

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:

д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

РЕФЕРАТ

на тему: «Заболевания спектра оптиконейромиелита»

Выполнил:

ординатор 1 года обучения

кафедры нервных болезней с курсом ПО

специальности 31.08.42 Неврология

Козлов Н.Р.

Красноярск 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	3
1.Этиопатогенез.....	4
2.Клиническая картина.....	5
3.Диагностика.....	8
4.Дифференциальная диагностика.....	11
4.Лечение.....	18
Заключение.....	24
Список литературы.....	25

ВВЕДЕНИЕ

Оптиконевромиелит (Болезнь Девика) – это редкое идиопатическое аутоиммунное заболевание ЦНС с преимущественным поражением зрительных нервов и СМ с относительной сохранностью ГМ, которое сопровождается тяжелыми, непредсказуемыми обострениями и ведущее к инвалидизации

Французский невролог Евгений Девик описал 45-летнюю женщину, у которой на фоне кишечной инфекции развилась сонливость, слабость в конечностях и головная боль. Через 3 недели слабость достигла степени плегии и развилось двустороннее поражение зрительных нервов с выраженным отеком глазного дна и кровоизлияниями в сетчатку. Пациентка умерла.

При аутопсии был обнаружен острый миелит и двусторонний неврит зрительных нервов. Такая комбинация морфологических находок получила название «оптикомиелит» (ОМ). В 1894 г. ученик Девика F.Gault представил в Лионе докторскую диссертацию «Острый оптикомиелит» с описанием 17 случаев развития двустороннего неврита зрительных нервов и миелита как единственных проявлений поражения ЦНС. С тех пор билатеральный неврит зрительных нервов в сочетании с поперечным миелитом рассматривался как монофазное фульминантное заболевание, являющееся классическим вариантом синдрома (болезни) Девика. Долгое время он считался одним из злокачественных вариантов РС, его также называли «азиатским вариантом» РС, так как наиболее часто он встречался в юго-восточной Азии. Лишь к концу XX в. стало ясно, что оптикомиелит Девика является самостоятельным заболеванием.

В настоящее время допускается возможность одностороннего неврита зрительного нерва, не синхронное во времени развитие зрительной и спинальной симптоматики, а также повторы обострений ОМ.

У пациентов с классическим одномоментным развитием зрительной и спинальной симптоматики чаще отмечается монофазное течение (в 15-25% случаев). Атаки рецидивирующего ОМ, который встречается в 75-85% случаев, могут возникать с интервалами в месяцы или годы. Тенденция к обострениям проявляется рано: в течение 1 года они наблюдаются у 55% больных, в течение 3 лет – у 78%, в течение 5 лет – у 90%.

Средняя продолжительность жизни больных с монофазным течением ОМ составляет 16,9 лет, а с рецидивирующим - 7,7 лет.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

В основе ЗСОНМ лежит аутоиммунный процесс, начинающийся с активной продукции специфических антител на периферии, с последующим проникновением их через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и связыванием с белком аквапорином-4, который расположен на мембране астроцитарных ножек, участвующих вместе с капиллярами в формировании ГЭБ. Это приводит к развитию воспалительной реакции, активации системы комплемента, повышенной продукции воспалительных цитокинов (IL-6, IL-17, IL-8, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор). Нарушение клеточных механизмов транспорта воды, повреждение ГЭБ и активная инфильтрация периваскулярного пространства клеточными элементами крови (нейтрофилы, эозинофилы) способствуют развитию демиелинизации, гиперплазии сосудистой стенки с гиалинизацией стенок капилляров, некрозу олигодендроцитов и нейронов и образованию полостей как в белом, так и сером веществе спинного мозга. Большое значение имеют В-клеточно-индуцированные реакции. В отличие от РС, в основе развития которого лежат преимущественно клеточные механизмы, ОНМ является аутоиммунной астроцитопатией/каналопатией, которая имеет гуморальноопосредованный механизм.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Пациенты с ЗСОНМ часто страдают от обострений, которые ведут к накоплению неврологического дефицита

Обычно дебют заболевания сопровождается острым приступом оптического неврита и/или продольно распространенного поперечного миелита.

Такие симптомы, как потеря зрения, нарушения двигательной активности, боль, утомляемость и нарушение функции тазовых органов, приводят к снижению качества жизни, связанного с состоянием здоровья. В течение 5 лет у 50% пациентов с ЗСОНМ возникает необходимость в инвалидном кресле и у 62% пациентов развивается функциональная слепота, когда при РС медиана времени от постановки диагноза до потребности в поддержке при ходьбе составляет 15 и более лет.

С первыми симптомами пациенты обращаются в возрасте 30-40 лет, но дебют может приходиться на детский, средний или пожилой возраст. Чаше встречается у женщин (9:1).

В 30-50% случаев развитию ОМ предшествует вирусная инфекция. Весьма нередко ОМ сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями - синдромом Шегрена, тиреоидитом, СКВ и другими.

В подавляющем случае – это рецидивирующее заболевание. Поражение нервной системы накапливаются с каждым последующим обострением. При этом даже одно обострение может привести к глубокой инвалидизации или смерти. Выделяют монофазный и рецидивирующий типы течения заболевания. При рецидивирующем типе, развивающемся у 80% пациентов, первые атаки оптического неврита и миелита могут быть разделены между собой по времени неделями или даже годам; на протяжении 1-го года заболевания обострения возникают у 55% пациентов с AQP4-IgG, на протяжении первых 3 и 5 лет – у 78 и у 99% соответственно. Монофазное течение зарегистрировано менее чем у 20% пациентов с ОНМ; одновременно возникают одно- либо двусторонний неврит зрительного нерва и поперечный миелит, затем повторные эпизоды миелита и/или оптического неврита не регистрируются. Пациенты с ОНМ чаще серонегативны по AQP4-IgG. ОНМ протекает обычно тяжелее, чем РС, восстановление после атак оптикомиелита, как правило, неполное (в 64% случаев). Также, в отличие от РС, для ОНМ нехарактерно вторичное прогрессирование. Таким образом, основной вклад в формирование стойкого неврологического дефицита при ОНМ вносят остаточные явления обострений.

1. **Поражение зрительного нерва** чаще одного глаза, но может быть билатеральным (в 20% случаев). Сопровождается ретробульбарной болью и/или болью при движении глаза, нарушением цветового зрения (включая ослабленное восприятие цвета), выпадением полей зрения. Может продолжаться длительное время или быть постоянным.

Изменение на МРТ типичные для острого ОН включают утолщение зрительного нерва, гиперинтенсивность в режиме T2 и накопление гадолиния. Очаги поражения обычно более широко распространены, чем при РС и с большей вероятностью включают хиазму или рядом расположенный гипоталамус

2. Одновременное развитие тяжелого продольного распространенного **поперечного миелита** (более 3х сегментов с вовлечением преимущественного серого вещества)

Прогрессирование поперечного миелита в течение нескольких дней приводит к полной поперечной сенсомоторной миелопатии (параплегия, нарушение чувствительности ниже очага поражения, задержка мочи, недержание кала)

При ОМ клиническая картина острого поперечного миелита развивается в течение 1-14 дней. Пара- или тетрапарез сопровождается проводниковыми нарушениями чувствительности (70%), могут быть и сфинктерные расстройства (60%), при этом признаки компрессии спинного мозга отсутствуют.

3. **Синдром area postrema** ассоциировано с поражением заднего поля продолговатого мозга и сопровождается тошнотой, рвотой, икотой неясного генеза

Структура area postrema образует проницаемый ГЭБ и является центром рвотного рефлекса. Причиной поражения является высокая экспрессия в данной зоне AQP4, что приводит к аутоиммунному ответу и активному распространению повреждения на в зоне area postrema. Особенно высокоспецифично для серопозитивного варианта ЗСОНМ.

Наибольшую опасность представляют нарушения дыхания при очагах в шейном отделе спинного мозга с распространением на продолговатый мозг, что проявляется некупируемой икотой, тошнотой, рвотой, системным головокружением, нистагмом. Поражение продолговатого мозга может приводить к летальному исходу.

4. **Острый стволовой синдром**

Симптомы включают глазодвигательные нарушения, сенсо-моторную и мозжечковую дисфункции (головокружение, атаксия). При осмотре можно увидеть яркий спастический парез с клонусами или НФТО. Поражение ствола может привести к смерти из-за респираторной дисфункции или полиорганной недостаточности. По данным МРТ характерно периепендимальное поражение отделов ствола мозга (преимущественно моста)

5. **Острый дизэнцефальный синдром** ассоциирован с поражением таламуса, гипоталамуса или областью 3ого желудочка. Может сопровождаться качественными нарушениями сознания (гиперсомнолентность, нарколепсия), поведенческими нарушениями, гипотермией, а также гипонатриемией.

6. **Церебральные синдромы** часто ассоциируются с двусторонними крупными сливными подкорковыми очагами либо глубоким повреждением белого вещества и включают в себя гемипарез, гемигипестезию, энцефалопатию, постхиазмальную потерю зрения (в т.ч. кортикальную)

Когда следует заподозрить ЗСОНМ:

- В случаях повторных обострений ОН, если симптомы тяжелые или улучшения не происходит
- МРТ не отражает типичную морфологию РС (т.е. очаги расположенные перивентрикулярно, инфратенториально или в области мазолистого тела (пальцы Доусена))
- Во всех случаях билатерального оптического неврита
- Во всех случаях тяжелого миелита или миелита, сопровождающегося симметричной слабостью нижних конечностей, грудным или корешковым болевым синдром, шейным миелитом, распространяющимся в стволловую область мозга
- В случае, когда ОН или миелит сопровождается СКВ или болезнью Шегрена

Стратификация степени тяжести осуществляется согласно шкале инвалидизации EDSS (аналогично РС).

ДИАГНОСТИКА

В настоящее время предложены новые диагностические критерии оптикомиелита, обладающие 99% чувствительностью и 90% специфичностью:

1. Наличие выраженного неврита зрительного нерва со значительным снижением зрения и острого миелита с развитием умеренной или выраженной слабости в ногах, а также 2 из 3 следующих признаков:

1) очаг демиелинизации в спинном мозге, занимающий более 3х его сегментов;

2) выявление АТ, специфичных для ОМ (к аквапорину-4);

В 2004 г. V.Lennon обнаружил специфичные АТ. Мишенью для них является белок аквапорин-4, входящий в состав мембранных каналов, регулирующих водный баланс нервной клетки. Аквапорин-4 локализован на отростках астроцитов, связанных с эндотелием церебральных микрососудов, и определяет гомеостаз жидкости в ЦНС. Это позволяет рассматривать ОМ как обусловленную В-клетками аутоиммунную каналопатию, патофизиологически отличную от РС. Выявление АТ, специфичных для оптикомиелита, входит в современные диагностические критерии данного заболевания. Подобные антитела определяются у 52% больных с идиопатическим возвратным выраженным миелитом и у 25% больных с возвратным идиопатическим РБН. Это предполагает, что определенное количество этих случаев относятся к ОМ и являются вариантом неполного его развития.

Определение аутоантител к АQP4 является высокоспецифичным показателем и отличает ЗСОНМ от РС. При этом до 30% лиц серонегативны, но это не исключает у них наличия данного заболевания при сопоставлении с другими критериями.

При положительном серологическом статусе:

1. Характерный клинический синдром (один или более):

- оптический неврит;
- острый миелит;
- синдром area postrema: эпизод с трудом купируемой икоты или тошноты со рвотой (необъяснимый другой причиной);
- острый стволовой синдром;

- симптоматическая нарколепсия или острый диэнцефальный синдром с типичными диэнцефальными МРТ-очагами;
- церебральный синдром с типичными полушарными МРТ-очагами

2. Положительный тест на AQP4-IgG при использовании наиболее информативного из существующих методов обнаружения антител (рекомендуется использование метода клеточной презентации антигена)

3. Исключены альтернативные заболевания

При отрицательном серологическом статусе:

1. Два или более характерных клинических синдрома в результате одного или более обострений, удовлетворяющие следующим критериям:

- хотя бы один из этих синдромов должен быть представлен оптическим невритом, миелитом с характеристиками продольно распространенного поперечного миелита (LETM) или синдромом агеа postrema;
- диссеминация в пространстве: два или более различных характерных клинических синдрома, относящихся к категории основных;
- соответствие дополнительным МРТ-требованиям

2. Отрицательный тест на AQP4-IgG при использовании наиболее информативного из существующих методов обнаружения антител или определение невозможно

3. Исключены альтернативные заболевания

У 30% пациентов развитие ЗСОНМ не связано с образованием AQP4-IgG к AQP4 – самому распространенному белку водных каналов в ЦНС, у 15% заболевание возникает в результате повреждения MOG-специфического белка миелина ЦНС, принадлежащего к суперсемейству иммуноглобулинов.

3) МРТ-картина головного мозга, не типичная для РС.

МРТ обнаруживает очаги поражения в зрительных нервах, хиазме и спинном мозге, преимущественно в шейном и верхнегрудном его отделах. Эти спинальные очаги, видимые как гиперинтенсивные в T2-режиме, занимают более половины поперечника спинного мозга с вовлечением 3 и более сегментов, захватывают как белое, так и серое вещество, накапливают контраст в центре. У некоторых пациентов обнаруживаются и гипоинтенсивные в T1 очаги в спинном мозге.

Ранее считалось, что очаги демиелинизации в головном мозге, помимо зрительных нервов и зрительной хиазмы, при ОМ обнаруживаются крайне редко, однако описания случаев этого заболевания последних лет показывают, что МРТ обнаруживает церебральные очаги более чем у половины больных (60%).

Несмотря на то что ЗСОНМ и MOG-IgG-синдромы имеют множество сходных клинических проявлений, они являются самостоятельными формами с четко выраженными патофизиологическими механизмами и гистопатологическими особенностями.

Содержание MOG в мембране олигодендроглиоцита не превышает 0,1% всех белков. Высокая энцефалитогенная активность в экспериментальных исследованиях предполагает ведущую роль белка в качестве аутоантигена при ряде демиелинизирующих заболеваний. Ранее считалось, что антитела MOG-IgG преимущественно вовлечены в патогенез РС. Однако на основании последних исследований, полученных методами иммуноферментного анализа (ИФА) и детекции антител с использованием клеточной презентации антигена, было продемонстрировано, что MOG-IgG выявляются в основном при ЗСНОМ, к которым относятся оптический неврит, миелит, стволовой энцефалит и др., с AQP4-IgG-серонегативным статусом (отсутствие AQP4-IgG). Кроме того, MOG-IgG могут быть идентифицированы при остром рассеянном энцефаломиелите (ОРЭМ) и атипичных вариантах демиелинизации.

Известно, что $\frac{3}{4}$ пациентов с ЗСОНМ серопозитивны по AQP4-IgG, в то время как сывороточные антитела к MOG выявляются только у небольшого процента серонегативных по AQP4-IgG пациентов с ЗСОНМ.

Отсутствие сосуществования AQP4-IgG и MOG-IgG в сыворотке крови одного и того же пациента также свидетельствует о том, что синдромы AQP4-IgG, ЗСОНМ и анти-MOG являются различными заболеваниями. С другой стороны, отсутствие AQP4-IgG или MOG-IgG у части пациентов с фенотипом ЗСОНМ наводит на мысль, что другие аутоантитела также могут играть роль в патогенезе ЗСОНМ.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Рассеянный склероз

Клинические признаки, результаты нейровизуализационных методов обследований, данные оптической когерентной томографии обычно позволяют отличить ЗСОНМ от РС, однако существует ряд других состояний, вовлекающих в патологический процесс спинной мозг и/или зрительные нервы, которые могут имитировать ЗСОНМ. Основные сложности в диагностике ЗСОНМ возникают в случаях серонегативного ответа при тестировании пациентов с клиническими признаками ЗСОНМ на AQP4-IgG.

При ОМ зрительный нерв страдает значительно чаще и грубее, чем при РС. РБН может начинаться с односторонней (в 20%) или билатеральной (в 40%) боли в глазах, за которой следует снижение остроты зрения разной степени выраженности, что сопровождается отеком зрительных нервов, которого, как правило, не бывает при других формах РБН и у больных РС.

Иммунный ответ ЦНС при ОМ отличается от такового при РС. Уровень ММП-9 в ЦСЖ повышен при острой атаке РС, но снижен при ОМ. Уровень тканевого ингибитора ММП в ЦСЖ понижен при РС, но не при ОМ. Таким образом, механизмы повреждения тканей при 2х этих заболеваниях различны.

Имеются и морфологические различия: при РС определяются очаги демиелинизации с минимальным отеком, макроскопически поражается только белое вещество, нет изменений сосудов; в случае же ОМ демиелинизация сопровождается выраженным отеком с образованием полостей и некроза как в белом, так и в сером веществе, стенки сосудов утолщены и гиализированы, может быть нарушена их целостность, что сопровождается кровоизлияниями.

ОМ отличается от РС и по составу ЦСЖ: ОАТ в ликворе обнаруживаются лишь в 20-30%, но лимфоцитарный цитоз может достигать 600 клеток в 1 мм³.

Очаги, как и при РС, могут быть расположены перивентрикулярно, но овальные, овоидные или перпендикулярно ориентированные к коре очаги, характерные для РС, не описываются. Таким образом, наиболее информативными при дифференцировке ОМ с РС являются наличие большого очага в спинном мозге и изменения в головном мозге, не отвечающие критериям РС (чувствительность – 94% и специфичность – 96%).

При РС 80% очагов локализуется в белом веществе спинного мозга (задние и боковые канатики). Таким образом, при ОМ в значительно большей степени страдает серое вещество. Такое обширное поражение спинного мозга при обычном течении РС чрезвычайно редко.

Прогноз при ОМ хуже, чем при РС: инвалидизация нарастает достаточно быстро, и через 5 лет половина больных не могут ходить без поддержки или имеют одностороннюю слепоту. В дебюте заболевания симптоматика обычно более тяжелая, чем это бывает при РС. Обострения же протекают, как правило, с менее выраженной симптоматикой. ОМ наиболее распространен в азиатской популяции, среди лиц белой расы он составляет менее 1% всех демиелинизирующих заболеваний. Значительно чаще он встречается у женщин (ж:м = 2-8:1), и 80% ремиттирующих случаев также описаны у женщин. Средний возраст, в котором развивается монофазный ОМ, составляет 29 лет, а ремиттирующий обычно дебютирует в конце 4-й декады жизни, т.е. на 10 лет позже, чем обычно развивается РС. Имеются единичные описания семейных случаев ОМ.

Смертность при ОМ, в противоположность типичному РС, очень высока и достигает в остром периоде 20%, а в течение 5 лет - 35-50%. Те же пациенты, которые выживают, имеют выраженный неврологический дефицит. Все вышеописанные особенности синдрома Девика и дают основание к выделению этой формы как отдельной нозологической единицы.

МОГ-ассоциированные заболевания

(Миелин-олигодендроцитарный гликопротеин) МОГ-ассоциированное заболевание – группа редких воспалительных демиелинизирующих неврологических синдромов, включающих неврит зрительного нерва, поперечный миелит, энцефалит и стволовой энцефалит.

Воспалительные заболевания, ассоциированные с антителами к МОГ, могут манифестировать как один из фенотипов ЗСОНМ с развитием рецидивирующего или двустороннего неврита зрительного нерва и/или продольного поперечного миелита.

Несмотря на сходную клиническую картину, между ними имеются существенные различия: МОГ-IgG-ассоциированные заболевания чаще проявляются изолированным невритом зрительного нерва (83% против 8% соответственно), дебют с поражения зрительных нервов (82% против 37%), меньшее количество рецидивирующих миелитов (0% против 84%), более редкие рецидивы (29% против 90%).

Для пациентов с MOG-IgG характерны дебют заболевания в более молодом возрасте, начинающийся преимущественно с двустороннего оптического неврита, более мягкое течение заболевания: хорошее восстановление после обострений, более медленное нарастание стойкой инвалидизации, меньшая частота обострений по сравнению с пациентами, позитивными по AQP4-IgG.

Согласно современным взглядам, заболевания, ассоциированные с MOG-IgG, рекомендуется выделять в отдельную нозологическую форму – MOG-IgG-энцефаломиелиты. Это обусловлено тем, что для заболеваний, ассоциированных с MOG-IgG, характерен собственный спектр клиническо-радиологических проявлений. Также важно, что подход к терапии этой формы демиелинизации отличается от лечения РС. Прекращение терапии кортикостероидами при MOG-IgG-энцефаломиелитах может приводить к развитию обострений и требует тщательного динамического наблюдения за пациентами и индивидуального подбора курса лечения. Применение плазмафереза, иммуноабсорбции, анти-В-клеточных препаратов эффективно при MOG-IgG-энцефаломиелитах, в то время как использование препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), неэффективно или приводит к ухудшению состояния больных

Диагноз MOG-IgG-ассоциированного заболевания основывается на совокупности оценки клинических, нейровизуализационных и лабораторных данных при исключении альтернативных состояний.

В международных рекомендациях 2018 г. сформулированы критерии диагностики для нозологической группы, обозначенной как MOG-энцефаломиелит. Необходимыми условиями для постановки диагноза являются:

1. Монофазный или рецидивирующий неврит зрительного нерва, миелит, энцефалит, включая изолированный стволчатый энцефалит, или сочетание этих синдромов.

2. МРТ-признаки или изменения зрительных вызванных потенциалов (у пациентов с изолированным невритом зрительного нерва), характерные для демиелинизирующего процесса в ЦНС.

Характерная МРТ-особенность MOG-IgG-ассоциированных заболеваний – периневральное накопление контрастного вещества при проведении МРТ глазных орбит, которое не наблюдается ни при РС, ни при MOG с AQP4-IgG.

3. Серопозитивность в отношении MOG-IgG при исследовании сыворотки крови методом, базирующимся на культуре клеток, с использованием в качестве антигена полноразмерного человеческого MOG.

Подчеркивается, что установление диагноза возможно при исключении альтернативных состояний / заболеваний, даже при наличии MOG-IgG. В таких случаях рекомендуется выполнить повторное исследование на MOG-IgG использованием оптимальной методики (базирующейся на культуре клеток), провести детальный пересмотр клинических и лабораторно-инструментальных данных в отношении диагноза и получить второе экспертное мнение в специализированном центре.

В 2018 г. также опубликована работа, в которой для обозначения совокупности расстройств ЦНС, ассоциированных с MOG-IgG, использован термин «MOG-IgG-ассоциированное расстройство» и предложены соответствующие диагностические критерии. Согласно публикации для постановки диагноза необходимо наличие трех критериев:

1. Лабораторное исследование: наличие в сыворотке крови антител к MOG-IgG, выявленных методом, базирующимся на культуре клеток.

2. Клинические проявления: ОДЭМ, неврит зрительного нерва, включая рецидивирующую воспалительную оптическую нейропатию, поперечный миелит (продольно распространенный или продольно ограниченный), церебральный или стволовой синдром демиелинизирующего характера или сочетания вышеуказанных синдромов.

3. Исключение альтернативных заболеваний.

В качестве примечаний, кроме необходимости соответствия всем трем критериям, указано на то, что транзиторная серопозитивность снижает вероятность рецидивов заболевания, а при отсутствии исследования крови выявление MOG-IgG в ликворе позволяет подтвердить выполнение критерия

Сравнение терминологии и предложенных диагностических критериев в двух публикациях демонстрирует наличие актуальных нерешенных вопросов как диагностики, так и определения нозологической самостоятельности рассматриваемой категории неврологических расстройств.

В настоящее время отсутствуют общепринятые стандарты лечения пациентов с MOG-IgG-ассоциированным заболеванием, что связано в первую очередь с их низкой заболеваемостью и распространенностью, неопределенностями лабораторной диагностики и, как следствие,

отсутствием крупных многоцентровых контролируемых рандомизированных исследований. Рекомендуемые различными рабочими группами и экспертами подходы к терапии базируются на протоколах ведения пациентов с AQP4-IgG позитивными формами ЗСОНМ.

Согласно современным представлениям лечение обострения необходимо начинать с внутривенной инфузии метилпреднизолона в ежедневной дозе 500–1000 мг в течение 3–7 дней с последующим приемом преднизолона внутрь.

Пациентам с тяжелым обострением и продолжающимся клиническим ухудшением на терапии КС необходимо проведение сеансов плазмообмена курсом от 3 до 5 процедур или терапии препаратами внутривенных IgG.

Вопрос о назначении терапии, предупреждающей развитие повторных обострений, и ее длительности остается дискуссионным. Сообщается, что длительное лечение преднизолоном (в дозе > 10 мг/сутки), внутривенными иммуноглобулинами (индукционный курс 2 г/кг с последующим ежемесячным введением в дозе 1 г/кг), ритуксимабом, микофенолатамофетилем, метотрексатом и азатиоприном снижало частоту обострений при MOG-IgG-ассоциированных заболеваниях.

Назначаемая перорально доза преднизолона составляет от 0,5 до 0,75 мг/кг/день (обычно 40–60 мг в день для взрослых) с постепенным снижением до поддерживающей 10–15 мг в сутки к 6 месяцу приема. Дальнейшее снижение дозы и отмена преднизолона сопряжены с высоким риском обострений в первые 2 месяца после прекращения приема.

Согласно данным литературы, лечение препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), включая интерфероны-бета, глатирамера ацетат, натализумаб, неэффективно, а терапия интерферонами-бета может повысить активность болезни.

Офатумумаб, возможно, может снижать среднегодовую частоту обострений у пациентов с MOG-IgG-ассоциированным заболеванием. Известно о рисках рецидива заболевания после быстрой отмены кортикостероидов.

Решение о назначении длительной противорецидивной терапии может основываться на:

а) наличии факторов риска рецидива, включая персистенцию MOG-IgG в сыворотке, начало заболевания с поперечного миелита

б) выраженности неврологического дефицита после первого обострения.

В этих случаях или при повторных атаках на фоне снижения дозы ГКС рекомендуется сочетание пероральной КС-терапии с иммунодепрессантами (азатиоприн, метотрексат, микофенолатамофетил), назначение ритуксимаба или препаратов иммуноглобулинов. Длительность курса иммуносупрессивной терапии неопределена, решение принимается индивидуально. С точки зрения эффективности наиболее предпочтительна, по мнению экспертов, терапия ритуксимабом.

Ревматические заболевания

Основными диагностическими лабораторными маркерами ревматических заболеваний (РЗ), с которыми следует дифференцировать ЗСОНМ, являются антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированным белкам, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). АНА являются диагностическим критерием системной красной волчанки (СКВ), встречаются при болезни Бехчета, синдроме Шегрена и др. Пациентам с положительными результатами определения АНА необходимо проведение подтверждающих тестов на специфические АНА к отдельным ядерным антигенам (нДНК, Sm, SSA/Ro, SSB/La, Scl-70, РНП) с помощью методов ИФА, ИБ, двойной иммунодиффузии (ДИД) и др. Так, положительные результаты обнаружения антител к SS-A/Ro являются диагностическими критериями первичного и вторичного синдрома Шегрена. При этом в случае поражения нервной системы по типу оптического неврита или продольного распространенного миелита у пациентов могут выявляться AQP4-IgG. Открытым остается вопрос: пациенты, позитивные по AQP4-IgG, имеют два параллельно текущих аутоиммунных заболевания, а неврологические симптомы являются не осложнением основного заболевания, а проявлением ОНМ, или это проявления единого патологического процесса [63]. Антитела к двуспиральной ДНК также являются важным серологическим маркером и обязательным диагностическим критерием СКВ.

АНЦА – серологические маркеры системных некротизирующих васкулитов сосудов среднего и мелкого калибра (АНЦА-ассоциированных системных васкулитов – АНЦА-СВ), к которым относятся гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) – (ГВ), микроскопический полиангиит (МПА) и синдром Черджа-Стросс.

Аутоантитела, специфичные только для одного РЗ, встречаются очень редко. Аутоиммунные РЗ характеризуются одномоментным присутствием нескольких типов аутоантител в одной сыворотке, так называемым профилем

аутоантител, оценка которого существенно увеличивает диагностическую ценность определения этих биомаркеров.

Кроме того, при РЗ методом изоэлектрофокусирования иммуноглобулинов сыворотки крови и ЦСЖ выявляются 3и (олигоклональные фракции IgG в ЦСЖ, отчасти присутствующие в сыворотке крови) и 4е типы синтеза (идентичные олигоклональные фракции IgG в сыворотке и крови), не специфичные для ЗСОНМ.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия ОМ, в основном, ограничена купированием обострений. Как и при РС, наиболее распространена внутривенная кортикостероидная пульс-терапия с введением 1000 мг метилпреднизолона в течение 5-7 дней. В небольших исследованиях показана также эффективность плазмафереза и ВВИГ.

При клинической картине восходящего шейного миелита с высоким риском развития дыхательных нарушений к кортикостероидной терапии добавляют плазмаферез, который проводят через день, в объеме 5,5 мл/кг веса.

Ретроспективный анализ эффективности применения плазмафереза при ОМ показал, что у 6 из 10 пациентов наблюдается умеренное или выраженное улучшение.

Возможно применение сочетания азатиоприна (2,5–3 мг/кг) с преднизолоном (1 мг/кг). Применение подобной комбинации у 7 больных привело к отсутствию у них обострений в течение 18 мес. наблюдения.

Предпринимаются и попытки поиска способов превентивной терапии, которые пока ограничены весьма малым числом наблюдений. Отдельные исследования говорили о неэффективности иммуномодулирующей терапии для профилактики повторных атак ОМ. Объяснением этому может служить тот факт, что основным патогенетическим фактором развития ОМ является нарушение гуморальных, а не клеточных, как при РС, иммунологических механизмов. Однако в последнее время появились данные (безусловно, нуждающиеся в подтверждении) о том, что эффективность интерферонов бета при оптикомиелите сходна с таковой при «классическом» РС.

У 5 пациентов на фоне применения митоксантрона в дозе 12 мг/м² также было отмечено снижение частоты обострений и активности процесса, определяемой при МРТ.

Одним из наиболее обнадеживающих средств терапии при ОМ является ритуксимаб - моноклональные антитела, снижающие число циркулирующих В-лимфоцитов.

Имеется описание 8 пациентов, получавших еженедельно по 375 мг/м² ритуксимаба внутривенно. 6 больных в течение 12 мес. оставались без обострений, у 7 улучшилось состояние, балл EDSS снизился с 7,5 до 5,5. Отмечалась хорошая переносимость препарата. Следует, однако, отметить, что при назначении ритуксимаба по поводу иных аутоиммунных заболеваний

(СКВ, ревматоидного артрита) были зарегистрированы 23 случая развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

Поскольку основной вклад в формирование инвалидизации вносят обострения ОНМ, терапия его атак является первоочередной задачей. На сегодняшний день не проведены клинические исследования, адресно оценивающие препараты для лечения либо профилактики атак ОНМ. Ограничениями служат низкая распространенность, тяжесть обострений, высокая инвалидизация и относительно высокая смертность в случае нелеченого ОНМ. Однако принятые рекомендации, в том числе стандарт Минздрава России (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.12.12 № 1533н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при остром оптиконевромиелите») и рекомендации Европейской федерации неврологических сообществ по лечению обострений ОНМ. При невозможности проведения иммунодиагностики следует расценить острый продольный распространенный миелит или двусторонний оптический неврит (в отсутствие других причин) как первую атаку ОНМ с проведением соответствующей терапии.

Для лечения атаки миелита и оптического неврита применяют высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС): метилпреднизолон 1000 мг/сут внутривенно на протяжении 5—7 сут с последующим переводом на таблетированный преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут. В случае недостаточного эффекта терапии ГКС (после введения 3000 мг метилпреднизолона) или при ухудшении состояния больного на ее фоне, в случае быстрого нарастания неврологического дефицита, а также при рецидиве заболевания необходимо проведение сеансов плазмафереза до 7 сеансов через сутки с объемом удаляемой плазмы крови 30—35 мл/кг массы тела пациента во время каждого сеанса [65—67].

При лечении обострений у первичных пациентов с предполагаемым ОНМ важно определение в крови антител к AQP4-IgG до начала проведения плазмафереза или введения метилпреднизолона. В противном случае возможен отрицательный результат ввиду отсутствия значимого титра AQP4-IgG, что затруднит диагностический поиск, а следовательно, своевременное назначение препаратов для профилактики обострений.

Лечение по предупреждению обострений рекомендовано проводить в течение 3-5 лет при выявлении AQP4-IgG в сыворотке крови у пациентов, которые имеют повышенный риск развития рецидива после атаки ОНМ. Основным принципом является быстрая стабилизация состояния с помощью ГКС с проведением далее иммуносупрессивной терапии и отмены ГКС с целью минимизации их побочных эффектов. Согласно рекомендациям

международной группы по изучению ОНМ, препаратами первого выбора являются азатиоприн и ритуксимаб.

Азатиоприн – антипролиферативный и иммуносупрессивный препарат, являющийся аналогом пурина, который действует как антиметаболит, тем самым нарушая пролиферацию лимфоцитов. Поскольку терапевтический эффект азатиоприна развивается спустя 6 мес, препарат назначается в комбинации с преднизолоном. Преднизолон начинают применять с 1 мг/кг/сут ежедневно в течение 8 нед с последующим снижением на 10 мг каждые 3 нед до 20 мг/сут. Затем следует более медленное снижение дозировки — на 5 мг каждые 2 нед до 10 мг/сут. Азатиоприн назначается с 50 мг ежедневно, с увеличением каждую неделю на 50 мг/сут до достижения терапевтической дозы препарата 2,5-3 мг/кг/сут. Во время терапии важно оценивать показатели клеточного состава крови и активность печеночных ферментов. У 10% пациентов выявляется недостаточность тиопуринометилтрансферазы – фермента, ответственного за метаболизм азатиоприна, что может привести к неэффективности лечения. В этом случае предпочтение должно быть отдано другим препаратам. Преимуществами комбинированной терапии являются ее доступность и возможность самостоятельного приема препаратов. На фоне применения азатиоприна возможно развитие анемии, лейкопении и тромбоцитопении, также повышается риск развития бактериальных вирусных и грибковых инфекций, диспепсических явлений и повышения печеночных ферментов. Кроме того, длительный прием ГКС сопряжен с рисками нарушения углеводного обмена, тромбозов, эмоциональных расстройств, в редких случаях – с возникновением злокачественных новообразований, в частности рака кожи, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

Наибольшее число исследований посвящено изучению эффективности и безопасности ритуксимаба (моноклональное химерное антитело к белку CD20 В-лимфоцитов) при ОНМ. Препарат показал свою эффективность, в том числе и у детей. Индукционная терапия может быть проведена по двум схемам: 375 мг/м² еженедельно в течение 4 нед (схема лечения при опухолях системы крови), либо 1000 мг еженедельно в течение 2 нед (схема лечения при ревматоидном артрите). При необходимости (появлении CD27+ В-лимфоцитов, так называемых «клеток памяти»), курсы могут быть повторены через 6-12 мес при отсутствии противопоказаний. В целях профилактики перед первым введением ритуксимаба следует проводить анализы формулы крови, субпопуляций В-лимфоцитов (CD19+, CD4+, CD8+), иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM), маркеров хронических инфекций, включая гепатиты В и С, варицелла-зостер (в случае отрицательного анализа на последний возможна вакцинация), рентгенографию органов грудной клетки и тест на беременность. Препарат применяют после премедикации: 100 мг метилпреднизолона внутривенно, 500 мг парацетамола, 50 мг димедрола с

целью профилактики инфузионных реакций (головная боль, лихорадка, сыпь). Ритуксимаб вводят через инфузомат, со стартовой скорости 50 мг/ч, затем скорость можно увеличивать каждые 30 мин на 50 мг/ч до максимального значения 400 мг/ч. В динамике определяют уровни CD19+, CD27+ каждые 3 и 6 мес, уровни CD4+, CD8+ каждые 6 мес, IgA, IgG, IgM каждые 6 мес. Также возможно назначение валацикловира после инфузий ритуксимаба с целью профилактики герпесвирусной инфекции, котримоксазола при снижении CD4+ менее 200/мм³ [76—78].

На фоне терапии ритуксимабом также повышается риск инфекционных осложнений, в том числе прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, развития новообразований, кожных реакций (синдромы Лайелла, Стивенса—Джонсона), нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности, гипогаммаглобулинемии.

Азатиоприн и ритуксимаб – наиболее часто используемые препараты, применяемые для профилактики обострений ОНМ. На основании данных по снижению частоты обострений и нарастания степени выраженности можно предполагать более высокую эффективность ритуксимаба по сравнению с азатиоприном. Одним из предложенных подходов к ведению пациентов является назначение азатиоприна после первого обострения у пациентов с AQP4-IgG, в случае развития повторных обострений – перевод на ритуксимаб, который является препаратом выбора у пациентов с двумя и более обострениями в анамнезе. У пациентов с отсутствием антител к аквапориному-4 возможно назначение иммуносупрессивных средств после второго обострения. Однако все чаще отдается предпочтение ритуксимабу даже в случае дебюта заболевания.

Положительные результаты лечения наблюдались при применении микофенолата мофетила (от 750 до 3000 мг/сут, средняя доза препарата 2000 мг/сут) — ингибитора инозин-монофосфатдегидрогеназы, приводящего к нарушению синтеза гуанозина, необходимого для пролиферации Т- и В-лимфоцитов. Преимуществом препарата является его пероральное применение, а также относительная безопасность, однако ¼ пациентов вынуждены были прекратить лечение вследствие развития нежелательных явлений: тошноты, диареи, лейкопении. Также на фоне приема микофенолата мофетила возможно развитие сепсиса. Риск развития злокачественных новообразований значительно повышается при комбинировании микофенолата мофетила с другими иммуносупрессивными препаратами.

Причем все вышеперечисленные препараты не обладают абсолютной эффективностью по предупреждению атак ЗСОНМ, в частности на терапию азатиоприном не отвечают 53-55% пациентов, микофенолата мофетилем –

36%, ритукисмабом – 33%. Применение этих препаратов в комбинации позволяет снизить долю пациентов, не отвечающих на терапию, до 22%.

Поскольку ОНМ является антителоопосредованным процессом, обсуждается возможная эффективность внутривенного введения иммуноглобулинов для предотвращения повторных атак. Имеются данные наблюдения отдельных пациентов с ОНМ со стабилизацией заболевания после внутривенного введения иммуноглобулинов в дозе 400 мг/кг в течение 5 сут ежемесячно, однако для определения оптимальных дозировок и длительности терапии не были проведены рандомизированные исследования. При этом для терапии острой атаки ОНМ введение иммуноглобулинов не продемонстрировало эффективность.

В двухлетнем исследовании подтверждена эффективность митоксантрона с ежемесячным введением 1 дозы 12 мг/м² в течение 6 мес с дальнейшим переходом на 3 курса по 10 мг 1 раз в 3 мес до достижения суммарной дозы в 100-120 мг. Ограничением являются такие нежелательные явления, как токсическая кардиомиопатия и миелоидная лейкемия, в связи с чем перед каждым введением препарата необходим мониторинг соответствующих витальных показателей. Другими цитостатическими препаратами, которые показали эффективность при ОНМ в отдельных исследованиях, являются метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин и такролимус.

В настоящее время завершены или завершаются клинические исследования следующих препаратов:

1. Экулизумаб – рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела против C5-компонента комплемента. Связываясь с высокой аффинностью с C5, экулизумаб препятствует расщеплению C5 на C5a и C5b. За счет этого угнетаются образование провоспалительных цитокинов (через C5a) и мембрано-атакующий комплекс (через C5b).

2. Сатрализумаб – моноклональное антитело к рецепторам IL-6, приводящее к нарушению активации В- и Т-лимфоцитов и дифференцировки Т-хелперов 17-го типа. Клинический эффект достигается за счет снижения количества циркулирующих лимфобластов, в том числе продуцирующих антитела к AQP4.

3. Инебилизумаб – моноклональное антитело к рецептору CD19+ В-лимфоцитов. В отличие от ритуксимаба, препарат способен влиять также и на плазмобласты, продуцирующие как AQP4-IgG, так и MO-IgG.

В перспективе терапевтическим средством может стать также аквапорумаб – препарат моноклональных антител, блокирующих AQP4-IgG. При этом AQP4-IgG по-прежнему связываются с AQP4, тем не менее активации системы комплемента не происходит. В экспериментах на животных определялось значительное снижение демиелинизации и гибели астроцитов на фоне применения аквапорумаба; цитотоксичность снижалась на 80-94%.

Другим перспективным препаратом может стать бевацизумаб – антитело к VEGF-A и его рецепторам. Проводится I фаза клинического исследования бевацизумаба в качестве дополнительной терапии. Есть сведения о повышенном риске кровотечений и перфорации желудочно-кишечного тракта на фоне приема препарата [70, 90].

Лечение ПИТРС при ОНМ неэффективно (за исключением глатирамера ацетата, доказавшего свою эффективность в единичных исследованиях на малых группах пациентов). Более того, терапия интерферонами- β противопоказана больным ОНМ – выявлено нарастание частоты обострений и количества и объема очагов при их применении, а также повышение титра AQP4-IgG. Кроме того, имеются сообщения, что препараты 2-й линии ПИТРС: финголимод и натализумаб вызывают тяжелые обострения у больных с ОНМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение 5 лет от начала заболевания более 50% пациентов с рецидивирующим ОНМ являются слепыми на один или оба глаза, 50% не способны самостоятельно передвигаться. Ремиттирующее течение ОНМ, высокая частота обострений в первые 2 года после первого проявления болезни, тяжесть первой атаки и сопутствующие аутоиммунные заболевания являются предикторами неблагоприятного прогноза. Пятилетняя выживаемость при ОНМ составляет 68% при рецидивирующем типе и 90% – при монофазном. Чаще всего причиной смерти является дыхательная недостаточность нейрогенного характера при распространении поражения на продолговатый мозг. Современные подходы к терапии могут привести к тому, что уже в ближайшее время снизятся уровни тяжелой инвалидизации и смертности при ОНМ. Так, на фоне терапии удалось достичь снижения пятилетней смертности до 5-9%.

В настоящее время существует ряд острых проблем, связанных с лечебно-диагностической тактикой при ЗСНОМ:

1. Различные заболевания (аутоиммунные, сосудистые, инфекционные, опухолевые) могут имитировать симптомы

2. На результаты серологического исследования могут влиять метод анализа, серологический статус, стадия заболевания (заболевание имеет особенность изменения серологического статуса во времени) или типы лечения

3. Пациенты могут иметь ограниченные симптомы, особенно на ранних стадиях, что задерживает определение серологического статуса

4. В рамках неотложной помощи вовсе результаты серологического исследования недоступны

Ключевым моментом является время: ЗСНОМ требуют незамедлительного уточнения диагноза для назначения раннего лечения, что будет способствовать лучшему клиническому исходу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Рассеянный склероз : руководство для врачей / Т.Е.Шмидт, Н.Н.Яхно – 6е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2017 – 119-126с.
- 2.Оптическое нейромиелинит и заболевания спектра оптического нейромиелинита. Симанив Т.О., Васильев А.В., Аскарова Л.Ш., Захарова М.Н. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2019; 119 (10-2): 35-48.
- 3.Энцефаломиелиниты, ассоциированные с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину Елисеева Д.Д., Васильев А.В., Шабалина А.А., Симанив Т.О., Захарова М.Н. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2020; 120 (7-2): 13-23.