

*О. А. Мяловицька, Т. О. Кобись, Ю. В. Хижняк*  
**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТИОПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ  
ОПТИКОНЕВРОМІЄЛІТУ ДЕВІКА**

*Е. А. Мяловицькая, Т. А. Кобысь, Ю. В. Хижняк*  
**Современные взгляды на этиопатогенез, диагностику и лечение оптиконевромиелита Девика**

*О. А. Mialovytska, T. O. Kobys, Yu. V. Khyzhniak*  
**Modern views on etiopathogenesis, diagnostics and treatment of neuromyelitis optica (Devic's disease)**

Стаття присвячена оптиконевромієліту Девіка — ідіопатичному, імунологічно опосередкованому демієлінізуючому захворюванню центральної нервової системи, що належить до аутоімунних каналопатій і має гуморально опосередкований механізм розвитку. Наведені сучасні дані про етіопатогенез, діагностичні критерії, диференціальну діагностику оптиконевромієліту Девіка. Завдяки сучасним діагностичним критеріям, за наявності клінічних проявів зорового невриту та мієліту встановлюють точний діагноз. Викладені основні принципи терапії оптиконевромієліту Девіка: лікування загострення, превентивна терапія, яка спрямована на стабілізацію демієлінізуючого процесу, та засоби симптоматичної терапії.

**Ключові слова:** оптиконевромієліт, аквапорини, превентивна терапія

Статья посвящена оптиконевромиелиту Девика — идиопатическому, иммунологически опосредованному демиелинизирующему заболеванию центральной нервной системы, которое относится к аутоиммунным каналопатиям и имеет гуморально опосредованный механизм развития. Представлены современные данные об этиопатогенезе, диагностических критериях, дифференциальной диагностике оптиконевромиелита Девика. Благодаря современным диагностическим критериям, при наличии клинических проявлений зрительного неврита и миелита устанавливают точный диагноз. Изложены основные принципы терапии оптиконевромиелита Девика: лечение обострения, превентивная терапия, направленная на стабилизацию демиелинизирующего процесса, и средства симптоматической терапии.

**Ключевые слова:** оптиконевромиелит, аквапорини, превентивная терапия

The article deals with neuromyelitis optica (Devic's disease) — idiopathic, immune-mediated demyelinating disease of the central nervous system that belongs to autoimmune channelopathies and has humoral-mediated mechanism of development. The article presents modern data on etiopathogenesis, diagnostic criteria and differential diagnosis of neuromyelitis optica. Modern diagnostic criteria help to set an accurate diagnosis with presence of optic neuritis and myelitis clinical manifestations. The article also provides main principles of neuromyelitis optica therapy: treatment of aggravations, preventive therapy aimed at stabilization of demyelinating process and methods of symptomatic therapy.

**Keywords:** neuromyelitis optica, aquaporins, preventive therapy

Оптиконевромієліт Девіка (ОНМ) був вперше описаний у ХІХ столітті і довгий час його вважали клінічним варіантом розсіяного склерозу. За сучасними уявленнями — це ідіопатичне, імунологічно опосередковане, демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи (ЦНС) з переважним ураженням зорових нервів і спинного мозку [45].

**Епідеміологія.** ОНМ належить до рідкісних захворювань, в літературі нема точних даних щодо захворюваності і поширеності. В європейських країнах захворюваність коливається в межах від 1 до 4,4 на 100 тис. населення [6; 19]. Хворіють значно частіше жінки, ніж чоловіки (співвідношення 9:1) [56]. Середній вік початку захворювання — 39 років, хоча відомі випадки дебюту в дитинстві і в літньому віці [56; 30]. ОНМ має рецидивуючий або

монофазний перебіг, із значним переважанням першого варіанту (80—90 % випадків) [56]. Щодо коморбідності, то аквапорин-4 серопозитивний ОНМ частіше, ніж розсіяний склероз (РС), поєднується з іншими аутоімунними захворюваннями, такими як: міастенія *gravis*, системний червоний вовчак, синдром Шенгрена, целиація, саркоїдоз [21; 23; 56]. У 20—30 % випадків розвитку цього захворювання передують вірусна або бактеріальна інфекція (частіше *varicella zoster*, *mycobacterium tuberculosis*) або вакцинація [22].

**Патогенез.** Відкриття антитіл до аквапорину-4 (aquaporin-4, AQP-4) 2004 року різко змінило клінічне визначення і розуміння патофізіології цього захворювання, тепер ОНМ вважають окремим захворюванням.

Аквапорини — це водні канали, що розташовані на клітинних мембранах. Серед 13 відомих видів аквапоринів саме аквапорин-4 найчастіше буває у ссавців [54].

Ген, що кодує цей білок, розташований на 18 хромосомі. Аквапорини відповідають як за осмотичні процеси у водних каналах на ніжках астроцитів, так і в епендимальних клітинах ЦНС. Найчастіше аквапорини виявляють у сітківці, зоровому нерві, гіпоталамусі, мозочку, перивентрикулярних ділянках і в спинному мозку, хоча знайдені вони і за межами ЦНС: в нирках, шлунково-кишковому і дихальному трактах [7]. Аутоантитіла до AQP4 мають високу специфічність (99 %) і помірну чутливість в діапазоні від 56 до 73 %. Вони представлені у крові хворих переважно імуноглобуліном IgG1 (98 %), які можуть значно активувати систему комплементу [7]. AQP4 IgG є патогенними лише у присутності білків людського комплементу при наявності запального процесу в ЦНС [58]. В патогенезі ОНМ основним є пошкодження астроцитів. При зв'язуванні NMO (*neuromyelitis optica* — аутоантитіла до AQP4) IgG з AQP4 активується комплемент залежний літичний комплекс C5b-9, який через каскад імунологічних реакцій пошкоджує гліофібрилярний кислий протеїн астроцитів (*glial fibrillary acidic protein*, GFAP). Цей білок входить в склад цитоскелета астроцитів і забезпечує їхню рухливість [37]. Рівень гліофібрилярного кислого протеїну в лікворі підвищується при загостренні оптиконевромієліту, чого не спостерігається при РС [48]. В імунопатогенезі дуже важливу роль у розвитку запалення мають Th17-клітини і підвищений синтез ними інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), хоча такі клітини, як нейтрофіли, натуральні кілери, макрофаги, фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП $\alpha$ ), інтерлейкін  $1\beta$ ,  $\gamma$ -інтерферони теж беруть участь у патогенетичному каскаді [7]. За останніми даними, важливе значення у синтезі аутореактивних антитіл має фактор, активуючий В-клітини (*B-cell activating factor*, BAFF), що належить до родини ФНП і синтезується Т-хелперами і антигенпрезентуючими клітинами, рівень якого підвищується у лікворі при цьому захворюванні. Отже, ОНМ належить до аутоімунних каналопатій і має гуморально опосередкований механізм розвитку [53]. Щодо пошкодження олігодендроцитів, то на даний момент вважають, що це є наслідком імунологічно опосередкованого запального процесу в астроцитах і зумовлено глутаматною ексайтотоксичністю [58].

**Гістопатологія.** Відомими патоморфологічними ознаками цього захворювання, що відрізняє його від РС, є некроз із утворенням кавітацій, гіалінізацією невеликих судин і периваскулярним запальним набряком. Недавні дослідження довели також важливу роль периваскулярного відкладення імуноглобулінів і комплементу [4]. В інфільтраті також наявні макрофаги, гранулоцити, еозинофіли, але відмічена загальна недостатність лімфоцитів. Характерною гістологічною особливістю хвороби Девіка є фрагментація і втрата периваскулярного гліофібрилярного кислого протеїну в ніжках астроцитів з відносним збереженням мієліну на початкових стадіях. Демієлінізація, що присутня на більш пізніх стадіях захворювання, свідчить про її вторинний характер [37].

**Клінічні особливості.** Кардинальними проявами ОНМ є неврит зорового нерву і мієліт, які іноді можуть виникати одночасно, але частіше — з інтервалом, який може складати місяці, роки і навіть десятиліття. Неврит зорового нерву нерідко (за деякими даними — майже в 80 % випадків) є першим проявом захворювання, зазвичай має важкий перебіг, може бути одно- або двостороннім. Але можливе і асимптомне ураження, яке виявляється на ауопсії або реєструється шляхом дослідження зорових викликаних потенціалів на ранніх стадіях хвороби. Під час офтальмоскопії виявляється або нормальна картина очного дна, або невелика монотонність дисків

зорових нервів і набряк, в хронічних випадках — атрофія і блідість дисків зорових нервів. Мієліт, на відміну від такого при РС, є зазвичай більш важким, з гострим (на протязі годин — днів) розвитком симетричних грубих рухових, чутливих і тазових порушень («повний поперечний мієліт»). У 77—88 % хворих в подальшому відбувається часткове відновлення рухових функцій, проте повний регрес не характерний. При рецидивуючому мієліті типовими симптомами є пара- або тетрапарез, пароксизмальні м'язові спазми, біль, симптом Лермітта [1].

**Діагностичні критерії.** Клінічна комбінація неврит зорового нерву і мієліту може спостерігатися при РС, системних аутоімунних захворюваннях (системний червоний вовчак, синдром Шегрена), як парайнфекційний феномен (при туберкульозі легень, різних вірусних захворюваннях). Однак на ґрунті лише клінічних даних не можна достовірно говорити про ОНМ. Тому 2006 року, після відкриття біомаркера цього захворювання, були запропоновані критерії встановлення діагнозу, уточнення яких було проведено 2008 року міжнародною робочою групою.

**Діагностичні критерії оптиконевромієліту Девіка** (Miller D. H. et al., 2008):

**Великі критерії** (потрібна наявність усіх основних критеріїв, але вони можуть проявлятися через невизначений проміжок часу):

- неврит зорового нерву з ураженням одного або обох очей;
- поперечний мієліт, клінічно повний або неповний, але асоційований в гострому періоді з наявністю радіологічно підтвердженого осередку ураження спинного мозку, який поширюється по довжині більш ніж на 3 сегменти на T2-зважених МРТ-зображеннях і є гіпоінтенсивним на T1-зважених зображеннях;
- відсутність даних про саркоїдоз, васкуліти, системний червоний вовчак, синдром Шегрена або інше пояснення наявним проявам.

**Малі критерії** (потрібна наявність хоча б одного з переліку):

- остання магнітно-резонансна томограма (МРТ) головного мозку повинна бути без патології або виявляти лише ті патологічні зміни, які НЕ відповідають критеріям Баркофа, що наведені у критеріях МакДональда 2005.

На МРТ при оптиконевромієліті можуть виявлятися: — неспецифічні зміни в T2-режимі, що не відповідають критеріям Баркофа, відображених у критеріях МакДональда 2005;

— вогнища в дорзальних відділах довгастого мозку, що можуть зливатися з вогнищами в спинному мозку;

— вогнища в гіпоталамусі і/або стовбурі мозку;

— «лінійні» осередки, розташовані перивентрикулярно або в мозолястому тілі, не овоїдної форми, і які не поширюються в паренхіму гемісфер головного мозку у формі пальців Доусона;

- позитивний тест сироватки крові або цереброспінальної рідини на AQP4-IgG / антитіла до аквапоринів-4.

**Лікування.** На сучасному етапі лікування цього захворювання включає:

1. лікування загострень;
2. превентивну терапію для стабілізації процесу і попередження загострення;
3. симптоматичну терапію.

**Лікування загострення.** Використовують метилпреднізолон у вигляді пульс-терапії: по 1000 мг внутрішньовенно крапельно щодня протягом 5 днів в комбінації

з інгібіторами протонної помпи і профілактикою тромбозів [51]. У разі недостатньо швидкого і повного відновлення рекомендується продовжити лікування плазмаферезом (до 5 сеансів) [51]. Якщо у пацієнта є протипоказання до проведення плазмаферезу, то другий курс пульс-терапії може бути по 2000 мг преднізолону протягом 5 днів. Якщо пацієнт при лікуванні попередніх загострень добре реагував на курси плазмаферезу, то цей метод може бути використаний як першочерговий при наступному загостренні. Щодо використання внутрішньовенних імуноглобулінів під час лікування загострень у хворих без позитивної реакції на пульс-терапію метилпреднізолоном з/або без подальшого курсу плазмаферезу, то в ретроспективному спостереженні 10 пацієнтів поліпшення відзначалося приблизно у 50 % пацієнтів [51].

**Превентивне лікування.** У разі ремітуючого перебігу захворювання, коли у більшості випадків не настає повного відновлення, а з кожним загостренням навпаки збільшується неврологічний дефіцит, тривала імуносупресивна терапія має бути розпочата відразу після підтвердження діагнозу. Це також стосується і АQP-4-негативних випадків з важким дебютом і неповним відновленням неврологічного дефіциту. Оскільки серонегативні варіанти хвороби частіше мають монофазний перебіг, то виправдане проведення імуносупресивної терапії протягом декількох років стабільного перебігу з ретельним оцінюванням ризиків припинення превентивної терапії [51].

Дані про тривале превентивне лікування (більш ніж 5 років) стосуються в основному азатіоприну і ритуксімабу. Ці препарати і належать до першої лінії лікування оптиконевромієліту Девіка.

**Азатіоприн.** Препарат назначають в дозі 2,5—3 мг/кг маси тіла на добу. Спочатку рекомендується додавати пероральний прийом преднізолону в дозі 1 мг/кг/добу із поступовим зниженням дози до мінімальної ефективної, починаючи з 2—3 місяців, коли азатіоприн виявить свою повну терапевтичну дію [9]. Контроль гематологічних показників і активності печінкових ферментів є обов'язковим. Також бажаним є проведення аналізу на активність ферменту тіопуринметилтрансферази (ТПМТ), оскільки пацієнти з низькою активністю цього ферменту є в групі високого ризику розвитку серйозних побічних ефектів [12].

**Ритуксімаб.** Супресивна дія препарату на В-лімфоцити продемонструвала ефективність під час превентивної терапії хвороби Девіка [38, 18, 25]. Лікування цим препаратом можна проводити за декількома схемами: введення препарату в дозі 1 г кожні 2 тижні протягом 1 місяця, або ж введення щотижня протягом місяця (4 інфузії) в дозі 375 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла. Для запобігання розвитку побічних ефектів варто проводити премедикацію (1 г парацетамолу, 100 мг преднізолону, 4 мг диметиндену малеату і т. д.). Оскільки супресія В-лімфоцитів зберігається у більшості пацієнтів протягом 6 місяців, вважається виправданим повторювати курс кожні півроку [25]. CD19/20-позитивні В-лімфоцити, або ж CD27-клітини пам'яті можуть бути використані як маркери моніторингу ефективності лікування і потреби повторного введення препарату [25, 38]. Не було зареєстровано випадків прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії у пацієнтів з ОНМ під час лікування ритуксімабом [51].

**Мікофенолату мофетіл.** В ретроспективному аналізі лікування 24 пацієнтів, що отримували препарат в середній дозі 2000 мг/добу (доза коливалася від 750 до 3000 мг/добу), було відмічено зменшення кількості

і вираженості загострень, стабілізацію перебігу хвороби. 50 % пацієнтів отримували перед цим азатіоприн. Ефект препарату розвивався швидше у порівнянні з азатіоприном. Мікофенолату мофетіл може бути рекомендований для превентивної терапії пацієнтів з ОНМ при низькій ефективності або ж виражених побічних ефектах під час лікування азатіоприном. Випадків розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії під час лікування цього захворювання зафіксовано не було [17, 35].

**Імуноглобуліни.** Високі дози внутрішньовенних імуноглобулінів показали значну ефективність у превентивному лікуванні пацієнтів з даною хворобою [3]. Так, наприклад, позитивні результати були отримані при використанні кожні 2 місяці в дозі 0,7 г/кг протягом 3 днів [33]. Враховуючи добру переносимість і відносну безпечність внутрішньовенних імуноглобулінів, їх можна використовувати у дітей, а також як альтернативний метод лікування при непереносимості інших груп препаратів.

**Метотрексат.** Метотрексат інгібує фолат-залежні ферменти і перешкоджає синтезу пуринових і тимідинових основ. У 14 АQP4-IgG-серопозитивних пацієнтів, що отримували метотрексат (середня доза — 17,5 мг на тиждень; середня тривалість терапії — 21,5 місяці), відмічалось значне зниження середньої кількості загострень з 1,39 до лікування до 0,18 під час лікування [27]. Майже у половини пацієнтів за період лікування не спостерігалося загострень, жодний пацієнт не припинив терапії. Проте, 13 з 14 хворих отримували паралельно преднізолон, циклоспорин або ритуксімаб, вплив яких не вивчали.

**Мітоксантрон.** Мітоксантрон пригнічує фермент топоізомеразу II, розвиток лімфоцитів і макрофагів, а також інгібує активацію В-клітин. 20 пацієнтів, що отримували препарат мітоксантрон (спочатку від 3 до 6 місяців в дозі 12 мг/м<sup>2</sup>, з подальшою підтримуючою дозою — 6—12 мг/м<sup>2</sup>), в середньому через 17 місяців показали зменшення кількості загострень з 2,8 до лікування до 0,7 після лікування, а також зменшення ступеня інвалідації за шкалою EDSS від 5,6 до 4,4 [24]. Значне зниження фракції викиду лівого шлуночка спостерігалося у одного пацієнта після накопиченої дози 72 мг/м<sup>2</sup>. Не було зареєстровано жодного випадку розвитку мітоксантрон-асоційованої лейкемії, ймовірно, у зв'язку з малою кількістю пацієнтів з ОНМ, що отримували лікування цим препаратом.

**Циклофосфамід** — це цитотоксичний алкілюючий препарат, що використовують для лікування важких аутоімунних захворювань. Як превентивна терапія при ОНМ він був оцінений у двох невеликих клінічних дослідженнях. За результатами одного дослідження чотирьох пацієнтів було повідомлено про зменшення ступеня інвалідації за шкалою EDSS від 8,0 до 5,75 [57], хоча згідно з результатами іншого дослідження — ніякого позитивного впливу на частоту загострень чи ступінь інвалідації не було виявлено [5].

**Комбінована терапія.** Комбінована терапія препаратами з цитотоксичною, імуномодулюючою дією є фундаментальним підходом до лікування багатьох аутоімунних захворювань. Але рідкість цього захворювання, ризик інфекційних ускладнень, висока вартість терапії обмежили використання комбінованої терапії при ОНМ. На сьогоднішній день використання комбінованої терапії при цьому захворюванні обмежується оральними кортикостероїдами (преднізолон або метилпреднізолон) разом із імунодепресантами, такими як циклоспорин і азатіоприн [9].

### **Препарати превентивної терапії при РС, що погіршують перебіг оптиконевромієліту**

Деякі препарати, що використовують для превентивного лікування розсіяного склерозу, достовірно погіршують перебіг ОНМ. Так, використання інтерферону- $\beta$  збільшує кількість і тяжкість загострень, можливо, за рахунок збільшення продукування BAFF і IL-17 [36]. Препарат наталізумаб також не показав ефективності у хворих на оптиконевромієліт. Результати невеликого дослідження п'яти пацієнтів, що отримували наталізумаб, показали збільшення кількості загострень і погіршення ступеня інвалідації за шкалою EDSS з 4,0 до 7,0 балів [28]. Можливо, це пов'язано зі збільшенням кількості периферичних прозапальних Т-клітин і еозинофілів, які можуть мігрувати в ЦНС і впливати на запальний процес [42]. Пероральний препарат фінголімод також погіршує перебіг цього захворювання. У двох дослідженнях було відмічено виражену дестабілізацію перебігу відразу після початку прийому препарату [34, 15]. Фінголімод, як і наталізумаб, сприяє активації синтезу еозинофілів з подальшим їх негативним впливом на запальний процес в ЦНС.

### **Нові препарати у превентивному лікуванні оптиконевромієліту**

**Екулізумаб.** Інгібітор C5 комплементу — екулізумаб, який був схвалений для лікування пароксизмальної нічної гемоглобінурії і атипового гемолітичного уремічного синдрому, був випробуваний для лікування хворих з ОНМ [41]. AQP4-IgG-серопозитивні пацієнти, що мали принаймні два загострення протягом попередніх 6 місяців або три — в попередні 12 місяців, отримували екулізумаб 600 мг внутрішньовенно на тиждень протягом 4 тижнів, 900 мг — на п'ятому тижні, і потім 900 мг кожні 2 тижні протягом 48 тижнів. За результатами дослідження у 14 пацієнтів значно знизилася частота загострень, поліпшилися неврологічні показники інвалідності. Основними недоліками екулізумабу є його висока вартість (близько \$400,000 за пацієнта на рік) і ризик менінгококового сепсису (був відмічений у 1 пацієнта).

**Тоцілізумаб.** Під час загострення ОНМ в лікворі збільшується кількість інтерлейкіну-6, який активує синтез AQP4-IgG. Використання інгібітора синтезу ІЛ-6 — препарату тоцілізумаб у лікуванні хворих на ОНМ стабілізує процес, зменшує кількість загострень [8, 52].

**Сівелестат.** Важливою гістологічною особливістю оптикомієліту є наявність периваскулярних нейтрофілів, чого нема в біоптатах тканин хворих на РС. Під час моделювання цієї хвороби на мишах було показано, що зі зменшенням кількості нейтрофілів у спинномозковій рідині зменшується пошкодження тканин, а при збільшенні їхньої кількості, навпаки, посилюється [44]. Випадкове введення гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора пацієнту з ОНМ погіршило його стан [16]. Сівелестат — інгібітор ферменту еластази нейтрофілів, препарат, який був спочатку розроблений для лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому і використовувався з цією метою в Японії [14]. Сівелестат добре переноситься, але має короткий період напіврозпаду — 6 годин, тому потребує частого введення. Проведені дослідження дозволяють припустити ймовірну ефективність цього препарату при лікуванні загострень ОНМ.

**Цетиризин.** Гістологічною відмінністю ОНМ від РС є також наявність в запальному інфільтраті еозинофілів [31]. Тому можна припустити, що інгібування цієї ланки патогенезу може покращити перебіг хвороби [59]. Антигістамінні препарати другого покоління, такі як цетиризин і кетотифен, що мають стабілізуючу дію на еозинофіли, ви-

користували у дослідженнях на мишах, щоб значно скоротити цитотоксичність, опосередковану AQP4-IgG і еозинофілами [59]. Оскільки були отримані позитивні результати, цетиризин зараз проходить випробування у пацієнтів з ОНМ в невеликому клінічному дослідженні.

**Інгібітори ФНП-а.** Багато препаратів, таких як азатиоприн, мікофенолату мофетіл, метотрексат, ритуксімаб, використовують для превентивного лікування не тільки ОНМ, а й, наприклад, ревматоїдного артриту. Тому можна припустити деяку патогенетичну схожість цих захворювань і як наслідок цього — можливість використання у лікуванні ОНМ і інших ефективних препаратів терапії ревматоїдного артриту. Інгібітори ФНП-а займають центральне місце в сучасному лікуванні ревматоїдного артриту і потенційно можуть бути використані для лікування ОНМ. Додавання ФНП-а до моделі зрізу спинного мозку з оптиконевромієлітом *ex vivo* продемонструвало підвищення кількості AQP4-IgG [58]. Інгібітори ФНП-а можуть бути ефективними у лікуванні загострень ОНМ. Оскільки рівень ФНП-а не підвищений у сироватці крові пацієнтів з ОНМ, використання цієї групи препаратів може бути обмеженим у превентивному лікуванні [39].

**Аквапорумаб.** Нещодавно було розроблено моноклональне антитіло, що здатне блокувати зв'язування AQP4-IgG з AQP4 [50]. Аквапорумаб — моноклональне антитіло, що конкурентно витісняє AQP4-IgG в сироватці крові хворих ОНМ. Цей препарат значно знижує AQP4-IgG-цитотоксичність у тваринних моделях ОНМ. Аквапорумаб є високо селективним і малотоксичним, тому імуносупресивних побічних ефектів не повинно спостерігатися. Препарат в даний час перебуває у стадії доклінічного розроблення.

Інактивацію антитіл вважають потенційним терапевтичним підходом до лікування аутоімунних захворювань. Ферменти деяких бактерій селективно впливають на антитіла класу IgG. Ці ензими не дають зв'язуватися компонентам комплементу C1q з антитілами, тим самим нейтралізуючи ефекторні функції, що запускають процеси цитотоксичності. Одним з таких ферментів є ендоглікозидаза S (EndoS) *Streptococcus pyogenes*, яка селективно перетворює аспарагін-вмісні глікани на важкі ланцюги IgG, тим самим позбавляючи їх цитотоксичності. В дослідженнях *in vitro* обробляли сироватку крові хворих з ОНМ ензимом EndoS. Деглікозилзовані антитіла конкурентно зв'язувалися з AQP4, виступаючи в ролі терапевтичних блокувальних антитіл, позбавлених цитотоксичності [50]. Ензим IdeS (IgG-degrading enzyme), що також продукується *Streptococcus pyogenes*, селективно розщеплює IgG до Fc і F(Ab') фрагментів, після чого вони втрачають свою цитотоксичність [40]. Оброблення сироватки крові хворих з ОНМ ензимом IdeS також можна використовувати для лікування цього захворювання, але це ще потребує подальшого вивчення.

**Таргетна терапія** спрямована на різні компоненти комплементу. Враховуючи важливу роль комплементу в патогенезі ОНМ і позитивні результати при використанні інгібітора C5 компонента комплементу — препарату екулізумаб у лікуванні пацієнтів з цим захворюванням, були продовжені пошуки препаратів з комплемент-залежним механізмом дії. Інфекційні побічні ефекти екулізумабу є наслідками інгібування лектинового та альтернативного шляху активації комплементу, які необхідні для знищення бактерій [29]. На відміну від C5 гальмування, C1 інгібування має кілька терапевтичних ефектів: запобігає утворенню C3a і C3b компонентів, які беруть участь у механізмах хемотаксису, зв'язування

і дегрануляції; не знижує захист від бактерій, тому що лектин-залежний та альтернативний шляхи активації залишаються не використаними. Селективне інгібування класичного шляху комплементу в ОНМ, таким чином, за прогнозами, буде ефективнішим. Альтернативними агентами, які можуть бути корисні в терапії ОНМ, є пептидний інгібітор естерази С1 (С1inh), циклічний олігопептид орієнтації С3 (*compstatin*), інгібітори С3а- і С5а-рецепторів і моноклональних антитіл і малих молекул проти інших компонентів комплементу, які в даний час перебувають в стадії доклінічного розроблення [43].

**CD59-таргетна терапія.** Ще одним шляхом у лікуванні ОНМ є інгібування CD59 — основного білка, що гальмує приєднання комплементу до астроцитів. CD59 є якірним мембранним білком, який пригнічує утворення терміналу С5b-9 мембранного атакуючого комплексу комплементу [10]. Фармакологічна регуляція CD59 астроцитів може бути корисною в лікуванні ОНМ, для зменшення AQP4-IgG-залежної цитотоксичності [2].

**Бевацизумаб.** В результаті проведених двох досліджень було показано, що сироватка крові від AQP4-IgG-серопозитивних пацієнтів збільшує проникність для культур клітин астроцитів і знижує експресію білків щільних сполучень в культурі ендотеліальних клітин мікросудин мозку, тим самим беручи участь у механізмах збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра [47]. Дисфункція гематоенцефалічного бар'єра виявляється за підвищеним рівнем альбуміну в спинномозковій рідині або крові у пацієнтів з ОНМ під час рецидиву частіше (55 % пацієнтів), ніж у період ремісії (33 % пацієнтів) [20]. Хоча механізми дисфункції залишаються нез'ясованими, було запропоновано визначити вплив на патологічний процес секреції фактора росту ендотелію судин (VEGF) [46]. Гуманізоване мишаче моноклональне антитіло бевацизумаб, інгібітор VEGF, перебуває в даний час в стадії клінічних випробувань.

**Трансплантація стовбурових клітин.** Альтернативним і агресивним методом для відновлення імунної толерантності при ОНМ є трансплантація аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК). Цей метод показав перевагу в лікуванні тяжкого перебігу РС [11] і системного червоного вовчаку [13] і, ймовірно, в тяжких випадках ОНМ може продемонструвати подібну надійну і тривалу терапевтичну дію. Але, враховуючи високий показник смертності при цьому методі лікування, необхідне подальше дослідження у пацієнтів з ОНМ.

**Серонегативний оптиконевромієліт Девіка.** Курація AQP4-IgG-серонегативних пацієнтів на даний момент є дискусійним питанням, оскільки поки не з'ясовано, чи це захворювання спричиняють антитіла, подібні до AQP4-IgG, чи це взагалі зовсім інше захворювання. Не існує на даний момент тваринних моделей AQP4-IgG-серонегативного ОНМ. Автори кількох досліджень повідомили про наявність IgG антитіл проти мієліну олігодендроцитів (MOG глікопротеїну-IgG) у сироватці 10—15 % хворих з AQP4-IgG-серонегативним ОНМ [26, 32]. MOG-IgG-позитивні пацієнти часто мають кращі клінічні результати, ніж AQP4-IgG-серопозитивні хворі. Роль MOG-IgG у патогенезі захворювання ОНМ ще не з'ясована.

Оптиконевромієліт Девіка — рідкісне, але тяжке захворювання, з швидкою інвалідизацією людей молодого, працездатного віку. Комбінація основних клінічних проявів може спостерігатися при інших системних аутоімунних захворюваннях, паразитичних феноменах і, особливо, при розсіяному склерозі. Оскільки, завдяки

розвитку сучасної науки, оптиконевромієліт Девіка вважають окремим захворюванням, яке потребує специфічної превентивної терапії, важливо мати сучасні критерії діагностики та лікування цієї хвороби.

#### Список літератури

1. Оптикомиєліт Девіка: вопросы диагностики и описание случая из практики / [Шахов Б. Е., Белова А. Н., Шаленков И. В., Шакурова Д. Н.] // Медицинский альманах. — 2012. — № 1 (20). — С. 165—170.
2. Experimental mouse model of optic neuritis with inflammatory demyelination produced by passive transfer of neuromyelitis optica-immunoglobulin / [Asavapanumas N., Ratelade J., Papadopoulos M. C. et al.] // G. J. Neuroinflammation. — 2014. — № 11. — P. 16.
3. Bakker J. Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIg) / J. Bakker, L. Metz // Can J Neurol Sci. — 2004. — № 31. — P. 265—267.
4. Immunoglobulins and complement in postmortem multiple sclerosis tissue / [Barnett M. H., Parratt J. D., Cho E. S., Prineas J. W.] // Ann. Neurol. — 2009. — № 65 (1). — P. 32—46.
5. Lack of response to pulse cyclophosphamide in neuromyelitis optica: evaluation of 7 patients / [Bichuetti D. B., Oliveira E. M., de Boulos F. C., Gabbai A. A.] // Arch Neurol. — 2012. — № 69. — P. 938—939.
6. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution / [Bizzoco E., Lolli F., Repice A. M. et al.] // J. Neurol. — 2009. — № 256. — P. 1891—1898.
7. Bukhari W. Molecular Pathogenesis of Neuromyelitis Optica / Bukhari W., Barnett H. M., Prain K. // J. Mol. Sci. — 2012. — № 13. — P. 12970—12993.
8. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica / [Chihara N., Aranami T., Sato W. et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. — 2011. — № 108. — P. 3701—3706.
9. Azathioprine: tolerability, efficacy and predictors of benefit in neuromyelitis optica / [Costanzi C., Matiello M., Lucchinetti C. F. et al.] // Neurology. — 2011. — № 77. — P. 659—666.
10. Davies A. Membrane defence against complement lysis: the structure and biological properties of CD59 / A. Davies, P. J. Lachmann // Immunol Res. — 1993. — № 12. — P. 258—275.
11. Fagius J. Early highly aggressive MS successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation / Fagius J., Lundgren J., Oberg G. // Mult Scler. — 2008. — № 15. — P. 229—237.
12. Are patients with intermediate TPMT activity at increased risk of myelosuppression when taking thiopurine medications? / [Higgs J. E., Payne K., Roberts C., Newman W. G.] // Pharmacogenomics. — 2010. — № 11. — P. 177—188.
13. Current state and future directions of autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus / [Illei G. G., Cervera R., Burt R. K. et al.] // Ann Rheum Dis. — 2011. — № 70. — P. 2071—2074.
14. Effect of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) in the treatment of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): a systematic review and meta-analysis / [Iwata K., Doi A., Ohji G. et al.] // Intern Med. — 2010. — № 49. — P. 2423—2432.
15. A case of neuromyelitis optica spectrum disorder developing a fulminant course with multiple white-matter lesions following fingolimod treatment [Japanese] / [Izaki S., Narukawa S., Kubota A. et al.] // Rinsho Shinkeigaku. — 2013. — № 53. — P. 513—517.
16. Deterioral role of granulocyte-colony stimulating factor in neuromyelitis optica: clinical case and histological evidence / [Jacob A., Saadoun S., Kitley J. et al.] // Mult Scler. — 2012. — № 18. — P. 1801—1803.
17. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients / [Jacob A., Matiello M., Weinschenker B. G. et al.] // Arch Neurol. — 2009. — № 66. — P. 1128—1133.
18. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients / [Jacob A., Weinschenker B. G., Violich I. et al.] // Ibid. — 2008. — № 65. — P. 1443—1448.
19. The epidemiology of neuromyelitis optica among adults in the Merseyside county of United Kingdom / [Jacob A., Panicker J., Lythgoe D., Elson L. et al.] // J. Neurol. — 2013. — № 260. — P. 2134—2137.

20. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures / [Jarius S., Paul F., Franciotta D. et al.] // *J Neurol Sci.* — 2011. — № 306. — P. 82—90.
21. Neuromyelitis optica in patients with gluten sensitivity associated with antibodies to aquaporin-4 / [Jarius S., Jacob S., Waters P. et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* — 2008. — № 79. — P. 1084.
22. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica; a multicentre study of 175 patients / [Jarius S., Ruprecht K., Wildemann B. et al.] // *J Neuroinflammation.* — 2012. — № 9. — P. 14.
23. NMO-Ig G positive neuromyelitis optica in a patient with myasthenia gravis but no thymectomy / [Kay C. S. K., Scola R. H., Lorenzoni P. J. et al.] // *J. Neurol. Sci.* — 2008. — № 275. — P. 148—150.
24. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica / [Kim S. H., Kim W., Park M. S. et al.] // *Arch Neurol.* — 2010. — № 68. — P. 473—479.
25. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years / [Kim S-H., Kim W., Li X. F. et al.] // *ibid.* — 2011. — № 68. — P.1412—1420.
26. Longitudinally extensive transverse myelitis with and without aquaporin 4 antibodies / [Kitley J., Leite M. I., Küker W. et al.] // *JAMA Neurol.* — 2013. — № 70. — P. 1375—1381.
27. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies / [Kitley J., Elson L., George J. et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2013. — № 84. — P. 918—921.
28. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica / [Kleiter I., Hellwig K., Berthele A. et al.] // *Arch Neurol.* — 2012. — № 69. — P. 239—245.
29. Lewis L. A. Meningococcal disease and the complement system / L. A. Lewis, S. Ram // *Virulence.* — 2014. — № 5. — P. 98—126.
30. Spectrum of pediatric neuromyelitis optica / [Lotze T. E., Northrop J. L., Hutton G. J. et al.] // *Pediatrics.* — 2008. — № 122. — P. 1039—1047.
31. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica / [Lucchinetti C. F., Mandler R. N., McGavern D. et al.] // *Brain.* — 2002. — № 125. — P. 1450—1461.
32. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders / [Mader S., Gredler V., Schanda K. et al.] // *J Neuroinflammation.* — 2011. — № 8. — P. 184.
33. Magraner M. J. The effect of intravenous immunoglobulin on neuromyelitis optica / Magraner M. J., Coret F., Casanova B. // *Neurologia.* — 2012. — № 28. — P.65—72.
34. Min J. H. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder / Min J. H., Kim B. J., Lee K. H. // *Mult Scler.* — 2012. — № 18. — P. 113—115.
35. Progressive multifocal leukoencephalopathy and use of mycophenolate mofetil after kidney transplantation / [Neff R. T., Hurst F. P., Falta E. M. et al.] // *Transplantation.* — 2008. — № 86. — P. 1474—1478.
36. Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers / [Palace J., Leite M. I., Nairne A., Vincent A.] // *Arch Neurol.* — 2010. — № 67. — P. 1016—101.
37. Parratt J. D. Neuromyelitis optica: a demyelinating disease characterized by acute destruction and regeneration of perivascular astrocytes / J. D. Parratt, J. W. Prineas // *Mult. Scler.* — 2010. — № 16. — P. 1156—1172.
38. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab / [Pellkofer H. L., Krumbholz M., Berthele A. et al.] // *Neurology.* — 2011. — № 76. — P.1310—1315.
39. TNF- $\alpha$  and IL-10 downregulation and marked oxidative stress in neuromyelitis optica / [Pentón-Rol G., Cervantes-Llanos M., Martínez-Sánchez Gr. et al.] // *Journal of Inflammation (Lond).* — 2009. — № 6. — P. 18.
40. Complement-dependent cytotoxicity in neuromyelitis optica requires aquaporin-4 protein assembly in orthogonal arrays / [Phuan P. W., Ratelade J., Rossi A. et al.] // *J Biol Chem.* — 2012. — № 287. — P. 13829—13839.
41. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study / [Pittock S. J., Lennon V. A., McKeon A. et al.] // *Lancet Neurol.* — 2013. — № 12. — P. 554—562.
42. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis / [Polman C. H., O'Connor P. W., Havrdova E. et al.] // *N Engl J Med.* — 2006. — № 354. — P. 899—910.
43. Ricklin D. Complement-targeted therapeutics / D. Ricklin, J. D. Lambris // *Nat Biotechnol.* — 2007. — № 25. — P. 1265—1275.
44. Neutrophil protease inhibition reduces neuromyelitis optica-immunoglobulin G-induced damage in mouse brain / [Saadoun S., Waters P., MacDonald C. et al.] // *Ann Neurol.* — 2012. — № 71. — P. 323—333.
45. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica / [Seller J., Djgild M., Clanet M et al.] // *European Journal of Neurology.* — 2010. — № 17. — P. 1019—1032.
46. Sera from neuromyelitis optica patients disrupt the blood-brain barrier / [Shimizu F., Sano Y., Takahashi T. et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2012. — № 83. — P. 288—297.
47. IFN $\beta$ -1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum / [Shimizu J., Hatanaka Y., Hasegawa M. et al.] // *Neurology.* — 2010. — № 75. — P. 1423—1427.
48. Sofroniew M.V. Astrocytes: Biology and pathology / M. V. Sofroniew, H. V. Vinters // *Acta Neuropathol.* — 2010. — № 119. — P.7—35.
49. Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica / [Tradtrantip L., Zhang H., Saadoun S. et al.] // *Ann Neurol.* — 2012. — № 71. — P. 314—322.
50. Enzymatic deglycosylation converts pathogenic neuromyelitis optica anti-aquaporin-4 immunoglobulin G. into therapeutic antibody / [Tradtrantip L., Ratelade J., Zhang H., Verkman A. S.] // *ibid.* — 2013. — № 73. — P. 77—85.
51. Trebst C. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) / Trebst C., Jarius S., Berthele A. // *J. of Neurool.* — 2014. — № 26 (1). — P. 1—16.
52. Cerebrospinal fluid interleukin-6 and glial fibrillary acidic protein levels are increased during initial neuromyelitis optica attacks / [Uzawa A., Mori M., Sawai S. et al.] // *Clin Chim Acta.* — 2013. — № 421. — P. 181—183.
53. Preferential increase of B-cell activating factor in the cerebrospinal fluid of neuromyelitis optica in a white population / [Vaknin-Dembinsky A., Orpaz N., Abramsky O., Karussis D.] // *Mult. Scler.* — 2010. — № 16. — P. 1453—1457.
54. Verkman A. S. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins / A. S. Verkman // *J. Cell Sci.* — 2005. — № 118. — P. 3225—3232.
55. Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome / [Wandinger K-P., Stangel M., Witte T. et al.] // *Arthritis Reum.* — 2010. — № 62. — P. 1198—1200.
56. The spectrum of neuromyelitis optica / [Wingerhuk D. M., Lennon V. A., Luhnetti C. F., Pittock S. J.] // *Lancet Neurol.* — 2007. — № 6. — P. 805—815.
57. Efficacy of intravenous cyclophosphamide therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder / [Yaguchi H., Sakushima K., Takahashi I. et al.] // *Intern Med.* — 2013. — № 52. — P. 969—972.
58. Zhang H. Ex vivo spinal cord slice model of neuromyelitis optica reveals novel immunopathogenic mechanisms / Zhang H., Bennett J. L., Verkman A. S. // *Ann. Neurol.* — 2011. — № 70. — P. 943—954.
59. Zhang H. Eosinophil pathogenicity mechanisms and therapeutics in neuromyelitis optica / H. Zhang, A. S. Verkman // *J Clin Invest.* — 2013. — № 123. — P. 2306—2316.

Надійшла до редакції 19.01.2016 р.

**МЯЛОВИЦЬКА Олена Анатоліївна**, доктор медичних наук, професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ; e-mail: salyuk@i.ua

**КОБИСЬ Тетяна Олександрівна**, кандидат медичних наук, керівник Київського центру розсіяного склерозу, м. Київ; e-mail: tkobus@ukr.net

**ХИЖНЯК Юлія Василівна**, старший лаборант кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ; e-mail: khyzhniakyulia@gmail.com

**МІАЛОВОУТСКА Олена**, Doctor of Medical Science, Professor at the Department of Neurology of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Kyiv; e-mail: salyuk@i.ua

**КОБЫС Тетяна**, MD, PhD, Head of Kyiv Center for Multiple Sclerosis, Kyiv; e-mail: tkobus@ukr.net

**ХИЖНИАК Юлія**, Senior Laboratory Assistant at the Department of Neurology of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Kyiv; e-mail: khyzhniakyulia@gmail.com