

## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.832+616.833.115.-036.1-07-08

## ОПТИКОМИЕЛИТ

*Исайкин А.И., Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., Кавелина А.В., Фатеева Т.Г.*

ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Научно-исследовательский отдел неврологии НИЦ

*Представлен случай рецидивирующего течения оптикомиелита (ОМ), отвечающего всем диагностическим критериям, включая наличие антител к аквапорину-4 в сыворотке крови. Показан быстрый и значительный эффект применения митоксантрона. Рассмотрены патогенез, клиника и лечение ОМ, а также клинически сходных с ним заболеваний.**Ключевые слова: оптикомиелит; рассеянный склероз; «заболевания спектра оптикомиелита»; митоксантрон; плазмаферез; моноклональные антитела.*

## NEUROMYELITIS OPTICA

*Isaykin A.I., Shmidt T.E., Yakhno N.N., Kavelina A.V., Fateeva T.G.*

Neurological and neurosurgical department of I.M. Sechenov First Moscow State medical university; Scientific and research neurological department of scientific and research center of I.M. Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of health of Russia, Moscow

*The article presents a case report of relapsing neuromyelitis optica (NO) matched to diagnostic criteria and confirmed by revealing antibodies to aquaporin-4 in serum. The dramatic effect of mitoxantrone is shown. The pathogenesis, symptoms and management of NO and clinically similar diseases are reviewed.**Key words: neuromyelitis optica; multiple sclerosis; neuromyelitis optica spectrum disorders; mitoxantrone; plasmapheresis; monoclonal antibodies.*

Оптикомиелит (ОМ) – идиопатическое, иммуноопосредованное воспалительное заболевание ЦНС, проявляющееся сочетанием демиелинизирующего и некротического поражения зрительных нервов и спинного мозга при минимальном вовлечении других отделов нервной системы. Заболевание впервые было описано в 1894 г. французским неврологом E. Devic и его учеником F. Gault. Авторы предложили выделение ОМ в отдельную нозологическую форму, которая получила название «оптикомиелит» Девика [1]. Однако затем это заболевание в течение длительного времени рассматривалось как один из

вариантов злокачественного течения рассеянного склероза (РС), и только после выделения в 2004 г. V. Lennon и соавт. специфичных для ОМ антител (АТ) к аквапорину-4 – NMO-IgG и уточнения его патогенеза ОМ был определен как отдельная болезнь [2–4].

ОМ чаще встречается среди лиц неевропеоидной расы. В странах Азиатско-Тихоокеанского региона ОМ составляет 7,6–17,3% от всех демиелинизирующих заболеваний ЦНС, тогда как в странах Европы – около 1%. В последнее время отмечено возрастание случаев этого заболевания и среди европейцев. Женщины болеют в 9 раз чаще. Обычно заболевание дебютирует в молодом и среднем возрасте, но имеются описания начала ОМ в возрасте 1 года и 77 лет. В 30–50% наблюдений возникновению ОМ предшествует вирусная инфекция.

В классическом варианте ОМ – тяжелое монофазное заболевание с практически одновременным поражением зрительных нервов со снижением остроты зрения и спинного мозга с клиникой поперечного миелита. Однако на сегодняшний день выделяют 2 отдельные формы ОМ: монофазную – более редкую (15–25%) с классической клинической картиной, и рецидивирующую (75–85%), при которой также определяются АТ к аквапорину-4 и которая часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями. В 50–70% случаев встречается сочетание ОМ с синдромом Шегрена, аутоиммунным тиреоидитом, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, пернициозной анемией, неспецифическим язвенным

*Для корреспонденции:* Шмидт Татьяна Евгеньевна; e-mail: tshmidt@complat.ru

*For correspondence:* Shmidt Tatiana Eugen'evna; e-mail: tshmidt@complat.ru

Сведения об авторах:

Исайкин Алексей Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: alexisa68@mail.ru

Шмидт Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: tshmidt@complat.ru

Яхно Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, рук-ль Научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

Кавелина Анастасия Владимировна – клин. ординатор каф. нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

Фатеева Татьяна Геннадьевна – ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

колитом, тромбоцитопенической пурпурой [5].

В настоящее время используют следующие диагностические критерии ОМ:

- неврит зрительного нерва;
- острый миелит;
- наличие как минимум двух из дополнительных критериев:

1) очаг поражения спинного мозга на МРТ-томограмме протяженностью не менее 3 сегментов;

2) отсутствие характерной для РС МРТ-картины головного мозга;

3) наличие АТ к аквапорину-4 в сыворотке крови [4].

Аквапорин-4 – белок, регулирующий водный баланс клетки и локализующийся главным образом в плазматической мембране астроцитов. Наиболее высока его концентрация в периваскулярных пространствах серого вещества спинного мозга, гипоталамуса, дна IV желудочка, стенок III желудочка, серого вещества вокруг силвиева водопровода. Именно поэтому характерно сочетание ОМ с васкулитами.

Приводим собственное наблюдение. Пациентка Г., 46 лет, поступила в клинику в феврале 2013 г. с жалобами на боли стягивающего характера в грудной клетке в сегментах Th<sub>VI</sub>-Th<sub>VIII</sub>, слабость в ногах, больше справа, онемение в них с неприятными ощущениями в области правого голеностопного сустава (по типу дизестезии), нарушение цветового зрения, задержку мочеиспускания.

Из анамнеза заболевания известно, что приблизительно 2,5 года назад отметила отеки век, которые были расценены как аллергический конъюнктивит. Применение антигистаминных препаратов не оказало выраженного эффекта. 2 года назад возникло резкое снижение зрения на правый глаз, офтальмологом был диагностирован ретробульбарный неврит и проведено лечение парабульбарным введением дексаметазона (8 инъекций). На фоне этой терапии острота зрения выросла, но нарушение цветоощущения сохранялось. В это же время при МРТ головного мозга была обнаружена аденома гипофиза размером 11×13×13 мм, и снижение остроты зрения было расценено как следствие сдавления хиазмы. Однако при консультации нейрохирурга диагноз хиазмального синдрома был отвергнут. Вскоре появилась интенсивная головная боль, преимущественно лобно-орбитальной локализации, и развилась полная потеря зрения на правый глаз. Пациентка была госпитализирована в офтальмологическое отделение, где вновь был проведен курс парабульбарного введения дексаметазона (20 инъекций). На этом фоне зрение значительно улучшилось. Через год появились опоясывающие боли стягивающего и простреливающего характера вначале в одной половине грудной клетки в сегментах Th<sub>VI</sub>-Th<sub>VIII</sub>, а затем присоединились аналогичные болезненные ощущения и с другой стороны (по типу обруча). На следующий день появились значительная слабость и онемение в правой ноге, затем онемение и слабость в левой ноге.

Анамнез жизни: замужем, имеет дочь. Образование высшее. В детстве – частые ОРЗ, тонзиллэктомия, дважды – удаление аденоидов. Галакторея в те-

чение многих лет (в 2012 г. выявлена пролактинома). У пациентки имеется аллергия на орехи, проявляющаяся конъюнктивитом. Наследственный анамнез не отягощен – отец пациентки страдает бронхиальной астмой, мать – гипертонической болезнью.

Неврологический статус: больная в ясном сознании, менингеальных знаков нет. Субъективно – нарушение цветоощущения. Черепные нервы интактны. Нижний центральный асимметричный парез (справа до 2 баллов в проксимальных отделах, до 1 балла в дистальных отделах, слева – 4 балла), сухожильные рефлексы на ногах оживлены, двусторонний симптом Бабинского. Тазовые нарушения в виде затруднения мочеиспускания. Нарушение глубокой чувствительности по проводниковому типу (легкие нарушения суставно-мышечной чувствительности и умеренные нарушения вибрационной) с уровня Th<sub>X</sub>-Th<sub>XII</sub> справа. Болевая и температурная чувствительность нарушена слева также по проводниковому типу с уровня Th<sub>VIII</sub>-Th<sub>X</sub>. Сегментарные нарушения чувствительности в виде стягивающих опоясывающих болей и дизестезии в зоне Th<sub>VI</sub>-Th<sub>VIII</sub>. Балл инвалидизации по EDSS – 4,0.

Соматический статус без значимой патологии.

Осмотр офтальмолога выявил сохранность остроты зрения на оба глаза (1,0) и полей зрения, нарушение цветового зрения справа и частичную атрофию правого зрительного нерва.

Общие анализы крови, мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма в норме. Пролактин 31,23 нг/мл (норма до 27 нг/мл).

Ревматоидный фактор, антистрептолизин-О, антистрептолизин-S, С-реактивный белок не обнаружены.

Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) бесцветная, прозрачность полная, лимфоцитарный цитоз 13/3 в 1 мм<sup>3</sup>, белок 0,66 г/л. При исследовании ЦСЖ и сыворотки крови на наличие олигоклональных антигенов они были обнаружены в ЦСЖ и отсутствовали в сыворотке, что является весьма характерным для РС. Исследование сыворотки крови на АТ к аквапорину-4 по техническим причинам проведено не было.

Исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) выявило снижение амплитуды потенциала P100 справа и увеличение его латенции с обеих сторон. Исследование соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) указывало на снижение объема афферентации по быстропроводящим волокнам с ног выше поясничного утолщения, более грубо с правой ноги. Слуховые вызванные потенциалы ствола мозга (СВПСМ) не были изменены.

При МРТ головного мозга в T2- и T1-режимах, а также в режиме FLAIR очагов патологического сигнала в веществе больших полушарий мозга, ствола и мозжечка не выявлено (рис. 1). В интра- и супраселлярной области было обнаружено образование размером 11×13×13 мм с гиперинтенсивным сигналом в T2-режиме, гипоинтенсивным сигналом в T1-режиме и во FLAIR, являющееся аденомой гипофиза (рис. 2).

При МРТ грудного отдела позвоночника, проведенной с внутривенным введением контрастного ве-

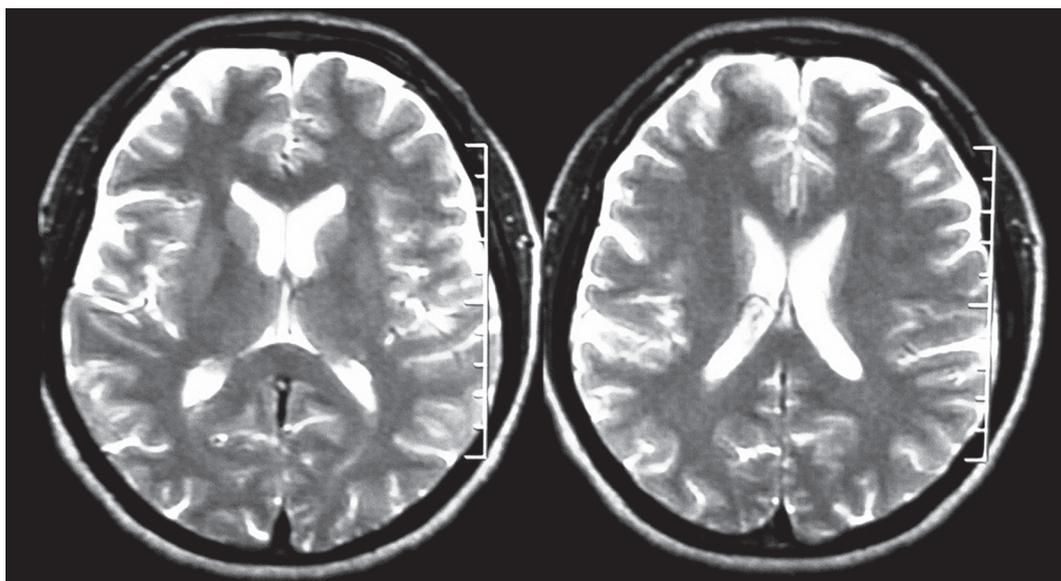


Рис. 1. МР-томограмма головного мозга. T2-взвешенное изображение. Очагов патологического сигнала в веществе головного мозга не обнаружено.

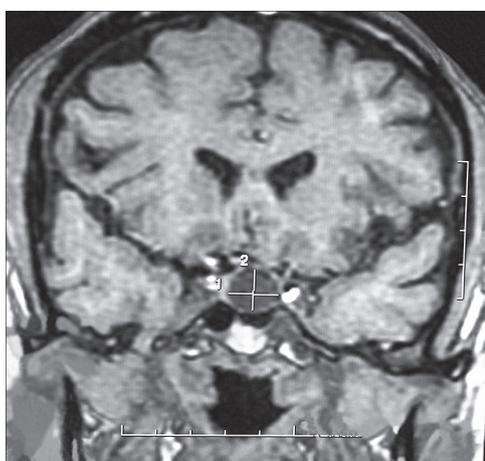


Рис. 2. T1-взвешенное изображение. МРТ-картина аденомы гипофиза.

щества, обнаружен очаг с сирингомиелической полостью на уровне сегментов Th<sub>III</sub>-Th<sub>VII</sub>, вокруг которого имелось повышение сигнала в T1-режиме (рис. 3, 4).

Таким образом, двустороннее поражение зрительных нервов (по данным ЗВП), снижение наряду с увеличением латенции амплитуды потенциала P100, и обширное поражение спинного мозга при отсутствии клинических и нейровизуализационных признаков поражения головного мозга позволили диагностировать ОМ. Сочетанным заболеванием явилась аденома гипофиза с галактореей.

Пациентке была назначена пульс-терапия с 5-кратным внутривенным введением метипреда по 1000 мг. Отмечено быстрое и значительное улучшение – сила мышц в дистальных отделах правой ноги возросла до 4 баллов, в проксимальных – до 5 баллов. Уменьшилась степень чувствительных расстройств. Тазовые нарушения регрессировали. Нарушение цветового зрения сохранялось. EDSS – 2,5. Больная была

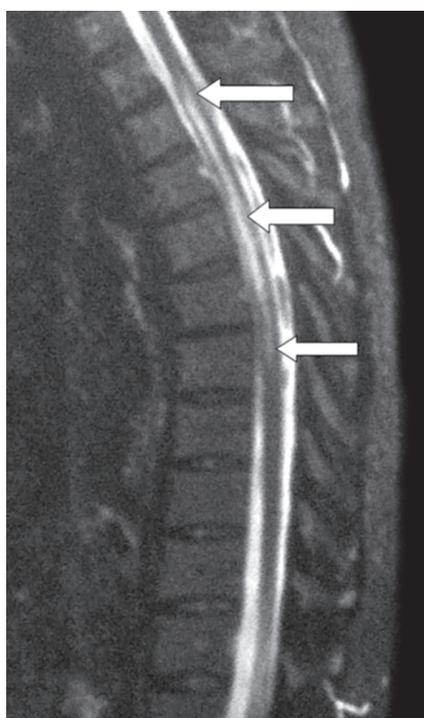


Рис. 3. МР-томограмма спинного мозга. В T2-взвешенном изображении определяется очаг гиперинтенсивного сигнала на уровне Th (обозначен белыми стрелками).

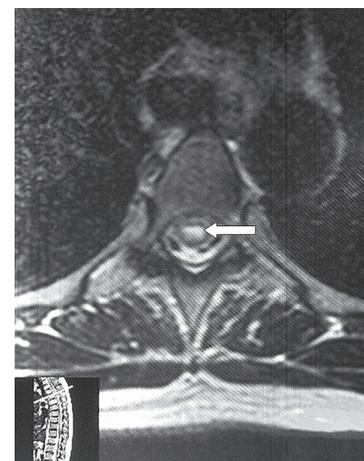


Рис. 4. МР-томограмма (фронтальный срез) – гидромиелическая полость.

выписана в удовлетворительном состоянии.

Примерно через месяц, после эпизода диспепсических расстройств с тошнотой, рвотой и субфебрильной температурой возникло новое обострение в виде онемения и слабости в правой руке, стягивающих болей в верхней части грудной клетки. Симптоматика быстро (в течение 2–3 сут) выросла до появления выраженной слабости и онемения в руках и ногах. Амбулаторно вновь была начата пульс-терапия метипредом, однако состояние продолжалось ухудшаться, появились нарушения дыхания, и пациентка была госпитализирована. При поступлении в клинику жаловалась на затруднения дыхания, слабость в ногах и руках, больше справа, невозможность самостоятельного передвижения, онемение и

боли стягивающего характера в ногах и руках, грубее справа, нарушение функций тазовых органов с эпизодами задержки и недержания мочи.

При осмотре: сознание ясное. Ориентирована, контактна, поведение адекватно ситуации. Критика сохранена. Менингеальных симптомов нет. Симптом Горнера справа. Снижение рефлексов с мягкого нёба, легкая дисфония. Слабость дыхательной мускулатуры со снижением подвижности диафрагмы справа, что проявлялось одышкой. Тетрапарез: сила аксиальной мускулатуры (в мышцах шеи и спины) 2 балла, в проксимальных отделах левой руки – 5 баллов, левой руки – 4 балла, в разгибателях левой кисти 2 балла, правой кисти – 4 балла, в проксимальных отделах ног 0–1 балл, в стопах 0 баллов. Мышечный тонус резко повышен в ногах и правой руке. Глубокие рефлексы оживлены с расширением рефлексогенных зон, двусторонние патологические стопные знаки. Динамические координаторные пробы в левой руке выполняет неуверенно из-за пареза, в ногах не выполняет также из-за пареза. Болевая гиперестезия с элементами дизестезии в правой руке и сегментах  $C_{VII}$ - $Th_{II}$ . Гипестезия поверхностной чувствительности по проводниковому типу с уровня  $Th_{VI}$ - $Th_{VII}$  с обеих сторон. Периодически возникали болезненные мышечные сведения в ногах и правой руке. Нарушение глубокой чувствительности в ногах и в левой руке. Положительный симптом Лермитта. Ощущение наполнения мочевого пузыря и позывы на мочеиспускание отсутствовали, поэтому была необходима катетеризация. В связи с наличием нарушений дыхания пациентка переведена в отделение реанимации.

Консультация офтальмолога: частичная атрофия диска зрительного нерва справа

Общие анализы крови, мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма в норме. Рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ – без патологии.

Комплект 27, 30 (норма 20–40)

АТ к кардиолипину: IgM 2,27 МЕ/мл (норма 0–7), IgG 1,17 МЕ/мл (норма 0–10).

АТ к нативной ДНК (количество) 4,01 МЕ/мл (норма 0.20).

Антинуклеарные АТ – отр (норма отр).

Ревмопробы: ревматоидный фактор, С-реактивный белок – отрицательны, антистрептолизин-О – 0 МЕ/мл (норма 0–125).

В сыворотке крови были обнаружены АТ к аквапориному-4 в титре 1:40 ( $N < 1:20$ ).

При МРТ обнаружена демиелинизация в шейно-нижнем грудном отделах спинного мозга и сирингомиелическая полость на уровне  $Th_{III}$ - $Th_{IV}$ . В сравнении с предыдущим МРТ-исследованием имелась отрицательная динамика в виде увеличения размеров очагов демиелинизации в спинном мозге (рис. 5).

Исследование ЗВП на обращение шахматного паттерна выявило снижение амплитуды потенциала Р100 с правого глаза и ещё большее увеличение его латентного периода: с левого глаза до 133 мс (ранее было 121 мс) и с правого глаза до 127 мс (ранее было 114 мс). При исследовании ССВП выявлены признаки поражения быстропроводящих волокон с правой



Рис. 5. МР-томограмма: отрицательная динамика в виде увеличения очага в размерах с распространением на шейный отдел и продолговатый мозг.

руки на уровне шейного утолщения, отмечается удлинение латентного периода ССВП с ног.

Таким образом, по сравнению с предыдущим исследованием отмечена отрицательная динамика в виде ухудшения показателей зрительных и соматосенсорных ВП.

Снова была проведена пульс-терапия метипредом по 1000 мг 8 сеансов, затем – курс плазмафереза с четырёхкратным обменом по 1200–1500 мг плазмы. Однако бульбарные нарушения сохранялись, слабость в конечностях выросла до степени тетраплегии, появилась гипотрофия мышц кистей рук, не могла переворачиваться в постели, самостоятельно принимать пищу. Сохранялись выраженные боли стягивающего и опоясывающего характера, грубые проводниковые нарушения всех видов чувствительности с уровня  $C_{VII}$ - $Th_I$  и тазовые нарушения. Было принято решение о назначении митоксантрона – 20 мг однократно внутривенно капельно (после внутривенного введения 1000 мг метипреда), с последующим назначением преднизолона по 20 мг/сут. В течение первой недели после введения митоксантрона отмечалась выраженная положительная динамика в виде регресса дыхательных и бульбарных нарушений, нарастания силы в правой руке до 3 баллов, в левой руке – до 4 баллов. К концу первого месяца появились движения сначала в правой, затем в левой ноге, сила в нижних конечностях – 1–2 балла, восстановилась поверхностная чувствительность в левой ноге. После введения митоксантрона отмечалось транзиторное (в течение 10–14 дней) снижение количества лейкоцитов (крови до 2 тыс., лимфоцитов до 1,1 тыс. Пациентка отмечала временное (в течение 1–3 дней) усиление болевого синдрома, что потребовало применения трамадола в течение 5 дней. Развилась полиурия до 6–9 л/сут, расцененная эндокринологом как проявление несахарного диабета, в

связи с чем был рекомендован препарат натива (аналог антидиуретического гормона). Диурез снизился до 2,5–3,5 л/сут.

Учитывая наличие у пациентки пролактиномы и имеющиеся в литературе данные о возможном негативном влиянии пролактина на течение ОМ и усилении нейровоспаления путем стимуляции Т-хелперов [6], была предпринята попытка назначения бромкриптина, но препарат вызывал выраженную тошноту и был отменен.

В связи с катетеризацией мочевого пузыря применяли уросептики и антибиотики. Болевой синдром плохо купировался, за время лечения последовательно проводилась терапия прегабалином, габапентином, amitриптилином в адекватных дозах, без выраженного эффекта. Наибольший эффект получен на комбинированной терапии баклофеном (30 мг/сут) и карбамазепином (600 мг/сут).

Терапия митоксантроном была продолжена в дозе по 20 мг ежемесячно (норма 3), затем дважды препарат вводили с 3-месячным интервалом. В промежутках между введениями митоксантрона пациентка продолжала получать по 20 мг преднизолона. Отмечена выраженная положительная динамика: регрессировали тазовые нарушения, затем пациентка начала вставать и ходить с поддержкой, а через 2 мес стала ходить самостоятельно на расстояние до 500 м. Пациентка была выписана под динамическое наблюдение.

Через месяц была осмотрена амбулаторно. В неврологическом статусе отмечен полный регресс пареза в руках, сохранялся симптом Тремнера с 2 сторон. Мышечные гипотрофии отсутствуют; в ногах сохранялась минимальная слабость только в проксимальных отделах (до 4 баллов), тонус умеренно повышен, глубокие рефлексы оживлены, клонус стоп, симптом Бабинского справа; поверхностная чувствительность восстановилась, сохранялись умеренное снижение вибрационной чувствительности с уровня Th<sub>viii</sub>, легкое снижение суставно-мышечной чувствительности в пальцах ног, негрубая сенситивная атаксия, умеренные опоясывающие боли в сегментах Th<sub>v</sub>–Th<sub>vii</sub>, тазовые нарушения регрессировали. Самостоятельно ходит на расстояние более 500 м. МРТ-исследование спинного мозга, проведенное через полгода после начала лечения митоксантроном в комплексе с преднизолоном, показало положительную динамику в виде уменьшения размеров очага (рис. 6). При очередном осмотре через 5 мес отмечено полное восстановление силы в конечностях с незначительным повышением мышечного тонуса в ногах, чувствительные нарушения и боли остаются. Пациентка полностью себя обслуживает, ходьба не ограничена. EDSS во время третьего обострения – 9,0 баллов, через год – 2,5 балла.

### Обсуждение

Клиника ОМ складывается из поражения зрительных нервов и спинного мозга. Симптомы вовлечения головного мозга отсутствуют за исключением тех случаев, когда патологический процесс распространяется на нижнюю часть ствола мозга (11%) и гипоталамус (8%) [7–9]. Можно предположить, что эпизод неса-

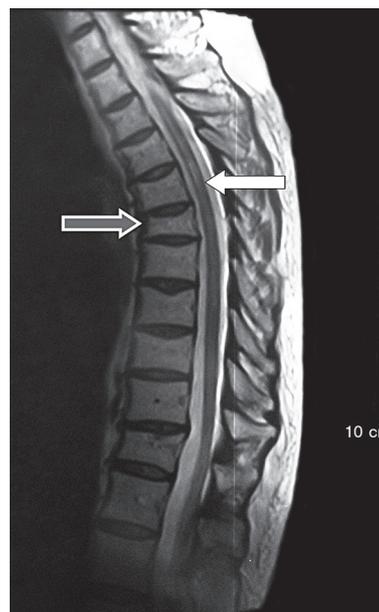


Рис. 6. МР-томограмма спинного мозга в T2-взвешенном изображении: положительная динамика в виде уменьшения объема очага (белая стрелка), клиновидная деформация позвонка как следствие остеопороза на фоне иммуносупрессивной терапии (черная стрелка).

харного мочеизнурения у нашей пациентки был обусловлен именно распространением патологического процесса на область гипоталамуса. Развитие бульбарного синдрома в представленном случае можно объяснить вовлечением в процесс продолговатого мозга. Наличие синдрома Горнера и нарушения дыхания у пациентки объясняются поражением боковых рогов спинного мозга на уровне шейных сегментов, так как очаг поражения на шейно-грудном уровне располагался как в белом, так и в сером веществе спинного мозга. В 66% случаев при ОМ развиваются нижняя параплегия или тетраплегия с нарушениями чувствительности, в 58% – отмечалось нарушение функции тазовых органов, что имелось и у нашей пациентки. Болевой синдром, чрезвычайно изнурявший больную, носил комплексный характер. Интенсивные жгучие опоясывающие боли в дерматомах C<sub>viii</sub>–Th<sub>ii</sub> вероятно, связаны с поражением желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга. Стягивающие боли в мышцах живота и в ногах по типу болезненных мышечных спазмов были связаны с пароксизмальными тонусными нарушениями. Жгучие боли в ногах являлись следствием деафферентации при поражении задних столбов [10]. При распространении ОМ на ствол мозга и в область *area postrema* возникают тошнота, рвота, икота, системное головокружение, бульбарный синдром, нистагм; описаны также глазодвигательные нарушения, снижение слуха, поражение лицевого нерва [11, 12]. При поражении гипоталамуса могут возникать сомноленция и гипотермия. Хотя невровизуализационных признаков его поражения выявлено не было, нельзя исключить, что это связано с недостаточной напряженностью магнитного поля – 1,5 Тс.

Неврологические нарушения при монофазном течении ОМ более тяжелые, но прогноз при этой форме лучше, так как каждое обострение рецидивирующего ОМ оставляет после себя определенный неврологический дефицит, и через 5 лет при отсутствии терапии около половины больных полностью теряют зрение на один или оба глаза и передвигаются с посторонней помощью. Средняя продолжительность жизни пациентов с монофазным течением составляет 16,9 года, тогда как при рецидивирующем течении – 7,7 года. Прогностическими факторами рецидивирующего течения являются женский пол, более поздний возраст, в котором заболевание возникает, незначительный двигательный дефект после дебюта, наличие сопутствующего аутоиммунного заболевания и наличие в сыворотке крови АТ к аквапину-4 [9, 13]. В представленном случае в период второго обострения имелись практически все предикторы рецидивирующего течения ОМ, за исключением сопутствующего аутоиммунного заболевания. Кроме того, замечено, что, если оптический неврит и миелит развились в течение одного месяца, то течение ОМ, как правило, монофазное. В нашем же случае картина миелита развилась примерно через год после поражения зрительных нервов. Наша пациентка перенесла 3 рецидива ОМ: неврит зрительных нервов и 2 эпизода миелита с интервалом 1 мес. Следует подчеркнуть, что начало заболевания и последнее обострение возникли, вероятно, после вирусных заболеваний (конъюнктивита и желудочно-кишечной вирусной инфекции).

В случае одновременного развития зрительных нарушений и распространенного поражения спинного мозга диагноз ОМ, как правило, не вызывает затруднений. Однако неврит зрительного нерва и миелит могут возникать с достаточно большим (до нескольких лет) промежутком – в представленном случае этот период составил около года, что значительно осложняет диагностику. Дифференциальный диагноз у нашей пациентки проводили с РС и вторичным миелитом на фоне системных заболеваний соединительной ткани. Для этого были проведены ревмопробы и определялись антинуклеарные АТ – изменений не было обнаружено. Наиболее часто приходится дифференцировать ОМ с РС, для которого также характерно поражение зрительных нервов и спинного мозга. Дифференциальный диагноз очень важен, так как иммуномодуляторы, назначаемые в качестве превентивной терапии при РС, ухудшают клиническое течение ОМ и приводят к появлению новых очагов. Для ОМ более характерны старший возраст, в котором начинается заболевание, значительные неврологические нарушения в дебюте, выраженные остаточные явления после первой эксацербации, высокая вероятность развития нарушений дыхания. Начальные проявления ОМ в какой-то степени зависят от возраста пациента. При дебюте болезни до 30 лет в 60% случаев она начинается с оптического неврита (ОН) и только в 30% – с распространенного миелита. При начале болезни после 50 лет, напротив, – в 75% случаев в начале заболевания возникает миелит и только в 25% – ОН [14].

ОН, входящий в диагностические критерии ОМ,

также часто является симптомом РС. При ОМ ОН чаще двусторонний, как это было в представленном случае, и с худшим восстановлением зрения, чем при РС (у нашей пациентки оставалось нарушение цветоощущения). При ОМ в отличие от РС МРТ может выявлять поражение хиазмы, зрительных трактов и двустороннее поражение зрительных нервов. Двустороннее поражение зрительных трактов описывается как «симптом крыльев чайки». Даже во время ремиссии ОМ исследование ЗВП в большом числе случаев выявляет в отличие от РС не удлинение латентного периода, а снижение амплитуды потенциала P100 или полное его отсутствие. Это объясняется поражением самих аксонов зрительного нерва, а не только его миелиновой оболочки, как это характерно для РС. В одной из работ показано, что при ОМ потенциал P100 в 45% наблюдений отсутствует; в 21% обнаруживаются, как в нашем случае, и снижение его амплитуды, и увеличение латенции, в 19% случаев – снижение амплитуды и нормальная латенция и в 15% – нормальная амплитуда и увеличенная латенция (как и при РС). Снижение амплитуды потенциала P100 при первом поступлении больной в клинику позволило уже на том этапе предположить ОМ. Помощь в проведении дифференциального диагноза между ОМ и РС при ОН может оказать оптическая когерентная томография. При ОМ этот метод обнаруживает более выраженное истончение внутреннего слоя сетчатки, чем при РС, а наружные её слои, напротив, утолщаются, что обусловлено отеком мюллеровых клеток, содержащих аквапорин-4. При ОМ имеется также выраженное истончение сосудов сетчатки, что коррелирует со степенью снижения зрения. Предлагается измерение диаметра этих сосудов использовать как суррогатный маркер ОМ [15].

Следует помнить о существовании отдельной нозологической формы, называемой «хронический воспалительный возвратный неврит зрительного нерва». Это редкое заболевание с грубым снижением остроты зрения, обычно двусторонним, которое сопровождается болями в глазах. При этом не обнаруживаются ни олигоклональные АТ, характерные для РС, ни АТ к аквапину-4. Симптоматика регрессирует при применении кортикостероидов, но после их отмены возобновляется. МРТ головного мозга не выявляет никаких изменений, за исключением накопления контраста в зрительных нервах. Исследование ЗВП выявляет удлинение латенции потенциала P100. Для предотвращения рецидивов болезни применяют иммуносупрессоры (наиболее часто – азатиоприн) [16].

Вторым основным диагностическим критерием ОМ является развитие острого миелита, при котором очаг поражения в спинном мозге, выявляемый при МРТ, занимает не менее 3 сегментов. В представленном случае очаг поражения в спинном мозге при второй эксацербации распространялся на 5 сегментов (Th<sub>III</sub>-Th<sub>VII</sub>). Клиническая картина складывается из симптомов, зависящих от уровня поражения спинного мозга. Характерные для ОМ очаги в спинном мозге выявляются у пациентов как с наличием АТ к аквапину-4, так и без таковых. Однако у серопозитивных

больных эти очаги длиннее и занимают более половины поперечника спинного мозга. Очаги при ОМ располагаются не только в белом, но и в сером веществе спинного мозга (в отличие от РС), накапливают контраст и сопровождаются отеком, независимо от наличия или отсутствия специфических АТ. В представленном случае МРТ выявляла обширный очаг демиелинизации как в белом, так и в сером веществе спинного мозга с вторичной сирингомиелической полостью [17]. При РС кольцевидное накопление контраста в виде открытого кольца весьма характерно для церебральных очагов и крайне редко встречается в спинном мозге. При ОМ подобный тип контрастирования спинальных очагов отмечается в 25% случаев; так было и в нашем наблюдении. Общая площадь очагов в спинном мозге коррелирует с тяжестью течения миелита, как это имело место и у представленной пациентки [18]. При третьем рецидиве заболевания очаг поражения в спинном мозге располагался как на грудном, так и на шейном уровне, что соотносилось с развитием тетраплегии и нарушениями дыхания.

В настоящее время выделяют «заболевания спектра оптикомиелита», к которым относят рецидивирующий ОН и распространенный миелит. В одной из работ определяли наличие АТ к аквапорину-4 у пациентов с клинической картиной распространенного миелита и не отвечающих диагностическим критериям ОМ, так как отсутствовали признаки поражения зрительного нерва. У большинства серопозитивных больных исследование ЗВП выявило субклиническое поражение зрительного нерва, что помогло поставить диагноз ОМ. Иногда картина МРТ при распространенном миелите напоминает таковую при опухоли спинного мозга. В таких случаях для уточнения диагноза прибегают к биопсии вещества спинного мозга. Однако эта процедура нередко имеет осложнения в виде кровотечения из спинальных сосудов или ликвореи. В дальнейшем же у части пациентов может развиться клиническая картина ОМ. В связи с этим, учитывая высокий риск осложнений спинальной биопсии, рекомендуют всем пациентам с протяженным поражением спинного мозга проводить определение содержания АТ к аквапорину-4. Причиной распространенного миелита у серонегативных пациентов могут быть и другие заболевания: инфекции, острый рассеянный энцефаломиелит, спинальный инфаркт, васкулит, паранеопластическая миелопатия [19–21].

Одним из дополнительных диагностических критериев ОМ является отсутствие характерной для РС МР-картины головного мозга. Проведение МРТ с напряженностью магнитного поля 7 Тс показало, что при ОМ имеются очаги и в полушариях головного мозга, но, в отличие от РС, в 93% случаев они локализируются субкортикально и только в 1% – перивентрикулярно и в 3% – в мозолистом теле. Однако в одном исследовании показано, что из 63% пациентов с ОМ, имевших очаги в головном мозге, у 26% они соответствовали МРТ-критериям РС «распространенности в пространстве». Таким образом, наличие подобных очагов не исключает наличие ОМ [22, 23].

В нашем случае МРТ головного мозга не обнаружила изменений, что соответствует диагностическим критериям ОМ.

Третьим и очень важным дополнительным диагностическим критерием ОМ является наличие в сыворотке крови АТ к аквапорину-4. Известно, что АТ к аквапорину-4 действуют путем комплементобусловленного повреждения астроцитов, однако недавно было обнаружено и прямое, комплементнезависимое, воздействие этих АТ на астроциты с вторичным повреждением олигодендроцитов, которое, вероятно, обусловлено глутаматной эксайтотоксичностью [24]. Показано, что очаги ОМ у разных пациентов имеют разный морфологический паттерн. Выделено 6 типов очагов: 1-й тип – периваскулярное отложение комплемента на поверхности астроцитов с инфильтрацией гранулоцитами и некрозом астроцитов, за которым следует демиелинизация; это приводит к формированию кист – некротических очагов – 2-й тип; формирование таких деструктивных очагов ведет к валлеровской дегенерации аксонов спинальных проводников, прилежащих к ним, – 3-й тип; вокруг активных очагов ОМ аквапорин-4 может отсутствовать, но определяется аквапорин-1 – 4-й тип; также в очагах могут отмечаться цитоплазматическое набухание, вакуолизация и апоптоз астроцитов при отсутствии активации комплемента и демиелинизации и аксональной дегенерации – 5-й тип; очаги с повреждением астроцитов, демиелинизацией, обусловленной апоптозом олигодендроцитов, но с сохраненными аксонами – 6-й тип. У каждого пациента и даже в одном и том же очаге могут одновременно присутствовать различные компоненты тканевого повреждения и патоморфологические изменения при ОМ варьируют от воспалительной демиелинизации до некроза. В хронических очагах отмечаются кистозная дегенерация, глиоз и атрофия, что может приводить к развитию вторичной сирингомиелии, как это имело место в нашем случае [17, 25].

По данным разных авторов, АТ к аквапорину-4 выявляются у большей части пациентов с ОМ или с заболеваниями спектра ОМ (50-90%). Иногда при ОМ в ЦСЖ обнаруживаются олигоклональные антитела IgG, характерные для РС, как это было при втором обострении у нашей пациентки, что заставило на определенном этапе предполагать наличие РС. При следующем обострении были выявлены АТ к аквапорину-4 и диагноз ОМ был подтвержден. У серопозитивных больных ОМ протекает тяжелее и ведет к большей инвалидизации. При титре АТ к аквапорину-4 в дебюте болезни 1:100 ОМ в дальнейшем, как правило, не имеет экзаксаций. Более высокие его титры являются прогностическим фактором рецидивирующего течения заболевания. При таком течении ОМ в период ремиссии титр АТ составляет в среднем 1:320 и значительно нарастает во время очередного обострения, достигая 1:1000 [26, 27]. У части пациентов с клинической картиной ОМ при отсутствии АТ к аквапорину-4 обнаруживаются АТ к аквапорину-1, миелинолигодендрогликопротеину (МОГ), глициновым рецепторам, что позволяет предположить гетерогенность этого заболевания. В одной

из работ показано, что у 21% серонегативных по аквапорино-4 пациентов обнаруживаются АТ к МОГ, чего не наблюдалось ни у одного серопозитивного больного и ни в одном случае у больных с РС. Замечено, что среди пациентов с АТ к МОГ преобладают мужчины, в большей степени, чем спинной мозг, страдают зрительные нервы, ОМ чаще имеет монофазное течение, очаги в спинном мозге располагаются каудальнее и происходит лучшее восстановление [28]. При наличии АТ к аквапорино-4 пациенты лучше отвечают на терапию, направленную на подавление В-лимфоцитов, – ритуксимаб (см. ниже). Однако и сегодня продолжаются дебаты о том, действительно ли наличие АТ к аквапорино-4 позволяет дифференцировать ОМ и РС, так как у серонегативных пациентов преобладает, как и при РС, Т-лимфоцитарный клеточный ответ, а во время обострения у 20% пациентов с ОМ в ЦСЖ обнаруживаются олигоклональные АТ, столь характерные для РС, что имело место в представленном случае.

Рутинное исследование ЦСЖ мало помогает в диагностике ОМ, так как в большинстве случаев никаких изменений не обнаруживается. Цитоз 6–50/1 мкл встречается только в 17% случаев, а более 50/1 мкл – в 13%. У нашей пациентки лимфоцитарный цитоз был 17/3 – 6/1 мкл.

Лечение обострений ОМ состоит в проведении пульс-терапии с ежедневным внутривенным введением метилпреднизолона в дозе 1000 мг в течение 5–7 дней с последующим переходом на пероральный прием преднизолона с медленным снижением его дозы. При неэффективности кортикостероидов возможно проведение плазмафереза – 7 сеансов из расчета 55 мл/кг через день. В нескольких работах показано положительное действие внутривенного применения IgG. Худший ответ на кортикостероиды отмечен у пациентов старше 40 лет [29, 30]. У нашей 46-летней пациентки проведение 8 внутривенных введений метипреда и последующие 4 сеанса плазмафереза не оказали эффекта. Быстрое и выраженное улучшение состояния было достигнуто после применения митоксантрона.

Хотя общепринятых рекомендаций по предотвращению рецидивов ОМ нет, считается, что нужно как можно скорее назначить цитостатики. В качестве препарата первой линии предлагается азатиоприн в средней дозе 125 мг (25–275 мг). Иногда азатиоприн применяют в сочетании с преднизолоном в небольших дозах. Азатиоприн хорошо переносится, но при его применении необходим гематомониторинг в связи с развитием лейкопении [31]. Учитывая выраженную лейкопению, развившуюся при применении митоксантрона, пациентке в качестве поддерживающей терапии был назначен не азатиоприн, а преднизолон.

Обнадёживающие результаты получены при применении ритуксимаба – препарата моноклональных АТ к CD20-подтипу В-лимфоцитов, что ведет к подавлению механизмов гуморального иммунитета. Применение этого препарата у 81 пациента с ОМ в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 4 нед двукратное его применение в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> с двухнедель-

ным интервалом привело к отсутствию рецидивов у 95% пациентов, среднегодовая частота обострений у которых до лечения составляла 2,6. Переносимость ритуксимаба при этом была хорошей. Предлагаются и иные схемы назначения ритуксимаба [32, 33]. Для лечения ОМ предложен и другой новый препарат – офтумумаб, связывающийся с другим эпитопом рецепторов CD20-В-лимфоцитов. Имеются данные по применению еще одного препарата – токлизумаба, являющегося моноклональными АТ к рецепторам интерлейкина-6. Лечение этим препаратом в дозе 8 мг/кг в течение года привело к снижению среднегодовой частоты обострений с 2,0 до 0,5. Основными нежелательными явлениями при применении токлизумаба были лимфопения, анемия, инфекции верхних дыхательных путей, пиелонефрит. Описана тяжелая экзакербация ОМ при применении другого препарата моноклональных антител – натализумаба, применяемого при «агрессивных» вариантах РС. Это еще раз подчеркивает необходимость проведения тщательного дифференциального диагноза между ОМ и РС. Препараты моноклональных антител при неэффективности цитостатиков используются в качестве препаратов второй линии.

Таким образом, представленный случай является иллюстрацией рецидивирующего течения ОМ, соответствующего всем диагностическим критериям. Каждый из трех рецидивов протекал тяжелее предыдущего с развитием во время последней экзакербации тетраплегии, бульбарных расстройств и нарушения дыхания. Следует отметить быстрый и значительный эффект от применения митоксантрона. К сожалению, исключить наличие рецидивов ОМ в будущем невозможно, поэтому пациентка требует постоянного динамического наблюдения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Miyazawa I., Fujihara K., Itoyama Y. Eugene Devic (1858–1930). *J. Neurol.* 2002; 3: 352–2.
2. Bukhari W., Barnett M., Prain K., Broadley S. Molecular pathogenesis of neuromyelitis optica. *Int. J. Mol. Sci.* 2012 (10): 12970–93.
3. Paul F., Jarius S., Aktas O. et al. Antibody to aquaporin-4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Med.* 2007; 4: 0669–73.
4. Wingerchuk D., Lennon V., Pittock S. et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006; 66: 1485–9.
5. Weinschenker B. Devic, neuromyelitis optica: what is it, what it is not and why it is hard to be sure. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 52.
6. Awad A., Stüve O. Idiopathic transverse myelitis and neuromyelitis optica: Clinical profile, pathophysiology and therapeutic choices. *Curr. Neuropharmacol.* 2011; 9(3): 417–28.
7. Poppe A., Lapiere Y., Melanc D. et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *MSJ.* 2005; 11: 617–21.
8. Vendrame M., Azizi S. A case of NMO with extensive brain stem involvement. *Neurol. Res.* 2007; 29: 32–5.
9. Мозолевский Ю.В., Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. и др. Оптикомиелит Девика. *Неврологический журнал.* 2008; 13(2): 27–32.
10. Qian P., Lancia S., Alvarez E. et al. Association of neuromyelitis optica with severe and intractable pain. *Arch. Neurol.* 2012; 69: 1482–7.
11. Kremer L., Mealy M., Jacob A. et al. Brainstem manifestation in neuromyelitis optica. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 292.
12. Asgari N., Skejoe H., Lillevang S. et al. Modification of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the case of NMO. *BMC Neurol.* 2013; 13: 33.
13. Chezzi A., Bergamaschi R., Martinelli V. et al. Clinical charac-

- teristics, course and prognosis of relapsing Devic's neuromyelitis optica. *J. Neurol.* 2004; 251: 47–52.
14. Luppe S., Harding K., Pickersgill T., Robertson N. Visual and motor disability in a cohort of patients with neuromyelitis optica. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 68.
  15. Schneider E., Zimmermann H., Oberwahrenbrock T. et al. Differences in optic neuritis related retinal damage between patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *MSJ.* 2012; 8 (Suppl. 4): 69.
  16. Palmi-Cortes I., Meca-Lallana V., Canetti B. et al. Recurrent optic neuritis: the importance of the differential diagnosis. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 72.
  17. Менделевич Е.Г., Богданов Э.И., Михайлов И.М., Селезнёва А.В. Вторичная сирингомиелия при демиелинизирующих заболеваниях. *Неврологический журнал.* 2004; 2: 7–21.
  18. De Seze J., Stojkovic Y., Ferriby D. et al. Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J. Neurol.* 200; 197: 57–61.
  19. Trebst C., Raab P., Voss E. et al. Longitudinally extensive transverse myelitis – it is not all neuromyelitis optica. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7: 688–98.
  20. Matthews L., Marasco R., Jenkinson M. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis can be distinguished on the basis of MRI brain lesion characteristics. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 9.
  21. Ringelstein M., Metz I., Ruprecht K. et al. Diagnostic biopsy of spinal tumors: need for prior aquaporin-4 antibody testing. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 69.
  22. Kister I., Howard J., Perumal J., Herbert J. Brain MRI in a series of NMO-IgG seropositive patients. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 8.
  23. Kister I., Herbert J., Zhou Y., Ge Y. Ultra-high-field (7T) MRI of brain lesions of neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 290.
  24. Marignier R., Nicole A., Watrin C. et al. Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocytes injury. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 16.
  25. Misu T., Hoffberger R., Fujihara K. et al. Presence of six different lesion types suggest diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol.* 2013; (4): 235–41.
  26. Radaelli M., Libera D., Moiola L. et al. Relapsing neuromyelitis optica: clinical characteristics and identification of prognostic factors. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 163.
  27. Nytrova P., Horakova D., Kemlink D. et al. The assessment of anti-AQP4 antibody titre as a possible marker of disease activity in patients with neuromyelitis optica. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 571.
  28. Sato D., Callegaro D., Lana-Peixoto M. et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology.* 2014; 82: 474–81.
  29. Keegan M., Pineda A., McClelland R. et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination. *Neurology.* 2002; 58: 143–6.
  30. Bakker J., Metz L. Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin. *J. Neurol. Sci.* 2004; 31: 265–7.
  31. Collogues N., de Seze J. Current and future treatment approaches for neuromyelitis optica. *Ther. Adv. Disord.* 2011; 4: 111–21.
  32. Cree B., Lamb S., Morgan K. et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2005; 64: 1270–2.
  33. Kim S.-H., Kim S.-Y., Huh S.-Y. et al. Outcome of repeated rituximab treatment in 81 patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 294.
  - elititis optica: Clinical profile, pathophysiology and therapeutic choices. *Curr. Neuropharmacol.* 2011; 9(3): 417–28.
  7. Poppe A., Lapiere Y., Melanc D. et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *MSJ.* 2005; 11: 617–21.
  8. Vendrame M., Azizi S. A case of NMO with extensive brain stem involvement. *Neurol. Res.* 2007; 29: 32–5.
  9. Mozolevskiy Yu.V., Shmidt T.E., Yakhno N.N. et al. Devic's Neuromyelitis optica. *Neurologicheskii zhurnal.* 2008; 13(2): 27–32 (in Russian).
  10. Qian P., Lancia S., Alvarez E. et al. Association of neuromyelitis optica with severe and intractable pain. *Arch. Neurol.* 2012; 69: 1482–7.
  11. Kremer L., Mealy M., Jacob A. et al. Brainstem manifestation in neuromyelitis optica. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 292.
  12. Asgari N., Skejoe H., Lillevang S. et al. Modification of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the case of NMO. *BMC Neurol.* 2013; 13: 33.
  13. Chezzi A., Bergamaschi R., Martinalli V. et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's neuromyelitis optica. *J. Neurol.* 2004; 251: 47–52.
  14. Luppe S., Harding K., Pickersgill T., Robertson N. Visual and motor disability in a cohort of patients with neuromyelitis optica. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 68.
  15. Schneider E., Zimmermann H., Oberwahrenbrock T. et al. Differences in optic neuritis related retinal damage between patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *MSJ.* 2012; 8 (Suppl. 4): 69.
  16. Palmi-Cortes I., Meca-Lallana V., Canetti B. et al. Recurrent optic neuritis: the importance of the differential diagnosis. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 72.
  17. Mendelevich E.G., Bogdanov E.I., Mikhailov I.M., Selezneva A.V. Secondary Syringomyelia in demyelinating diseases. *Neurologicheskii zhurnal.* 2004; 2: 17–21. (in Russian)
  18. De Seze J., Stojkovic Y., Ferriby D. et al. Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J. Neurol.* 200; 197: 57–61.
  19. Trebst C., Raab P., Voss E. et al. Longitudinally extensive transverse myelitis – it is not all neuromyelitis optica. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7: 688–98.
  20. Matthews L., Marasco R., Jenkinson M. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis can be distinguished on the basis of MRI brain lesion characteristics. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 9.
  21. Ringelstein M., Metz I., Ruprecht K. et al. Diagnostic biopsy of spinal tumors: need for prior aquaporin-4 antibody testing. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 69.
  22. Kister I., Howard J., Perumal J., Herbert J. Brain MRI in a series of NMO-IgG seropositive patients. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 8.
  23. Kister I., Herbert J., Zhou Y., Ge Y. Ultra-high-field (7T) MRI of brain lesions of neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 290.
  24. Marignier R., Nicole A., Watrin C. et al. Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocytes injury. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 16.
  25. Misu T., Hoffberger R., Fujihara K. et al. Presence of six different lesion types suggest diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol.* 2013; (4): 235–41.
  26. Radaelli M., Libera D., Moiola L. et al. Relapsing neuromyelitis optica: clinical characteristics and identification of prognostic factors. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 163.
  27. Nytrova P., Horakova D., Kemlink D. et al. The assessment of anti-AQP4 antibody titre as a possible marker of disease activity in patients with neuromyelitis optica. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 571.
  28. Sato D., Callegaro D., Lana-Peixoto M. et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology.* 2014; 82: 474–81.
  29. Keegan M., Pineda A., McClelland R. et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination. *Neurology.* 2002; 58: 143–6.
  30. Bakker J., Metz L. Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin. *J. Neurol. Sci.* 2004; 31: 265–7.
  31. Collogues N., de Seze J. Current and future treatment approaches for neuromyelitis optica. *Ther. Adv. Disord.* 2011; 4: 111–21.
  32. Cree B., Lamb S., Morgan K. et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2005; 64: 1270–2.
  33. Kim S.-H., Kim S.-Y., Huh S.-Y. et al. Outcome of repeated rituximab treatment in 81 patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 294.

## REFERENCES

1. Miyazawa I., Fujihara K., Itoyama Y. Eugene Devic (1858–1930). *J. Neurol.* 2002; 3: 352–2.
2. Bukhari W., Barnett M., Prain K., Broadley S. Molecular pathogenesis of neuromyelitis optica. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; (10): 12970–93.
3. Paul F., Jarius S., Aktas O. et al. Antibody to aquaporin-4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Med.* 2007; 4: 0669–73.
4. Wingerchuk D., Lennon V., Pittock S. et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006; 66: 1485–9.
5. Weinshenker B. Devic, neuromyelitis optica: what is it, what it is not and why it is hard to be sure. *MSJ.* 2012; 18 (Suppl. 4): 52.
6. Awad A., Stüve O. Idiopathic transverse myelitis and neuromy-