

Системная красная волчанка с развитием оптиконевромиелита (синдрома Девика) – редкое сочетание аутоиммунных заболеваний

Виноградова Е.С.^{1,2}, Панова А.П.², Буланов Н.М.¹, Новиков П.И.¹, Моисеев С.В.^{1,2}

¹Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия
¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 5; ²119234, Москва, Ленинские горы, 1

Оптиконевромиелит (ОНМ; синдром Девика) – воспалительное демиелинизирующее заболевание аутоиммунной природы, характеризующееся развитием поперечного миелита и неврита зрительного нерва. В настоящее время одним из ключевых методов диагностики и оценки активности ОНМ, который позволяет дифференцировать это заболевание от рассеянного склероза и других демиелинизирующих вариантов поражения ЦНС, является определение уровня антител к аквапорину 4 (NMO-IgG). ОНМ может возникать не только как самостоятельное заболевание, но и как синдром при различных системных заболеваниях (до 50–70%): системной красной волчанке (СКВ), васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, болезни Шёгрена и др. В подобных ситуациях перед клиницистом всегда встает вопрос о возможности сочетания у пациента двух редких аутоиммунных заболеваний или о развитии ОНМ как системного проявления ревматического заболевания. В статье представлено клиническое наблюдение, описывающее поражение ЦНС у пациентки с СКВ, проявления которого соответствовали ОНМ: имелись очаговые изменения в веществе головного и спинного мозга по данным магнитно-резонансной томографии, а также высокий титр NMO-IgG. Развитие ОНМ ухудшает прогноз СКВ и требует назначения активной иммуносупрессивной терапии, которая позволяет добиться стойкой клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка; оптиконевромиелит; синдром Девика; демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы; аутоиммунные заболевания, аквапорин 4.

Контакты: Екатерина Сергеевна Виноградова; bhavamkali@gmail.com

Для ссылки: Системная красная волчанка с развитием оптиконевромиелита (синдрома Девика) – редкое сочетание аутоиммунных заболеваний. Виноградова ЕС, Панова АП, Буланов НМ и др. Современная ревматология. 2019;13(4):89–95.

Systemic lupus erythematosus with the development of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) is a rare combination of autoimmune diseases
Vinogradova E.S.^{1,2}, Panova A.P.², Bulanov N.M.¹, Novikov P.I.¹, Moiseev S.V.^{1,2}

¹E.M. Tareev Clinic of Rheumatology, Nephrology, and Occupational Diseases, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
¹11, Rossolimo St., Build. 5, Moscow 119021; ²1, Leninsky Gory, Moscow 119234

Neuromyelitis optica ((NMO), Devic's syndrome) is an immune-mediated inflammatory demyelinating disease characterized by transverse myelitis and optic neuritis. Determination of the level of antibodies to aquaporin 4 (NMO-IgG) is presently one of the key methods for the diagnosis and assessment of the activity of ONM, which allows this disease to be differentiated from multiple sclerosis and other demyelinating CNS lesions. ONM can occur not only as an independent disease, but also as a syndrome in different systemic diseases, such as: systemic lupus erythematosus (SLE), antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitides, Sjögren's disease, etc. (up to 50–70%). In such situations, the clinician is always confronted with a question as whether the patient can have two rare autoimmune diseases or develop ONM as a systemic manifestation of rheumatic disease. The paper describes a clinical case of a young female patient with SLE concurrent with a CNS lesion, the manifestations of which corresponded to ONM. The patient had focal changes in the substance of the brain and spinal cord, as evidenced by magnetic resonance imaging, as well as high NMO-IgG titers. The development of ONM worsens SLE prognosis and requires active immunosuppressive therapy. The patient received three plasmapheresis sessions, ultrahigh-dose glucocorticoid and cyclophosphamide therapy, followed by replacement with azathioprine, causing a stable clinical and laboratory disease remission to be achieved.

Keywords: systemic lupus erythematosus; neuromyelitis optica; Devic's syndrome; demyelinating diseases of the central nervous system; autoimmune diseases, aquaporin 4.

Contact: Ekaterina Vinogradova; bhavamkali@gmail.com

For reference: Vinogradova ES, Panova AP, Bulanov NM, et al. Systemic lupus erythematosus with the development of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) is a rare combination of autoimmune diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(4):89–95.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-89-95

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

Особенности клинических проявлений и подходы к диагностике ОНМ

Оптический неврит	Поперечный миелит
Симптомы	
Потеря зрения: – частичная/полная – одно-/двусторонняя	Симметричные двигательные (пара-/тетрапарезы) + чувствительные + сфинктерные нарушения
Болевой синдром в области орбит	Симптом Лермитта (ощущение удара током при сгибании шеи)
Позитивные зрительные феномены (мерцающие огни, пятна или линии)	Корешковая боль, пароксизмальные тонические мышечные спазмы
Диагностика	
Определение NMO-IgG – повышение титра	
Офтальмоскопия: – ступеванность, отек, бледность дисков зрительных нервов	МРТ спинного мозга: – миелит (чаще в грудном (до 80%) и шейном отделе спинного мозга) – протяженность очага – более чем на три позвоночных сегмента (в острую фазу)
Исследование полей зрения: – квадрантная, триквадрантная или битемпоральная гемианопсия – периферические скотомы – утрата цветочувствительности	Анализ цереброспинальной жидкости: – плеоцитоз (>50 клеток в 1 мм ³) – наличие моноцитов, лимфоцитов, у 1/3 больных – нейтрофилы, эозинофилы – повышение уровня белка (в 45–75% случаев)
Оптическая когерентная томография: – истончение ретинальных волокон	
Зрительные вызванные потенциалы: – замедление проведения (вплоть до полного отсутствия ответа)	
МРТ головного мозга и глазных орбит с контрастным усилением: – отек зрительного нерва и накопление им контрастного вещества (в острую фазу)	

Оптиконевромиелит (ОНМ), или болезнь (синдром) Девика, – аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее заболевание, основными проявлениями которого являются поперечный миелит (чаще на уровне грудных, реже – шейных сегментов спинного мозга) и поражение зрительного нерва. В 1894 г. E. Devic и его ученик F. Gault сообщили о 45-летней женщине, у которой развилось недержание мочи, нижняя параплегия и слепота. Смерть пациентки наступила через 3 нед после появления первых симптомов. На основании клинических проявлений и данных аутопсии (очаги демиелинизации зрительных нервов и в спинном мозге) ими впервые был предложен термин «оптиконевромиелит» [1].

ОНМ редко встречается в популяции европеоидов – его распространенность составляет 1–4,4 на 100 тыс. [2]. Средний возраст дебюта ОНМ при рецидивирующем типе течения составляет 35–40 лет. Женщины заболевают в 4–9 раз чаще мужчин [2, 3].

В течение длительного времени обсуждался вопрос о том, является ли ОНМ самостоятельным заболеванием или особой формой других демиелинизирующих заболеваний, таких как рассеянный склероз. Сегодня доказано, что отличительный признак ОНМ – наличие антител к аквапорину 4 (NeuroMyelitis Optica – Immunoglobulin G, NMO-IgG), описанное V.A. Lennon и соавт. [4] в 2004 г. Аквапорин 4 – один из основных водных транспортеров в ЦНС, преимущественно располагающийся в мембране астроцитов, которые участвуют в формировании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Этиология ОНМ окончательно не установлена. В качестве пускового фактора обсуждаются инфекции, вызванные вирусами эпидемического паротита, Эпштейна–Барр и варицелла–зостер. В основе патогенеза ОНМ лежит выработка аутоантител NMO-IgG, связывающихся с аквапорином 4. В результате происходит нарушение механизмов транспорта воды, развивается воспалительная реакция, обусловленная активацией системы комплемента, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ) 17, ИЛ 8 и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, а также инфильтрацией периваскулярного пространства нейтрофилами, эозинофилами и макрофагами [5]. Формирующиеся гиперплазия и гиалиноз стенок капилляров приводят к повреждению ГЭБ, некрозу астроцитов, олигодендроцитов и нейронов, образованию очагов демиелинизации и специфических полостей в сером и белом веществе спинного мозга, а также поражению зрительного нерва. Ряд морфологических изменений (периваскулярное отложение иммуноглобулинов, компонентов системы комплемента и клеточные инфильтраты) при ОНМ напоминает картину аутоиммунного воспаления при васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани, что позволяет предполагать сходство их патогенетических механизмов [6]. В пользу аутоиммунной природы заболевания также свидетельствует выявление у больных ОНМ высокой концентрации интерферона (ИФН) I типа (ИФН α/β) в сыворотке крови и повышенной активности индуцированных ИФН β ответов в мононуклеарах периферической крови, что наблюдается и при

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

системной красной волчанке (СКВ), в то время как при рассеянном склерозе эти показатели остаются крайне низкими. Эти данные, в свою очередь, объясняют неэффективность и опасность для пациентов с ОНМ (особенно в сочетании с СКВ) интерферонотерапии, часто применяемой при рассеянном склерозе [7, 8].

Классическая клиническая картина ОНМ обусловлена сочетанием неврита зрительного нерва и продольно распространённого поперечного миелита (см. таблицу), которые могут возникать как одновременно, так и с интервалами в месяцы и годы [2–3, 6, 9–10]. Поражение спинного мозга при ОНМ обычно представлено полным поперечным миелитом с быстрым развитием симптомов в течение нескольких дней или даже часов. В 80% случаев процесс локализуется в грудном отделе. В отличие от рассеянного склероза симптомы миелита при ОНМ симметричны и характеризуются сочетанием грубых двигательных, чувствительных и сфинктерных нарушений (задержка/недержание мочи, кала). При распространении патологического очага на продолговатый мозг возможно появление непрекращающейся икоты, тошноты и рвоты, а при вовлечении ствола мозга – головокружения, потери слуха, боли в области лица и слабости мышц лица [9].

Методы диагностики оптического неврита и миелита при ОНМ представлены в таблице. Среди инструментальных методов исследования наиболее значимым является магнитно-резонансная томография (МРТ) спинного мозга, которая позволяет визуализировать непрерывный очаг поражения, распространяющийся более чем на три позвоночных сегмента в острую фазу миелита. У пациентов с оптическим невритом в рамках болезни Девика при осмотре глазного дна чаще наблюдается нормальная картина, реже – небольшой отек, «стусеванность», бледность дисков зрительных нервов, что может затруднять раннюю диагностику заболевания. Наиболее информативным методом диагностики оптического неврита и динамической оценки тяжести его течения является оптическая когерентная томография, которая демонстрирует истончение ретинальных волокон, нарастающее при рецидивирующем течении заболевания. При этом обычно более выражена тяжесть поражения носового квадранта, чем височного.

МРТ головного мозга при ОНМ позволяет выявить очаги демиелинизации (до 84% случаев), чаще в области ствола головного мозга, гипоталамуса, III и IV желудочков – зон, в которых экспрессия аквапорина 4 наиболее высока. В большинстве случаев очаговое поражение головного мозга при ОНМ не проявляется клинически [10].

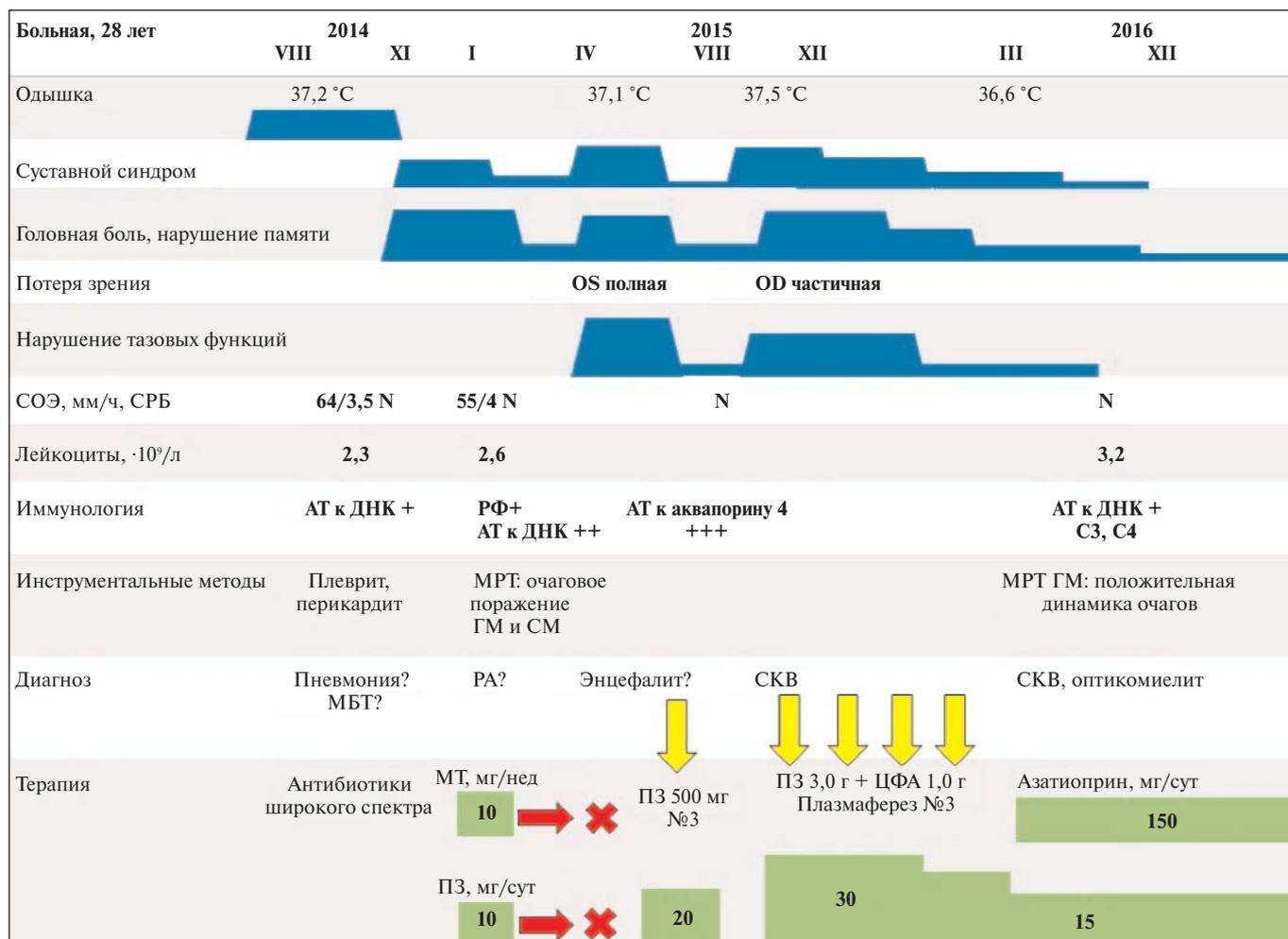
В настоящее время ведущую роль в диагностике ОНМ играет обнаружение специфического биомаркера – NMO-IgG, характеризующегося высокой чувствительностью (75%) и специфичностью (85–99%). Внедрение этого метода в клиническую практику позволило проводить дифференциальный диагноз с другими демиелинизирующими заболеваниями. Титры NMO-IgG коррелируют с активностью заболевания и распространенностью поражения ЦНС по данным МРТ. Концентрация антител снижается при иммуносупрессивной терапии [6, 10].

Общепринятый стандарт терапии ОНМ не разработан, а существующие рекомендации по лечению основаны на эмпирическом опыте и результатах небольших открытых клинических исследований. Для лечения впервые диагно-

стированного ОНМ и обострений заболевания применяют глюкокортикоиды (ГК) в режиме пульс-терапии с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон, иногда в сочетании с плазмаферезом. Иммуномодулирующая терапия, активно применяемая у больных рассеянным склерозом, при ОНМ неэффективна и, напротив, может провоцировать обострение [7]. Для поддерживающего лечения ОНМ используют сочетание преднизолона и азатиоприна. При высокой активности заболевания может быть назначен ритуксимаб. При недостаточной эффективности или непереносимости перечисленных препаратов в качестве препаратов второй линии применяют циклофосфамид, микофенолата мофетил, митоксантрон, внутривенный иммуноглобулин. Учитывая аутоиммунный характер заболевания, представляется перспективным применение при ОНМ генно-инженерных биологических препаратов – тоцилизумаба (антител к рецепторам ИЛ 6), экулизумаба (антител к компоненту C5 системы комплемента), аквапорумаба (рекомбинантных непатогенных антител к аквапорину 4, конкурентно препятствующих связыванию NMO-IgG с аквапорином 4) [11, 12].

Особую сложность в клинической практике представляет поражение ЦНС с клиническими признаками ОНМ и выявлением NMO-IgG при системных ревматических заболеваниях. Признаки ОНМ и выявление NMO-IgG описаны при СКВ, болезни Шёгрена, системной склеродермии, васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, целиакии, миастении и аутоиммунном тиреоидите [5, 8, 10]. Для описания подобных ситуаций рядом авторов был предложен термин «оптикомиелит-ассоциированные расстройства или синдромы». При этом остается открытым вопрос о трактовке этого синдрома как проявления основного заболевания или как самостоятельной нозологии. Во втором случае следует предполагать наличие у пациента двух одновременно развивающихся аутоиммунных процессов. В пользу этой гипотезы свидетельствует то, что наиболее часто среди всех аутоиммунных заболеваний ОНМ встречается при аутоиммунном тиреоидите, целиакии и миастении – заболеваниях, для которых нехарактерно поражение ЦНС. В то же время при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) ОНМ наблюдается значительно чаще, чем рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания ЦНС. У больных ОНМ, помимо NMO-IgG, часто выявляются другие аутоантитела (антиядерные антитела, антитела к экстрагируемому ядерному антигену, тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе и пр.) в отсутствие клинических признаков и достаточных критериев для диагностики системного ревматического заболевания. Обсуждаются общие генетические факторы, предрасполагающие к нарушениям гуморального иммунитета и развитию аутоиммунных реакций, и общие патогенетические механизмы при ОНМ и СЗСТ. Эта гипотеза подтверждается выявлением при ОНМ аллельных вариантов генов, присутствующих при других аутоиммунных заболеваниях: генов главного комплекса гистосовместимости (HLA), гена тирозинфосфатазы – *PTPN22* (встречается при ревматоидном артрите, СКВ, болезни Крона, сахарном диабете 1-го типа), гена рецептора ИЛ23 (выявляется при болезни Крона, СКВ, псориазе), гена сигнального каскада фактора некроза опухоли α (ФНО α) – *TNFAIP3* (обнаруживается при ревматоидном артрите, СКВ, псориазе и болезни

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я



Анамнез больной К. с СКВ и двусторонним ОНМ (синдромом Девика).

N – норма; АТ – антитела; ГМ – головной мозг, СМ – спинной мозг; МБТ – микобактерии туберкулеза; РА – ревматоидный артрит; МТ – метотрексат; ПЗ – преднизолон; ЦФА – циклофосфамид

Крона). Кроме того, предполагается, что развитие системного воспаления с появлением циркулирующих иммунных комплексов и активацией системы комплемента при аутоиммунных заболеваниях может приводить к повреждению ГЭБ и проникновению NMO-IgG в ЦНС с развитием клинических проявлений ОНМ [8, 10].

Выявление NMO-IgG при характерной клинической картине ОНМ у пациента с ревматическим заболеванием позволяет диагностировать синдром Девика и требует более активного иммуносупрессивного лечения и наблюдения у ревматолога, офтальмолога и невролога. При возникновении ОНМ на фоне системных ревматических заболеваний рекомендуется избегать назначения ингибиторов ФНОα (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) в связи с описанными в литературе случаями развития при их применении демиелинизирующего поражения ЦНС [5, 8].

Приводим собственное клиническое наблюдение случая СКВ с развитием ОНМ (синдрома Девика; см. рисунок).

Пациентка К., 28 лет, не работает (домохозяйка). В 2013 г. стала отмечать появление одышки, периодически – повышение температуры тела до субфебрильных значений. При рентгенографии органов грудной клетки был выявлен инфильтрат в нижней доле левого легкого. Антибиотикотера-

пия препаратами широкого спектра была неэффективна. Пациентка была обследована в противотуберкулезном диспансере г. Хабаровска: результаты диаскинтеста, полимеразной цепной реакции бронхоальвеолярного лаважа и бактериологического исследования на микобактерии были отрицательными. Несмотря на это, на протяжении 2013–2014 гг. проводилась противотуберкулезная терапия, не оказавшая значимого влияния на состояние больной.

В августе 2014 г. появилась боль в левой половине грудной клетки, при обследовании выявлены лейкопения до $2,3 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение уровня маркеров острофазового ответа (СОЭ 52–64 мм/ч, СРБ 3,5 нормы), впервые обнаружены антитела к нативной ДНК в диагностически значимом титре, признаки левостороннего плеврита, перикардита. В ноябре 2014 г. присоединились головная боль, ограничение подвижности и боль в шейном отделе позвоночника, боль в мышцах плечевого пояса, боль и припухлость мелких суставов кистей. В январе 2015 г. сохранялись лейкопения до $2,6 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 55 мм/ч, уровня СРБ до 4 норм, антител к нативной ДНК (до 10 норм), выявлено повышение уровня ревматоидного фактора (РФ). Консультирована ревматологом, состояние расценено как серопозитивный ревматоидный артрит, в связи с чем была проведена пульс-терапия ГК,

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

назначен преднизолон 10 мг/сут, метотрексат 10 мг/нед с эффектом в виде купирования жалоб.

В феврале 2015 г. самостоятельно прекратила прием преднизолона и метотрексата, вскоре после этого возникли внезапное выпадение нижней половины поля зрения, а затем полная потеря зрения на левый глаз. Вновь стала беспокоить головная боль и боль в шейном отделе позвоночника. В марте 2015 г. проведена МРТ головного мозга, не выявившая органической патологии.

В конце марта 2015 г. заметила ухудшение памяти, затрудненное мочеиспускание. В апреле была госпитализирована в неврологическое отделение ГКБ г. Хабаровска с диагнозом энцефалопатии неясной этиологии. При осмотре отмечены нарушение сознания до степени заторможенности, неспособность выполнить координационные пробы, ригидность затылочных мышц, нарушение функции тазовых органов (задержка мочи). Повторно выполнена МРТ головного мозга: в белом веществе лобных, теменных, височных долей выявлены множественные очаги полигональной формы с нечеткими и неровными контурами, размерами 0,3–3,0 см, сливного характера, с измененным МР-сигналом (гиперинтенсивные в режиме T2 и LAIR, изо- и гипоинтенсивные в режиме T1). После введения контрастного препарата в левой лобной доле удалось визуализировать два супратенториальных очага, минимально накапливавших контрастное вещество по периферии. При МРТ шейного и поясничного отделов спинного мозга выявлены множественные интрамедуллярные зоны (протяженность 5–13 мм) гиперинтенсивного сигнала. Выполнена лямбальная пункция, по данным анализа ликвора: цитоз – 12/мм³ (нейтрофилы 5%, лимфоциты 7%), общий белок – 0,8 г/л, глюкоза – 2,8 ммоль/л. Сохранились лейкопения, лимфопения, значительный моноцитоз. Выявленные изменения стали основанием для проведения развернутого диагностического поиска с целью исключения герпесвирусных инфекций ЦНС (IgM антитела к вирусу Эпштейна–Барр и Herpes simplex не обнаружены), антифосфолипидного синдрома (антитела к кардиолипинам не выявлены). Обсуждался диагноз энцефалита неуточненной этиологии. Проведена пульс-терапия ГК – преднизолон 1500 мг внутривенно (в/в) капельно с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 20 мг/сут с положительным эффектом в виде постепенного восстановления функции тазовых органов, улучшения памяти.

В августе 2015 г. после уменьшения дозы и последующей отмены преднизолона отметила снижение остроты зрения правого глаза, возобновление головной боли, снижение чувствительности нижних конечностей, боль и отек мелких суставов кистей рук. Обратилась к офтальмологу, который диагностировал нисходящую частичную атрофию зрительного нерва справа и полную атрофию зрительного нерва слева, миопию средней степени. Впервые рекомендовано исследование антител к аквапорину 4 (NMO-IgG), которые были выявлены в титре 1:320 (норма <1:10). С учетом особенностей анамнеза и клинической картины заболевания, иммунологических нарушений и данных МРТ головного и спинного мозга у пациентки были диагностированы СКВ, двусторонний ОНМ (синдром Девика). Учитывая высокую активность заболевания, выполнено три сеанса плазмафереза, проведена комбинированная пульс-терапия преднизолоном (суммарно 3000 мг в/в капельно) и циклофосфамидом (по 1000 мг в/в капельно ежемесячно), назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут. В результате активной иммуносупрессивной терапии удалось добиться улучшения остро-

ты зрения правого глаза, регресса головной боли, восстановления чувствительности нижних конечностей. По данным контрольной МРТ головного мозга в декабре 2015 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества и размера очагов. В марте 2016 г. доза преднизолона постепенно снижена до 15 мг/сут, произведена замена циклофосфамида на азатиоприн в дозе 150 мг/сут.

В декабре 2016 г. впервые госпитализирована в Клинику ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева с жалобами на снижение остроты зрения справа, периодически возникающую головную боль. При обследовании иммунологические показатели в пределах нормальных значений, при осмотре окулистом и неврологом, а также по данным МРТ головного мозга – положительная динамика, признаков прогрессирования поражения ЦНС не выявлено. Данные анамнеза (полисерозит, артрит мелких суставов кистей рук, демиелинизирующее очаговое поражение головного и спинного мозга), лабораторные показатели (лейкопения, гипокомплементемия, выявление антител к нативной ДНК в высоких титрах), положительная динамика состояния под влиянием проводимой иммуносупрессивной терапии указывали на диагноз СКВ (по диагностическим критериям, предложенным группой экспертов Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) в 2012 г. [13] – 4 клинических и 2 иммунологических критерия). С учетом крайне тяжелого поражения ЦНС, приведшего к полной потере зрения слева и снижению остроты зрения справа, и неблагоприятного прогноза было рекомендовано продолжить поддерживающую иммуносупрессивную терапию азатиоприном в дозе 150 мг/сут с постепенным, на 1,25 мг в месяц, снижением дозы преднизолона до 10 мг/сут. В связи с ремиттирующим течением заболевания и развитием полиорганного поражения пациентке рекомендовано продолжить наблюдение у ревматолога, офтальмолога и невролога с периодическим определением уровня NMO-IgG, проведением контрольной МРТ головного и спинного мозга в динамике.

Обсуждение. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие СКВ с тяжелым мультифокальным поражением ЦНС, клинически соответствующим ОНМ. Дебют ОНМ у больной развился после отмены иммуносупрессивной терапии и характеризовался односторонним оптическим невритом с быстрым, в течение 2 мес, присоединением миелита и поражением второго глаза. Несмотря на наличие типичных для ОНМ симптомов, иммунологических нарушений и МРТ-картины, остается открытым вопрос, является ОНМ в данном случае самостоятельным заболеванием или проявлением СКВ? Согласно современным диагностическим критериям ОНМ [14], наличие системных заболеваний не позволяет рассматривать ОНМ как самостоятельное состояние (болезнь Девика). В пользу гипотезы о вторичном характере поражения ЦНС свидетельствуют параллельное развитие у больной обострений ОНМ и СКВ (с формированием артрита, лейкопении, гипокомплементемии) и однонаправленные изменения уровня специфических для этих заболеваний иммунологических маркеров.

По данным ретроспективных наблюдений, частота развития поперечного миелита при СКВ достигает 2,3%, причем у половины пациентов в дальнейшем отмечается неврит зрительного нерва. Изолированный оптический неврит при СКВ встречается примерно в 0,5% случаев. Частота иммунологически подтвержденного синдрома Девика при СКВ достигает 0,9%, в то время как различные варианты пораже-

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

ния ЦНС при СКВ отмечаются в 18,6–25% случаев [15, 16]. Симптомы ОНМ могут развиваться как в дебюте СКВ, так и через месяцы или годы после начала заболевания (как правило, в течение первых 5 лет), уже на фоне проводимой терапии. Обычно поражение ЦНС при ОНМ у пациентов с СКВ начинается с формирования миелита, который удается визуализировать при МРТ спинного мозга. В ряде случаев развитие ОНМ при СКВ сопровождается вовлечением головного мозга, что проявляется различной очаговой неврологической симптоматикой в зависимости от характера и локализации очагов поражения, которые можно оценить при МРТ. Следует отметить, что в большинстве описанных в литературе случаев рецидивы ОНМ совпадали по времени с обострением СКВ, как и регресс проявлений в результате проводимой иммуносупрессивной терапии, что наблюдалось и у нашей больной.

Повышенные титры NMO-IgG выявляются у 78–100% пациентов с СКВ и симптомами продольно распространенного поперечного миелита и/или оптического неврита. При этом у пациентов с СКВ и другими вариантами поражения ЦНС или без вовлечения ЦНС NMO-IgG отсутствуют [10, 17]. Кроме того, NMO-IgG были выявлены у 46% пациентов с продольно распространенным поперечным миелитом, который первоначально рассматривали в рамках иммунологически подтвержденного первичного или вторичного (при СКВ) антифосфолипидного синдрома, что в ряде случаев стало основанием для пересмотра диагноза. Рецидивирующее течение поперечного миелита наблюдается исключительно у пациентов со стойким повышением уровня NMO-IgG, что подтверждает значение их определения не только для диагностики, но и для оценки активности и прогноза заболевания [18]. Представленные данные позволяют рекомендовать исследование концентрации NMO-IgG у всех пациентов с СКВ при появлении изолированных признаков миелита или оптического неврита. Выявление повышенного уровня NMO-IgG позволяет прогнозировать развитие ОНМ и обсуждать усиление иммуносупрессивной терапии с ранним назначением плазмафереза, ритуксимаба и внутривенного иммуноглобулина с целью профилактики формирования тяжелого неврологического дефицита [15–17].

В исследовании К.Т. Kovacs и соавт. [19] было показано, что у части пациентов с СКВ повышенный уровень NMO-IgG можно обнаружить за несколько лет до появления первых симптомов ОНМ. В период обострения ОНМ у больных СКВ выявляли повышенные уровни антинуклеарных антител, антител к двуспиральной ДНК, антител к нуклеосомам и NMO-IgG. При этом отмечались достоверные корреляции между уровнями NMO-IgG и антител к нуклеосомам,

ИФН γ и степени активации опосредованного им Th1-клеточного ответа. Последнее позволяет объяснить недостаточный эффект лечения и частую инвалидизацию пациентов с длительным течением ОНМ при СКВ в случае позднего назначения ритуксимаба, что может быть обусловлено формированием значительных нарушений в клеточном звене иммунитета [20].

Как правило, в качестве индукционной терапии у больных СКВ и ОНМ используются ГК и циклофосфамид в высоких дозах, в том числе в режиме пульс-терапии, с последующим переходом на пероральную поддерживающую терапию ГК и азатиоприном или микофенолата мофетиллом. В дебюте ОНМ, а также у пациентов с частыми обострениями и вовлечением головного мозга оправданно проведение плазмафереза, назначение внутривенного иммуноглобулина, ритуксимаба. Следует иметь в виду, что монотерапия ритуксимабом может быть недостаточно эффективной у пациентов с ОНМ при СКВ, а для адекватного контроля заболевания требуется одновременное применение цитостатических препаратов (метотрексат и др.) [20, 21]. В литературе описан случай развития ОНМ при СКВ, рефрактерного к пульс-терапии ГК, лечению внутривенным иммуноглобулином, микофенолата мофетиллом, такролимусом, ритуксимабом и циклофосфамидом перорально. Ответа удалось добиться только при внутривенном введении сверхвысоких доз циклофосфамида в режиме иммуноабляции (50 мг/кг/сут в течение 4 дней) [22]. В представленном нами наблюдении ремиссия заболевания наступила после достаточной агрессивной иммуносупрессивной терапии, включавшей три сеанса плазмафереза, ГК перорально и в режиме пульс-терапии в сочетании с ежемесячными внутривенными введениями циклофосфамида на протяжении 8 мес. Последующая замена циклофосфамида на азатиоприн и постепенное снижение дозы преднизолона позволили поддержать ремиссию заболевания.

Таким образом, специалистам, наблюдающим пациентов с СКВ, следует помнить о возможности развития ОНМ — редкого и прогностически неблагоприятного осложнения основного заболевания, а при подозрении на его возникновение включать в план обследования определение специфических аутоантител NMO-IgG, повышенный уровень которых имеет практическое значение для диагностики, оценки активности и прогноза заболевания. Только мультидисциплинарный подход с привлечением неврологов, офтальмологов, ревматологов и применение современных методов диагностики, а также раннее назначение адекватной иммуносупрессивной терапии позволяют предотвратить формирование необратимых повреждений ЦНС и инвалидизацию пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Devic E: Myelite subaiguë compliquée de nevrite optique. *Le Bulletin Medecale*. 1894; (8):1033–4.
2. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):1–16. doi: 10.1007/s00415-013-7169-7. Epub 2013 Nov 23.
3. Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Dec;82(12):1360–4. doi: 10.1136/jnnp-2011-300403. Epub 2011 Jun 10.
4. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004 Dec 11–17; 364(9451):2106–12.
5. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008 Jan; 65(1):78–83. doi: 10.1001/archneurol.2007.17.
6. O’Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic’s neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Apr;60(4):382–7.
7. Xuan F, Nicholas PR, Mounica Y, et al. Type I interferon signature is high in lupus and neuromyelitis optica but low in multiple

- sclerosis. *J Neurol Sci.* 2012 Feb 15;313 (1–2):48–53. doi: 10.1016/j.jns.2011.09.032. Epub 2011 Oct 27.
8. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler.* 2012 Jan; 18(1):5–10. doi: 10.1177/1352458511431077. Epub 2011 Dec 6.
9. Asgari N, Skejoe HP, Lillevang ST, et al. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a populationbased, descriptive study. *BMC Neurol.* 2013 Apr 8;13:33. doi: 10.1186/1471-2377-13-33.
10. Симанив ТО, Воробьева АА, Смирнова НВ и др. Оптикомиелит и аквапорин-ассоциированные синдромы. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015;(2):31–7. [Simaniv TO, Vorob'eva AA, Smirnova NV, et al. Neuromyelitis Optica, and aquaporin-associated syndromes. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015; (2):31–7. (In Russ.)].
11. Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.* 2014 Sep;10(9): 493–506. doi: 10.1038/nrneurol.2014.141. Epub 2014 Aug 12.
12. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol.* 2013 Jun;12(6):554–62. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70076-0. Epub 2013 Apr 26.
13. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.* 2012; 64 (8): 2677–2686. doi: 10.1002/art.34473.
14. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):177–89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.
15. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, et al. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2000 Feb;59(2):120–4.
16. Maritsi D, Al-Obadi M, Melo-Gomes S, et al. Systemic Lupus Erythematosus complicated by Neuromyelitis Optica (Devic's Syndrome): case series from a single paediatric rheumatology centre. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2011;9(Suppl 1):241.
17. Wandinger KP, Stangel M, Witte T, et al. Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4): 1198–200. doi: 10.1002/art.27337.
18. Guerra H, Pittock SJ, Moder KG, et al. Frequency of aquaporin-4 immunoglobulin G in longitudinally extensive transverse myelitis with antiphospholipid antibodies. *Mayo Clin Proc.* 2018 Sep;93(9):1299–1304. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.02.006. Epub 2018 Apr 11.
19. Kovacs KT, Kalluri SR, Boza-Serrano A, et al. Change in autoantibody and cytokine responses during the evolution of neuromyelitis optica in patients with systemic lupus erythematosus: A preliminary study. *Mult Scler.* 2016 Aug;22(9):1192–201. doi: 10.1177/1352458515613165. Epub 2015 Oct 29.
20. Pellkofer H, Hohlfeld R, Kuempfel T. Thirty-one episodes of myelitis and optic neuritis in a woman with neuromyelitis optica and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 2010 Jun;67(6):779–80; author reply 780. doi: 10.1001/archneurol.2010.109.
21. Shidahara K, Hayashi K, Sada KE, et al. Refractory neuromyelitis optica spectrum disorder in systemic lupus erythematosus successfully treated with rituximab. *Lupus.* 2018 Jul;27(8):1374–1377. doi: 10.1177/0961203318760994. Epub 2018 Mar 2.
22. Mok CC, To CH, Mak A, et al. Immunoablative cyclophosphamide for refractory lupus-related neuromyelitis optica. *J Rheumatol.* 2008 Jan;35(1):172–4.

Поступила 29.05.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.