностью обладает плацента, вырабатывающая анаболические гормоны; в яичниках экскретируются эстроген и прогестерон, способствуя развитию децидуальной оболочки матки, гиперплазии мышц, снижая сократительную функцию матки и обеспечивая благоприятные условия для развития ребенка.

Характеристики минерального обмена в этот период также отличаются тенденцией к задержке солей натрия, калия, хлоридов, меняются концентрации солей магния. Стероидные гормоны, в свою очередь, влияют на содержание электролитов в плазме крови. Наблюдается снижение экскреции и клиренса электролитов, как веществ, обладающих выраженной осмотической активностью, что важно в условиях падения общего уровня осмолярности в результате увеличения объема циркулирующей крови. При этом даже незначительные колебания показателей могут быть чувствительными, запуская каскад сложных патологических реакций. Как показывают результаты исследований, опасна не только гипонатриемия в I триместре беременности, но и гипернатриемия, возникновение которой связывают с возможным развитием рабдомиолиза, осмотической демиелинизацией [12, 15]. Гипернатриемия, формирующаяся у беременных, связана с активным метаболическим клиренсом аргинин-вазопрессина, определяя не только повышение осмолярности плазмы и перемещение жидкости во внеклеточное пространство, но и нарушение соотношения между внутри- и внеклеточным содержанием натрия с изменением мембранного потенциала, стимуляцией симпатической активности, повышением чувствительности клеток к катехоламинам и другим вазопрессорным медиаторам.

В представленном нами наблюдении, безусловно, обращает на себя внимание хороший лечебный эффект, который можно определить как «драматическое улучшение», достигнутое в короткие сроки у больной с наличием нескольких коморбидных факторов риска, вызвавших развитие процесса, что в любой другой ситуации могло бы быть предиктором тяжелого, затяжного течения заболевания с возможным фатальным исходом. При этом в данном случае менее чем через 2 нед у пациентки восстановился уровень сознания, она была активизирована, смогла самостоятельно с двусторонней опорой перемещаться в пределах палаты в результате регресса двигательных нарушений в ногах, достигавших в дебюте заболевания степени пlegии; у нее отмечалось полное восстановление тазовых функций.

На наш взгляд, не исключено, что именно особенности состояния пациентки, связанные с беременностью, родами, лактацией, с имеющимися в этот период сложными гуморальными и клеточными иммунологическими реакциями, определяли исход заболевания в данном клиническом случае. Например, широко известен факт «иммунологической толерантности» материнского организма к антигенам плода, когда организм беременной не только перестает отвечать на антигенную стимуляцию плода, но и продуцирует антитела, связывающие антигены отцовского происхождения, определяя зону биологической защиты фетоплацентарного комплекса от действия компонентов иммунной системы.

В настоящее время появляется все больше работ, направленных на изучение процессов развития демиелинизации при СОД, а также последующей ремиелинизации, где уделяется внимание особой роли белковых молекул, продуцируемых астроцитами, таких как аквапорин-1 и аквапорин-4 (AQP1 и AQP4). Как «ключевые игроки» в миелинизации, олигодендроциты находятся в тесном контакте с другими глиальными клетками, в частности с астроцитами. Осмотические нарушения в организме связаны с первичной потерей астроцитов, что приводит к СОД, и поражение головного мозга при СОД определяется на сегодняшний день как астроцитопатия.

Предполагается, что в патогенезе СОД, помимо осмотических нарушений, немаловажная роль отводится сложным аутоиммунным механизмам, сопровождающимся потерей астроцитами белков-аквапоринов, что приводит к развитию СОД. Все процессы, необходимые для миелинизации, такие как рекрутирование, пролиферация, дифференцировка и созревание олигодендроцитов, регулируются факторами, секретируемыми астроцитами. Астроциты, которых в центральной нервной системе в пять раз больше, чем нейронов, участвуют в поддержании гематоэнцефалического барьера. При развитии СОД отмечено снижение уровня экспрессии AQP1 и AQP4, являющихся «ключевыми регуляторами» поддержания необходимого для нормально-

го функционирования гомеостаза мозга. Была проведена оценка иммунореактивности AQP1, AQP4 и связанной с ними патологии, выявляемой на микроскопических поперечных срезах аутопсийных тканей головного мозга у пациентов с патологоанатомически подтвержденным СОД. Потеря как AQP1, так и AQP4 была очевидна при демиелинизирующем поражении. Авторы свидетельствуют о том, что потеря аквапоринов, наблюдаемая при СОД, не только нарушает двунаправленный поток воды в астроцитах, но также может нарушить транспорт ионов и органических осмолитов и, возможно, усугубить осмотический стресс и глутаматную эксайтотоксичность. Более того, показано, что белковые молекулы, секретируемые астроцитами, влияя на клетки-предшественники олигодендроцитов, способные дифференцироваться в новые олигодендроциты, тем самым «покрывая аксоны миелином», что определяет последующую возможность ремиелинизации.

На сегодняшний день также получены данные, свидетельствующие о том, что половые гормоны в условиях осмотического стресса могут оказывать разнонаправленное влияние на экспрессию AQP1 и AQP4, тем самым повышая или снижая адаптацию мозга к гипонатриемии. Есть факты, свидетельствующие о повышенной иммунореактивности AQP1 и AQP4 у представительниц женской популяции, в отличие от пациентов мужского пола, у которых, наоборот, наблюдалась потеря иммунореактивности AQP1 и AQP4. Продолжается изучение данного вопроса; необходимо уточнить, происходит ли это вторично по отношению к деструктивному процессу заболевания или представляет собой компенсаторный механизм, защищающий астроцит от апоптоза [19]. Кроме того, все еще очень мало известно о ремиелинизации при осмолит-индуцированном демиелинизирующем процессе с первичной потерей астроцитов. Есть единичные исследования, где представлены обнаруженные в очаге поражения гистологические признаки ремиелинизации. Поэтому активно протекающие восстановительные процессы, которые мы наблюдали у пациентки на фоне развившегося СОД, подчиняются, вероятно, своим определенным законам, изучение которых требует проведения дальнейших исследований, наблюдений и будущего глубокого анализа.

Заключение

Необходимо отметить, что развитие СОД возможно у любой беременной и родильницы, поэтому клиницистам необходимо помнить об этой патологии. Развитие СОД у данной категории имеет свои особенности, клинические признаки СОД у беременных и родильниц могут проявляться не столь остро, как при других заболеваниях и состояниях, характеризующихся постепенным началом. Для эффективного ведения таких пациенток необходимы мониторинг уровня электролитов, своевременная диагностика на основе МРТ и необходимое лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1959 Feb;81(2):154-72.

2. Tiwari R, Kumari A. Central Pontine Myelinolysis: A Case Report. *Indian J Crit Care Med*. 2022 Sep;26(9):1049-51. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24311

3. Lambeck J, Hieber M, Dressing A, Niesen WD. Central Pontine Myelinolysis and Osmotic Demyelination Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Sep 2;116(35-36):600-6. doi: 10.3238/arztebl.2019.0600

4. Sarigecili E, Taner S, Ucar HK, Pekoz BC. A rare case of pontine and extrapontine myelinolysis in a pediatric patient with chronic renal failure. *Childs Nerv Syst.* 2021 Mar;37(3):1025-7. doi: 10.1007/s00381-020-04720-5. Epub 2020 Jun 6.
5. Rao PB, Azim A, Singh N, et al. Osmotic demyelination syndrome in Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med.* 2015 Mar;19(3):166-9. doi: 10.4103/0972-5229.152760
6. Danyalian A, Heller D. Central Pontine Myelinolysis. 2023 Feb 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31869161
7. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Sep;75 Suppl 3(Suppl 3):iii22-8. doi: 10.1136/jnnp.2004.045906
8. Joseph A, Sayeed T, Patel DK, et al. Central Pontine Myelinolysis With Carbamazepine-Induced Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone and Its Management: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2023 Mar 6;15(3):e35816. doi: 10.7759/cureus.35816. eCollection 2023 Mar.
9. Wijayabandara M, Appuhamy S, Weerathunga P, Chang T. Effective treatment of osmotic demyelination syndrome with plasmapheresis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2021 Jan 11;15(1):6. doi: 10.1186/s13256-020-02573-9
10. Beraldo DO, Duarte SB, Santos RB, et al. Pontine Myelinolysis Caused by Hypovolemic Hyponatremia. *Case Rep Nephrol.* 2020 Sep 7;2020:4079098. doi: 10.1155/2020/4079098
11. Khan SU, Saeed MS, Misbah D, et al. Central Pontine Myelinolysis in Pregnancy: A Case of Rare Occurrence. *Cureus.* 2021 Dec 8;13(12):e20281. doi: 10.7759/cureus.20281
12. Gosavi TD, See SJ. Central pontine myelinolysis presenting as isolated sixth nerve palsy in third trimester of pregnancy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015 Jan-Mar;18(1):84-6. doi: 10.4103/0972-2327.144291
13. Choudhary G, Qureshi F, Arora A, et al. Postpartum Hyponatremia with Extrapontine Rhabdomyolysis: A Case Report. *Qatar Med J.* 2022 Oct 17;2022(4):45. doi: 10.5339/qmj.2022.45. eCollection 2022.
14. Bhatia S, Kapoor AK, Sharma A, et al. Cerebral encephalopathy with extrapontine myelinolysis in a case of postpartum hyponatremia. *Indian J Radiol Imaging.* 2014 Jan;24(1):57-60. doi: 10.4103/0971-3026.130697
15. Naik KR, Saroja AO. Seasonal postpartum hyponatremic encephalopathy with osmotic extrapontine myelinolysis and rhabdomyolysis. *J Neurol Sci.* 2010 Apr 15;291(1-2):5-11. doi: 10.1016/j.jns.2010.01.014
16. Patel SV, Parish DC, Patel RM, Grimsley EW. Resolution of MRI findings in central pontine myelinolysis associated with hypokalemia. *Am J Med Sci.* 2007 Dec;334(6):490-2. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318068b224
17. Spasovski G, Vanholder R, Allohli B, et al. Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Apr;29 Suppl 2:i1-i39. doi: 10.1093/ndt/gfu040
18. Воскресенская ОН, Коваленко АА, Надбитова ЕБ и др. Центральный pontинный миелинолиз на фоне инфекции SARS-CoV-2 (клинические наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(2):91-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-91-96 [Voskresenskaya ON, Kovalenko AA, Nadbitova EB, et al. Central pontine myelinolysis in the presence of SARS-CoV-2 infection (clinical observations). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(2):91-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-91-96 (In Russ.)]
19. Lohrberg M, Winkler A, Franz J, et al. Lack of astrocytes hinders parenchymal oligodendrocyte precursor cells from reaching a myelinating state in osmolyte-induced demyelination. *Acta Neuropathol Commun.* 2020 Dec 24;8(1):224. doi: 10.1186/s40478-020-01105-2

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.07.2023/03.10.2023/04.10.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Исакова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0804-1128>

Степанова Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-9037-0034>

Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

Белова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0003-1509-9608>