

Макаров С.А.¹, Пашковский В.И.^{2,3}, Юдина Т.В.¹, Первеева Е.И.¹

¹ Днепропетровская медицинская академия, Днепр, Украина

² Днепропетровская областная клиническая больница имени И.И. Мечникова, Днепр, Украина

³ Департамент здравоохранения Днепропетровской областной государственной администрации, Днепр, Украина

Makarov S.¹, Pashkovskiy V.^{2,3}, Yudina T.¹, Perveieva K.¹

¹ Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipro, Ukraine

² Mechnikov Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

³ Healthcare Department of Dnepropetrovsk Regional State Administration, Dnipro, Ukraine

Успешная имплементация современных методов диагностики и лечения болезни Девика в неврологической практике

Successful Implementation of Modern Methods of Diagnosis and Treatment of Devic's Disease in Neurologic Practice

Резюме

В статье приведены краткие сведения о нейрооптикомиелите, или болезни Девика, выделены ключевые аспекты патогенеза данной аутоиммунной патологии нервной системы. Детально описаны и проанализированы два клинических случая этого заболевания. В одном из случаев отмечалось нетипичное для нейрооптикомиелита начало, расцененное как проявления вирусного радикуломиелита вследствие присутствия в клинической картине признаков общеинфекционного синдрома, а также обнаружения в цереброспинальной жидкости антител к определенным вирусам. В статье авторы дают интерпретацию данной находки, опираясь на данные современной литературы, в которых описывается возможная связь между перенесенной инфекцией ЦНС и манифестацией болезни Девика. Второй клинический случай демонстрирует картину начала заболевания с типичных для нейрооптикомиелита проявлений, которые изначально ошибочно трактовались как проявления острого нарушения мозгового и спинального кровообращения в трех различных бассейнах, что говорит о низкой информированности и настороженности практикующих врачей в плане нейрооптикомиелита. Именно такое начало обусловило раннюю диагностику заболевания на момент поступления пациентки в отделение неврологии № 1 Днепропетровской областной клинической больницы им. И.И. Мечникова. В статье продемонстрированы радиологические находки, обнаруженные в ходе проведения магнитно-резонансной томографии спинного и головного мозга, специфичные для данной патологии, а также приведено графическое изображение результата иммунологического исследования. Обозначена роль определения статуса пациента по антителам к аквапорину-4, сделан вывод о целесообразности определения титра этих антител не только в сыворотке крови, но и в ЦСЖ. Рассмотрены основные направления лечебной тактики болезни Девика, обосновано использование моноклональных антител, в частности ритуксимаба, в качестве поддерживающей терапии. Детальный анализ данных клинических случаев отражает успешное внедрение



в практику отделения неврологии № 1 Областной клинической больницы им. И.И. Мечникова современных методов диагностики и лечения данного заболевания.

Ключевые слова: нейрооптикомиелит, аквапорин-4, ритуксимаб, гематоэнцефалический барьер.

Abstract

The article provides brief information about neuromyelitis optica, or Devic's disease, highlights the main aspects of the pathogenesis of this autoimmune pathology of the nervous system. Two clinical cases of this disease are described and analyzed in detail. In one of the cases, because of the atypical onset for neuromyelitis optica, disease was regarded as manifestation of viral radiculomyelitis, due to the presence of signs of general infectious syndrome in the clinical picture, as well as detection of antibodies to certain viruses in the cerebrospinal fluid. In the article, the authors give an interpretation of this finding, based on data from modern literature, which describes a possible correlation between the postponed infection of the central nervous system and the manifestation of Devic's disease. The second clinical case shows a clinical picture of the onset of the disease with symptoms typical for neuromyelitis optica, which were initially mistakenly interpreted as manifestations of acute disturbances of both cerebral and spinal blood circulation, which indicates low awareness and alertness of practitioners in terms of neuromyelitis optica. Such onset led to the early diagnosis of the disease at the time of the patient's administration at the Department of Neurology No. 1 of the Dnepropetrovsk Mechnikov's Regional Clinical Hospital. The article demonstrated specific for this pathology radiological findings which were revealed in after performing of magnetic-resonance imaging of the spinal cord and brain, as well as a graphic image of the result of an immunological study. The role of indication of antibodies to aquaporin-4 is indicated, it is concluded that it is advisable to determine the titer of these antibodies not only in serum, but also in CSF. The main directions of the treatment tactics of Devic's disease are considered, the use of monoclonal antibodies, in particular rituximab, as maintenance therapy, is justified. A detailed analysis of the data of clinical cases reflects the successful implementation of modern methods of diagnosis and treatment of this disease to the practice of the Department of Neurology No. 1 of the Dnepropetrovsk Mechnikov's Regional Clinical Hospital.

Keywords: neuromyelitis optica, aquaporin-4, rituximab, blood-brain barrier.

■ ВВЕДЕНИЕ

Нейрооптикомиелит (НОМ) – редкое аутоиммунное заболевание, которое в настоящее время относят к классу астроцитопатий, в основе которого лежит продукция антител против аквапорина 4 (АП-4) – одного из белков водных каналов клеточной мембраны в ЦНС.

Взгляды на природу данного заболевания и его место в структуре заболеваний нервной системы эволюционировали: на разных этапах изучения НОМ рассматривался как одна из клинических форм рассеянного склероза (РС), острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) и, наконец, после открытия антител к АП-4 как самостоятельная нозологическая единица [1, 2].

Следует отметить что и в настоящее время ввиду низкой информированности и осторожности врачей в плане НОМ его проявления интерпретируются как проявления того же РС или ОРЭМ, что значительно влияет на изучение заболеваемости и распространенности данной нозологии в мире [3].

Этиологический фактор НОМ в настоящее время не идентифицирован. Есть данные, согласно которым заболевание может развиваться после предшествующей инфекции или в рамках какого-либо системного аутоиммунного процесса.

Согласно объему накопленной на сегодняшний день информации, патогенез НОМ сводится к следующему: антитела к АП-4, которые наиболее вероятно синтезируются не интратекально, а на периферии [4, 5], проникают через поврежденный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (что подтверждается исследованиями, в которых принимали участие люди, в крови которых обнаруживались антитела к АП-4 при отсутствии каких-либо клинических или радиологических проявлений НОМ [4]) и связываются с каналами, расположенными в мембранах отростков астроцитов, индуцируя тем самым такие процессы, как комплемент-опосредованное повреждение, лейкоцитарная инфильтрация, что приводит к некрозу астроцитов [4, 6–9]. Это ведет к вторичному повреждению и смерти олигодендроцитов и, как следствие, вторичной демиелинизации, что в конечном итоге приводит к нейродегенерации.

НОМ в подавляющем большинстве случаев (80–90%) имеет рецидивирующее течение, однако может протекать и монофазно. Типичными проявлениями заболевания являются острый поперечный миелит с продольным распространением и/или одно- или двусторонний неврит зрительного нерва. Однако открытие антител к АП-4, появление новых данных о природе этого заболевания привело к расширению представления о клинической картине НОМ и специфических его проявлениях [10, 11], введению термина «спектр оптикомиелит-ассоциированных расстройств» (СОАР), который включает в себя, помимо «классического» серопозитивного НОМ, его клинические варианты, при которых в сыворотке крови пациентов не удается идентифицировать антитела к АП-4, и в конечном счете к созданию «Единых международных диагностических критериев для СОАР» в 2015 г. [10].

Диагностическая программа при НОМ базируется на определении титра антител к АП-4 в сыворотке крови, а также на данных нейровизуализации. Для серонегативных пациентов был предложен дополнительный диагностический маркер: антитела к миелин-олигодендроглиотарному гликопротеину (MOG) [12–15].

Принципы лечения базируются на двух направлениях: лечение рецидива заболевания и профилактическое лечение [16]. Для лечения обострения применяется пульс-терапия глюкокортикостероидами (в подавляющем большинстве случаев метилпреднизолона). При отсутствии эффекта возможно применение плазмафереза. В качестве профилактического лечения применяются препараты с иммуносупрессивными свойствами, чаще всего это ритуксимаб, микофенолат мофетил и азатиоприн, но также может быть митоксантрон, метотрексат и циклофосфамид [17].

Описание клинического случая № 1

Пациентка Г., 47 лет, поступила в отделение неврологии № 1 Днепропетровской областной клинической больницы им. Мечникова 01.06.2018 с жалобами на слабость и нарушение движений в нижних конечностях и в левой верхней конечности, чувство онемения в них и



в нижней половине туловища, нарушение походки, ощущение «стягивания» кожи в области живота и поясничной области, нарушение мочеиспускания, боль в мышцах, общую слабость. Согласно анамнестическим данным и данным медицинской документации считает себя больной с 05.07.2016, когда на фоне полного здоровья начала отмечать появление ощущения «жжения» в эпигастральной области, слабости и неприятных ощущений в нижних конечностях, нарушение мочеиспускания, повышение температуры тела, боль в мышцах. После обращения за медицинской помощью пациентка была госпитализирована в отделение неврологии № 1 Днепропетровской областной клинической больницы им. Мечникова, где проходила лечение с диагнозом «острый радикуломиелит герпетической этиологии», который был установлен на основании серологического исследования сыворотки крови, по результатам которого был обнаружен высокий титр антител к вирусам простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, Эпштейна – Барр вируса (ЭБВ), и МР-исследования грудного отдела позвоночника с контрастным усилением, где в спинном мозге был выявлен очаг повышенного МР-сигнала в T2-режиме и сниженного – в T1-режиме площадью 4x5 мм, протяженностью 318 мм на уровне Th2-Th12 (рис. 1б) с накоплением контрастного вещества на уровне Th6-Th9 (рис. 1а).

МР-исследование головного мозга очаговых изменений не выявило. Исследование крови на антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), возбудителям вирусных гепатитов В и С, антиядерные антитела дало отрицательный результат. После прохождения курса медикаментозной терапии, который включал внутривенные инфузии

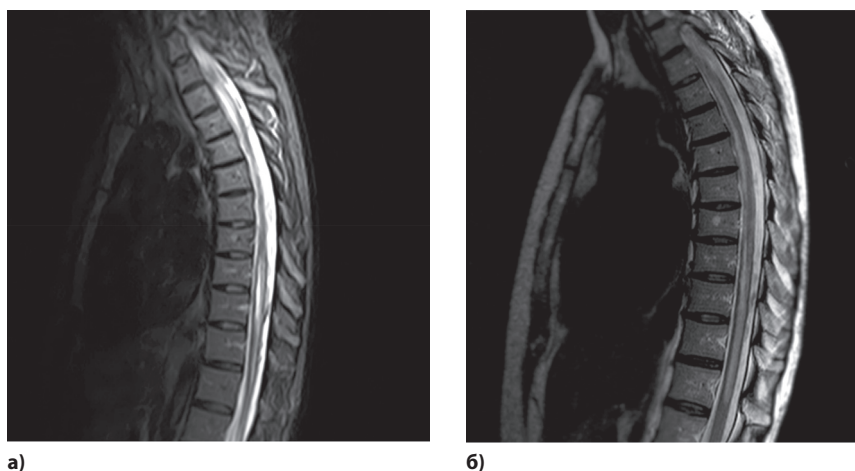


Рис. 1. Изображение МРТ грудного отдела позвоночника и спинного мозга: а) в режиме STIR после введения гадолиний-содержащего контрастного вещества, на котором визуализируется очаг накопления контраста в спинном мозге на уровне Th6-Th9; б) в T2-режиме в сагиттальной плоскости, на котором визуализируется очаг в спинном мозге повышенного сигнала протяженностью 318 мм на уровне Th2-Th12

ацикловира, метилпреднизолона и внутривенных иммуноглобулинов в соответствующих установленном диагнозу дозах, в состоянии пациентки отмечалась некоторая положительная динамика в виде уменьшения слабости в нижних конечностях, улучшения и увеличения объема движений в них, регресса сенсорных нарушений. Нынешнее ухудшение состояния регистрирует в течение двух дней, предшествующих дате госпитализации, когда начала отмечать усиление слабости в нижних конечностях, существенное нарушение походки, возникновение слабости и нарушения движений в левой верхней конечности, появление чувства онемения в левой руке, ногах и в нижней половине туловища. В связи с прогрессированием неврологической симптоматики пациентка была госпитализирована в неврологическое отделение № 1 Днепропетровской областной клинической больницы им. Мечникова. На момент поступления в неврологическом статусе наблюдалась следующая картина: сознание ясное, речь сохранена, ЧМН интактны; сила мышц в верхних конечностях D – 5 баллов, S – 3–3,5 балла, в нижних конечностях D – 2,5 балла, S – 2,5 балла; сухожильные и периостальные рефлексы с верхних конечностей S<D, слева снижены с нижних конечностей – D=S, высокие; вызываются клонусы стоп с двух сторон; положительные рефлексы Бабинского, Оппенгейма, Шефера, Чеддока с двух сторон; мышечный тонус в верхних конечностях D=S, не изменен, в нижних – D=S, незначительно повышен по спастическому типу; симптомов поражения экстрапирамидной системы не отмечается. Координаторная сфера: пальце-носовую пробу выполняет неуверенно слева, хуже – при отсутствии зрительного контроля, пяточно-коленную пробу не выполняет ввиду тяжести пареза в нижних конечностях; в позе Ромберга не стоит; снижение поверхностной и глубокой чувствительности с двух сторон ниже уровня иннервации D2, отмечается наличие качественных нарушений чувствительности в виде гиперпатии, дизестезии в этой области; менингеальные симптомы отрицательны; нарушение функции тазовых органов по центральному типу; пациентка передвигается с посторонней помощью, самостоятельная ходьба невозможна ввиду тяжести пареза в нижних конечностях.

Данные дополнительных методов исследования: общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови – без отклонений от нормальных показателей.

МРТ грудного отдела позвоночника и спинного мозга (05.06.18) – в веществе спинного мозга визуализируется очаг веретенообразной формы неоднородно повышенного МР-сигнала в T2 и STIR режимах и сниженного – в T1 режиме, площадью 3×4,5 мм, протяженностью до 169 мм, на уровне С7-Th8 (рис. 2).

МРТ головного мозга (05.06.18). Заключение: МР-картина единичных лакунарных очагов.

Исследование ликвора методом ПЦР (18.06.18) – ДНК ВПГ 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса (ЦМВ), ЭБВ, герпес-вируса 6-го типа не выявлена.

Анализ крови на выявление антител к возбудителям инфекций методом иммунофлуоресценции (07.06.18) – обнаружены антитела к ВПГ 1-го и 2-го типов, ЦМВ, ЭБВ.

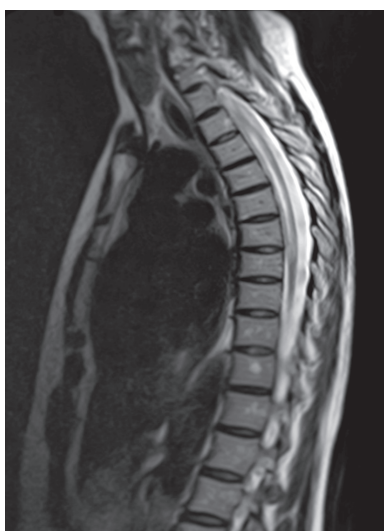


Рис. 2. Изображение МРТ грудного отдела позвоночника и спинного мозга в сагиттальной плоскости, в T2 режиме на котором визуализируется фрагмент очага повышенного сигнала, который начинается с уровня C7

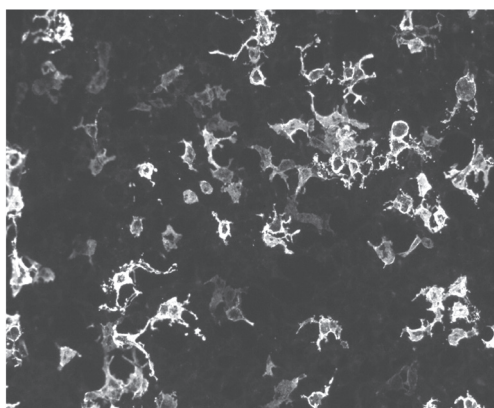


Рис. 3. Свечение ядер клеток, вызванное наличием АП-4 IgG, обнаруженных методом иммунофлуоресценции

Анализ ликвора на выявление антител против возбудителей инфекций методом иммунофлуоресценции (07.06.18) – обнаружены антитела к ВПГ 1-го и 2-го типов, ЦМВ (слабopоложительный ответ).

Анализ крови на выявление антител к аквапорину-4 (АП-4) (14.06.18) – обнаружены антитела к АП-4 в титре 1:10.

Анализ ликвора на выявление антител к АП-4 (14.06.18) – обнаружены антитела к АП-4 в титре 1:32 (рис. 3).

Лечение и динамика

Сразу после получения результатов дополнительных методов исследования пациентка получила лечение, направленное на терапию релапса НОМ, которое базировалось на использовании глюкокортикостероидов (ГКС) по схеме пульс-терапии (инфузия метилпреднизолона в дозе 1000 мг в течение 5 дней). После лечения наблюдалась отрицательная динамика в состоянии пациентки: нарастание тяжести пареза в нижних конечностях до уровня плегии и увеличение слабости в левой верхней конечности, что привело к значительному нарушению статико-локомоторных функций конечностей. Учитывая это и высокий титр антител к АП-4 в ликворе, что указывает на значительную степень повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и говорит о потенциально высокой активности и тяжести течения заболевания, было принято решение начать поддерживающую терапию: пациентка получила 1000 мг ритуксимаба в виде двух внутривенных инфузий 500 мг с интервалом в 2 недели (первая инфузия – в 1-й день, вторая – в 15-й день). В дальнейшем планируется однократное введение 1000 мг ритуксимаба 1 раз в 6 месяцев. Через 2 месяца после начала поддерживающей терапии в состоянии пациентки наблюдается существенная положительная динамика в виде значительного снижения степени тяжести пареза в нижних (с 0 баллов до 3–3,5 балла) и левой верхней конечности (с 2 баллов до 3,5–4 баллов), уменьшения выраженности дисфункции тазовых органов, пациентка самостоятельно передвигается в пределах отделения с использованием вспомогательных средств (трость), за пределами отделения – с поддержкой, пациентка способна к самообслуживанию, выполнению ежедневных бытовых функций.

Описание клинического случая № 2

Пациентка Б., 49 лет, поступила в отделение неврологии № 1 Днепропетровской областной клинической больницы им. Мечникова 26.03.2018 с жалобами на выраженную слабость в конечностях, более выраженную в нижних, нарушение движений в них, чувство онемения в туловище и конечностях, значительное ухудшение зрения, нарушение мочеиспускания. Согласно данным медицинской документации и анамнестическими данным известно, что пациентка считает себя больной с мая 2016 г., когда начала отмечать появление слабости в конечностях (до степени плегии в ногах), нарушения зрения и нарушения мочеиспускания. Пациентка обращалась за медицинской помощью по месту жительства (г. Кропивницкий), состояние женщины было расценено как проявления острого нарушения мозгового и спинального кровообращения в трех различных бассейнах, по поводу чего получила соответствующее лечение – без эффекта. Повторно обращалась за медицинской помощью, и 16.08.2016 пациентка была госпитализирована в отделение неврологии № 1 Днепропетровской областной клинической больницы им. Мечникова. На момент поступления в стационар в неврологическом статусе наблюдалась следующая картина: существенное снижение остроты зрения с двух сторон (до 0,1 по таблице Сивцева), нижняя спастическая параплегия, глубокий спастический верхний парез (до 2б), нарушение функции тазовых органов по центральному типу, выраженные проявления нейродистрофического синдрома, гипестезия



по спинальному проводниковому типу с уровня С4; самостоятельное передвижение и самообслуживание было невозможно вследствие глубины пареза в конечностях и значительного снижения остроты зрения: пациентка нуждалась в постоянном постороннем уходе.

Сразу после госпитализации было выполнено нейровизуализационное исследование – МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга (19.08.16) – в веществе шейного и верхнегрудного отделов спинного мозга на уровне С3-Т4 визуализируется очаг повышенной плотности в Т2-взвешенном режиме общей протяженностью до 175 мм и площадью 4×4 мм (рис. 4). После введения парамагнетика отмечается интенсивное накопление контрастного вещества очагом в спинном мозге общей протяженностью до 27 мм и площадью 2×3 мм.

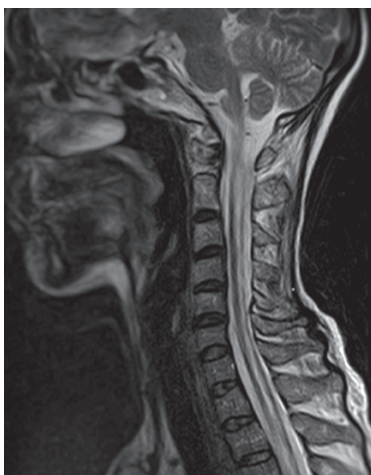


Рис. 4. Изображение МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в сагиттальной плоскости, в Т2 режиме на котором визуализируется фрагмент очага повышенного сигнала, который начинается с уровня С4 протяженностью до 175 мм

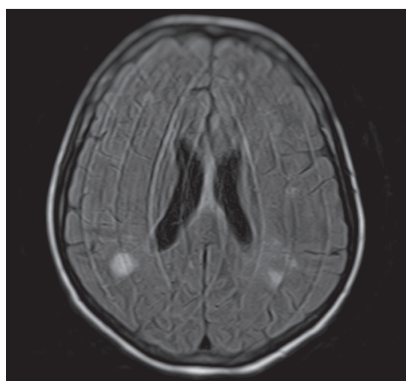


Рис. 5. Изображение МРТ головного мозга в горизонтальной плоскости, в Т2 режиме на котором визуализируются очаги повышенного сигнала в белом веществе гемисфер большого мозга

В белом веществе полушарий головного мозга визуализируются единичные очаги повышенной плотности в T2-взвешенном режиме размерами от 4 до 11×13 мм, которые на постконтрастных снимках не проявляют признаков накопления парамагнетика (рис. 5).

Учитывая клиническую картину и радиологические изменения, пациентке были проведены дальнейшие исследования: анализ крови и ликвора на выявление антител к АП-4, по результатам которого они были выявлены в обоих случаях (в титре 1:32 – в крови и 1:64 в ликворе). Следует отметить, что, кроме вышеописанных тестов, были выполнены все общеклинические исследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), результаты которых не показали отклонений от референтных значений. Пациентка прошла обследование на ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В и С, результаты которого оказались отрицательными. Отдельно следует описать результаты следующих выполненных исследований.

Анализ крови на выявление антител к возбудителям инфекционных заболеваний (20.08.16): обнаружены антитела (Ig G) к вирусам краснухи, кори, паротита, варицелла-зостер вирусу, аденовирусу 3-го типа, токсоплазмы, ЕСНО-вируса 7-го типа, ВПГ 1-го и 2-го типов, ЦМВ, ЭВВ.

Анализ ликвора на выявление антител к возбудителям инфекционных заболеваний (20.08.16): обнаружены антитела к варицелла-зостер вирусу, аденовирусу 3-го типа, токсоплазме, ВПГ 1-го и 2-го типов, ЦМВ.

Анализ ликвора на выявление олигоклональных антител (Ig G) (07.09.16): олигоклональные антитела (Ig G) не обнаружены.

Анализ крови на выявление антинуклеарных антител (23.08.16): обнаружены антитела к центромерам в титре 1:320, ввиду чего пациентка была осмотрена ревматологом: данных о наличии заболеваний из группы системных заболеваний соединительной ткани не было обнаружено.

Учитывая высокие титры антител к АП-4, наличие очага большого размера на МРТ шейного отдела спинного мозга, а также агрессивное течение заболевания, было принято решение о необходимости начала поддерживающей терапии. С этой целью был применен ритуксимаб: первая доза (1000 мг) была разделена на два введения: в 1-й и 15-й дни по 500 мг в виде двух внутривенных инфузий. С тех пор пациентка получает по 1400 мг ритуксимаба в виде разовой подкожной инъекции 1 раз в 6 месяцев. Нынешняя госпитализация связана именно с необходимостью введения очередной дозы поддерживающей терапии. За три года, в течение которых пациентка получает ритуксимаб, не отмечалось ни одной клинической атаки заболевания.

На момент поступления в стационар в неврологическом статусе: сознание ясное, речь сохранена, снижение остроты зрения с двух сторон (до 0,5 по таблице Сивцева), другие ЧМН интактны; сила мышц в верхних конечностях D – 3–3,5 балла, S – 3–3,5 балла, в нижних D – 3 балла, S – 3 балла, сухожильные и периостальные рефлексы с верхних конечностей S=D, оживлены, с нижних – D=S, высокие; вызываются клонусы стоп с двух сторон; положительные рефлексы Бабинского с двух сторон; мышечный тонус в конечностях D=S, повышен по спастическому типу; симптомов поражения экстрапирамидной системы не отмечается. Координаторная сфера: пальце-носовую пробу выполняет неуверенно с двух сторон, пяточно-коленную пробу не выполняет ввиду тяжести пареза в



нижних конечностях; в позе Ромберга не стоит; снижение поверхностной и глубокой чувствительности с двух сторон по спинальному проводниковому типу с уровня С4; менингеальные симптомы отрицательны; нарушение функции тазовых органов по центральному типу; пациентка способна к самостоятельному передвижению в пределах отделения с помощью вспомогательных средств (трость), за пределами отделения – с посторонней помощью, способна к самообслуживанию.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В клиническом случае № 1 наблюдалось нетипичное для нейро-оптикомиелита (НОМ) начало, которое, помимо неврологических проявлений (картина поперечного миелита (ПМ), включало в себя проявления общепаразитарного синдрома (повышение температуры тела, боль в мышцах), а данные дополнительного лабораторного исследования (выявление антител к ВПГ 1-го и 2-го типов, ЭБВ, ЦМВ, варицелла-зостер вирусу в сыворотке крови и ликворе) в сочетании с вышеописанной клинической картиной привели к тому, что состояние пациентки было расценено как проявления вирусного радикуломиелита. Хотя следует отметить, что выявление радиологической картины ПМ с продольным распространением (более чем на 3 сегмента спинного мозга) должно было продиктовать в качестве одного из шагов диагностической программы исследования крови на выявление АП-4 IgG. Положительная динамика после полученного лечения во время первой клинической атаки, вероятно, обусловлена тем, что лечебная программа включала в себя высокие дозы ГКС (метилпреднизолон в дозе 1000 мг в день в виде внутривенной инфузии), что, как было отмечено выше, является также одним из методов лечения клинической атаки НОМ. Остается невыясненным вопрос выявления в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентки антител к некоторым вирусам, хотя можно предположить, что перенесенные в прошлом инфекции, вызванные вышеуказанными возбудителями, могли послужить триггерными факторами заболевания, что находит свое отражение в литературных данных [18–20], или же эти инфекционные агенты могли послужить в качестве фактора, повреждающего ГЭБ, что в сочетании с наличием АП-4 IgG могло привести к развитию клинической картины НОМ.

Клиническая картина второй, настоящей, атаки заболевания отличалась от предыдущей: наблюдалось нарастание неврологической симптоматики (увеличение выраженности пареза в нижних конечностях, присоединение пареза по периферическому типу в левой верхней конечности, усугубление дисфункции тазовых функций и нарастание чувствительных расстройств), что говорило о распространении очага в спинном мозге в ростральном направлении при отсутствии каких-либо симптомов общепаразитарного синдрома. Такие изменения продиктовали необходимость включения в диагностическую программу, кроме серологического исследования ЦСЖ и сыворотки крови и поиска ДНК вышеуказанных вирусов в ликворе методом ПЦР, исследования сыворотки крови и ликвора на выявление АП-4 IgG, которое дало положительный результат. Таким образом, учитывая все клинические и пара-клинические данные, выполнялись все критерии, предложенные IPND

для диагностики спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств, серопозитивного варианта (СОАР АП-4 IgG«+»), а учитывая, что острый ПМ с продольным распространением является одним из трех проявлений СОАР, типичных для НОМ, было верифицировано именно это заболевание. Учитывая высокий титр АП-4 IgG, было сделано предположение о значительной степени поражения ГЭБ и потенциально высокой активности и тяжести течения заболевания. В связи с этим было принято решение начать поддерживающую терапию с использованием ритуксимаба после лечения обострения по схеме пульс-терапии ГКС.

Клинический случай № 2 демонстрирует картину начала заболевания с типичных для НОМ проявлений: симптомов острого ПМ и двустороннего неврита зрительного нерва (НЗН), которые изначально были ошибочно расценены как проявления острого нарушения мозгового и спинального кровообращения в трех различных бассейнах. Именно такое начало обусловило своевременное назначение и выполнение всех необходимых исследований (анализы на выявление антител к АП-4 в крови и ликворе) и раннюю диагностику НОМ на момент поступления пациентки в отделение неврологии № 1 Днепропетровской областной клинической больницы им. И.И. Мечникова. Следует также отметить, что кроме АП-4 IgG у данной пациентки также были обнаружены в крови и ликворе антитела к возбудителям некоторых нейроинфекций. С другой стороны, данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность поддерживающей терапии при применении ритуксимаба: наблюдается устойчивая многолетняя ремиссия (отсутствие клинических атак в течение всего времени применения препарата), значительное снижение тяжести неврологического дефицита (значительный рост мышечной силы в конечностях, с 0 баллов до 3 баллов в нижних конечностях и с 2 баллов до 3,5 балла – в верхних; улучшение остроты зрения с 0,1 до 0,5), существенное улучшение состояния пациентки в функциональном плане: женщина способна к самостоятельному передвижению и самообслуживанию. Необходимо также отметить, во-первых, хорошую переносимость данного препарата: за время лечения не наблюдалось никаких побочных явлений, в том числе таких, которые проявлялись только лабораторными или радиологическими изменениями; и, во-вторых, удобством такого лечения для пациента: пациент дважды нуждается в коротком по длительности пребывании в условиях стационара (до 3 дней) для получения очередной дозы препарата в виде подкожной инъекции; в остальное же время пациент не обременен приемом каких-либо медикаментов для контроля заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие АП-4 IgG кардинально изменило взгляд на место НОМ в классификации нервных болезней, на патогенез этого заболевания и его лечение. Однако, несмотря на этот существенный шаг в понимании природы болезни, до сих пор остается много недостаточно исследованных вопросов, в частности вопрос о роли повреждения ГЭБ в возникновении заболевания и о факторах, которые приводят к этому повреждению. Дискутабельным остается вопрос триггеров, которые запускают



продукцию АП-4 IgG. Существенно изменились также подходы к диагностике и лечению НОМ. В настоящее время диагностическая программа базируется не только на МР-исследовании, а также на определении статуса пациента по АП-4 IgG. В свете последних исследований о роли дисфункции ГЭБ в патогенезе НОМ перспективным представляется определение титра этих антител не только в сыворотке крови, но и в ЦСЖ. Лечебная тактика сводится к двум направлениям: терапии клинической атаки и поддерживающей терапии, причем, учитывая патогенетические механизмы НОМ, приоритет отдается последнему направлению. В качестве поддерживающей терапии используются препараты, обладающие иммуномодулирующими свойствами. Перспективным представляется использование моноклональных антител, в частности ритуксимаба, хотя в показаниях к назначению этого препарата НОМ не значится. Однако литературные данные и наш опыт свидетельствуют о высокой эффективности такой терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Modi G. (2001) Demyelinating disorder of the central nervous system occurring in black South Africans. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 70, no 4, pp. 500–505.
2. Wingerchuk D.M., Weinshenker B.G. (2003) Neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis*, vol. 2, pp. 243–258.
3. Wingerchuk D.M., Weinshenker B.G. (2014) Neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Handbook of clinical neurology. *Elsevier*, vol. 122, pp. 581–599.
4. Papadopoulos M.C., Verkman A.S. (2012) Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology*, vol. 11, no 6, pp. 535–544.
5. Jarius S. (2012) Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *Journal of neuroinflammation*, vol. 9, no 1, pp. 14.
6. Hinson S.R. (2007) Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology*, vol. 69, no 24, pp. 2221–2231.
7. Ratelade J. (2012) Neuromyelitis optica IgG and natural killer cells produce NMO lesions in mice without myelin loss. *Acta neuropathologica*, vol. 123, no 6, pp. 861–872.
8. Saadoun S. (2010) Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain*, vol. 133, no 2, pp. 349–361.
9. Takahashi T. (2007) Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*, vol. 130, no 5, pp. 1235–1243.
10. Wingerchuk D.M. (2015) International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, vol. 85, no 2, pp. 177–189.
11. Kremer L. (2014) Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 20, no 7, pp. 843–847.
12. Reindl M. (2017) Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: how clinically useful are they? *Current opinion in neurology*, vol. 30, no 3, pp. 295–301.
13. Zamvil S.S., Slavin A.J. (2015) Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, vol. 2, no 1, pp. e62.

14. Jarius S. (2016) MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *Journal of neuroinflammation*, vol. 13, no 1, pp. 279.
15. Melamed E. (2015) Update on biomarkers in neuromyelitis optica. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, vol. 2, no 4, pp. e134.
16. Bruscolini A. (2018) Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders-an update. *Autoimmunity reviews*, vol. 17, no 3, pp. 195–200.
17. Biswas A., Mukherjee A. (2015) Therapy of NMO spectrum disorders. *Annals of Indian Academy of Neurology*, vol. 18, no 5, pp. 16–23.
18. Marin I. V. C. (2018) Neuromyelitis Optica and Herpes Simplex Virus 2: A Viral Trigger for Aquaporin-4 Autoimmunity? *The neurologist*, vol. 23, no 3, pp. 92–93.
19. Masuda S. (2014) Epstein – Barr virus persistence and reactivation in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 86, no 10, pp. 1137–1142.
20. Tran C. (2007) Neuromyelitis optica following CMV primo-infection. *Journal of internal medicine*, vol. 261, no 5, pp. 500–503.

Поступила/Received: 04.01.2019

Контакты/Contacts: makarov295062@gmail.com