

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

ДВУСТОРОННИЙ ГОРИЗОНТАЛЬНЫЙ ПАРАЛИЧ ВЗОРА КАК ЕДИНСТВЕННОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Мамыкина С.А., Воскресенская О.Н., Шмидт Т.Е., Гринюк В.В.

Кафедра и клиника нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Изолированные глазодвигательные нарушения, обусловленные поражением центральной нервной системы, встречаются достаточно редко. Как правило, они сочетаются с другими признаками поражения ствола головного мозга. Представлен клинический случай с очагом демиелинизации в области ствола мозга, проявляющимся в виде двустороннего горизонтального паралича взора при отсутствии другой очаговой неврологической симптоматики. На фоне проводимой глюкокортикостероидной терапии наблюдался полный регресс глазодвигательных нарушений. Проводился дифференциальный поиск среди демиелинизирующих, офтальмологических, эндокринологических заболеваний, АНЦА-ассоциированных васкулитов.

Ключевые слова: демиелинизация, двусторонний горизонтальный паралич взора, рассеянный склероз, клинически изолированный синдром

Для цитирования: Мамыкина С.А., Воскресенская О.Н., Шмидт Т.Е., Гринюк В.В. Двусторонний горизонтальный паралич взора как единственное проявление демиелинизации в центральной нервной системе. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(4):81–85. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-81-85

Для корреспонденции: Мамыкина С.А. — e-mail: sonya180197@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Мамыкина С.А., <https://orcid.org/0000-0003-0461-9647>

Воскресенская О.Н., <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Шмидт Т.Е., <https://orcid.org/0000-0001-5037-0809>

Гринюк В.В., <https://orcid.org/0000-0003-3524-3494>

BILATERAL HORIZONTAL GAZE PALSY AS THE ONLY MANIFESTATION OF DEMYELINATION IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Mamykina S.A., Voskresenskaya O.N., Shmidt T.E., Grinyuk V.V.

A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, Department of Nervous System Diseases and
Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health
of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Isolated oculomotor disorders caused by central nervous system damage are quite rare. As a rule, they are combined with other signs of cerebral trunk damage. A clinical case with the focus of amyelination in the cerebral trunk area, which manifests itself in the form of bilateral horizontal gaze palsy in the absence of other focal neurological symptoms is presented. A complete regression of oculomotor disorders was observed against the background of glucocorticosteroid therapy. A differential research was carried out among amyelinating, ophthalmic, endocrinologic diseases, ANCA-associated vasculitis (AAV).

Key words: demyelination, bilateral horizontal gaze paralysis, multiple sclerosis, clinically isolated syndrome

For citation: Mamykina S.A., Voskresenskaya O.N., Shmidt T.E., Grinyuk V.V. Bilateral horizontal gaze palsy as the only manifestation of demyelination in the central nervous system. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2022;27(4):81–85. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-81-85

For correspondence: Mamykina S.A. — e-mail: sonya180197@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare the absence of conflict of interest.

Acknowledgements. The present research had no sponsorship.

Information about the authors

Mamykina S.A., <https://orcid.org/0000-0003-0461-9647>

Voskresenskaya O.N., <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Shmidt T.E., <https://orcid.org/0000-0001-5037-0809>

Grinyuk V.V., <https://orcid.org/0000-0003-3524-3494>

Сокращения: АНЦА — антитела к цитоплазме нейтрофилов; АТ к МОГ — антитела к миелинолигодендропаритическому гликопротеину; АQP4 — антитела к аквапорину-4; ДГПВ — двусторонний горизонтальный паралич зрения; КИС — клинически изолированный синдром; МО — межъядерная офтальмоплегия; МПП — медиальный продольный пучок; МПРФ — мостовая парамедианная ретикулярная формация; РС — рассеянный склероз; ЦНС — центральная нервная система.

Введение. Наличие изолированных глазодвигательных нарушений всегда вызывает значительные диагностические трудности, особенно если они являются следствием поражения центральной нервной системы (ЦНС). Одним из возможных механизмов этого выступает демиелинизация в области ствола головного мозга. Клинические проявления поражения ЦНС при демиелинизации весьма разнообразны. Редким и почти патогномичным для рассеянного склероза (РС) синдромом является межъядерная офтальмоплегия (МО), при РС она встречается в 68,5% случаев [1, 2]. МО вызывается поражением медиальных продольных пучков, расположенных парамедианно в варолиевом мосту и расходящихся на уровне ядер глазодвигательных нервов, она характеризуется частичным или полным отсутствием приведения глазного яблока при взгляде в сторону в сочетании с нистагмом другого — отводимого глаза. Однако при конвергенции приведение глаз остается сохранным, что свидетельствует о том, что ограничение объема движения не связано со слабостью медиальной прямой мышцы. В литературе также встречаются упоминания о глазодвигательных нарушениях вследствие повреждения медиального продольного пучка (МПП) и мостовой парамедианной ретикулярной формации (МПРФ), которые принимают непосредственное участие в обеспечении содружественных движений глаз. При сочетанном повреждении МПП и МПРФ на уровне ядер отводящих нервов наблюдается синдром двустороннего горизонтального паралича зрения (ДГПВ), который характеризуется отсутствием движений в горизонтальной плоскости, но сохранением движения глазных яблок в вертикальной плоскости, зрачковых реакций на свет и приведения глаз при конвергенции. Обычно сочетанное поражение МПП и МПРФ на уровне ядер отводящих нервов сопровождается другой очаговой неврологической симптоматикой. Могут встречаться поражение пирамидных трактов с развитием гемипареза, проводниковые нарушения чувствительности, мозжечковые расстройства, другие глазодвигательные нарушения [3–5]. В отечественной литературе нам встретилась лишь одна публикация, в которой приведено клиническое наблюдение пациента с ДГПВ при обострении достоверного РС [6]. Приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение. Пациентка Г., 34 года, поступила в клинику с жалобами на нечеткость зрения, постоянное несистемное головокружение, эпизодическую головную боль сжимающего

характера интенсивностью до 3–4 баллов по визуальной аналоговой шкале. Считает себя больной около двух недель, когда на фоне переохлаждения пациентка отметила повышение температуры до 38 °С, насморк, общую слабость. Проконсультирована оториноларингологом, который выявил синусит и этмоидит. Была выполнена пункция гайморовых пазух и назначена антибиотикотерапия. Через 3 дня лечения на фоне проводимой антибактериальной терапии самочувствие пациентки улучшилось, нормализовалась температура тела, но появилось головокружение и нечеткость зрения. Еще через неделю пациентка отметила отсутствие движений глаз по горизонтали. Амбулаторно была выполнена МРТ головного мозга, которая выявила гиперинтенсивные в режиме Т2-ВИ очаги в правой половине валика мозолистого тела и в области ромбовидной ямки без признаков накопления контрастного препарата в режиме Т1-ВИ.

Анамнез жизни: употребление алкоголя, наркотиков, курение отрицает. Наследственность не отягощена.

Сопутствующие заболевания: хронический верхнечелюстной синусит, сфеноидит.

Соматический статус: без особенностей.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Когнитивные функции не нарушены. Отсутствие движения глазных яблок по горизонтали, движения глаз вверх и вниз в полном объеме; зрачки округлой формы, равномерные, прямая и содружественная реакция на свет сохранены. Конвергенция не нарушена. Нистагма нет. Лицо симметрично. Язык при высовывании изо рта по средней линии. Сила во всех группах мышц 5 баллов, мышечный тонус не изменен, сухожильные и периостальные рефлексы равномерные, средней живости, патологических рефлексов нет. Координаторных, чувствительных, тазовых нарушений не выявлено. Таким образом, неврологический статус был представлен единственным синдромом — ДГПВ.

Зрительные вызванные потенциалы: признаков замедления проведения, снижение амплитуд не выявлено. Данных за повреждение зрительного нерва не получено.

КТ придаточных пазух носа и глазодвигательных мышц: в правой верхнечелюстной пазухе утолщена слизистая до 4 мм, в левой верхнечелюстной пазухе до 3 мм с наличием кистовидных структур до 22 × 13 мм. Глазодвигательные мышцы не изменены.

Общий и биохимический анализ крови без патологии, анализы крови на HBs, HCV, RW, ВИЧ — отрицательные; тиреотропный гормон (ТТГ) 3,8 мМЕ/мл ($n = 0,4–4,0$).

МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением: на полученных изображениях определяются очаги: в области варолиева моста (дно IV желудочка размерами 1,0 × 0,7 см) (рис. 1, А), справа в полушарии мозжечка (1 размером до 6,0 × 3,5 мм), у передних рогов боковых желудочков (2 размерами до 2,0 × 1,5 мм), у правого заднего рога бокового

желудочка (размерами $0,4 \times 0,5$ см) (рис. 1, Б). Патологического накопления контрастного вещества не выявлено. Характер и расположение очагов в головном мозге позволили, согласно критериям Макдональда 2017 г. «рассеянности в пространстве», а также, учитывая возраст пациентки, в первую очередь предположить дебютное проявление РС.

Пациентке было выполнено исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): общий анализ ликвора без патологических изменений, выявлен 1-й тип синтеза олигоклональных антител (что нехарактерно для РС, но не исключает его). Антитела к аквапорино-4 (AQP4-IgG) и к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG) в сыворотке крови не обнаружены, что делало маловероятным диагноз «заболевания из спектра оптиконевромиелита» (ЗСОН). Антитела к цитоплазме нейтрофилов (pANCA и cANCA) в сыворотке крови не обнаружены. Учитывая сопутствующую лор-патологию, проведен курс антибиотикотерапии цефдитореном. После антибактериальной терапии с учетом предполагаемой демиелинизирующей природы заболевания пациентке была назначена пульс-терапия метилпреднизолоном в/в капельно 1000 мг в сутки №7. После проведенного лечения отмечено полное восстановление подвижности глазных яблок кнутри, движения кнаружи оставались минимальными, при попытке отведения глазного яблока возникал горизонтальный монокулярный нистагм. Пациентка была оставлена под динамическое наблюдение с диагнозом: «Монофокальный клинически изолированный синдром. Дебют РС».

При осмотре через 12 нед. никакой неврологической симптоматики не отмечено.

Обсуждение. В связи с наличием в клинической картине синдрома глазодвигательных нарушений и нехарактерным для РС типом синтеза олигоклональных антител следовало проводить

дифференциальный диагноз с эндокринной офтальмопатией, глиомой ствола головного мозга, системными заболеваниями. Против эндокринной офтальмопатии свидетельствовали нормальный уровень ТТГ, отсутствие характерного для этого заболевания утолщения глазодвигательных мышц [7, 8]. Наличие в неврологическом статусе только глазодвигательных нарушений без какой-либо дополнительной очаговой неврологической симптоматики не позволило диагностировать синдром Миллера–Фишера [9]. Первичная глиальная опухоль в стволе головного мозга — глиобластома — может дебютировать с глазодвигательных нарушений [5]. Глиомы ствола головного мозга у взрослого населения встречаются редко и составляют всего 1,5–2,5% от всех глиом головного мозга с манифестацией в возрасте 40–70 лет [10]. По данным МРТ с контрастным усилением очаг в стволе головного мозга не накапливал контрастное вещество, данных в пользу злокачественного новообразования не получено. Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-васкулиты), представляют собой группу достаточно редких аутоиммунных заболеваний неизвестной этиологии, которые сопровождаются некрозом сосудистой стенки и полисистемностью поражения. Патогномоничным симптомом является поражение верхних дыхательных путей. Неврологическая симптоматика — самая разнообразная с возможным вовлечением в патологический процесс структур центральной и периферической нервной системы. При МРТ головного мозга могут выявляться гиперинтенсивные очаги в Т2-режиме, очень напоминающие очаги при РС. В связи с наличием у пациентки хронического верхнечелюстного синусита, сфеноидита, глазодвигательных нарушений проводился дифференциальный диагноз с АНЦА-васкулитами, в соответствии с классификационными критериями, предложенными Американской коллегией

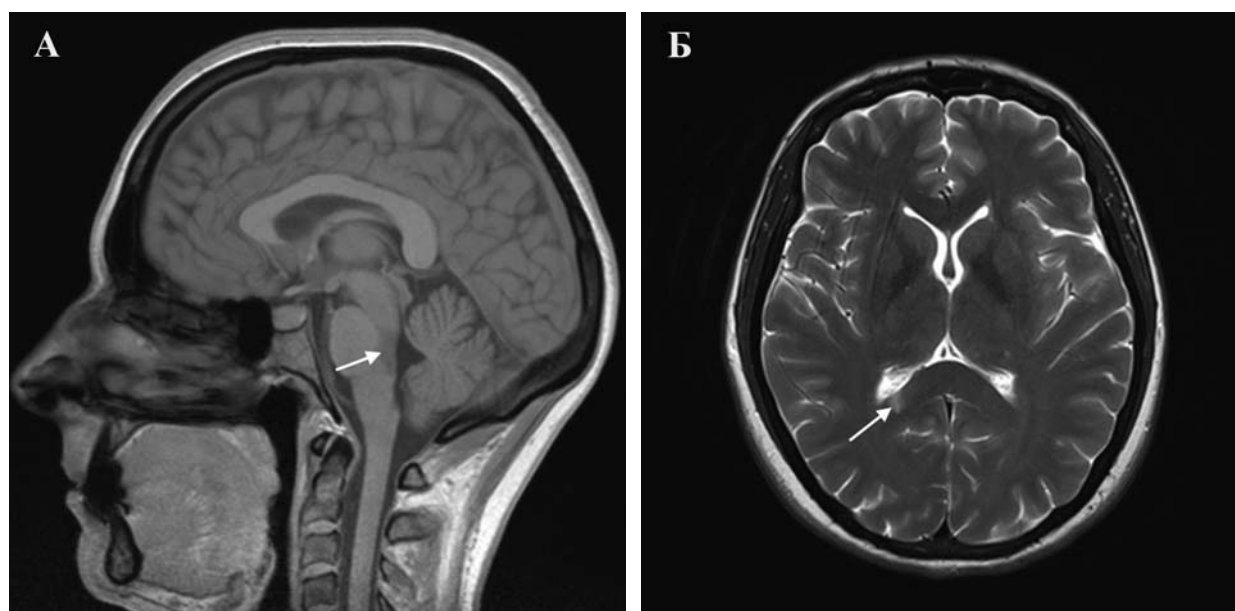


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма головы в режиме T1-ВИ (А) и в режиме T2-ВИ (Б)
Fig. 1. MRI of the head in T1 VI (A) and in T2 VI (B)

ревматологов [4]. Диагноз АНЦА-васкулита был отвергнут, поскольку отсутствовали маркеры системного воспаления и эозинофилия в периферической крови, антитела к цитоплазме нейтрофилов (рАНЦА и сАНЦА), поражение почек [11, 12]. Против болезни Шегрена и первичного васкулита ЦНС свидетельствовало отсутствие признаков «сухого» синдрома, а также проявлений энцефалопатии (судорожные припадки, психотические приступы) и экстраганглиулярной патологии [13]. Образование АТ к МОГ описано при ОРЭМ, атипичных формах РС, ЗСОМ, одно-/двустороннем неврите зрительного нерва. Анализ сыворотки крови на АТ к МОГ — отрицательный [14–16]. При проведении МРТ очаги демиелинизирующего характера не накапливали контрастное вещество, в анализе ЦСЖ и сыворотки крови был выявлен 1-й тип синтеза олигоклональных антител, что не позволило выставить диагноз РС [17]. В настоящий момент наиболее правомочным является диагноз: «Клинически изолированный синдром (КИС)». КИС — это первый острый или подострый клинический эпизод очаговой неврологической симптоматики, являющийся объективным признаком поражения белого вещества мозга и позволяющий думать о РС. В зависимости от клинических проявлений выделяют моно- и мультифокальный КИС. Монофокальный КИС наиболее часто проявляется ретробульбарным невритом, частичным поперечным миелитом, синдромом Лермита и чувствительными нарушениями (парестезиями) в верхних конечностях, реже тазовыми нарушениями. Мультифокальный КИС проявляется многоочаговым поражением ЦНС. Таким образом, в данном случае имеется монофокальный КИС. Риск развития РС у пациентов с КИС составляет от 20 до 75%. Факторами риска перехода КИС в РС являются женский пол, молодой возраст, очаги демиелинизации на МРТ, обнаружение олигоклональных полос в ЦСЖ [18]. Особенность представленного клинического случая состоит в дебюте демиелинизирующего заболевания ЦНС в виде ДГПВ без какой-либо другой очаговой неврологической симптоматики и восстановлении полного объема движений глаз после проведения пульс-терапии ГКС, что также свидетельствует в пользу аутоиммунного заболевания. В настоящее время в литературе описано 82 клинических наблюдения ДГПВ различной этиологии. Наиболее часто авторы объясняли ДГПВ демиелинизирующим процессом в ЦНС [3]. Отмечается, что очаги демиелинизации при РС чаще располагаются в покрышке варолиева моста, а при ЗСОМ — ниже, в проекции дна четвертого желудочка.

Заключение. Отсутствие во всех описанных наблюдениях другой очаговой неврологической симптоматики позволяет предположить, что область покрышки мозга на уровне варолиева моста обладает особенными иммунологическими характеристиками, делающими возможным развитие изолированного дизиммунного процесса с выработкой специфических антител против расположенных в этой области аутоантигенов [19]. Выявление подобных фенотипов

с целью поиска новых антител, участвующих в реализации патологического процесса, возможно послужит в будущем созданию более эффективных методов терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лебедейко Т.Я., Гордеев Я.Я., Шамова Т.М., Бойко Д.В. Псевдотуморозная демиелинизация при ремиттирующем рассеянном склерозе. *Медицинские новости*. 2019;2(293):16–20. [Liabeiko T.Y., Hardzeyeu Y.Y., Shamava T.M., Bojka D.V. Pseudotumorous demyelination with remitting multiple sclerosis. *Medical news*. 2019;2(293):16–20. (In Russian)].
2. Andermatten J.A., Elua Pinin A., Samprón Lebed N., Bollar Zabala A., Arrazola Schlamilch M., Urculo Bareño E. Fisher one-and-a-half syndrome due to a bulb protuberance cavernoma. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2019;94(6):309–312. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.10.005> Epub 2018 Nov 16. PMID: 30455115
3. Xue F., Zhang L., Zhang L., Ying Z., Sha O., Ding Y. One-and-a-half syndrome with its spectrum disorders. *Quant Imaging Med Surg*. 2017;7(6):691–697. doi: 10.21037/qims.2017.12.04 PMID: 29312874; PMCID: PMC5756788
4. Шмидт Т.Е., Пронин И.Н., Александров А.А., Яхно Н.Н. CLIPPERS-синдром. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):76–82. [Shmidt T.E., Pronin I.N., Kazansev K.Yu., Voskresenskaya O.N., Damulin I.V., Aleksandrov A.A., Yakhno N.N. CLIPPERS syndrome. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):76–82. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-76-82>
5. Grimm S.A., Chamberlain M.C. Brainstem glioma: a review. *Current neurology and neuroscience reports*. 2013;13(5):346. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0346-3>
6. Парфенов В.А., Исайкин А.И., Шапова А.А., Балашова С.В. Двусторонний горизонтальный паралич зрения при обострении рассеянного склероза. *Неврологический журнал*. 2010;15(3):15–18. [Parfenov V.A., Isaikin A.I., Shechapova A.A., Balashova S.V. Bilateral horizontal paralysis of gaze in exacerbation of multiple sclerosis. *Neurological journal*. 2010;15(3):15–18. (In Russ.)].
7. Subekti I., Soewondo P., Soebardi S., Darmowidjojo B., Harbuwono D.S., Purnamasari D. et al. Practical Guidelines Management of Graves Ophthalmopathy. *Acta Med Indones*. 2019;51(4):364–371. PMID: 32041923
8. Bartalena L., Kahaly G.J., Baldeschi L., Dayan C.M., Eckstein A., Marcocci C. et al. EUGOGO. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European journal of endocrinology*. 2021;185(4):G43–G67. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>
9. Кондратьев С.А., Кондратьева Е.А., Терновых И.К., Алексеева Т.М., Назаров Р.В., Кондратьев А.Н., Улитин А.Ю. Синдром Миллера–Фишера. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;1:68–73. [Kondratev S.A., Kondrateva E.A., Ternovykh I.K., Alekseeva T.M., Nazarov R.V., Kondratev A.N., Ulitin A.Yu. Miller–Fisher syndrome. *Russian journal of anaesthesiology and reanimatology*. 2019;1:68–73. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201901168>
10. Панышин Г.А. К вопросу о современной радиотерапии глиом ствола головного мозга у взрослых пациентов. *Трудный пациент*. 2021;19(2):54–56. [Panshin G.A. On the issue of modern radiotherapy of brain stem gliomas in adult patients. *Difficult patient*. 2021;19(2):54–56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/2074-1995-2021-2-54-56>

11. André R., Cottin V., Saraux J.L., Blaison G., Bienvenu B., Cathebras P. et al. French Vasculitis Study Group (FVSG). Central nervous system involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): Report of 26 patients and review of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(9):963–969. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.07.007>
12. Vodopivec I., Rizzo J.F., 3rd. Ophthalmic manifestations of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(2):63–72. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex428>
13. Руина Е.А., Боровков С.Н., Паршина Е.В., Григорьева В.Н., Смирнов А.А. Болезнь Шегрена с церебральной симптоматикой. Клиническое наблюдение. *Трудный пациент*. 2020;4(18):10–16. [Ruina E.A., Borovkov S.N., Parshina E.V., Grigorieva V.N., Smirnov A.A. Sjogren's disease with cerebral symptoms. Clinical observation. *Difficult patient*. 2020;4(18):10–16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10023>
14. Хафизова И.Ф., Попова Н.А., Якупов Э.З. Случай позднего развития острого рассеянного энцефаломиелита (клиническое наблюдение). *Вестник современной клинической медицины*. 2014;7(2):193–198. [Khafizova I.F., Popova N.A., Yakupov E.Z. A case of acute disseminated encephalomyelitis with late onset (clinical observation). 2014;7(2):193–198. (In Russian)].
15. Шмидт Т.Е. По материалам конгрессаECTRIMS (Европейского комитета по исследованию и лечению рассеянного склероза), 2017, Париж. *Неврологический журнал*. 2018;23(4):201–210. [Shmidt T.E. According to the materials of the congressECTRIMS (European Committee for Treatment and Research of Multiple Sclerosis), 2017, Paris. *Neurological journal*. 2018;23(4):201–210. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-201-210>
16. Heckmann J., Todorova M., Müller S., Broser P.J., Sturm V. First Clinical Experience with Anti-myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Positive Optic Neuritis. Erste klinische Erfahrungen mit Anti-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-positiver Optikusneuritis. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2020;237(4):458–463. <https://doi.org/10.1055/a-1068-2506>
17. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*. 2018;17(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
18. Förster M., Graf J., Mares J., Aktas O., Hartung H.P., Kremer D. Drug Treatment of Clinically Isolated Syndrome. *CNS drugs*. 2019;33(7):659–676. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00647-x>
19. Ewe R., White O.B., Burke A. Isolated Horizontal Gaze Palsy: Observations and Explanations. *Frontiers in neurology*. 2017;8:611. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00611>

Поступила 29.03.2022
Принята к печати 13.07.2022