

## ОПТИЧНИЙ НЕЙРОМІЄЛІТ ДЕВІКА: ІМУНОПАТОГЕНЕЗ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ (огляд літератури і опис клінічного випадку)

Луців Є. Р. <https://orcid.org/0000-0001-5675-6622>

Бударна А. В. <https://orcid.org/0009-0009-4667-2156>

Ткачук Н. І. <https://orcid.org/0000-0003-3046-3009>

Бударна О.Ю. <https://orcid.org/0009-0006-3477-206X>

Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України

[lutsiv\\_elyrus@tdmu.edu.ua](mailto:lutsiv_elyrus@tdmu.edu.ua)

**Актуальність.** Хвороби спектру оптичного нейромієліту (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) або оптикомієліт Девіка (neuromyelitis optica, NMO) – це пошкодження центральної нервової системи запального характеру, що характеризується важкою імунно-опосередкованою демієлінізацією та руйнуванням аксонів, із переважним ураженням зорових нервів та спинного мозку.

Раніше вважалося, що NMO та розсіяний склероз являють собою одне захворювання із різними фенотипами та експресією. Проте, результати досліджень останніх десятиліть виявляють відмінності між цими захворюваннями, що стосуються патогенезу, клінічних особливостей, результатів нейровізуалізації, виявлених біомаркерів, реакції на лікування.

**Ціль:** узагальнити сучасні погляди науковців на основі проведених досліджень щодо механізмів імунопатогенезу оптичного нейромієліту, виокремити відмінності за імунологічними маркерами від інших демієлінізуючих захворювань ЦНС, оцінити можливі фактори ризику виникнення хвороби Девіка.

**Матеріали та методи.** Було проведено огляд літератури за допомогою медичних пошукових баз «PubMed», «Web of Science», «Scopus», а також сервісу «Google Scholar» та відібрано (акцентуючи увагу на дослідженнях за останнє десятиліття) для аналізу понад 30 статей з описами клінічних, імунологічних та геномних досліджень на тему імунопатогенезу та факторів ризику виникнення оптичного нейромієліту Девіка. Проаналізований клінічний випадок по даній патології.

**Результати.** У результаті проведеного нами огляду сучасних літературних джерел було підтверджено, що в патогенезі оптичного нейромієліту велику роль відіграють аутоімунні процеси. Білок аквапорин-4 (AQP4) був ідентифікований як антиген-мішень при оптичному нейромієліті, на який синтезуються самореактивні Ig (імуноглобуліни) G. Після зв'язування AQP4-IgG ініціюється шлях комплемент-залежної цитотоксичності (CDC), що призводить до утворення некротичних уражень за рахунок активації мембрано-атакуючого комплексу комплементу. Хемотоксини посилюють ефекти CDC через клітинну інфільтрацію та вироблення цитокінів. Після клітинної інфільтрації анти-AQP4 Ig взаємодіє з природними кілерами (NK) і призводить до антитілозалежної клітинної цитотоксичності (ADCC), в результаті якої гинуть астроцити. Доведено, що окрім гуморального імунітету у патогенезі оптичного нейромієліту важливу роль відіграє клітинний імунітет, особливо лімфоцити Т-хелпери 17 (Th-17), а також прозапальні інтерлейкіни (IL) – IL-6, IL-17, IL-21, IL-1β. Підтип Th-17 посилює вироблення антитіл у naïвних В-клітинах, а цитокіни, що виробляються цими клітинами, мають вирішальний вплив на патогенез. Певні дослідження у світі передбачають наступні фактори ризику розвитку оптичного нейромієліту: генетичні передумови, вірусні та бактеріальні інфекції (*Helicobacter pylori*, *Clostridium perfringens*), гіповітаміноз вітаміну D, окислювальний стрес.

**Висновки.** За результатами досліджень останніх десятиліть доведено, що в імунопатогенезі хвороби Девіка бере участь як гуморальна ланка імунітету (IgG), так і клітинна (Th17). Досліджено, що до факторів ризику виникнення можна віднести як генетичні передумови, так і перенесені вірусні та бактеріальні інфекції, гіповітаміноз вітаміну D та окислювальний (оксидантний) стрес. Зазначається, що на сьогодні важливою є розробка таргетної терапії з використанням препаратів високоселективних моноклональних антитіл.

**Ключові слова:** оптичний нейромієліт Девіка, розсіяний склероз, NMO-IgG, AQP4-IgG, MOG-IgG.

**Актуальність.** Хвороба Девіка (ХД, нейромієліт оптичний (НМО (NMO – англ.)) у вигляді одночасного або послідовного розвитку оптичного невриту та поперечного мієліту вперше була описана французьким лікарем Eugene Devic у 1894 році [1], надалі досліджуватися й іншими вченими. Протягом багатьох років це захворювання вважалося однією з типових клінічних форм розсіяного склерозу (РС), але у 2004 році Lennon VA з колегами виділили специфічний для захворювання маркер - сироваткове антитіло до NMO-імуноглобуліну G (IgG), що селективно зв'язує аквапорин-4 (AQP4) [2].

Аквапорин - 4, цільовий антиген NMO-IgG, є білком водного каналу, який сконцентрований у сірій речовині спинного мозку, периакведуктальній, перивентрикулярній ділянках та в астроцитарних ніжках, що формують гематоенцефалічний бар'єр. Внаслідок імуноопосередкованого запалення, що розвивається на ґрунті експресії антитіл AQP4-IgG водними каналами астроцитів AQP4, виникає дисфункція астроцитів із розвитком клінічної синдромології захворювання [3]. Антитіло NMO-IgG (або AQP4-Ab) було виявлено у більшості пацієнтів з захворюваннями спектру оптичного нейромієліту, проте не виявлялось у пацієнтів із клінічно-достовірним РС [4].

Відкриття специфічного біомаркера захворювання в комбінації з даними гістопатологічних та імунологічних досліджень (включно з експериментами з пасивного перенесення на тваринних моделях) підтверджує уявлення про хворобу Девіка, як про гуморально-опосередковане аутоімунне захворювання у пацієнтів з наявними специфічними антитілами імуноглобуліну G, а, отже, відмінне за патогенезом від розсіяного склерозу.

Оптичний нейромієліт є доволі рідкісним захворюванням, у європейських країнах поширеність за даними статистичних досліджень становить 0,3-4,4 випадки на 100 000 населення.

Хвороба Девіка (нейромієліт зорового нерва, оптичний нейромієліт, НМО) – тяжке ідіопатичне демієлінізуюче захворювання ЦНС, що у типових випадках характеризу-

ється монофазним перебігом білатерального (або швидко послідовного) невриту зорового нерву та мієліту із розвитком грубої резидуальної симптоматики та важкої інвалідності [5]. Інколи початок невриту зорового нерва і поперечного мієліту може бути розділений місяцями або навіть роками. Рідше оптичний нейромієліт маніфестує у вигляді синдрому area postrema, гострого стовбурового синдрому, симптоматичної нарколепсії або синдрому ураження півкуль головного мозку [3].

Отож все вищезгадане, а також недостатнє висвітлення даної проблеми в літературі підтверджує її актуальність та необхідність проведення досліджень у цьому напрямку, що допоможе у діагностиці даного захворювання, диференціації від розсіяного склерозу та розробки таргетної терапії.

**Ціль:** узагальнити сучасні погляди науковців на основі проведених досліджень щодо механізмів імунопатогенезу оптичного нейромієліту, виокремити відмінності за імунологічними маркерами від інших демієлінізуючих захворювань ЦНС, оцінити можливі фактори ризику виникнення хвороби Девіка.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Було проведено огляд літератури за допомогою медичних пошукових баз «PubMed», «Web of Science», «Scopus», а також сервісу «Google Scholar» та відібрано (акцентуючи увагу на дослідженнях за останнє десятиліття) для аналізу понад 30 статей з описами клінічних, імунологічних та геномних досліджень на тему імунопатогенезу та факторів ризику виникнення оптичного нейромієліту Девіка. Проаналізовано клінічний випадок по даній патології.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результатом проведеного огляду понад 30 сучасних літературних джерел було підтверджено, що в патогенезі оптичного нейромієліту велику роль відіграють аутоімунні процеси.

Як було зазначено вище, AQP4 був ідентифікований як антиген-мішень при оптичному нейромієліті. Аквапорини - це інтегральні

мембранні білки, які сприяють селективному транспортуванню води через біологічні мембрани. На сьогоднішній день ідентифіковано приблизно 13 різних сімейств аквапоринів, експресія яких спостерігається в різних органах, включаючи мозок, кровоносні судини, ниркові каналці, очі і вуха [6]. Хоча аквапорин - 4 присутній в усіх вищезазначених органах, його найвища експресія спостерігається в центральній нервовій системі (ЦНС), зокрема в астроцитарних відростках зорового нерва, спинному мозку та таких ділянках мозку, як постремна зона та гіпоталамус. Аквапорин виконує функцію виведення інтерстиціальної рідини, відходів і різних розчинних білків у мозку [7]. У більшості пацієнтів з НМО AQP4 є мішенню для самореактивних антитіл імуноглобуліну G (IgG), визначених як НМО-IgG або AQP4-IgG. AQP4, у свою чергу, має здатність утворювати так звані тетрамерні комплекси, позначені як ортогональні масиви частинок, які переважно розташовані в плазматичних мембранах астроцитів, а імуноглобуліни G до аквапорину – 4, які виробляються при нейрооптикомієліті, мають схильність до зв'язування з цими масивами і, таким чином, після зв'язування AQP4-IgG ініціює шлях комплемент-залежної цитотоксичності (CDC), що призводить до утворення некротичних уражень через генерацію мембраноатакуючого комплексу. На додаток до утворення мембраноатакуючого комплексу також виробляються хемотоксини, які, в свою чергу, посилюють ефекти комплемент-залежної цитотоксичності через клітинну інфільтрацію та вироблення цитокінів [8]. Після того, як відбулася клітинна інфільтрація, анти-AQP4 IgG взаємодіє з природними кілерами (NK), що призводить до антитілозалежної клітинної цитотоксичності (ADCC), а цей процес зрештою призводить до загибелі астроцитів, про що свідчить втрата гліального фібрилярного кислого білка (GFAP), який є маркером, специфічним саме для астроцитів. Оскільки відомо, що однією з ключових функцій астроцитів є поглинання надлишку глутамату (збудливий нейромедіатор, який у надмірних кількостях є високотоксичним), основним наслідком пошкодження астроцитів є

глутаматна ексайтотоксичність [9]. Існує думка, що глутаматна ексайтотоксичність пошкоджує олігодендроцити, що власне і призводить до демієлінізації, тому враховуючи переважну втрату астроцитів, нейрооптикомієліт зазвичай розглядається як астроцитопатичне захворювання, проте щодо цього зараз активно ведуться дискусії.

Як відомо, внаслідок імунореактивних реакцій при хворобі Девіка відбувається імуноклітинна інфільтрація, доведено, що нейтрофіли та еозинофіли відіграють значну роль у цьому процесі. Доведено, що хемокін CXCL5 (або ж відомий, як ENA 78, білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 4-ї хромосоми) індукує міграцію, агрегацію та гіперактивацію вищезгаданих клітин. Після активації вони спричиняють пошкодження клітин, насамперед через дегрануляцію та фагоцитоз і, таким чином, клітинна інфільтрація слугує для посилення адаптивних імунних реакцій [10].

Доведено, що окрім гуморального імунітету у патогенезі оптичного нейромієліту важливу роль відіграє клітинний імунітет, особливо Th-17. У пацієнтів з НМО Т-клітини реагують на аквапорин - 4 з більшою силою та частотою, тому виявилось, що підтип Th-17 посилює вироблення антитіл у наївних В-клітинах, а цитокіни, що виробляються цими клітинами, мають вирішальний вплив на патогенез. Пептид AQP4 p61-80 було ідентифіковано як Т-клітинну детермінанту, на яку спрямовані патогенні AQP4-IgG і відомо, що p61-80-специфічні Th17-клітини присутні в більшій кількості при хворобі Девіка, ніж при будь-яких інших захворюваннях [11]. AQP4 при оптичному нейромієліті часто активно контактують з В-лімфоцитами і припускається, що В-клітини прискорюють розвиток захворювання шляхом секреції прозапальних цитокінів, таких як IL-6, які ініціюють патогенні Т-клітинні реакції, а ці клітинні реакції збільшують вироблення аутоантитіл [12].

Дослідження виявили, що рівень IL-6, IL-17, IL-21, IL-1 $\beta$  та Th17 були підвищені в 82% випадках НМО. Є припущення, що IL-6 відіграє ключову роль у прогресуванні, оскільки

доведено його здатність викликати прогресуючу слабкість із втратою мієліну, запаленням і дендритною дегенерацією, а також посилення ураження спинного мозку (на моделях мишей) [13]. IL-17 може сприяти прогресуванню нейрооптикомієліту через продукцію аутоантитіл, нейтрофільну інфільтрацію та ноцицепцію, опосередковану нервовими рецепторами [14]. IL-21, наприклад, здатний сприяти проліферації клітин Th17, пригнічуючи при цьому диференціацію клітин T-reg і, отже, може збільшувати тяжкість захворювання, а IL-1 $\beta$ , у свою чергу, сприяє некрозу та посилення тяжкості захворювання шляхом накопичення білків комплементу, полегшення проникнення нейтрофілів, опосередкування розпаду і послаблення гематоенцефалічного бар'єру та збільшення клітинної інфільтрації. IL-1 $\beta$  також посилює ноцицепцію за рахунок збільшення глутаматергічної сигналізації [15].

Також, існує гіпотеза, що загибель астроцитів є фактором, який сприяє активації мікроглії (мієлоїдні клітини, які знаходяться в центральній нервовій системі) при аутоімунній відповіді, проте ключова роль мікроглії у прогресуванні хвороби Девіка залишається невідомою. Є дослідження, які продемонстрували, що активована мікроглія реагує на загибель астроцитів, опосередковуючи порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) шляхом вивільнення цитокінів та модуляторів запалення, а порушення ГЕБ, у свою чергу, дозволяє периферичним імунним клітинам отримати доступ до ЦНС, що і призводить до нейрозапалення [16].

Дослідження на щурах доводять, що мікрогліальна активація може призводити до демієлінізаційних процесів внаслідок імунореактивності IgG. У подальшому дослідженні транскриптомний та функціональні аналізи показали, що мікрогліальна активація сприяє видаленню залишків мієліну, секреції факторів росту та ремоделюванню позаклітинного матриксу, що є необхідним навпаки для ремієлінізації [17].

Тому, враховуючи вищезазначене, можна припустити, що активація мікрогліальних клітин відіграє подвійну роль, яка залежить

від тяжкості перебігу та методів лікування захворювання.

У випадку розсіяного склерозу було виявлено ряд генетичних факторів ризику виникнення захворювання, пов'язаних з комплексом гістосумісності. З У випадку з нейрооптикомієлітом було проведено надто мало досліджень, щоб довести генетичні передумови. Проте, усе ж є певні дослідження, які висувають ймовірність наявності генетичного фактора ризику виникнення хвороби Девіка.

Цікаво, що приблизно у 25% пацієнтів з хворобою Девіка у спинномозковій рідині була виявлена РНК вірусу епідемічного паротиту, а у 76% пацієнтів у сироватках крові були виявлені антитіла проти епідемічного паротиту (а саме IgG) [18]. Проте цих даних недостатньо для доведення кореляційного зв'язку епідемічного паротиту та нейрооптикомієліту, оскільки дослідження проводились на невеликій вибірці людей та однократно.

Деякі дослідження виявили, що певні пацієнти з хворобою Девіка є серопозитивними щодо інфекції *Helicobacter pylori*, тому є гіпотеза, що інфекція *H. pylori* може бути фактором ризику розвитку цього захворювання. Крім того, існує припущення, що *H. pylori* може викликати аберантну імунну відповідь через перекресну презентацію антигену, враховуючи наявність у неї певних білків водного каналу, які мають схожість з AQP4 [19]. Також, відомо, що наявність майже будь-якого аутоімунного захворювання значною мірою збільшує ризик виникнення оптичного нейромієліту [20].

Доведено, що *Clostridium perfringens* виділяє понад 20 різних токсинів і є частою причиною харчових отруєнь. Токсини, що виділяються, можуть викликати аномальну імунну відповідь або діяти як імунологічні ад'юванти, що потенційно може призвести до оптичного нейромієліту [21]. Ще важливий момент, що амінокислоти 66-75 пептиду AQP4 (p63-76), які розпізнаються Т-клітинами при оптичному мієліті, мають 90% гомологію з амінокислотами 207-216 аденозинтрифосфатзв'язуючої касетної транспортерної пермеази *Clostridium perfringens* (ABC-TP). Крім того, Т-клітини AQP4 продемонстрували перекресну реактив-

ність з ABC-TP, на додаток до Th17 поляризації [22], тому сміливо можна припустити, що даний мікроорганізм може бути потенційною причиною імунної дизрегуляції та, як наслідок, збільшення ризику виникнення НМО.

Важливу роль у патогенезі нейродегенеративних захворювань, у тому числі й нейрооптикомієліту, відіграє окислювальний стрес. Окислювальний стрес - це стан, при якому надмірна кількість активних форм кисню (АФК) перевантажує біологічну антиоксидантну здатність, що призводить до порушення гомеостазу АФК і пошкодження клітин. Для клітин важливо підтримувати помірний рівень АФК для виконання нормальних фізіологічних функцій, а надмірний рівень АФК спричиняє окислювальне пошкодження ДНК, мітохондрій і ліпідів, що може призвести до загибелі клітин [23]. Нейродегенеративні захворювання у цілому визначаються специфічними характеристиками апоптозу/некрозу та дисфункцією нейронних клітин, що в кінцевому результаті призводить до порушення рухових або когнітивних функцій. З огляду на високу швидкість метаболізму та високий вміст ліпідів, ЦНС особливо вразлива до окислювального стресу [24].

Гіповітаміноз вітаміну D може бути одним з факторів виникнення даного захворювання, оскільки вітамін є необхідний для оптимального функціонування Т-регуляторних клітин, які необхідні для профілактики аутоімунних захворювань. Продemonстровано, що 1,25D (гідроксильована форма вітаміну D) сприяє диференціації регуляторних Т-клітин, тим самим запобігаючи посиленню аутоімунної відповіді. Це досягається шляхом індукції протизапального цитокіну IL-10 та фактора транскрипції FoxP3 [25]. Крім того, було продемонстровано, що 1,25D пригнічує секрецію цитокінів, пов'язаних з Th17, включаючи IL-17, IFN- $\gamma$ , IL-21 та IL-22. Також, доведено, що він негативно регулює пов'язані з рецепторами ретиноевої кислоти (RAR-орфанні рецептори C) та рецептори арилових вуглеводнів, які є основними регуляторами диференціювання Th17-типу [26]. Ну і також, низький рівень споживання молочних продуктів, риби, полівітамінів, залі-

за та шкідливі звички, такі як куріння та вживання алкоголю, а також недостатня фізична активність, були визначені як значні фактори ризику розвитку хвороби Девіка [27].

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка П., 1984 р.н., звернулась 11.02.22 в Комунальне некомерційне підприємство "Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня" Тернопільської обласної ради зі скаргами на двоїння в очах та хиткість при ході.

З анамнезу встановлено, що захворіла 08.02.22, коли відмітила появу зазначених скарг. Протягом 3-х тижнів до поступлення у стаціонар турбувала постійна нудота, відмічалося неодноразове блювання. Лікувалась у гастроентеролога з приводу рефлюкс - езофагіту. В грудні 2021 року перенесла COVID-19, лікувалась в амбулаторних умовах під наглядом сімейного лікаря. В далекому анамнезі близько 5 років тому – укуси кліща, отримувала антибіотикотерапію.

На момент поступлення у неврологічному статусі черговим лікарем були виявлені наступні зміни: притомна, орієнтована. Дещо чутливі при пальпації перші тригемінальні точки та очні яблука двобічно. Зіниці очей симетричні, рухи очними яблуками не обмежені. Диплопія при погляді прямо. Легка асиметрія обличчя. Ковтає, мова дизартрична. Глотковий рефлекс знижений справа, язичок відхилений вліво. М'язова сила в кінцівках достатня. Сухожилкові та періостальні рефлекс середньої жвавості без різниці; черевні та підшовні рефлекс збережені. М'язовий тонус задовільний. Чутливість не порушена. Патологічних та менінгеальних ознак не має. Координаторні проби виконує нечітко лівою рукою. В позі Ромберга хитається. Хода атактична.

Встановлено попередній діагноз: Гострий мозковий інсульт у вертебро-базилярному басейні? Вогнищевий процес в стовбурі головного мозку, не виключено гострий вірусний енцефаліт?

Проведені обстеження:

1. Загально-клінічні аналізи (Загальний ана-

- ліз крові в динаміці, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові) – без відхилень.
2. RW (Реакція Вассермана) (14.02.2022) – від’ємна.
3. Коагулограма (11.02.2022): протромбіновий час – 10,9 с, протромбіновий індекс 105,5%, Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) – 0,95, тромбіновий час – 15,3с, фібриноген 2,60 г/л, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) – 25,0 с.
4. Тропонін (11.02.2022) – негативний.
5. Електрокардіографія (ЕКГ) (11.02.2022) – синусова аритмія.
6. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на COVID-19 (12/02/2022) – не виявлено.
7. Антитіла (АТ) до SARS-COV-2 (18.02.2022): IgM – 0,722; IgG – 9, 35.
8. АТ до *Borrelia burgdorferi* (16.02.2022): IgM – 0,119 Abs/cov; IgG – 0,688 Abs/cov.
9. TORCH IgG + IgM (16.02.2022): АТ до *Borrelia burgdorferi*: IgM – 0,119 Abs/cov; IgG – 0,688 Abs/cov. АТ до цитомегаловірусу (CMV): IgM – 7,911Abs/cov; IgG – 0,542Abs/cov. АТ до вірусу герпесу 1/2 типу (HSV 1/2): IgG – 0,426 Abs/cov. АТ до токсоплазмозу (ТОХО): IgM – 0,253 Abs/cov; IgG – 0,123 Abs/cov.
10. Мультиспіральна комп’ютерна томографія (МСКТ) головного мозку (11.02.2022) без патологічних змін.
11. МСКТ органів грудної клітки (12.02.2022) ознаки пневмофіброзу базальних сегментів правої легені.
12. Ультразвукова доплерографія (УЗДГ) (14.02.22) Ангіоспазми, зниження кровообігу по хребцевих артеріях на 10-15% у правій вертебральній артерії, у лівій вертебральній артерії - 15-20%, при поворотах голови кровообіг знижується на 5%, зміни вертеброгенного генезу. Ангіоспазм судин головного мозку, кровообіг симетричний зліва і справа, внутрішня сонна артерія (ВСА), середня мозкова артерія (СМА), передня мозкова артерія (ПМА), задня мозкова артерія (ЗМА), вертебро - базилярний басейн (ВББ). Утруднений венозний відтік по венах.
13. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку (11.02.2022): В задніх, суміжних відділах довгастого та спинного мозку,

простежується ділянка неправильної форми, без чітких контурів, умовними розмірами до 9x10x24 мм, підвищеного сигналу на T2 зважених T2\_ізс\_da-fl\_ iso та T2 FLAIR послідовностях, а також, подекуди зниженого сигналу на T1 зважених зображеннях в тому числі і на постконтрастних серіях, без обмеження дифузії в режимі DWI, без ознак накопичення контрасту. Довгастий/спинний мозок на рівні зазначених змін нерівномірно дещо потовщені. Висновок: МР-картина ділянки патологічно зміненого сигналу в довгастому/спинному мозку (неправильної форми, без чітких контурів, умовними розмірами 9x10x24 мм), слід диференціювати між запальним/демієлінізуючим та неопластичним процесом, що потребує кореляції з клінічно- лабораторними даними та динамічного спостереження.

14. Заключення терапевта 14.02.2022 – на момент огляду патології не виявлено.

Таким чином, нами було проведено диференційну діагностику захворювання пацієнтки з такими патологіями, як ішемічний інсульт, розсіяний склероз, нейросифіліс, Лайм-бореліоз (неврологічна стадія), пухлина ЦНС. З метою виключення/підтвердження захворювання спектру оптичного нейромієліту (синдром area postrema, гострий стовбуровий синдром) рекомендовано аналіз крові на виявлення anti-aquaporin-4 IgG.

На основі клініко-анамнестичних даних, результатів МР-обстеження головного мозку та після проведеної диференційної діагностики хворій було виставлено діагноз: гострий стовбуровий енцефаліт, ймовірно вірусної етіології, з окоруховими порушеннями, помірною вестибулярною атаксією, легким загально-мозковим синдромом, астеничним розладом. Оптичний нейромієліт.

Призначене лікування: зовіракс (1000 мг/д 10 днів), гевіран (800 мг/д 10 днів), пульс-терапія солюмедролом (1000 мг/д 5 днів), мофлак-са (400 мг/д 8 днів), засоби дезінтоксикаційної терапії, гастропротектори.

У зв’язку з повномасштабним вторгненням в Україну 24.02.22 за наполяганням пацієнтки вона була виписана із стаціонару, в

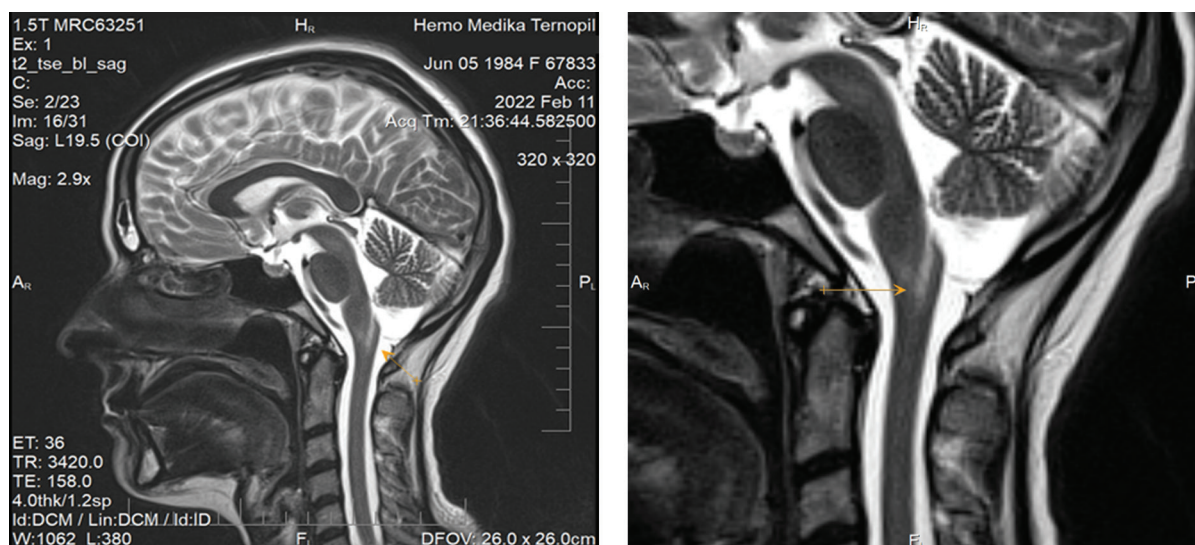


Рис.1. МРТ-картина (сагітальний зріз)

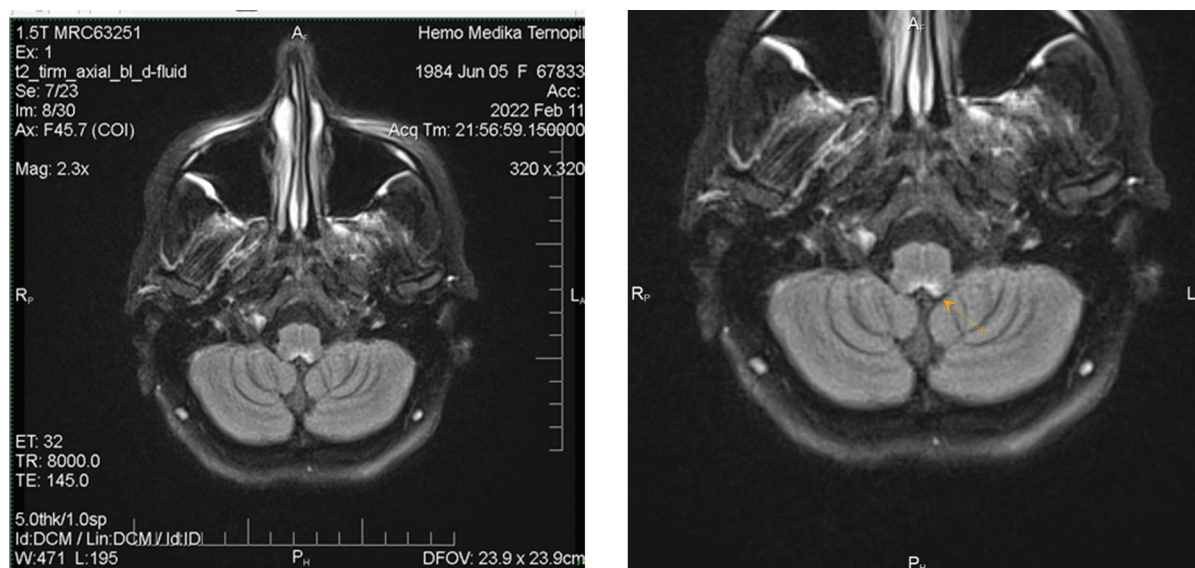


Рис.2. МРТ-картина (аксіальний зріз)

зв'язку з чим аналіз крові на виявлення anti-aquaporin-4 IgG не проведений. На момент виписки стан хворої покращився: прояви вестибулярної атаксії значно зменшились, диплопія регресувала.

При аналізі катамнезу пацієнтки з'ясовано, що в березні 2022 року вона відмітила чергове погіршення стану, коли раптово розвинулась м'язова слабкість в кінцівках, порушився сечопуск, змінився голос, утруднилась мова. На цей момент вона емігрувала до Швейцарії (в зв'язку з війною в Україні), була госпіталізова-

на в неврологічний стаціонар з ознаками центрального тетрапарезу, бульбарного синдрому та тазових порушень за центральним типом. Повторно проведено МРТ головного мозку (продовжує візуалізуватись вогнище неправильної форми, без чітких контурів, умовними розмірами до 11x7x25 мм дорзально в суміжних відділах довгастого та спинного мозку без ознак депонування контрастної речовини), аналіз крові на anti-aquaporin-4 IgG – позитивний. Діагностовано захворювання спектру оптичного нейромієліту, а саме аквапорин-а-

соційоване аутоімунне демієлінізуюче захворювання нервової системи. Хворій проведено пульс-терапію високими дозами кортикостероїдів, стан покращився, слабкість практично регресувала.

З червня 2022 року в якості превентивного лікування пацієнтка отримує препарат таргетної терапії екулізумаб (довенні інфузії). Станом на вересень 2024 року її стан залишається стабільним.

## ВИСНОВКИ

1. За результатами досліджень останніх десятиліть з когорти хворих на розсіяний склероз вдалось виокремити групу пацієнтів з відмінним за імунопатогенезом захворюванням – хворобами спектру оптиконеуромієліту.
2. Науковцями доведено, що в імунопатогенезі хвороби Девіка бере участь як гуморальна ланка імунітету (IgG), так і клітинна (Th17), що сумарно призводить до цитотоксичності нервових клітин (астроцитів, втрати мієліну, дендритної дегенерації).
3. Визначення імунологічних маркерів, які характерні для оптичного нейромієліту Девіка, допоможе в діагностиці даної патології.
4. До факторів ризику виникнення оптиконеуромієліту, за різносторонніми дослідженнями, можна віднести: генетичні передумови, перенесені вірусні та бактеріальні інфекції (*H.pylori*, *C.perfringens*), гіповітаміноз вітаміну D, окислювальний стрес.
5. З позиції практичної медицини виділення специфічних маркерів імуноопосередкованих захворювань ЦНС значно розширює можливості таргетної терапії з використанням препаратів високоселективних моноклональних антитіл.

## REFERENCES

1. Devic E. Myelite subaigue compliquee de nevrite optique. *Bulle. Med.*1894. Vol. 8. P. 1033-1034
2. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A

serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet*. 2004, Dec; 364(9451): 2106–12.

3. Shkrobot S; Budarna O; Milevska-Vovchuk L; Duve K; Tkachuk N; Salii M. “OPTIC NEUROMYELITIS: CASE REPORT and REVIEW.” *Georgian Medical News*, no.328-329, 2022, [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36318843/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36318843/)
4. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *Journal of Experimental Medicine*. 2005, Aug 8; 202(4): 473–7. DOI:10.1084/jem.20050304
5. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006, May 22; 66(10):1485–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74
6. Bihlmaier R, Deffner F, Mattheus U, Neckel PH, Hirt B, Mack AF. Aquaporin-1 and Aquaporin-4 Expression in Ependyma, Choroid Plexus and Surrounding Transition Zones in the Human Brain. *Biomolecules*. 2023;13(2):212. DOI: 10.3390/biom13020212
7. Gleiser, Corinna, et al. “Aquaporin-4 in Astroglial Cells in the CNS and Supporting Cells of Sensory Organs—a Comparative Perspective.” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 17, no. 9, 26 Aug. 2016, p. 1411, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037691/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037691/), DOI: 10.3390/ijms17091411.
8. Soltys J, Liu Y, Ritchie A, Wemlinger S, Schaller K, Schumann H, Owens GP, Bennett JL. Membrane assembly of aquaporin-4 autoantibodies regulates classical complement activation in neuromyelitis optica. *J Clin Invest*. 2019;129(5):2000-13. DOI: 10.1172/jci122942
9. Bennett JL, Owens GP. Neuromyelitis Optica. *J Neuro Ophthalmol*. 2017; 37(3):291-9. DOI: 10.1097/wno.0000000000000508
10. Yang T, Wang S, Zheng Q, Wang L, Li Q, Wei M, Du Z, Fan Y. Increased plasma levels of epithelial neutrophil-activating peptide 78/CXCL5 during the remission of Neuromyelitis optica. *BMC Neurol*. 2016, 16(1). DOI: 10.1186/s12883-016-0622-3

11. Nelson PA, Khodadoust M, Prodhomme T, Spencer C, Patarroyo JC, Varrin-Doyer M, Ho JD, Stroud RM, Zamvil SS. Immunodominant T Cell Determinants of Aquaporin-4, the Autoantigen Associated with Neuromyelitis Optica. *PLoS ONE*. 2010; 5(11):e15050. DOI: journal.pone.0015050
12. Wilson R, Makuch M, Kienzler AK, Varley J, Taylor J, Woodhall M, Palace J, Leite MI, Waters P, Irani SR. Condition-dependent generation of aquaporin-4 antibodies from circulating B cells in neuromyelitis optica. *Brain*. 141(4):1063-74. DOI: 10.1093/brain/awy010
13. Barros PO, Cassano T, Hygino J, Ferreira TB, Centurião N, Kasahara TM, Andrade RM, Linhares UC, Andrade AF, Vasconcelos CC, Alvarenga R, Marignier R, Bento CA. Prediction of disease severity in neuromyelitis optica by the levels of interleukin (IL)-6 produced during remission phase. *Clin Exp Immunol*; 183(3):480-9. DOI: 10.1111/cei.12733
14. Vaknin-Dembinsky A, Brill L, Kassis I, Petrou P, Ovadia H, Ben-Hur T, Abramsky O, Karussis D. T-cell responses to distinct AQP4 peptides in patients with neuromyelitis optica (NMO). *Mult Scler Relat Disord*; 6:28-36. DOI: 10.1016/j.msard.2015.12.004
15. Gruber-Schoffnegger D, Drdla-Schutting R, Honigsperger C, Wunderbaldinger G, Gassner M, Sandkuhler J. Induction of Thermal Hyperalgesia and Synaptic Long-Term Potentiation in the Spinal Cord Lamina I by TNF- and IL-1 is Mediated by Glial Cells. *J Neurosci*; 33(15):6540-51. DOI: 10.1523/jneurosci.5087-12.2013
16. Thurgur, Hannah, and Emmanuel Pinteaux. "Microglia in the Neurovascular Unit: Blood-Brain Barrier-Microglia Interactions after Central Nervous System Disorders." *Neuroscience*, vol. 405, May 2019, pp. 55-67, DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.06.046.
17. Liu Y, Given KS, Owens GP, Macklin WB, Bennett JL. Distinct patterns of glia repair and remyelination in antibody-mediated demyelination models of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Glia*; 66(12):2575-88. DOI: 10.1002/glia.23512
18. George, Minny, and Raymund Gantioque. "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: An Early Diagnosis to Prevent Blindness and Paraplegia." *The Journal for Nurse Practitioners*, vol. 19, no. 7, 1 July 2023, pp. 104654-104654, DOI: 10.1016/j.nurpra.2023.104654.
19. Kira JI, Isobe N. Helicobacter pylori infection and demyelinating disease of the central nervous system. *J Neuroimmunol*; 329:14-9. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.06.017
20. Jarius, Sven, et al. "Neuromyelitis Optica." *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 6, no. 1, 22 Oct. 2020, DOI: 10.1038/s41572-020-0214-9.
21. Kiu, Raymond, and Lindsay J. Hall. "An Update on the Human and Animal Enteric Pathogen Clostridium Perfringens." *Emerging Microbes & Infections*, vol. 7, no. 1, Dec. 2018, pp. 1-15, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6079034/, DOI: 10.1038/s41426-018-0144-8.
22. Cree BA, Spencer CM, Varrin-Doyer M, Baranzini SE, Zamvil SS. Gut microbiome analysis in neuromyelitis optica reveals overabundance of Clostridium perfringens. *Ann Neurol*; 80(3):443-7, DOI: 10.1002/ana.24718
23. Schieber, Michael, and Navdeep S. Chandel. "ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress." *Current Biology*, vol. 24, no. 10, May 2014, pp. R453-R462.
24. Liu, Zewen, et al. "Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2017, 2017, pp. 1-11, DOI: 10.1155/2017/2525967.
25. Wang, Weixia, et al. "Vitamin D and Neurodegenerative Diseases." *Heliyon*, vol. 9, no. 1, Jan. 2023, p. e12877, DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e12877.
26. Ao, Tomoka, et al. "The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases." *Biomolecules*, vol. 11, no. 11, 3 Nov. 2021, p. 1624, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8615708/, DOI: 10.3390/biom11111624.
27. Eskandarieh S, Nedjat S, Abdollahpour I, Azimi AR, Moghadas AN, Asgari N, Sahraian MA. Environmental risk factors in neuromyelitis optica spectrum disorder: a case-control study. *Acta Neurol Belg*; 118(2):277-87; DOI: 10.1007/s13760-018-0900-5

## OPTIC NEUROMYELITIS DEVICIS: IMMUNOPATHOGENESIS AND RISK FACTORS (literature review and clinical case)

*Lutsiv E. R., Budarna A. V., Tkachuk N. I., Budarna O. Yu.*

*Ternopil Gorbachevsky National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine*

*@lutsiv\_elyrus@tdmu.edu.ua*

**Background.** Neuromyelitis optical spectrum disorders (NMOSD) or neuromyelitis optical (NMO) are inflammatory central nervous system disorders characterized by severe immune-mediated demyelination and axon destruction, with predominantly optic nerve and spinal cord damage. Previously, NMO and multiple sclerosis were thought to be a single disease with different phenotypes and expression. However, the results of studies in recent decades have revealed differences between these diseases in terms of pathogenesis, clinical features, neuroimaging findings, biomarkers, and treatment response.

**Aim:** to summarize the current views of scientists on the basis of studies on the mechanisms of immunopathogenesis of optic neuromyelitis, to identify differences in immunological markers from other demyelinating diseases of the central nervous system, to assess possible risk factors for the occurrence of Devick's disease.

**Materials and methods.** A literature review was conducted using the medical search databases "PubMed", "Web of Science", "Scopus", as well as the service "Google Scholar" and more than 30 articles describing clinical, immunological and genomic studies on the immunopathogenesis and risk factors for the occurrence of optic neuromyelitis of Davick were selected for analysis (focusing on studies over the past decade). A clinical case of this pathology was analyzed.

**Results.** As a result of our review of current literature, it was confirmed that autoimmune processes play an important role in the pathogenesis of optic neuromyelitis. Protein aquaporin-4 (AQP4) was identified as a target antigen in optic neuromyelitis, to which self-reactive Ig (immunoglobulins) G are synthesized. After binding of AQP4-IgG, the complement-dependent cytotoxicity (CDC) pathway is initiated, leading to the formation of necrotic lesions through the activation of the membrane-attacking complement complex. Chemotoxins enhance the effects of CDC through cellular infiltration and cytokine production. After cellular infiltration, anti-AQP4 Ig interacts with natural killer (NK) cells and leads to antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC), which results in astrocyte death. It has been proven that in addition to humoral immunity, cellular immunity, especially T helper 17 lymphocytes (Th-17), as well as proinflammatory interleukins (IL) - IL-6, IL-17, IL-21, IL-1 $\beta$  - play an important role in the pathogenesis of optic neuromyelitis. The Th-17 subtype enhances the production of antibodies in naive B cells, and the cytokines produced by these cells have a crucial impact on pathogenesis. Certain studies in the world suggest the following risk factors for the development of optic neuromyelitis: genetic predispositions, viral and bacterial infections (*Helicobacter pylori*, *Clostridium perfringens*), vitamin D hypovitaminosis, and oxidative stress.

**Conclusion.** Studies of recent decades have shown that both the humoral (IgG) and cellular (Th17) immune systems are involved in the immunopathogenesis of Devick's disease. It has been shown that the risk factors for its occurrence include both genetic prerequisites and past viral and bacterial infections, vitamin D hypovitaminosis, and oxidative stress. It is noted that today it is important to develop targeted therapy using highly selective monoclonal antibodies.

**Key words:** Devick's optic neuromyelitis, multiple sclerosis, NMO-IgG, AQP4-IgG, MOG-IgG.