

Алгоритм диагностики оптиконевромиелита (болезнь Девика)

*Т.О. Симанив, А.В. Васильев, А.А. Воробьева,
М.Н. Захарова, А.В. Переседова*

Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы (ЦНС) – актуальная медико-социальная проблема, так как нозологии данной группы являются второй по частоте причиной инвалидизации лиц молодого возраста после черепно-мозговой травмы. Проведение дифференциальной диагностики данной группы заболеваний является важнейшей задачей неврологов, особенно на ранних стадиях заболевания, поскольку подходы к терапии рассеянного склероза (РС), оптиконевромиелита (ОМ), острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) принципиально отличаются. Сложность постановки диагноза РС подтверждается данными исследований: в 10% случаев аутопсии РС не выявляется, а около 20% пациентов, направляемых на консультацию с диагнозом “рассеянный склероз”, имеют другие заболевания.

Оптиконевромиелит – вторая по частоте форма воспалительного демиелинизирующего заболевания после РС. Заболевание преимущественно распространено среди лиц африканского и азиатского происхождения, выходцев из стран Латинской Америки, коренных индейцев Северной Америки, индусов, где встречаемость РС невысока. В европейских странах и США доля ОМ среди остальных демиелинизирующих заболеваний ЦНС составляет 1–5%. Распространенность ОМ среди представителей европеоидной расы по данным различных эпидемиологических исследований составляет 0,3–4,4 на 100 000 населения. Однако многие случаи ОМ нередко ошибочно трактуются как РС, рецидивирующий поперечный миелит либо рецидивирующий ретробульбарный неврит.

Возраст начала заболевания – от детского до пожилого со снижением частоты встречаемости после 50 лет. Средний возраст первой атаки заболевания – 35–41 год при рецидивирующем типе течения заболевания и 29 лет при монофазном течении. Женщины болеют гораздо чаще

(85% случаев), чем мужчины, и обычно частота заболевания у женщин выше, чем при РС. При монофазном типе течения соотношение мужчин и женщин приближается к 1 : 1.

Представления об ОМ как одном из вариантов РС сохранились вплоть до 90-х годов прошлого века, когда дальнейшие клинические и гистопатологические исследования изменили концепцию и место ОМ среди расширяющегося спектра аутоиммунных расстройств ЦНС. Новым этапом в развитии и понимании патогенеза ОМ явилось открытие в 2004 г. V. Lennon et al. сывороточных аутоантител NMO-IgG (neuromyelitis optica – Immunoglobulin G), которые в совокупности с наличием признаков острого миелита и оптического неврита отличали ОМ от РС и других демиелинизирующих заболеваний. В последующие годы было показано, что NMO-IgG селективно связывается с аквапорином-4, одним из основных белков водных каналов ЦНС, локализующихся в ножках астроцитов, образующих гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Таким образом, в настоящее время ОМ – единственное демиелинизирующее заболевание, при котором выявлен специфический биомаркер.

В основе ОМ лежит аутоиммунный процесс, начинающийся с активной продукции специфических антител на периферии, с последующим проникновением их через 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-17, IL-8, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор). Нарушение клеточных механизмов транспорта воды, повреждение ГЭБ и активная инфильтрация периваскулярного пространства клеточными элементами крови (нейтрофилами, эозинофилами) способствуют развитию демиелинизации, сосудистой гиперплазии с гиалинизацией стенок капилляров, некрозу олигодендроцитов и нейронов и образованию специфических полостей как в белом, так и в сером веществе спинного мозга. Большое значение имеют В-клеточно-индуцированные реакции, что не характерно для типичного течения РС, но наблюдается при тяжелых его формах.

В отличие от РС, в основе развития которого лежат преимущественно клеточные механизмы, ОМ является ауто-

6-е неврологическое отделение ФГБУ “Научный центр неврологии” РАМН, Москва.

Тарас Олегович Симанив – аспирант.

Алексей Владимирович Васильев – канд. мед. наук, науч. сотр.

Анна Александровна Воробьева – аспирант.

Мария Николаевна Захарова – докт. мед. наук, вед. науч. сотр.

Анастасия Вячеславовна Переседова – докт. мед. наук, и.о. рук. отделения.

иммунной астроцитопатией/каналопатией, которая имеет гуморально-опосредованный механизм.

Другими патогенетическими механизмами при ОМ являются: 1) активация клеточного иммунитета, что приводит к инфильтрации гранулоцитов и гибели астроцитов с потерей аквапорина-4, олигодендроцитов и демиелинизации, гибели нейрональных клеток; 2) нарушение транспорта и утилизации глутамата. При действии NMO-IgG происходит уменьшение связанных с аквапорином-4 транспортеров возбуждающих аминокислот EAAT2, что нарушает транспорт глутамата. Также в пораженных астроцитах снижается синтез глутаминсинтетазы, превращающей глутамат в глутамин, и нарушается утилизация последнего. Таким образом, происходит высвобождение глутамата из астроцитов, его внеклеточное накопление с последующей гибелью олигодендроцитов по типу эксайтотоксичности.

Клиническая картина характеризуется сочетанием синдромов оптического неврита и/или продольно-поперечного миелита. Поражения зрительных нервов и спинного мозга в некоторых случаях могут возникать одновременно, но чаще – с временным интервалом, который может составлять месяцы, годы и даже десятилетия. Симптоматика нарастает в течение нескольких дней, а регрессирует неделями и месяцами, зачастую с сохранением остаточного неврологического дефицита. С каждой последующей атакой неврологический дефицит накапливается и приводит к тяжелейшим нарушениям со стороны двигательной, чувствительной, зрительной и вегетативной систем. Для оценки степени выраженности неврологического дефицита, как и при РС, используется расширенная шкала инвалидизации EDSS.

При поражении зрительного нерва при ОМ имеет место следующее:

- в 80% случаев поражение предшествует миелиту;
- поражение может быть одно- либо двусторонним;
- возникновение неврита зрительного нерва одновременно с двух сторон или последовательно с одной и другой стороны в короткий срок свидетельствует о высокой вероятности наличия ОМ;
- поражение зрительных нервов обычно тяжелое, в редких случаях – асимптомное;
- болевой синдром в области орбит;
- позитивные зрительные феномены (мерцающие огни, пятна или линии);
- односторонняя слепота развивается в 60% случаев при рецидивирующем и в 22% случаев у пациентов с монофазным течением заболевания;
- при офтальмоскопии обнаруживается нормальная картина глазного дна либо небольшая ступенчатость дисков зрительных нервов и отек, в хронических случаях – атрофия и бледность дисков;

- при периметрии – квадрантная, триквадрантная или бitemпоральная гемианопсия, периферические скотомы, утрата цветочувствительности.

Вовлечение спинного мозга при ОМ обычно проявляется миелитом протяженностью три и более вертебральных сегмента. Поражение является обычно более тяжелым в сравнении с РС, с острым (на протяжении часов/дней) развитием симметричных грубых двигательных, чувствительных и тазовых нарушений. При поражении спинного мозга (миелит) при ОМ имеет место следующее:

- в отличие от наблюдаемого при типичном РС поражение является обычно более тяжелым;
- острое развитие симметричных грубых двигательных (пара- и тетрапарезы), чувствительных и сфинктерных нарушений (“полный поперечный миелит”);
- радикулярные боли, пароксизмальные тонические спазмы и симптом Лермитта развиваются в 1/3 случаев при ремиттирующем течении заболевания, но крайне редки или не встречаются при монофазном течении заболевания;
- у 77–88% больных после атаки миелита наблюдается частичное восстановление двигательных функций; полный регресс нехарактерен;
- в 80% случаев миелит локализуется в грудном отделе (как правило у пациентов, положительных по антителам к аквапорину-4).

Непрекращающаяся икота, тошнота и неукротимая рвота, а также дыхательные нарушения обнаруживаются у 17% больных ремиттирующим ОМ вследствие распространения цервикального очага на продолговатый мозг. Другими симптомами поражения ствола мозга являются головокружение, потеря слуха, слабость лицевой мускулатуры, тригеминальные боли, диплопия, птоз и нистагм.

В отдельных случаях ОМ развиваются задняя возвратная энцефалопатия, эндокринопатии (чаще всего гипоталамические нарушения). Наиболее часто встречаются амения, галакторея и гиперпролактинемия.

Выделяют монофазный и рецидивирующий типы течения заболевания. При рецидивирующем типе (у 80% пациентов) первые атаки оптического неврита и миелита могут быть разделены между собой по времени неделями или даже годами; на протяжении первого года обострение возникает у 55% пациентов, на протяжении первых 3 и 5 лет – у 78 и 99% соответственно. Монофазное течение зарегистрировано менее чем у 20% пациентов с ОМ – у пациента одновременно развивается одно- либо двусторонний неврит зрительного нерва и поперечный миелит, затем повторные эпизоды миелита и/или оптического неврита не регистрируются. Данные пациенты чаще серонегативны по антителам к аквапорину-4. Оптиконевромиелит протекает обычно тяжелее, чем РС. Восстановление после атак ОМ как правило неполное. В отличие от РС для ОМ нехарак-

терно вторичное прогрессирование (при ОМ встречается лишь в 2% случаев).

Лабораторная диагностика

Определяющим методом исследования при ОМ является магнитно-резонансная томография (МРТ). У большей части пациентов МРТ, выполненная в острую фазу миелита, позволяет выявить обширный непрерывный очаг поражения спинного мозга, который распространяется по длиннику более чем на три позвоночных сегмента, однако отсутствие очага или короткие очаги (менее двух сегментов) могут определяться в периоды ремиссий или в отдаленные периоды заболевания, когда формируется атрофия спинного мозга. В острый период спинной мозг набухший и отечный, очаг может накапливать контрастное вещество, иногда в течение нескольких месяцев. В отличие от ОМ при РС очаги демиелинизации в спинном мозге по длине обычно не превышают 1–2 позвоночных сегментов.

При МРТ головного мозга на начальных стадиях заболевания нормальная картина наблюдается у 55–84% пациентов с ОМ, однако возможно появление очагов в белом веществе в течение развития заболевания. Церебральные очаги по своей локализации имеют предрасположенность к тем участкам головного мозга, где отмечается высокий уровень иммунореактивности к аквапину-4 (гипоталамус, ствол головного мозга, III и IV желудочки).

Для диагностики оптического неврита используются следующие методы:

- оптическая когерентная томография (показывает истончение ретинальных волокон);
- вызванные потенциалы (замедление проведения по данным зрительных вызванных потенциалов (пик P100) вплоть до полного отсутствия ответа);
- МРТ (в острую фазу может наблюдаться отечность зрительного нерва и накопление им контрастного вещества).

В цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при ОМ как правило не выявляются изменения, может отмечаться небольшой плейоцитоз (>50 лейкоцитов в 1 мм³), преимущественно лимфоцитарный с наличием нейтрофилов и иногда эозинофилов (в 30% случаев); повышение уровня белка (в 45–75% случаев). Олигоклональные IgG при анализе ЦСЖ, встречаемые при РС в 90% случаев, обнаруживаются при ОМ лишь в 20–40% случаев. Также в ликворе может быть выявлен такой неспецифический маркер аксональной нейродегенерации, как тяжелые цепи нейрофиламентов.

Антитела к аквапину-4 (NMO-IgG) – специфический биологический маркер ОМ; поскольку чувствительность и специфичность его весьма высоки (75 и 85–99% соответственно), их выявление у пациентов со зрительно-спинным паттерном демиелинизирующего заболевания позволяет проводить дифференциальный диагноз между ОМ и РС, идиопатическим поперечным миелитом, рекуррентным или билатеральным невритом зрительного нерва.

NMO-IgG могут выявляться у пациентов задолго до формирования целостной картины ОМ. Не установлено связи между количеством обострений, длительностью заболевания, наличием патологических очагов в головном мозге и изменениями в ЦСЖ с выявлением антител в крови. У пациентов, имеющих положительный NMO-IgG статус, обострения более частые, больше выражен неврологический дефицит. Также было показано, что вероятность ассоциации с NMO-IgG повышалась при наличии >3 перивентрикулярных очагов в головном мозге, очагов в белом веществе головного мозга, а также при более протяженных очагах демиелинизации в спинном мозге в течение ремиссии. Уровень антител к аквапину-4 коррелирует с активностью заболевания и снижается при лечении ритуксимабом, азатиоприном, циклофосфамидом. Титры антител также снижались при лечении метилпреднизолоном и оставались низкими в течение ремиссии. Наиболее высокие титры антител определялись у пациентов с полной потерей зрения и выраженными поражениями головного мозга. Также было выявлено, что титры NMO-IgG коррелировали с длиной очага в спинном мозге в период ремиссии при минимуме неврологической симптоматики. Показана корреляция титра антител с тяжестью зрительных нарушений.

Диагностические критерии ОМ

Первые диагностические критерии (1999 г.) основывались исключительно на клинической картине заболевания. В 2006 г. были разработаны, а в 2008 г. уточнены современные диагностические критерии для постановки диагноза ОМ, включающие в себя три основных критерия, которые должны присутствовать обязательно, хотя могут быть разнесены во времени, и подтверждающие критерии, из которых должен быть выявлен хотя бы один.

Основные критерии:

- 1) оптический неврит с поражением одного или обоих глаз;
- 2) поперечный миелит с клинической картиной полного или частичного поражения поперечника спинного мозга и гиперинтенсивным очагом в T2-режиме МРТ, распространенным на три и более сегмента спинного мозга;
- 3) отсутствие данных за саркоидоз, васкулиты, клиническую манифестацию системной красной волчанки (СКВ) и другие возможные причины синдрома.

Дополнительные критерии:

- 1) МРТ головного мозга (в норме или с изменениями), не удовлетворяющие полностью критериям Barkhof и McDonald: отсутствие изменений при МРТ головного мозга при дебюте заболевания (характерное для РС);
- 2) положительный тест на обнаружение антител к аквапину-4 в сыворотке крови или цереброспинальной жидкости.

Данные по дифференциальной диагностике в случае типичных вариантов демиелинизирующих заболеваний приведены в таблице.

Дифференциальный диагноз ОМ (наиболее типичные ситуации)

Признаки	ОМ	РС	ОРЭМ
Предшествующая инфекция или иммунизация	Вариабельно	Вариабельно	Типично
Пол (женщины : мужчины)	9 : 1	2 : 1	Нет разницы
Средний возраст начала заболевания, годы	39	29	<30
Миелит	Подострый, симметричный	Подострый, асимметричный	Подострый, мультифокальный
Симптомы	Оптический неврит, миелит	Разнообразие клинических симптомов, диссеминация в пространстве и времени	Разнообразие клинических симптомов, диссеминация в пространстве
Начало и течение	Острое начало в 100% случаев, 80–90% – рецидивирующее, 10–20% – монофазное. Отсутствие вторичного прогрессирования	10–15% – прогрессирующее течение, 85% – ремиттирующее, 50% – переход во вторично-прогрессирующее	Монофазное
Находки при МРТ			
головного мозга	В дебюте нет очагов, 10% – гипоталамус, ствол, III и IV желудочки	Перивентрикулярные и субкортикальные очаги	Субкортикальные очаги, могут поражать серое вещество
спинного мозга	Протяженность очагового поражения более 3 сегментов, центральная локализация	Протяженность очагового поражения более 1–2 сегментов, периферическая локализация	Вариабельные
ЦСЖ	Плейоцитоз нейтрофильный >50 кл/мл ³ . Олигоклональные комплексы 15–30%	Плейоцитоз лимфоцитарный <50 кл/мл ³ . Олигоклональные комплексы 85–90%	Плейоцитоз лимфоцитарный >50 кл/мл ³ . Олигоклональные комплексы отсутствуют
NMO-IgG	+	–	–

Оптикомиелит-ассоциированные расстройства

Антитела к аквапорину-4 встречаются не только при ОМ, но также и при ОМ-ассоциированных заболеваниях, имеющих клиническую картину, не совсем типичную для ОМ: наличие очагов поражения головного мозга, сопутствующих заболеваний нервной системы или системных заболеваний. В настоящее время к ОМ-ассоциированным расстройствам относят: 1) ограниченные формы ОМ: “идиопатический” продольно-распространенный миелит (очаг в спинном мозге ≥3 позвоночных сегментов) и билатеральный единичный или повторный оптический неврит; 2) азиатский оптикоспинальный РС; 3) оптический неврит или продольно-распространенный миелит, ассоциированный с системными аутоиммунными заболеваниями; 4) оптический неврит или миелит, ассоциированный со “специфическими” для ОМ повреждениями головного мозга (гипоталамус, перивентрикулярное пространство, ствол головного мозга).

Миелит и оптический неврит – редкие состояния, которые могут возникнуть у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка (СКВ) и синдром Шегрена (СШ). Половина из этих пациентов с СКВ и треть с СШ являются серопозитивными по NMO-IgG, тогда как пациенты без проявлений миелита и оптического неврита являются серонегативными. Также у серопозитивных пациентов с СШ значимо чаще выяв-

ляются признаки поражения зрительного нерва и спинного мозга по данным МРТ. У NMO-IgG-положительных пациентов чаще выявлялись антиядерные антитела и SSA/SSB-антитела (Sjögren syndrome autoantibody), чем у NMO-IgG-отрицательных. Также у пациентов с СКВ и СШ, серопозитивных по NMO-IgG, чаще выявляются другие системные заболевания. По всей видимости, пациенты, позитивные по NMO-IgG, имеют два параллельно текущих аутоиммунных заболевания, а неврологические симптомы служат не осложнением основного заболевания, а проявлением ОМ. Также антитела NMO-IgG и клиника оптического миелита могут выявляться при аутоиммунном тиреоидите и ANCA-ассоциированных васкулитах (ANCA – антитела к цитоплазме нейтрофилов) – микроскопический полиангит, гранулематоз Вегенера и синдром Черджа–Стросс. При выявлении положительного титра антиядерных антител или SSA/SSB при отсутствии клинических данных системных заболеваний нельзя исключать ОМ.

Описаны случаи сочетания миастении (преимущественно генерализованной формы) с ОМ или поперечным миелитом, в подавляющем большинстве случаев клиника миастении предшествует ОМ или поперечному миелиту. Средняя длительность между началом миастении и ОМ/поперечного миелита составляет 15 лет. У 80% пациентов проводилась тимомэктомия или лучевая терапия тимуса до развития ОМ или поперечного миелита. Сочетание миастении и ОМ развивается преимущественно у женщин с ювенильной

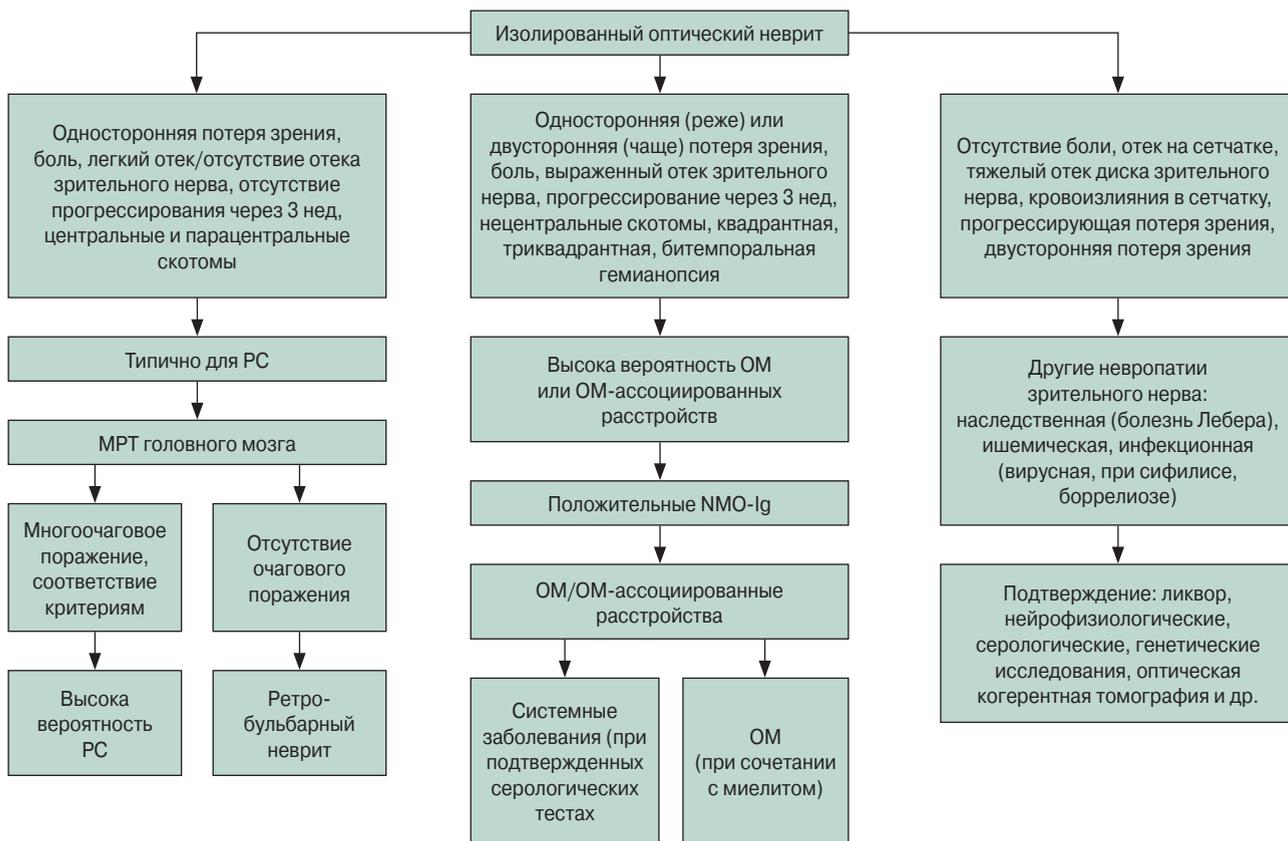


Рис. 1. Алгоритм диагностики изолированного оптического неврита (по Miller D.H. et al., 2008, с изменениями).

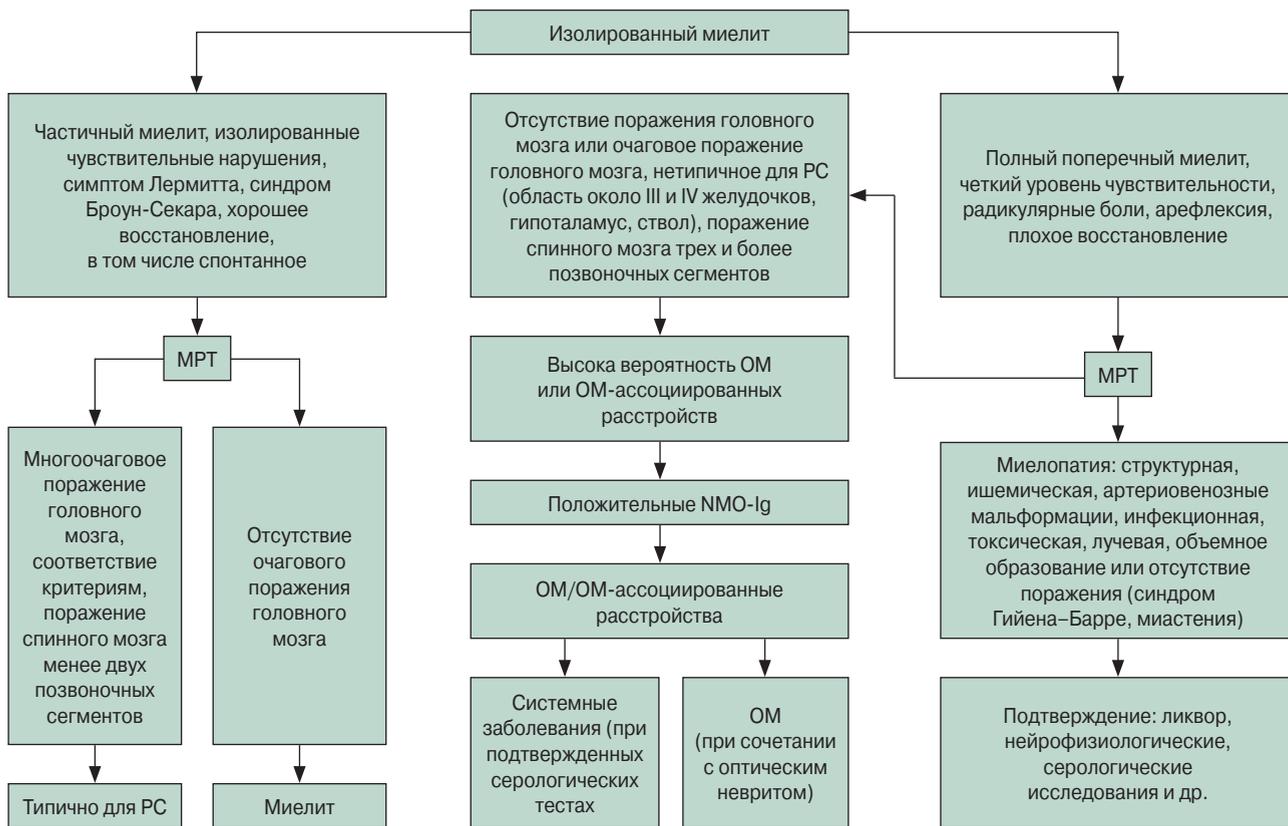


Рис. 2. Алгоритм диагностики изолированного миелита (по Miller D.H. et al., 2008, с изменениями).

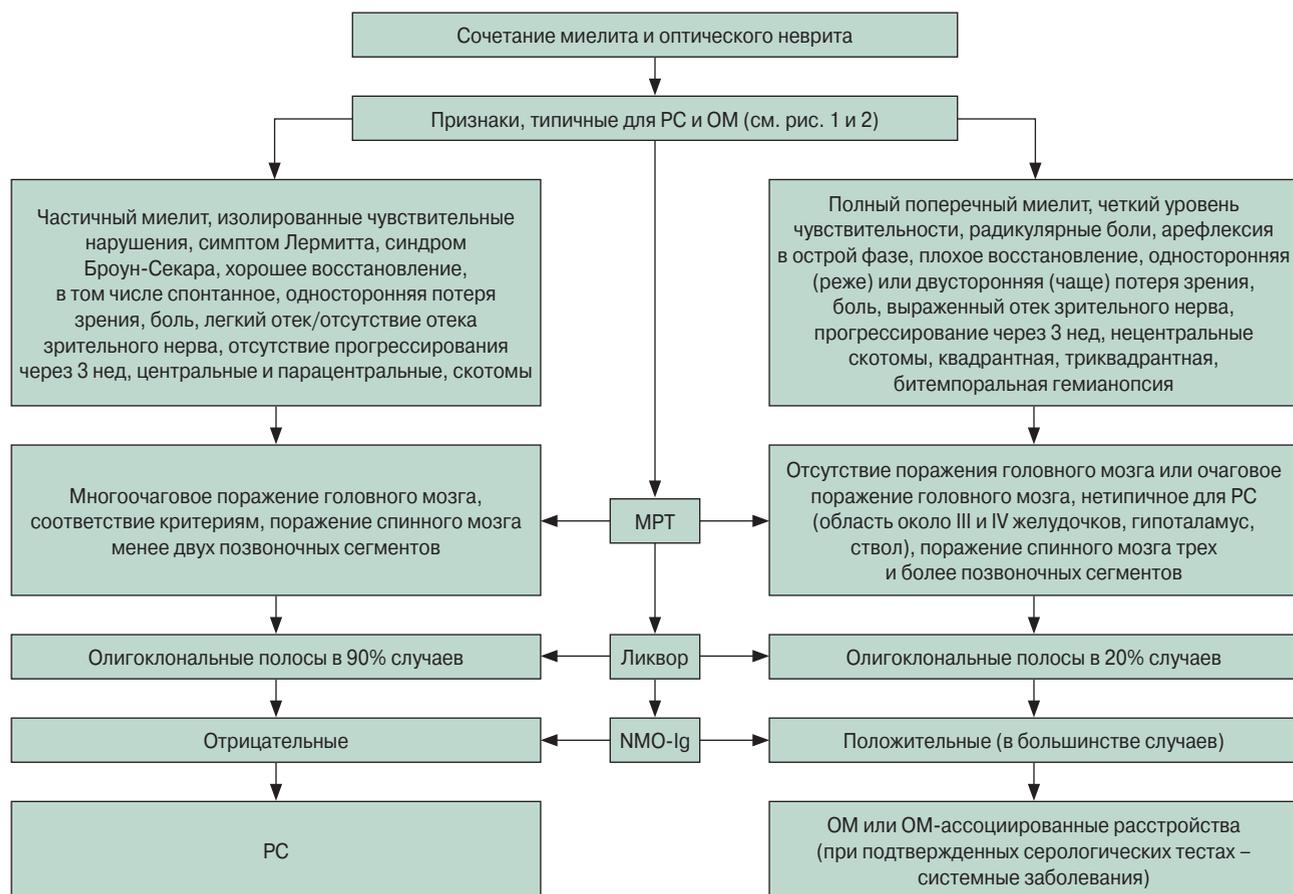


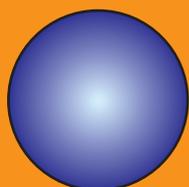
Рис. 3. Диагностический поиск при ОМ.

формой или ранним началом миастении, при этом обнаруживается относительно мягкое течение миастении. Таким образом, рекомендуется исследование антител к аквапорино-4 у пациентов с миастенией в случае наличия атипичных зрительных или двигательных нарушений.

Приведенные подходы к диагностике ОМ (рис. 1–3) позволяют своевременно установить диагноз и начать патогенетическую терапию. Это крайне важно для прогноза заболевания, так как при своевременной и адекватной терапии 5-летняя выживаемость при ОМ повышается с 68 до 91%.

Рекомендуемая литература

Аутоиммунные заболевания в неврологии: Клиническое руководство / Под ред. И.А. Завалишина и др. Т. 1. М., 2014.
 Рассеянный склероз / Под ред. Е.И. Гусева и др. М., 2011.
 Шмидт Т.Е. // Журн. неврол. и психиатр. 2012. Т. 112. Вып. 2. № 9. С. 5.
 Jacob A. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2013. V. 84. P. 922.
 Kira J. // J. Neurol. Sci. 2011. V. 311. P. 69.
 Lennon V. et al. // Lancet. 2004. V. 364. P. 2106.
 Miller D.H. et al. // Mult. Scler. 2008. V. 14. P. 1157.
 Trebst C. et al. // J. Neurol. 2014. V. 261. P. 1.
 Wingerchuk D.M. et al. // Lancet Neurol. 2007. V. 6. P. 805.



АТМОСФЕРА
atm-press.ru

На сайте atm-press.ru вы сможете **ПРИБРЕСТИ** все наши книги и журналы по издательским ценам без магазинных наценок. Также на сайте atm-press.ru в **БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете архив журналов “Нервные болезни”, “Атмосфера. Новости кардиологии”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и аллергия”, “Лечебное дело”, переводы на русский язык руководств и брошюр.