

Макаров С.А.¹, Пашковский В.И.², Первеева Е.И.¹

¹ Днепропетровская медицинская академия, Днепр, Украина

² Днепропетровская областная клиническая больница имени Мечникова, Днепр, Украина

Makarov S.¹, Pashkovskiy V.², Perveieva K.¹

¹ Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipro, Ukraine

² Mechnikov Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Нейрооптикомиелит: новые данные о патогенезе, методах диагностики и лечения, современные взгляды на место патологии в структуре заболеваний нервной системы и критерии постановки диагноза

Neuromyelitis Optica: New Data about Pathogenesis,
Methods of Diagnostic and Treatment,
Current Views about the Place of this Pathology
in Structure of Neurological Diseases and Criteria of Diagnosis

Резюме

В статье рассмотрены основные сведения о редкой аутоиммунной патологии нервной системы – нейрооптикомиелите, или болезни Девика. Приведены краткие исторические сведения об этом заболевании, а также эпидемиологические и демографические данные о нем. Рассмотрены современные взгляды на основные звенья патогенеза и, в частности, роль поражения гематоэнцефалического барьера в возникновении клинической картины. Подробно рассмотрены клинические проявления болезни, критерии диагностики, рассмотрены изменения этих критериев и изменения взглядов на сущность заболевания ввиду открытия ключевых патогенетических механизмов. В статье приведена информация о современных методах диагностики нейрооптикомиелита и о характерных признаках этого заболевания, которые выявляются при использовании этих методов. Рассмотрены вопросы подхода к лечению болезни Девика.

Ключевые слова: нейрооптикомиелит, аквапорин-4, антитела, поперечный миелит, неврит зрительного нерва, ритуксимаб.

Abstract

The article describes the basic information about a rare autoimmune pathology of the nervous system – neuromyelitis optica, or Devic disease. Brief historical information about the disease, as well as epidemiological and demographic data about it are given. The modern views on the main stages of pathogenesis and, in particular, the role of the blood-brain barrier in the emergence of the clinical picture are considered. The clinical manifestations of the disease, the diagnostic criteria are



reviewed in detail, changes in these criteria and changes in attitudes to the nature of the disease due to the discovery of key pathogenetic mechanisms are demonstrated. The article provides information on modern methods of diagnosis of neuromyelitis optica and on the characteristic features of this disease that can be detected using these methods. The issues of approach to the treatment of Devic disease are reviewed.

Keywords: neuromyelitis optica, aquaporin-4, antibodies, transverse myelitis, optic neuritis, rituximab.

■ ВВЕДЕНИЕ

Нейрооптикомиелит (НОМ), или болезнь Девика, – это аутоиммунное заболевание, которое преимущественно характеризуется развитием неврита зрительного нерва (НЗН) и поперечного миелита (ПМ). Взгляды на место этого заболевания в классификации нервных болезней были противоречивыми: часть ученых придерживалась мнения, согласно которому болезнь Девика является особым видом рассеянного склероза (РС) со специфической локализацией очагов поражения белого вещества, другая часть считала эту патологию одной из форм острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) [1], а некоторые клиницисты и ученые считали НОМ отдельной нозологической единицей в системе нервных болезней [2]. Однако после того, как было обнаружено, что у подавляющего числа пациентов с НОМ выявляются антитела к аквапорино-4 (АП4), или АП4-IgG, взгляды на место этой патологии в классификации кардинально изменились.

Исторические данные

Первое описание пациента с потерей зрения и признаками поражения спинного мозга было сделано французским врачом и анатомом Antoine Portal в XIX в. В 1870 г. английский врач Clifford Allbutt обнаружил связь между потерей зрения и поражением спинного мозга. В 1894 г. французский невролог Eugene Devic впервые использовал термин *neuromyelitis optica*. Вместе со своим учеником Fernand Gault, он описал клинический синдром, характеризующийся оптическим невритом и острым поперечным миелитом [3–5].

В большинстве первых отчетов НОМ описывался как монофазное заболевание, однако в некоторых сообщениях были сведения о пациентах с рецидивирующим течением заболевания (описания Beck в 1927 г. и McAlpine в 1938 г.) [3]. В 2004 г. Lennon и Wingerchuk обнаружили нейрооптикомиелит-ассоциированный IgG (NMO-IgG), который является маркером, отличающим НОМ от РС [6]. Через год Lennon и его коллеги обнаружили, что NMO-IgG избирательно связывается с водным каналом аквапорино-4 [7].

Эпидемиология

Изучение заболеваемости и распространенности НОМ представляет собой сложную задачу из-за того, что на протяжении многих лет болезнь Девика рассматривалась как одна из форм РС, а «зрительные» и «спинальные» проявления рассматривались как часть клинической

картины РС и многие пациенты с проявлениями НЗН и миелита даже без проявлений очагового поражения головного мозга по данным нейровизуализации проходили лечение как пациенты с РС [8]. Случаи заболевания НОМ зарегистрированы по всему миру, однако наблюдается более высокая его распространенность в странах Азии [9]. Существует лишь несколько популяционных исследований, посвященных распространенности и заболеваемости НОМ, проведенных в некоторых странах Европы, Южной Америки и Азии. Так, согласно исследованию, проведенному в 2011 г. в Дании, заболеваемость НОМ составила 0,4 на 100 000 населения, а распространенность – 4,4 на 100 000 [10]. Исследования в других странах показывают следующие показатели распространенности: 0,5 на 100 000 – в Кубинской Республике, 1,0 на 100 000 – в Мексике, 1,4–2,8 на 100 000 – в США [9].

НОМ более распространен среди лиц женского пола. Согласно данным клиники Майо (Mayo Clinic), соотношение заболеваемости женщин и мужчин 2,5 к 1 [8]. Средний возраст начала заболевания выше по сравнению с РС и составляет 35–45 лет [3].

Патогенез

В настоящее время с учетом патоморфологических изменений нервной ткани при НОМ это заболевание относят к группе астроцитопатий с вторичной демиелинизацией, в противоположность РС, который считается первично демиелинизирующим заболеванием. На основании многочисленных исследований предложена патогенетическая модель, ключевая роль в которой отводится АП4-IgG. Так, в одном из исследований, ученым удалось индуцировать типичное для НОМ поражение нервной системы у мышей путем введения иммуноглобулина из сыворотки крови серопозитивного по АП4-IgG пациента в головной мозг животных [11]. Через неделю после введения в нервную ткань мышей наблюдались характерные для НОМ патогистологические находки. Значимость АП4-IgG в патогенезе заболевания была подтверждена также и в исследованиях с участием людей. Так, в двух из них было показано, что пациенты с более высоким уровнем титра АП4-IgG имеют больший объем поражения спинного мозга (по данным МРТ) и большую активность болезни по сравнению с пациентами с более низким уровнем титра этих антител [12, 13]. Также было обнаружено, что пациенты с высоким уровнем титра этого иммуноглобулина имеют повышенный риск развития полной потери зрения и образования крупных очагов поражения головного мозга (по данным радиологического исследования) [13]. Учитывая данные этих и других исследований, в настоящее время рассматривается схема патогенеза НОМ, согласно которой АП4-IgG, который циркулирует в плазме крови, проникает через поврежденный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и связывается с ионными каналами, расположенными на отростках астроцитов, что вызывает такие процессы, как комплемент-опосредованное повреждение, лейкоцитарную инфильтрацию, что приводит к некрозу астроцитов [11, 13–16].

Это, в свою очередь, ведет к вторичному повреждению и смерти олигодендроцитов и, как следствие, вторичной демиелинизации, что в конце концов приводит к некрозу нейронов, т. е. к нейродегенерации.



Исследования, посвященные вопросу места синтеза АП4-IgG, свидетельствуют о том, что эти антитела, вероятно, образуются на периферии, а затем проникают в ЦНС через поврежденный ГЭБ [15, 17].

Важно, что у некоторых людей без клинических проявлений болезни АП4-IgG можно обнаружить в сыворотке крови в течение длительного времени до появления симптомов заболевания [15]. Из этого вытекает важный вывод о том, что существует дополнительный фактор, который повышает проницаемость ГЭБ. С учетом описанных случаев, когда возникновению НОМ предшествовала перенесенная вирусная инфекция или вакцинация, в качестве претендентов на роль таких факторов рассматриваются инфекционные агенты [3, 18].

Однако следует отметить, что в некоторых исследованиях было обнаружено, что при высокой концентрации АП4-IgG и его длительной экспозиции это может привести к повреждению ГЭБ [19, 20].

Недавнее исследование, в котором изучалась роль проницаемости ГЭБ у пациентов с НОМ, показало, что повышенная проницаемость ГЭБ гораздо чаще встречается среди пациентов с тяжелым течением и высокой активностью заболевания и ассоциирована с массивными поражениями спинного мозга, в связи с чем было сделано предположение о том, что повышенная проницаемость ГЭБ может быть маркером тяжести течения и высокой активности болезни. Также была выявлена достоверная корреляция между высокими титрами АП4-IgG в ликворе и уровнем проницаемости ГЭБ [21]. Таким образом, исследование ликвора на выявление АП4-IgG и определение его титра может быть маркером повышенной проницаемости ГЭБ, а следовательно, и маркером тяжести течения и активности НОМ.

Клинические проявления и течение заболевания

НОМ может протекать в виде монофазного и рецидивирующего заболевания. Однако в большем количестве случаев (80–90%) болезнь имеет рецидивирующее течение с непредсказуемым интервалом обострений. Согласно наблюдениям за 71 пациентом с НОМ в клинике Майо второе обострение возникло в течение первого года после начала заболевания у 60% пациентов, а в течение первых 3 лет обострения пережили 90% пациентов [3]. Типичными проявлениями НОМ являются острый ПМ и/или одно- или двусторонний НЗН. Диагноз НОМ следует рассмотреть у пациентов с первым эпизодом тяжелого НЗН или с повторными атаками изолированного НЗН, в особенности если на МРТ головного мозга отсутствуют типичные признаки демиелинизирующего процесса, характерного для РС. НЗН, то есть воспаление зрительного нерва, характеризуется значительным снижением остроты зрения и болью в области глазного яблока, которая усиливается при движениях глазных яблок. По сравнению с РС, НЗН при НОМ носит более тяжелое течение, для него более характерно одновременное двустороннее поражение зрительных нервов или более быстрое поражение другого зрительного нерва при одностороннем начале [22]. ПМ при НОМ характеризуется продольным распространением (не менее чем на 3 сегмента спинного мозга) с симметричным двусторонним поражением моторных и сенсорных проводящих путей [8], в то время как очаги поражения

спинного мозга при РС менее распространены в продольном направлении (2 или меньше сегментов), односторонние с тенденцией к периферийной локализации, что обуславливает асимметричные и менее выраженные клинические проявления [23]. ПМ при НОМ обычно проявляется глубокими пара- или тетрапарезами, дисфункцией мочеиспускания и нарушениями чувствительности ниже уровня очага поражения спинного мозга [22]; также типичными проявлениями, возникающими в 35% случаев ПМ при НОМ, являются симптом Лермитта и тонические судороги мышц [24]; в 33% случаев ПМ при НОМ сопровождается болевым синдромом с иррадиацией по корешковому типу, что также не характерно для РС [25]. Однако открытие АП4-IgG, дальнейшее расширение диагностических критериев НОМ и введение термина «спектр оптикомиелит-ассоциированных расстройств» (СОАР) также расширило представление о разнообразии клинической картины НОМ. Одними из таких проявлений являются синдромы поражения ствола головного мозга. Симптомокомплекс поражения *area postrema* включает в себя неконтролируемую икоту, тошноту и/или рвоту. На МРТ таких пациентов выявляются очаги поражения в дорзальной части продолговатого мозга (в области *area postrema*), однако стоит отметить, что подобные радиологические проявления обнаруживаются лишь у малого количества пациентов с синдромом *area postrema* [26, 27]. Согласно данным мультицентрового международного исследования с участием 258 пациентов с НОМ было установлено, что признаки поражения ствола головного мозга встречались у 31% обследованных. Эти признаки появлялись вместе с первыми проявлениями заболевания или на ранних его стадиях. Наиболее частыми симптомами были рвота (33%), икота (22%), глазодвигательные расстройства (20%) и повышенное потоотделение (12%). Среди других симптомов поражения ствола были снижение слуха, головокружение, вестибулярная атаксия, паралич лицевого нерва и тригеминальная невралгия [27].

Критерии диагностики НОМ и СОАР

Диагностические критерии НОМ претерпевали изменения в процессе изучения природы этого заболевания. Существенные перемены были связаны с открытием антител к АП-4.

Так, например, согласно критериям 1999 г. для установления диагноза НОМ было необходимо наличие всех основных критериев и одного большого дополнительного критерия или всех основных и двух малых дополнительных критериев (табл. 1).

Однако в 2006 г. Wingerchuk и соавт. был осуществлен пересмотр критериев диагностики. Так, согласно этому пересмотру, для установления диагноза НОМ теперь необходимо присутствие основных и хотя бы двух из трех дополнительных критериев (табл. 2). Считается, что чувствительность этих критериев достигает 99%, а специфичность – 90% [28].

Однако дальнейшие открытия в сфере иммунопатогенеза этого заболевания, а также некоторые клинические и радиологические находки обусловили необходимость введения термина «СОАР», который является более широким, чем НОМ, и включает в себя формы НОМ, при которых в крови пациентов присутствуют АП4-IgG – так называемый сероположительный СОАР (СОАР АП4-IgG«+»), а также формы, при которых



Таблица 1
Критерии диагностики НОМ 1999 г.

Основные	Дополнительные	
	Большие	Малые
Оптический неврит	Отсутствие изменений на МРТ головного мозга в начале заболевания (нормальная МРТ или изменения, которые НЕ соответствуют критериям рассеянного склероза)	Двусторонний оптический неврит
Острый миелит	Очаг поражения на МРТ спинного мозга в Т2-взвешенном режиме, которое охватывает ≥ 3 сегмента спинного мозга	Тяжелый оптический неврит со снижением остроты зрения до 0,1 (или 20/200 по таблице Снеллена) в одном глазу
Отсутствие клинических признаков заболевания за пределами зрительных нервов и спинного мозга	Плеоцитоз в ликворе (≥ 50 белых клеток/ мм^3 или ≥ 5 нейтрофилов/ мм^3)	Глубокий, стойкий парез (≤ 2 балла) хотя бы в одной конечности, возникновение которого связано с рецидивом

Таблица 2
Диагностические критерии НОМ 2006 г. по Wingerchuk и соавт.

Основные критерии	Дополнительные критерии
Оптический неврит	Отсутствие изменений на МРТ головного мозга в начале заболевания
Острый миелит	Очаг поражения на МРТ спинного мозга в Т2-взвешенном режиме, которое охватывает ≥ 3 сегмента спинного мозга
	Наличие АП4-IgG в сыворотке крови

выявляются клинические или радиологические признаки НОМ, но без присутствия в сыворотке крови АП4-IgG – серонегативный СОАР (СОАР АП4-IgG«-» [4]. Поэтому в 2015 г. Международной группой по диагностике НОМ (International Panel for NMO Diagnosis, IPND), которая состояла из 18 экспертов 9 стран, на основании анализа источников литературы с 1946 по 2014 г. были разработаны и опубликованы «Единые международные диагностические критерии для СОАР» [26]. Согласно этим критериям СОАР АП4-IgG«+» может быть диагностирован при следующих условиях:

- 1) присутствует хотя бы один из шести основных синдромов СОАР (табл. 3);
- 2) сероположительный статус по антителам к АП-4;
- 3) любой другой альтернативный диагноз должен быть исключен.

СОАР АП4-IgG«-» может быть установлен у серонегативного пациента по АП4-IgG или когда у пациента с неопределенным АП4-IgG статусом присутствует один или более из шести ядерных синдромов и выполняются все следующие условия:

- хотя бы один из ядерных синдромов должен быть типичным для НОМ (НЗН, ПМ с продольным распространением, синдром *area postrema*);
- клинически доказана диссеминация в пространстве (два или более ядерных синдрома) с радиологическими характеристиками, специфическими для каждого синдрома [26].

Таблица 3

Перечень основных (ядерных) синдромов, характерных для СОАР в соответствии с Международными диагностическими консенсусными критериями СОАР 2015 г.

Более характерны (типичны для НОМ)	Менее характерны
Оптический неврит	Синдромы поражения ствола головного мозга
Острый поперечный миелит	Симптоматическая нарколепсия или острый дизэнцефальный синдром с типичным для СОАР поражением дизэнцефальной области на МРТ головного мозга
Синдром area postrema	Симптомы поражения большого мозга с типичными для СОАР поражениями головного мозга на МРТ

Также следует отметить, что согласно этим критериям, диагноз СОАР может быть установлен только в случае, когда пациент перенес хотя бы одну атаку заболевания, которая сопровождалась характерными симптомами. Асимптоматическое носительство АП4-IgG или бессимптомные радиологические находки на МРТ не являются основанием для установления диагноза [29]. Следует заметить, что не существует каких-либо симптомов, которые бы исключали диагноз СОАР, однако существуют некоторые клинические черты, выявление которых должно побуждать к поиску альтернативного диагноза (так называемые красные флажки):

- постоянно прогрессирующее течение заболевания без релапсов;
- нетипичная продолжительность атаки (менее 4 дней или более 4 недель);
- частичный ПМ;
- наличие олигоклональных антител в ликворе;
- наличие саркоидоза, злокачественных новообразований или хронических инфекций (например, ВИЧ-инфекции);
- некоторые МРТ-характеристики («пальцы Доусона», кортикальные очаги, поражения периферической части спинного мозга или продольные очаги в спинном мозге протяженностью менее 3 сегментов) [26].

Диагностика

Важную роль в диагностике СОАР имеет лабораторное исследование, центральная роль в котором принадлежит выявлению АП4-IgG [30]. Такой подход является обоснованным, ведь большинство пациентов с данной группой заболеваний является АП4-IgG положительными (68–91%); этот метод является высокочувствительным (73%) и специфическим (91%) по отношению к НОМ [31–33]. Известно, что концентрация этих антител в плазме крови в 500 раз превышает их концентрацию в ЦСЖ [7, 13, 14] а также то, что АП4-IgG оказываются в сыворотке как во время обострений заболевания, так и в период ремиссии. Это позволяет сделать следующий вывод: циркуляции антител в крови недостаточно для клинической манифестации, а их формирование происходит на периферии [19]. Уровень АП4-IgG в сыворотке крови также является маркером для мониторинга активности болезни и одновременно является



показателем эффективности лечения. Выявлена связь между уровнем этих антител и активностью НОМ, а также показано, что их уровень снижается при использовании в качестве лечения ритуксимаба, азатиоприна и циклофосфида [12, 13, 34]. Риск рецидива возрастает, когда сывороточный уровень АП4-IgG быстро (~20% за неделю) или значительно (до ~290%) поднимается незадолго до возникновения симптоматики НОМ, однако определенного порогового значения для запуска рецидива не существует. Отмечается также корреляция между титрами АП4-IgG в сыворотке крови и объемом поражения спинного мозга на МРТ: у пациентов с низким уровнем этих антител выявляются небольшие (от одного до двух сегментов) очаги в спинном мозге [12, 13].

Для серонегативных пациентов были предложены дополнительные диагностические маркеры, такие как АП4-IgG и антитела к миелин-олигодендроглиоцитарному гликопротеину (MOG), которые были обнаружены в 10–25% случаев [35–38].

Роль общего исследования ЦСЖ достаточно ограничена, поскольку плеоцитоз (>50 лейкоцитов/мкл), наличие нейтрофилов или эозинофилов (>5/мкл), гиперпротеинорахия и отсутствие олигоклональных IgG-полос могут учитываться только как вспомогательные критерии. В качестве еще одного дополнительного биомаркера СОАР был выделен кислый глиальный фибриллярный белок (glial fibrillary acidic protein) ликвора, который является специфическим показателем повреждения олигодендроцитов [39, 40].

Нейровизуализация. Очаги поражения, которые визуализируются при МРТ-диагностике, в большинстве случаев локализуются в месте средоточия структур ЦНС с высоким содержанием АП4-IgG. Ранее отсутствие патологических изменений на МРТ головного мозга рассматривалось как один из критериев диагностики НОМ [28], однако сейчас выявлено, что в 60% случаев выявляются асимптомные очаги в белом веществе головного мозга, 16% из которых соответствуют МРТ-критериям Баркофа [41–43].

Типичными для СОАР радиологическими находками являются следующие:

- наличие небольших по размеру билатеральных T2-гиперинтенсивных очагов, локализованных в дорсальных отделах продолговатого мозга (особенно с захватом area postrema), которые иногда распространяются в верхнюю часть шейного отдела спинного мозга; в периепендимальной поверхности IV желудочка в стволе мозга/мозжечке; в гипоталамусе, таламусе или в периепендимальных поверхностях III желудочка; большие сливные одно- или двусторонние очаги, расположенные в подкорковых отделах или глубоко в белом веществе; длинные (1/2 и более длины мозолистого тела), диффузные, гетерогенные или с признаками отека очаги в мозолистом теле; длинные непрерывные очаги в кортикоспинальных трактах, одно- или двусторонние очаги с вовлечением внутренней капсулы и ножек мозга; большие периепендимальные очаги в головном мозге, которые часто накапливают контрастное вещество;
- острое поражение спинного мозга в виде ПМ с продольным распространением: очаги патологического сигнала на сагиттальных

изображениях в T2-взвешенном режиме, распространяющегося по длине на 3 и более смежных сегмента; преимущественное поражение центральных отделов спинного мозга (более 70% площади очага расположено в пределах серого вещества);

- хроническое поражение спинного мозга: продольно распространенная, четко ограниченная зона атрофии спинного мозга, которая распространяется на 3 или более полных смежных сегмента спинного мозга без изменения сигнала в T2-взвешенном режиме или с диффузным или локальным изменением сигнала в T2-взвешенном режиме в зоне атрофии;
- поражение зрительного нерва: одно- или двустороннее повышение сигнала в T2-взвешенном режиме или накопление контрастного вещества на T1-взвешенных изображениях зрительного нерва или хиазмы; характерно также распространение очага более чем на половину расстояния от орбиты до хиазмы и вовлечение задних отделов нерва или хиазмы [26]. Именно у этих 16% пациентов следует обращать особое внимание на расположение и распространенность очагов поражения головного мозга. Например, при СОАР значительно чаще, чем при РС, наблюдаются большие сливные и длинные очаги с признаками отека, очаги в мозолистом теле; также отличается типичная локализация поражений (при СОАР – дорсальные отделы продолговатого мозга (особенно в области *area postrema*), диэнцефальная область, глубинные отделы полушарий мозга, что не характерно для РС) [42, 44, 45]. Однако вышеописанные нейровизуализационные характеристики выявляются не всегда, в особенности в начале заболевания. В таких случаях часто сталкиваются с не до конца сформированным укороченным (менее 3 сегментов) или фрагментированным очагом в спинном мозге [17, 46]. Также сливные очаги при РС могут имитировать ПМ [26]. Исходя из этого, нейровизуализационное исследование рекомендуется выполнять в двух плоскостях – сагиттальной и аксиальной – с целью определения протяженности очагов, а также помнить о дифференциальной диагностике этих поражений с другими процессами в спинном мозге (инфекционными, гранулематозными, неопластическими и паранеопластическими поражениями, острым рассеянным энцефаломиелитом, инфарктом спинного мозга, артериовенозной фистулой) [26].

Принципы лечения

Подход к терапии включает в себя два основных направления: лечение обострения и лечение, направленное на профилактику его возникновения [30].

Целью терапии обострения является снижение тяжести его течения и его длительности. Для этого используются высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС) по схеме пульс-терапии: обычно это внутривенное капельное введение метилпреднизолона в дозе не менее 1000 мг в сутки в течение 3–5 суток. При отсутствии положительного эффекта возможно проведение плазмафереза, который выполняется в течение 5 дней. Согласно некоторым исследованиям целесообразно сочетание плазмафереза и пульс-терапии ГКС. Особенно актуальна такая схема для пациентов с положительной реакцией на применение плазмафереза в анамнезе. Согласно данным исследований у 65% пациентов,



получающих двойную терапию, наблюдается более стабильное течение после рецидива по сравнению с 35% пациентов, получавших только ГКС [47, 48].

Поддерживающая терапия при НОМ должна включать в себя применение иммуносупрессивной терапии, чаще всего это ритуксимаб, микофенолат мофетил и азатиоприн, но также может быть митоксантрон, метотрексат и циклофосфамид [49].

Считается, что ритуксимаб дает возможность снизить ежегодное количество рецидивов у 50% пациентов, которые получают это лечение [50, 51]. Это препарат, который относится к группе рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к В-лимфоцитам, экспрессирующих на поверхности своей мембраны белок CD20. Ритуксимаб приводит к глубокому истощению В-клеток, предотвращает развитие каскадной реакции иммунного ответа. Считается, что ритуксимаб снижает частоту и тяжесть обострений НОМ, а следовательно, снижает темп кумуляции неврологического дефицита, которая неизбежно наблюдается как следствие релапсов [52].

Следует отметить, что терапия ритуксимабом не избавляет пациента от обострений. Это связано с тем, что плазмобласты не экспрессируют антиген CD20 и не истощаются после лечения ритуксимабом, они могут быть распознаны с использованием маркера поверхностного антигена CD19. Именно устойчивость плазмобластов, продуцирующих АП4-IgG, может обнаружить некоторую неоднозначность ответа на терапию при использовании ритуксимаба [53].

Однако применение этого препарата показывает высокую эффективность, обеспечивая большему числу пациентов многолетнюю ремиссию. Так, в исследовании, начатом в 2013 г., из 30 пациентов, получавших ритуксимаб в качестве поддерживающей терапии НОМ, у 60% не наблюдается рецидивов в течение 5 лет. В исследовании 2011 г. у 28 пациентов из 30 наблюдалось уменьшение количества обострений на 88%, а 70% из этих 30 пациентов не сталкивались с рецидивами в течение 24 месяцев.

Для терапии НОМ используются также тоцилизумаб и экулизумаб. Тоцилизумаб является препаратом из группы моноклональных антител, чье действие направлено против рецепторов IL-6, а также на сокращение срока жизни плазмобластов. При его применении наблюдается снижение титра АП4-IgG, что значительно улучшает течение болезни у серопозитивных пациентов [54, 55]. Об уменьшении количества обострений у пациентов, принимавших этот препарат, сообщают два ретроспективных и одно проспективное экспериментальное исследование [56, 57].

Экулизумаб также принадлежит к группе моноклональных антител, его действие направлено на нейтрализацию протеин С5 компонента, а следовательно, предупреждение активации каскада реакций компонента в ЦНС, уменьшая тем самым количество рецидивов заболевания [38, 59].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие АП4-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 АП4-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 АП4-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 по назначению этого препарата НОМ не значится. Однако литературные данные и наш опыт свидетельствуют о высокой эффективности такой терапии.

Конфликта интересов нет.

■ 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. (1999) The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, vol. 53, no 5, pp. 1107–1107.
4. Wingerchuk D.M. (2007) The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology*, vol. 6, no 9, pp. 805–815.
5. Jarius S., Wildemann B. (2013) The history of neuromyelitis optica. *Journal of neuroinflammation*, vol. 10, no 1, pp. 797.
6. Lennon V.A. (2004) A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet*, vol. 364, no 9451, pp. 2106–2112.
7. Lennon V.A. (2005) IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *Journal of Experimental Medicine*, vol. 202, no 4, pp. 473–477.
8. Wingerchuk D.M., Weinshenker B.G. (2014) Neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Handbook of clinical neurology*. Elsevier, vol. 122, pp. 581–599.
9. Drori T., Chapman J. (2014) Diagnosis and classification of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Autoimmunity reviews*, vol. 13, no 4–5, pp. 531–533.
10. Asgari N. (2011) A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*, vol. 76, no 18, pp. 1589–1595.
11. 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.
12. Jarius S. (2008) Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain*, vol. 131, no 11, pp. 3072–3080.
13. 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.



14. 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.
15. Papadopoulos M.C., Verkman A.S. (2012) Aquaporin-4 and neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology*, vol. 11, no 6, pp. 535–544.
16. 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.
17. Jarius S. (2012) Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicenter study of 175 patients. *Journal of neuroinflammation*, vol. 9, no 1, pp. 14.
18. Koga M. (2011) A serological analysis of viral and bacterial infections associated with neuromyelitis optica. *Journal of the neurological sciences*, vol. 300, no 1–2, pp. 19–22.
19. Jarius S. (2010) Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *Journal of neuroinflammation*, vol. 7, no 1, pp. 52.
20. Broadwell R.D., Sofroniew M. (1993) Serum proteins bypass the blood-brain fluid barriers for extracellular entry to the central nervous system. *Experimental neurology*, vol. 120, no 2, pp. 245–263.
21. Wang Y. (2018) Blood brain barrier permeability could be a biomarker to predict severity of neuromyelitis optica spectrum disorders: a retrospective analysis. *Frontiers in Neurology*, vol. 9, pp. 648.
22. Sellner J. (2010) EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *European journal of neurology*, vol. 17, no 8, pp. 1019–1032.
23. Bot J.C.J. (2004) Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients added value of spinal MRI examination. *Neurology*, vol. 62, no 2, pp. 226–233.
24. Al-Araji A.H., Oger J. (2005) Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 11, no 4, pp. 398–402.
25. Kanamori Y. (2011) Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life. A cross-sectional study. *Neurology*, vol. 77, no 7, pp. 652–658.
26. Wingerchuk D.M. (2015) International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, vol. 85, no 2, pp. 177–189.
27. Kremer L. (2014) Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 20, no 7, pp. 843–847.
28. Wingerchuk D.M. (2006) Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, vol. 66, no 10, pp. 1485–1489.
29. Tzartos J.S. (2013) Anti-aquaporin-1 autoantibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *PLoS One*, vol. 8, no 9, pp. e74773.
30. Bruscolini A. (2018) Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmunity reviews*, vol. 17, no 3, pp. 195–200.
31. Absoud M. (2013) Pediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 19, no 1, pp. 76–86.
32. Tenenbaum S. (2016) Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology*, vol. 87, no 9, supplement 2, pp. 59–66.
33. Wingerchuk D.M., Weinschenker B.G. (2017) Neuromyelitis optica spectrum disorder diagnostic criteria: sensitivity and specificity are both important. *Mult Scler*, vol. 23, no 2, pp. 182–184.
34. Jasiak-Zatonska M. (2016) The immunology of neuromyelitis optica - current knowledge, clinical implications, controversies and future perspectives. *International journal of molecular sciences*, vol. 17, no 3, pp. 273.
35. Reindl M. (2017) Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: how clinically useful are they? *Current opinion in neurology*, vol. 30, no 3, pp. 295–301.
36. 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.
37. 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.

38. Melamed E. (2015) Update on biomarkers in neuromyelitis optica. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, vol. 2, no 4, pp. e134.
39. Flanagan E.P. (2017) Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients. *Annals of neurology*, vol. 81, no 2, pp. 298–309.
40. Petzold A., Plant G.T. (2014) Diagnosis and classification of autoimmune optic neuropathy. *Autoimmunity reviews*, vol. 13, no 4–5, pp. 539–545.
41. Kim W. (2010) Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 16, no 10, pp. 1229–1236.
42. Matthews L. (2013) Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology*, vol. 80, pp. 1330–1337.
43. Pittock S.J. (2006) Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Archives of neurology*, vol. 63, no 3, pp. 390–396.
44. Huh S.Y. (2014) The usefulness of brain MRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 20, no 6, pp. 695–704.
45. Nakamura M. (2009) Occurrence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 15, no 6, pp. 695–700.
46. Flanagan E.P. (2015) Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA neurology*, vol. 72, no 1, pp. 81–87.
47. Abboud H. (2016) Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 22, no 2, pp. 185–192.
48. Bonnan M., Cabre P. (2012) Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Multiple sclerosis international*, pp. 1–9.
49. Biswas A., Mukherjee A. (2015) Therapy of NMO spectrum disorders. *Annals of Indian Academy of Neurology*, vol. 18, no 5, pp. 16–23.
50. Mealy M.A. (2014) Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA neurology*, vol. 71, no 3, pp. 324–330.
51. Torres J. (2015) Analysis of the treatment of neuromyelitis optica. *Journal of the neurological sciences*, vol. 351, no 1–2, pp. 31–35.
52. Bourre B., Lefaucheur R., Girault C. (2013) Treatment of NMO relapse in the elderly: rituximab when plasma exchange fails? *Acta Neurologica Belgica*, vol. 113, no 3, pp. 335.
53. De Andrés C. (2015) Changes in B and T-cell subsets and NMO-IgG/AQP-4 levels after immunoglobulins and rituximab treatment for an acute attack of neuromyelitis optica. *Neurología (English Edition)*, vol. 30, no 5, pp. 276–282.
54. Kasama T. (2016) Clinical effects of tocilizumab on cytokines and immunological factors in patients with rheumatoid arthritis. *International immunopharmacology*, vol. 35, pp. 301–306.
55. Kieseier B.C. (2013) Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses. *JAMA neurology*, vol. 70, no 3, pp. 390–393.
56. Ringelstein M. (2015) Long-term therapy with interleukin 6 receptor blockade in highly active neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA neurology*, vol. 72, no 7, pp. 756–763.
57. Azenberg I. (2013) Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy. *JAMA neurology*, vol. 70, no 3, pp. 394–397.
58. Pittock S.J. (2013) Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *The Lancet Neurology*, vol. 12, no 6, pp. 554–562.
59. Tradtrantip L. (2012) Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Annals of neurology*, vol. 71, no 3, pp. 314–322.

Поступила/Received: 19.11.2018

Контакты/Contacts: makarov295062@gmail.com, vadim.pashkovsky@gmail.com, perveeva@ukr.net