ОПТИКОНЕЙРОМІЄЛІТ: відмінності від розсіяного склерозу та ключові аспекти менеджменту

Розлад спектра оптиконейромієліту — рідкісне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), опосередковане аутоантитілами, у разі якого рання діагностика та терапія мають ключове значення для зменшення ризику втрати працездатності та смерті. Термін «оптичний нейромієліт», або «оптиконейромієліт», започаткували ще 1894 р. E. Devic і його учень F. Gault. Донедавна ще не було відомо, чи хвороба Девіка є окремою нозологією, чи тяжчою формою «оптико-спінального» розсіяного склерозу. Лише 2004 р. було виявлено специфічну мішень аутоагресії — протеїн водного каналу аквапорин-4 (AQP4), внаслідок чого два захворювання можливо розрізнити через виявлення антитіл до аквопорину-4 — AQP4-антитіл — при розладі спектра оптикомієліту. У пацієнтів із таким розладом установлено антитіла до мієлінового олігодендроцитарного глікопротеїну (MOG-антитіла) (Huda et al., 2019).

Патогенез оптиконейромієліту

AQP4 — це найпоширеніший тип водного каналу у головному, спинному мозку та зорових нервах. Усередині мозку протеїн AQP4 розташований у регіонах, що контактують зі спинномозковою рідиною, та локалізований на відростках астроцитів, які формують гематоенцефалічний бар'єр. Так, AQP4-антитіла, які виробляються зрілими В-клітинами, переважно належать до IgG1-ізотипу імуноглобулінів. Експериментальні дані свідчать, що AQP4-антитіла індукують вироблення інтерлейкіну (IL)-6 в астроцитах, які експресують AQP4, завдяки чому порушується проникність гематоенцефалічного бар'єру. Після приєднання до AQP4-рецептора AQP4-антитіло призводить до ураження астроцита, опосередкованого комплементом і клітинним імунітетом. Своєю чергою мієліновий олігодендроцитарний глікопротеїн експресується олігодендроцитами на зовнішній поверхні мієлінової оболонки. MOG-антитіла (IgG) також виробляються поза ЦНС і викликають демієлінізацію за механізмами, які недостатньо вивчені. Ці процеси призводять до нейтрофільної та еозинофільної інфільтрації, супроводжуваної ушкодженням астроцитів та олігодендроцитів і демієлінізацією. На відміну від розсіяного склерозу, демієлінізація при розладі спектра оптиконейромієліту є вторинною і виникає як наслідок первинного ураження астроцитів (Huda et al., 2019).

Епідеміологічні та генетичні чинники

Захворюваність на розлади спектра оптиконейромієліту та їх поширеність залежать від географічного місцезнаходження пацієнта та його етнічної приналежності. Азіатам та африканцям притаманний вищий ризик захворюваності та летальності: поширеність розладів спектра оптиконейромієліту коливається в межах від 0,05–0,40 та 0,52–4,4 на 100 тис. населення відповідно; жінки хворіють частіше, ніж чоловіки (3 : 1 і 9 : 1 відповідно). Середній вік дебюту становить 39 років, проте 15–20 % пацієнтів є дітьми (до 16 років) або особами похилого віку (від 65 років). Під час недавнього дослідження геному виявили асоціацію патології з варіантами головного комплексу гістосумісності. Близько 25 % пацієнтів із розладами спектра оптиконейромієліту додатково страждали від інших аутоімунних патологій, наприклад міастенії гравіс, системного червоного вовчака, синдрому Шегрена та целіакії (Huda et al., 2019). Діагностичними критеріями (2015) розладу спектра оптиконейромієліту є:

I. Діагностика за допомогою виявлення AQP4-антитіл:

1) принаймні одна основна клінічна характеристика;

2) виявлення AQP4-антитіл із використанням оптимального діагностичного методу;

3) виключення альтернативного діагнозу (саркоїдоз, неопластичний/паранеопластичний процес, судинна патологія, хронічна інфекція).

II. Діагностика за відсутності AQP4-антитіл (серонегативний варіант)/невизначеному серологічному статусі:

1) щонайменше дві основні клінічні характеристики, які виникають внаслідок одного або декількох загострень і відповідають таким умовам: неврит зорового нерва або поздовжньо поширений поперечний мієліт, або синдром ураження *area postrema* ромбоподібної ямки (проявляється епізодами гикавки, нудоти і блювання, що не пояснюються іншими причинами); дисемінація у просторі (дві або більше основні клінічні характеристики); відповідність додатковим вимогам щодо результатів магнітно-резонансної томографії (МРТ);

2) негативний результат при виявленні AQP4-антитіл за даними високоякісного методу або неможливість дослідження;

3) виключення альтернативних діагнозів.

III. Основні клінічні характеристики:

1) неврит зорового нерва;

2) гострий мієліт;

3) синдром ураження *area postrema* ромбоподібної ямки;

4) бульбарний синдром;

5) симптоматична нарколепсія (денні напади непереборного сну і раптового засинання) або гострий діенцефальний синдром із типовим для розладів спектра оптиконейромієліту ураженням гіпоталамуса/таламуса, виявленим при МРТ;

6) симптоматичний церебральний синдром із типовими для розладів спектра оптиконейромієліту ураженнями головного мозку.

IV. Додаткові характеристики нейровізуалізації при МРТ для розладів спектра оптиконейромієліту за відсутності AQP4-антитіл/невизначеному серологічному статусі:

1) гострий неврит зорового нерва: нормальний стан або неспецифічне ураження білої речовини, за даними МРТ головного мозку або Т2-гіперінтенсивні зони ураження зорового нерва, або зони при Т1-зваженій МРТ із контрастуванням

гадолінієм, що поширюються на > 1/2 довжини зорового нерва, або ураження зорового перехрестя;

2) гострий мієліт: МРТ спинного мозку демонструє пов'язане із загостренням ушкодження центральної сірої речовини, охоплює ≥ 3 суміжних сегментів (поздовжньо поширений поперечний мієліт); або ≥ 3 суміжних сегментів фокальної атрофії спинного мозку з попереднім гострим мієлітом в анамнезі;

3) синдром ураження *area postrema* ромбоподібної ямки, за даними МРТ головного мозку;

4) гострий бульбарний синдром: ураження периепендимальної частини стовбура мозку (Huda et al., 2019).

Особливості диференційного діагнозу

Поздовжньо поширений поперечний мієліт часто призводить до пара- або тетраплегії залежно від рівня ураження спинного мозку. Чутливі порушення та ураження сечового міхура є відмітними ознаками, що допомагають відрізнити цю патологію від інших причин швидкопрогресуючого парезу, наприклад синдрому Гієна–Барре. Інші корисні для діагностування клінічні ознаки включають інтенсивний свербіж (через запалення специфічних волокон у спіноталамічному тракті) та тонічні спазми (короткотривалі, рецидивні, зазвичай хворобливі епізоди підвищеного м'язового тонусу з аномальним позиціюванням ураженої кінцівки). Спостерігається ураження головного мозку у 60 % пацієнтів; хоча більшість змін є неспецифічними й воно може бути безсимптомним, але інколи призводить до енцефалопатії, судом і геміпарезу. У разі введення контрасту при МРТ вогнища часто приймають за первинну пухлину ЦНС. У периепендимальних ділянках, що оточують шлуночкову систему, виявляють високу щільність AQP4, тому можна побачити характерні ураження в цій зоні. Відмінності між розладами спектра оптиконейромієліту і розсіяним склерозом представлено в таблиці (Huda et al., 2019).

Антитіла до мієлінового олігодендроцитарного глікопротеїну

У деяких пацієнтів із серонегативним розладом спектра оптиконейромієліту 2012 р. було виявлено наявність MOG-антитіл. Мієліновий олігодендроцитарний глікопротеїн експресується на поверхні олігодендроцитів і мієліну в ЦНС. MOG-антитіла виявляють приблизно у 40 % пацієнтів із розладами спектра оптиконейромієліту, які є серонегативними щодо AQP4. У разі підозри на розлад спектра оптиконейромієліту рекомендовано проводити тест як на AQP4-антитіла, так і на MOG-антитіла. Найчастішою ознакою наявності MOG-антитіл є гострий дисемінований енцефаломієліт у дітей віком до 7 років і неврит зорового нерва у дітей старшого віку й дорослих. MOG-антитіла виявляють переважно за ушкодження передніх сегментів зорового нерва, на відміну від розладів спектра оптиконейромієліту з AQP4-антитілами, за яких, як правило, уражені хіазма та зорові тракти.

Терапія загострень

Лікування загострення розладів спектра оптиконейромієліту полягає в призначенні стероїдів у високих дозуваннях: 1 грам метилпреднізолону внутрішньовенно щодня протягом 5 днів; преднізолону –1 мг на кг маси тіла перорально продовжують упродовж тижнів, після чого поступово зменшують його дозування протягом місяців. У разі вираженого неврологічного дефіциту, якщо при застосуванні стероїдів не спостерігається поліпшення, слід розпочати плазмаферез (5 циклів). Ескалаційна терапія збільшує шанси на позитивну відповідь/ремісію. Є дані, що пропонують плазмаферез як першочерговий метод терапії рецидивів, особливо мієліту, але для достовірного обґрунтування цих рекомендацій необхідно отримати належну доказову базу рандомізованих досліджень (Huda et al., 2019).

Підтримувальна або базова терапія

Без терапії близько 50 % пацієнтів, які страждають на розлади спектра оптиконейромієліту, стають інвалідизованими і втрачають зір, а третина помирає впродовж 5 років після дебюту захворювання. Тому пацієнтам із виявленими AQP4-антитілами після першого загострення необхідна тривала імуносупресивна терапія. Найчастіше застосовують імуносупресанти першої лінії терапії: мікофенолату мофетил (2–3 г на добу) та азатіоприн (2,5–3 мг на кг маси тіла на добу). Ретроспективні дані свідчать, що мікофенолату мофетил може бути ефективнішим за AZA азатіоприн (зниження частоти рецидивів на 87,4 проти 72,1 % відповідно), але належних даних щодо підтвердження цього ще бракує. Азатіоприн часто є препаратом вибору для молодих жінок, оскільки мікофенолату мофетил протипоказаний при вагітності. Слід також зазначити, що останній може мати спермотоксичну дію.

Преднізолон перорально (5–10 мг) часто призначають додатково довготривалим курсом, оскільки комбінована терапія може мати більші переваги, ніж монотерапія мікофенолату мофетилом/азатіоприном. Стероїди необхідно призначати протягом періоду, поки не проявився повний ефект мікофенолату мофетилу/азатіоприну. Нині у Великій Британії застосовують препарат моноклональних антитіл, що виснажують В-клітини, — ритуксимаб — як засіб другої лінії. Терапія ритуксимабом, як зауважують автори, сприяє зниженню частоти рецидивів, однак лікування нейрооптикомієліту не є зареєстрованим показанням для цієї молекули. До інших препаратів, які періодично використовують, належать тоцилізумаб, метотрексат, циклофосфамід, мітоксантрон, внутрішньовенний імуноглобулін, такролімус і циклоспорин. Важливо додати, що багато хворобо-модифікуючих засобів, які застосовують при лікуванні розсіяного склерозу, були неефективними або призводили до загострень розладів спектра оптиконейромієліту. Автори радять уникати при цьому застосування, наприклад β-інтерферону, фінголімоду та наталізумабу. Науковці нині проводять дослідження з виявлення ефективності інноваційних препаратів, таких як екулізумаб, сатралізумаб, інебілізумаб (моноклональне антитіло проти CD19) (Romeo and Segal, 2019).

Новий підхід до терапії розладів спектра оптиконейромієліту

Сатралізумаб — моноклональне антитіло проти рецепторів до IL-6. Вважають, що цитокін IL-6 є ключовим чинником розвитку розладів спектра оптиконейромієліту, ініціюючи каскад запалення і призводячи до ушкодження та втрати працездатності. Позитивні результати III фази досліджень застосування сатралізумабу і як монотерапії, і як доповнення до базової імуносупресивної терапії, дають підстави для припущення, що інгібування IL-6 може бути ефективним терапевтичним підходом при розладах спектра оптиконейромієліту.

Таблиця. Диференційний діагноз розладів спектра оптиконейромієліту та розсіяного склерозу

Ознака	Розсіяний склероз	Розлади спектра оптиконейромієліту
Частота захворюваності	Часто	Нечасто
Жіноча стать, %	70	90
Етнічна варіабельність	Представники європеоїдної раси	Африканці та азіати
Вік дебюту, роки	20–40	40–60
Супутні автоімунні захворювання	Нечасті	Часті
Ураження речовини мозку	Біла речовина	Біла та сіра речовина
Некроз/кавітація	Нечасто	Часто
Лейкоцитарна інфільтрація	Т-лімфоцити та В-лімфоцити	Нейтрофіли та еозинофіли
Периваскулярні IgG та комплемент	Поширені	Поширені
Ступінь тяжкості загострення	Часто легкий	Часто тяжкий
Ураження спинного мозку	Ураження периферичного канатика короткого сегмента, може протікати безсимптомно	Поздовжньо поширений поперечний мієліт, ураження центрального канатика, поширення в мозок
Ураження зорового нерва	Запалення короткого сегмента, передній відділ, однобічне ураження, хороший прогноз	Запалення довгого сегмента, задній відділ, одно-/двобічне ураження, несприятливий прогноз
Ураження стовбура мозку	Вентральне або дорзальне понтинне ураження, чітко визначені межі	Ураження ділянки *area postrema* / спинного мозку за даними МРТ, може бути суміжним з ураженням хребта
Ураження діенцефалона	Нечасто	Гіпоталамічна, таламічна, периепендимальна ділянка III шлуночка
Ураження мозолястого тіла	Дуже часто	Нечасто
Ураження півкуль головного мозку	Овоїдні вогнища, перпендикулярні до бічного шлуночка (пальці Доусона); вогнища, прилеглі до бічного шлуночка і нижнього відділу скроневої частки; юкстакортикальні вогнища U-волокон	Великі зливні підкіркові або глибокі вогнища в білій речовині; довгі вогнища в кортикоспінальному тракті
Зміни у спинномозковій рідині	Плеоцитоз, олігоклональні смуги	Плеоцитоз (19 клітин/мкл, діапазон: 6–380), лімфоцити, поліморфноядерні лейкоцити, мононуклеари, олігоклональні смуги не характерні

Адаптовано згідно з Huda S. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med* (Lond). 2019. Vol. 19, № 2. P. 169–176.

Результати III фази багатоцентрових рандомізованих міжнародних подвійних сліпих контрольованих плацебо клінічних досліджень SAkuraSky (n = 83), у якому вивчали ефективність сатралізумабу в дозуванні 120 мг у поєднанні з терапією імуносупресантами (мікофенолату мофетил/азатіоприн/пероральні стероїди), та SAkuraStar (n = 95), присвяченому дослідженню ефективності та безпеки сатралізумабу (120 мг) як монотерапії, уможливили здійснити прорив у терапії розладів спектра оптиконейромієліту.

Результати клінічних досліджень сатралізумабу були висвітлені на Конгресі Європейського комітету з лікування та досліджень розсіяного склерозу (ECTRIMS 2019; Seze et al., 2019):

1. Сатралізумаб значно знижує ризик рецидивів розладів спектра оптиконейромієліту. Результати основного дослідження III фази SAkuraStar свідчать про зниження ризику рецидиву на 55 % при монотерапії сатралізумабом порівняно з плацебо (відношення ризиків (ВР) 0,45; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,23–0,89; p = 0,0184).

2. Досягнуто зниження ризику рецидивів на 74 % при монотерапії сатралізумабом порівняно з плацебо у пацієнтів, серопозитивних щодо AQP4-антитіл із розладами спектра оптиконейромієліту (ВР 0,26; 95 % ДІ 0,11–0,63; p = 0,0014).

3. Сатралізумаб ефективний щодо зниження ризику рецидиву в серопозитивних за AQP4-антитілами пацієнтів.

4. Частка пацієнтів без рецидивів на 48-му тижні становила 80,5 % у групі сатралізумабу та 64,4 % у групі плацебо; на 96-му тижні ці значення становили 74,2 і 55,3 % для сатралізумабу та плацебо відповідно.

5. Сатралізумаб продемонстрував аналогічний профіль безпеки порівняно з плацебо у двох дослідженнях III фази; не зафіксовано смертей чи анафілактичних реакцій. Найчастіше повідомляли про побічні явища — інфекції верхніх дихальних шляхів і сечових шляхів в обох групах.

Висновки

Отримано переконливі дані на користь ефективності сатралізумабу щодо зниження ризику рецидивів у пацієнтів із розладами спектра оптиконейромієліту. Засіб продемонстрував сприятливий профіль безпеки як при монотерапії, так і в комбінованій із базовою терапією імуносупресантами.

Надалі вчені планують продовжувати дослідження сатралізумабу, що ґрунтуються на біології нервової системи. Проведення досліджень у цій галузі та застосування інноваційних препаратів у клінічній практиці допоможуть подовжити період працездатності пацієнтів із хронічними та потенційно інвалідизуючими захворюваннями нервової системи, а також поліпшити якість їхнього життя.

Підготувала ***Маргарита Марчук***

Матеріал підготовлено за сприяння ТОВ «Рош Україна»,
м. Київ, 04070, вул. П.Сагайдачного, 33.
Тел.: +380 (44) 354 30 40,
факс: +380 (44) 354 304.
www.roche.ua

UA/SATRZ/1910/0001