УДК 616.832–004.2:617.731–002:572.95] -–079.4 (045) Клинический случай

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОПТИКО-СПИНАЛЬНОЙ РАЗНОВИДНОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И БОЛЕЗНИ ДЕВИКА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МОНГОЛОИДНОЙ РАСЫ

Н. С. Макаров *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры неврологии ФПК и ППС им. К. Н. Третьякова, кандидат медицинских наук.*

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF OPTIC-SPINAL MULTIPLE SCLEROSIS VARIANT AND DEVIC'S DISEASE AMONG MONGOLOID RACE REPRESENTATIVES

N. S. Makarov *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Neurology n.a. K. N. Tretyakov, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences.*

Дата поступления — 22.02.2017 г. Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

Макаров Н. С. **Дифференциальная диагностика оптико-спинальной разновидности рассеянного склероза и болезни Девика у представителей монголоидной расы. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 155–157.**

Представлен обзор данных о расовых особенностях течения некоторых демиелинизирующих заболеваний у представителей азиатских национальностей и связанных с этим методологических сложностях их дифференциальной диагностики. Приведен клинический пример диагностической ситуации.

Ключевые слова: рассеянный склероз, оптико-спинальная форма, нейрооптикомиелит Девика, генетические и расовые особенности, критерии диагностики, тактика лечения.

Makarov NS. **Differential diagnosis of optic-spinal multiple sclerosis variant and Devic's disease among Mongoloid race representatives. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 155–157.**

The article provides an overview of the information on the racial peculiarities of some demyelinating diseases of the representatives of Asian nationalities and related methodological difficulties of differential diagnosis. Pay attention to a clinical example of a diagnostic situation.

Key words: multiple sclerosis, optic-spinal form, Devic's neuroopticomyelitis, genetic and racial characteristics, diagnostic criteria, treatment tactics.

Современные представления о полиморфизме демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) обусловили формирование противоречий в некоторых случаях дифференциальной диагностики форм рассеянного склероза (РС), а также этой нозологической формы с другими схожими заболеваниями. Очевидно, что и для ремиттирующей, и для прогрессирующей разновидности РС могут быть характерны обострения [1], что способно изменить представления о классификации данного заболевания. На патоморфоз болезни оказывают влияние расовые и гендерные особенности индивидуума, а также эколого-географический ландшафт его проживания. Эти факторы в состоянии также трансформировать клиническую картину демиелинизирующих заболеваний таким образом, что делают их схожими. Так, в регионах Восточной Азии и Дальнего Востока известна и изучена оптико-спинальная форма РС (ОСРС), которая характеризуется селективным и тяжелым поражением зрительного нерва и спинного мозга. В Японии она составляет 15–40% всех случаев РС, имеет более поздний возраст дебюта и более высокое соотношение женщин и мужчин по сравнению с обычными формами РС. Эта разновидность также характеризуется частыми рецидивами, тяжелой формой инвалидности, несоответствием картины МРТ критериям Баркхофа, плеоцитозом и отсутствием олигоклональных антител к основному белку миелина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). «Классические» формы РС и у европейцев, и у азиатов возникают при наличии предрасположенности, обусловленной генами главного комплекса гистосовместимости, локализующимися в аллели HLA-DRB1*1501, в то время как ОСРС ассоциируется с HLA-DPB1*0501. Эта форма, вероятно, имеет другой иммуноопосредованный механизм, который не работает при «обычных» формах [2, 3]. Клинически оптико-спинальная форма РС весьма похожа на *нейрооптикомиелит Девика (Neuromyelitis Optica — NMO).* Антитела к аквапорину-4 присутствуют в крови от 30 до 60% пациентов ОСРС в Японии [4–6]. Однако более половины этих пациентов не имеют очагов демиелинизации по длиннику спинного мозга [7].

В России «азиатские» особенности РС были описаны при изучении заболеваемости РС в Республике Саха (Якутия) (2002-2006). Усредненный показатель распространенности РС в регионе за этот период составил 14 случаев на 100 тыс. населения (что позволяет отнести регион к зоне среднего риска по РС), заболеваемости — 1,15, смертности — 0,18 на 100 тыс. Среди славян распространенность и заболеваемость РС остаются существенно выше, у коренного населения распространенность составила 4,8, а заболеваемость 0,42 на 100 тыс. населения. Описано 18 случаев РС у коренного населения — якутов, причем в 10 случаях как при болезни Девика (ОСРС), в 5 случаях зарегистрирован классический вариант ремиттирующего РС, в 3 случаях переходный вариант [8].

NMO представляет собой иммунно обусловленное хроническое воспалительное заболевание центральной нервной системы со стартовым преимущественным вовлечением в патологический процесс спинного мозга и зрительных нервов. Оно характеризуется, как и РС, повторными клиническими атаками с незначительной редукцией неврологического дефицита после них. Одним из критериев диагностики является наличие очага демиелинизации спинного мозга на протяжении не менее трех сегментов. Патогномоничным лабораторным тестом служит определение в сыворотке крови больного антител к аквапорину-4. Аквапорин-4 — сложный белок, кото-

Ответственный автор — Макаров Николай Сергеевич
Тел.: 89093341600
E-mail: nicolaymak@mail.ru

рый облигатно находится на мембране астроцитов. Он принимает участие в обеспечении гомеостаза клетки, контролируя транспорт воды и солей через клеточную стенку. При NMO формируется первичное повреждение астроцитов с последующей вторичной демиелинизацией. Распространенность NMO составляет от 1 до 4,4 на 100 тыс. населения. Соотношение женщин и мужчин 5–11:1. Чаще болезнь встречается у лиц монголоидной расы. В Японии NMO составляет до 40% всех демиелинизирующих заболеваний, среди европеоидов 2%. Средний возраст начала заболевания 39 лет, что на 10 лет старше, чем возраст, в котором дебютирует РС. Возможная провокация дебюта в 20–30% случаев обусловлена инфекцией или вакцинацией. Каждому пятому среди больных с NMO в дебюте заболевания устанавливается диагноз РС. Критерии NMO утверждены в 2006 г.: эпизод оптического неврита или миелита и два из трех дополнительных критериев: 1) очаг в спинном мозге протяженностью не менее трех сегментов; 2) нет МРТ-данных за РС и 3) положительный тест на антитела к аквапорину-4 [9]. Нозологическая позиция NMO уже давно является предметом дискуссий. Классификация NMO недавно была расширена, и его формы, отличные от классической, получили название болезни спектра NMO (NMOSD) [3].

В клинической картине появляются следующие симптомы: интенсивная боль в глазах, одно- или двухстороннее выраженное снижение остроты зрения, глубокий спастический нижний парапарез, тазовые нарушения, проводниковые расстройства чувствительности, бульбарный синдром, сочетающийся с нарушениями дыхания и икотой. При повреждении гипоталамуса возникают: нарколепсия, гипотермия, гипонатриемия, гипотиреоз, гиперпролактинемия и прочие нейроэндокринные симптомы. Вероятны нарушения обоняния, нейропатические боли, тонические спазмы, стволовые симптомы, нарушение сознания, корковая слепота. Рецидивы болезни, как правило, возникают через 2–3 года, чаще у лиц среднего возраста и женского пола. Типичным нейровизуализационным признаком NMO является поражение ствола и промежуточного мозга, вещества вокруг III и IV желудочков. Эти зоны особенно тропны к антителам к аквапорину-4. У 10% пациентов на МРТ через некоторое время формируются типичные для РС проявления. В период экзацербации заболевания в ЦСЖ выявляется лимфоцитарный плеоцитоз до 50 клеток и более и, у трети пациентов, повышение уровня белка, что нехарактерно для РС. Оптическая когерентная томография при NMO выявляет типичные признаки демиелинизации сетчатки [9]. Диагностически значимый титр антител к аквапорину-4 имеет прогностическое значение для инвалидизации и для констатации рецидива болезни. Пациенты с NMO погибают от вегетотрофических нарушений и от развития коморбидных аутоиммунных заболеваний. В 32% случаев причиной смерти является дыхательная недостаточность. В плане дифференциальной диагностики NMO: гиповитаминозы B12 и фолиевой кислоты, коллагенозы, нейроинфекции, антифосфолипидный синдром, паранеопластический процесс. Применение препаратов, изменяющих течение РС, при NMO неэффективно и нецелесообразно, так как имеются данные, что терапия глатирамера ацетатом, финголимодом, интерферонами-бета и натализумабом способствует манифестации NMO. Также имеются данные о применении иммуносупрессантов: азатиоприна, митоксантрона, циклофосфамида, метотрексата, имурана и ритуксимаба. В фармакорезистентных случаях целесообразно комплексное назначение стероидов и цитостатика или метотрексата и ритуксимаба, а также комбинации фармакотерапии с плазмаферезом [10, 11].

Описание клинического случая. Пациентка Б. 1985 г. рождения, казашка по национальности, предъявляет жалобы на снижение зрения, больше на левый глаз, ощущение онемения и покалывания в туловище и ногах, «стреляющие» боли вдоль позвоночника при сгибании шеи, быструю утомляемость при ходьбе, задержки мочи и стула. Больна с 2010 г., когда появилось выпадение полей зрения, которое редуцировалось в течение нескольких недель на фоне лечения у офтальмолога. В ноябре 2012 г. появилось опоясывающее жжение на уровне нижнего края реберной дуги с иррадиацией в позвоночник, в январе 2013 г. присоединились головокружение, шаткость походки и прогрессирующее снижение остроты зрения. По данным офтальмологического осмотра выявляется частичная атрофия зрительных нервов с двух сторон. Выполнена МРТ головного мозга без контрастирования, патологических изменений в веществе головного мозга не выявлено. Ретробульбарно вводились глюкокортикоидные препараты, что привело к частичному восстановлению зрения. В декабре 2014 г. повторное ухудшение зрения, появление слабости в ногах. В феврале 2015 г. впервые осуществлен анализ крови на антитела к аквапорину-4, выявлено повышение титра до 1:180. Высказано предположение о наличии у пациентки болезни Девика. Проведена пульс-терапия метипредом в дозе 1000 мг 3 дня подряд внутривенно. На фоне лечения уменьшилась выраженность снижения зрения, чувствительных, двигательных и тазовых расстройств. Контрольные анализы крови на антитела к аквапорину-4 проведены в июле 2015 г., выявлено повышение титра до 1:80, в сентябре 2015 г. — 1:160.

На сентябрь 2015 г. в неврологическом статусе: в сознании, контактна, ориентирована. Менингеальные знаки не определяются. Визус: острота зрения правого глаза 0,03 (не корригируется), левого глаза 1,0. Зрачки симметричные, фотореакция не нарушена. На глазном дне: диски зрительных нервов с четкими контурами, бледные, монотонные (картина простой частичной атрофии зрительных нервов). Двухсторонняя слабость конвергенции. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное, язык по средней линии. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс средней живости. В зоне иннервации сегментов D7-D8 определяется зона гиперестезии с гиперпатией с двух сторон. Сухожильные и периостальные рефлексы средней живости, с ног выше, чем с рук. Двухсторонние симптомы Бабинского и Россолимо. Мелкоразмашистый горизонтальный нистагм при взгляде в обе стороны. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно, в позе Ромберга устойчива. Периодическая задержка мочи.

В общем и биохимическом анализах крови, в общем анализе мочи отклонений от нормы не выявлено. Антитела к экстрагируемому ядерному антигену (ENA-скрин) не обнаружены. Антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2 с определением шести типов свечения в норме.

МРТ головного мозга, зрительных нервов, шейного и грудного отделов спинного мозга, без контрастирования и с контрастным усилением: В веществе головного мозга патологических изменений не выявлено. Зрительные нервы нормальных размеров

(толщиной до 0,4 см), ход их обычный с каждой стороны, МР-сигнал от них диффузно неоднородный, в средних отделах зрительных нервов определяются участки повышенного сигнала на Т2 ВИ, размерами до 0,8х0,3х0,3 см справа и до 0,9х0,3х0,3 см слева. В структуре спинного мозга определяется очаг повышенного по Т2 сигнала с нечеткими наружными контурами на уровне Th8-Th10 позвонков, протяженностью 6 см. Описанные очаги могут являться признаками демиелинизирующего заболевания.

Таким образом, при анализе развития заболевания, клинической картины и данных МРТ выяснилось, что имеется совпадение критериев NMO: эпизоды оптического неврита и миелита и трех дополнительных критериев: очаг в спинном мозге протяженностью не менее трех сегментов, нет МРТ-данных за РС и положительный тест на антитела к аквапорину-4. Принято решение о проведении лечения метипредом (36 мг/сут) и азатиоприном (100 мг/сут).

В течение 2015–2016 гг. дважды отмечалось нарастание неврологического дефицита в виде снижения остроты зрения, снижения силы в ногах до 4 баллов, появления патологических стопных знаков, опоясывающих болей в грудной клетке, парестезий в стопах, задержки мочи и стула. По этому поводу каждый раз проводилась пульс-терапия метипредом. С сентября 2016 г. состояние больной стабилизировалось. Сохраняются жалобы на снижение зрения, периодическое онемение в ногах. В неврологическом статусе обращает на себя внимание лишь повышение рефлексов с нижних конечностей. Принимает указанные препараты. Титр антител к аквапорину-4 при повторных исследованиях не выше 1:10.

Таким образом, в описанном клиническом случае клиническая картина представлена повторными эпизодами появления оптико-спинального симптомокомплекса с последующей редукцией неврологической симптоматики после обострения, что могло бы свидетельствовать о наличии у пациентки оптико-спинальной разновидности РС как представителя монголоидной расы. Однако выявление типичного спинального очага, повышение титра антител к аквапорину-4, отсутствие демиелинизации в головном мозге при ее наличии в зрительных нервах позволяет однозначно склониться к диагнозу: «болезнь Девика».

Авторский вклад: написание статьи и утверждение рукописи для публикации — Н. С. Макаров.

References (Литература)

1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR. Defining the clinical course of multiple sclerosis. Neurology 2014 Jul 15; 83 (3): 278–286.
2. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. Lancet Neurol 2003 Feb; 2 (2): 117–27.
3. Yoshimura S, Isobe N, Yonekawa T, et al. Genetic and Infectious Profiles of Japanese Multiple Sclerosis Patients. PLoS One 2012; 7 (11): e48592.
4. Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, Osoegawa M, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. Brain 2007 May; 130 (Pt 5): 1206–23.
5. Tanaka K, Tani T, Tanaka M, et al. Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis patients with long spinal cord lesions. Mult Scler 2007 Aug; 13 (7): 850–5.
6. Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, et al. Aquaporin-4 autoimmune syndrome and anti-aquaporin-4 antibody-negative opticospinal multiple sclerosis in Japanese. Mult Scler 2009 Jul; 15 (7): 834–47.
7. Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. J Neurol Sci 2009 May 15; 280 (1-2): 22–8.
8. Minurova AR, Okoneshnikova LT, Popova TE, et al. Clinical and epidemiological peculiarities of multiple sclerosis in Yakut. Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S. S. Korsakov 2007; (4): 14–22. Russian (Минурова А. Р., Оконешникова Л. Т., Попова Т. Е. и др. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза у якутов. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Рассеянный склероз 2007; (4): 14–22).
9. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology 2006 May 23; 66 (10): 1485–9.
10. Schmidt TE. Treatment and differential diagnosis of multiple sclerosis and neuromyelitis optica (based on the 29th Congress of ECTRIMS). Journal of Neurology 2014; 19 (2): 53–62. Russian (Шмидт Т. Е. Лечение и дифференциальный диагноз рассеянного склероза и оптикомиелита (по материалам 29-го Конгресса ECTRIMS). Неврологический журнал 2014; 19 (2): 53–62).
11. 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; 261 (1): 1–16.

УДК 616.8–072.7 (035) Оригинальная статья

ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Н. В. Назаренко — *КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», заведующий отделом стационарзамещающих лечебных технологий, профессор, доктор медицинских наук, врач-невролог;* ***А. Г. Ремнёв*** *— санаторий «Барнаульский», заведующий диагностическим отделением, профессор, доктор медицинских наук;* ***А. В. Голяховский —*** *КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», врач отделения функциональной диагностики.*

ELECTRONEUROMYOGRAPHIC ESTIMATION OF THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE LUMBAR SPINE DEPARTMENT

N. V. Nazarenko *— Diagnostic Center of the Altai Territory, Head of Department of Hospital Replacing Medical Technologies, Professor, Doctor of Medical Sciences;* ***A. G. Remnyov*** *— Sanatorium "Barnaulsky", Head of the Diagnostic Department, Professor, Doctor of Medical Sciences;* ***A. V. Golyakhovsky*** *— Diagnostic Center of the Altai Territory, Physician at the Functional Diagnostics Department.*

Дата поступления — 22.02.2017 г. Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

Назаренко Н. В., Ремнёв А. Г., Голяховский А. В. **Электронейромиографическая оценка функционального состояния поясничного отдела позвоночника. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 157–160.**