

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>	
<b>Наименование на заболяването</b>	<p>Оптиконевромиелит  Оптикомиелит  Neuromyelitis optica (NMO)</p>
<b>Определение на заболяването</b>	<p>Оптикомиелитът (ОМ) е автоимунно, възпалително и демиелинизиращо заболяване, което преференциално засяга зрителния нерв и гръбначния мозък, като е характерно, че няма или има по-леки изменения в главния мозък. Дълго време се е считало, че е вариант на Множествената склероза, но всъщност представлява отделна нозологична единица. Представлява анти тяло медирана автоимунна каналопатия, като патогенезата е различна от тази на Множествената склероза. Открито е серумно анти тяло (NMO-IgG), което е насочено срещу таргетен антиген, който е воден канал (aquaporin-4, water channel). Автоимунната система разпознава този воден канал като чужд и изработва анти тела срещу него, което води до унищожаване на астроцитите, върху които се намират тези канали. Това дава основание за отделяне на оптикомиелита като отделно заболяване. Анти телата се откриват при 70% от пациентите с Оптикомиелит и не се откриват при тези болни от Множествена склероза.</p> <p>Заболяването е с монофазно протичане, но по-рядко се наблюдава и пристъпно-ремитентно протичане.</p> <p>Клинично се проявява със сравнително остро развиващи се зрителни нарушения, стигащи и до слепота в едното или двете очи, предхождани или последвани след няколко дни или седмици от трансверзален миелит с парапарези или квадрипарези. Може да има сетивни или сфинктерни нарушения.</p>
<b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>	G36.0
<b>Код на заболяването по Orpha code</b>	ORPHA:71211
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>	<p>Няма скорошно проведено епидемиологично проучване касаещо ОМ, следователно няма точна представа за броя на болните в България. Счита се, че болестността и заболеваемостта в нашата страна не се различава съществено от тази в останалите страни от Европейския съюз.</p>

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Graber, D., Levy, M., Kerr, D. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *Journal of Neuroinflammation*, 2008, 5, 22.
2. Jasiak-Zatonska, M., Kalinowska-Lyszczka, A., Michalak, S. The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 273.
3. Kleiter, I., Gold, R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics*, 2016, 13, 70–83.
4. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015, 21, 7, 845–853.
5. Papadopoulos, C., Verkman, A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* . 2012, 11, 6, 535–544.
6. Papadopoulos, M. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.*, 2014, 10, 9, 493-506.
7. Trebst, C., Jarius, S., Berthele, A., Paul, F. Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*, 2014, 261,1–16.
8. Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Pittock, S. NMO-IgG: A specific biomarker for neuromyelitis optica. *Disease Markers*, 2006, 22, 197–206.

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

Дефиницията за рядко заболяване - болестност под 5 на 10000 души население. Оптикомиелитът е рядко заболяване с честота 1-2/100 000 души население. По статистически данни от национални регистри има около 250 000 души в световен мащаб болни от оптикомиелит. Среща се по-често при женския пол (около 80%) и се наблюдава във всички възрастови групи, но най-чест е между 40-50 годишна възраст. Разпространен е повсеместно, но най-често се наблюдава в Азия и Африка.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Graber, D., Levy, M., Kerr, D. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *Journal of Neuroinflammation*, 2008, 5, 22.
2. Jasiak-Zatonska, M., Kalinowska-Lyszczka, A., Michalak, S. The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 273.
3. Kleiter, I., Gold, R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics*, 2016, 13, 70–83.
4. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015, 21, 7, 845–853.
5. Papadopoulos, C., Verkman, A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* . 2012, 11, 6, 535–544.
6. Papadopoulos, M. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.*, 2014, 10, 9, 493-506.
7. Trebst, C., Jarius, S., Berthele, A., Paul, F. Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*, 2014, 261,1–16.
8. Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Pittock, S. NMO-IgG: A specific biomarker for neuromyelitis optica. *Disease Markers*, 2006, 22, 197–206.

Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето

Дефиницията за рядко заболяване - болестност под 5 на 10000 души население.

#### Критерии за диагностициране на заболяването

*Образни изследвания:* Важно за диагнозата при ОМ е образното изследване с магнитно-резонансна томография (МРТ). При болни с ОМ се откриват T2 лезии в шийния и торакалния отдел на гръбначния мозък, локализирани централно в сивото вещество. Лезиите са с вертикално разположение и обхващат 3 или повече вертебрални сегмента. Пресните лезии обикновено се усилват след приложение на контраст (gadolinium) до няколко месеца след пристъпа. Могат да се установят белези на оток на гръбначния мозък (хидромиелия) и некроза. В късните стадии се открива атрофия. При някои случаи с по-тежко протичане в гръбначния мозък могат да се открият лезии, подобни на кухини.

Наличието на лезии в главния мозък не изключва ОМ, но често такива липсват в началото на заболяването. Перивентрикулните лезии са неспецифични, не се откриват на T1, а на FLAIR се визуализират с големина под 3 mm в диаметър и нямат перпендикулярна на вентрикулите ориентация. Лезиите с перивентрикулна или хипоталамо-диенцефална локализация се срещат в около 10% от случаите.

*Невроофтالمологично изследване:* Огледът на очното дъно показва характерно за ОМ задебеляване на стените на артериолите, които се проследяват до периферията.

*Лумбална пункция:* Може да се проведе лумбална пункция. В ликвора на болни с ОМ се установява лимфоцитна и неутрофилна плеоцитоза, като в някои случаи може да се открият и еозинофили. Броят на клетките може да надхвърли 50/μl, особено по време на пристъп. При ликворна електрофореза олигоклонални ивици се наблюдават при не повече от 20% и те обикновено изчезват в хода на заболяването.

*Лабораторни изследвания:* С най-голяма информативност е изследването на антитела срещу aquaporin-4 водния канал.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Graber, D., Levy, M., Kerr, D. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *Journal of Neuroinflammation*, 2008, 5, 22.
2. Jasiak-Zatonska, M., Kalinowska-Lyszczka, A., Michalak, S. The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 273.
3. Kleiter, I., Gold, R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics*, 2016, 13, 70–83.
4. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015, 21, 7, 845–853.
5. Papadopoulos, C., Verkman, A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* . 2012, 11, 6, 535–544.
6. Papadopoulos, M. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.*, 2014, 10, 9, 493-506.
7. Trebst, C., Jarius, S., Berthele, A., Paul, F. Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*, 2014, 261,1–16.
8. Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Pittock, S. NMO-IgG: A specific biomarker for neuromyelitis optica. *Disease Markers*, 2006, 22, 197–206.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

За поставяне на диагнозата ОМ понастоящем се използват диагностичните критерии на Wingerchuk и съавтори от 1999 г., ревизирани през 2006 г. Тези критерии са разработени на базата на клинични, МРТ и лабораторни данни. Понастоящем се приемат и случаи на заболяването, при които е налице само надлъжно разположена над 3 сегмента лезия в гръбначния мозък, без да има засягане на зрителните нерви - начална или изолирана форма на ОМ. При някои пациенти с рецидивиращ ретробулбарен неврит откриването на висок титър на ОМ-IgG антитела се посочва като прогностичен белег за трансформиране на заболяването в ОМ.

Ревизирани диагностични критерии за оптикомиелит на Девик (Wingerchuk и съавт., 2006)

Задължителни критерии:

1. Неврит на зрителните нерви.
2. Остър миелит.

И поне два от следващите три допълнителни критерия:

1. МРТ в началото на заболяването, непокриващ критериите за поставяне на диагноза Множествена склероза (МС).
2. Надлъжна МРТ лезия в гръбначния мозък, заемаща 3 или повече вертебрални сегмента.
3. Сероположителен ОМ-IgG статус.

Диагностицирането на ОМ и разграничаването му от МС и други автоимунни заболявания се базира на откриването на NMO-IgG антитела в серума. Този тест има чувствителност 58-76% и специфичност 85-99% за ОМ, като отрицателната находка не изключва заболяването. Установено е, че при ОМ антителата срещу aquaporin-4 са насочени основно срещу водните канали, намиращи се в израстъците на астроцитите в ЦНС, които участват в изграждането на кръвно-мозъчната бариера (астроцит-пиална клетка-периваскуларно пространство на Вирхов-Робин-кръвоносен съд). Наличието на високоселективно антитяло при ОМ показва участие на хуморалния имунен отговор в патогенезата.

Хистологично в пресни лезии в гръбначния мозък се откриват оток и некроза, докато при хроничните лезии водещи са атрофия и глиоза. В резултат на некрозата се образуват кухини. Откриват се белези за демиелинизация и аксонална дегенерация, а ремиелинизация се среща рядко. Характерно е струпването на макрофаги, съдържащи фагоцитиран белтък, неутрофили и еозинофили, по-рядко се срещат лимфоцити. Тъй като aquaporin-4 се експресира периваскуларно, при ОМ се среща натрупване на Ig и комплемент периваскуларно под формата на розетка. Характерна особеност при ОМ, описана още от Devic през 1895 г., са белезите на хиалинизация и фиброзно задебеляване, водещи до уплътняване на кръвоносните съдове, без белези за некротичен васкулит. В по-нови проучвания се установява подчертано намаляване на aquaporin-4 в гръбначно-мозъчните лезии при болни с ОМ. В диференциалната диагноза на ОМ на първо място стои МС. За разлика от ОМ при МС началото на заболяването е в по-млада възраст, зрителните нарушения са по-леки, засягането на мозъка е по-дифузно, с преобладаваща демиелинизация и заангажира само бялото вещество, а големината на спиналната лезия, ако има такава, не надвишава два сегмента. При МС е налице по-голяма честота на вторично прогресиентните форми и по-бавно развитие на инвалидизация. В сравнение с ОМ в ликвора при МС е налице в повече от 90% олигоклоналност, по-слабо изразена плеоцитоза и ниско съдържание на белтък. В литературата има чести съобщения за асоциация на ОМ със системни заболявания на съединителната тъкан като синдром на Sjogren, системен лупус еритематозус, антифосфолипиден синдром, които трябва да бъдат изключени.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Graber, D., Levy, M., Kerr, D. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *Journal of Neuroinflammation*, 2008, 5, 22.
2. Jasiak-Zatonska, M., Kalinowska-Lyszczka, A., Michalak, S. The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 273.
3. Kleiter, I., Gold, R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics*, 2016, 13, 70–83.
4. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015, 21, 7, 845–853.
5. Papadopoulos, C., Verkman, A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* . 2012, 11, 6, 535–544.
6. Papadopoulos, M. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.*, 2014, 10, 9, 493-506.
7. Trebst, C., Jarius, S., Berthele, A., Paul, F. Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*, 2014, 261,1–16.
8. Weinschenker, B., Wingerchuk, D., Pittock, S. NMO-IgG: A specific biomarker for neuromyelitis optica. *Disease Markers*, 2006, 22, 197–206.

#### Алгоритми за лечение на заболяването

Лечението на ОМ по време на пристъп е с Methylprednisolon (1000 mg дневно в 5 последователни дни), което води до благоприятно повлияване в близо 80%. Не са редки обаче и случаите, резистентни на кортикостероиди, по-често при IgG позитивни пациенти.

Добра ефективност се постига и с приложението на имуноглобулини.

По-нови проучвания показваха, че плазмаферезата е ефективен метод с добър, но временен ефект при 42% от болните. Плазмаферезата се посочва от някои автори като по-ефективно средство при по-тежки пристъпи в сравнение с кортикостероидите. По време на пристъп пациентите се нуждаят от мониториране на дихателните и булбарни функции, поради опасността от развитие на дихателна недостатъчност, вследствие на възходящ цервикален миелит.

Профилактично лечение е показано при пациенти с пристъпно-ремитентна форма, но не и при тези с монофазно протичане. Установено е, че за разлика от болните с МС, пациентите с пристъпно-ремитентна форма на ОМ не се повлияват съществено от лечение с интерферон-бета и глатирамер ацетат. Като поддържащо лечение се използват главно имunosупресори. Съобщава се за добър ефект от приложение на Azathioprine (2 mg/kg/дневно) заедно с Prednisone (1mg/kg/дневно), Може да се приложи само монотерапия с Azathioprine. Използват се още Mitoxantrone и Mucophenolate mofetil.

Най-новите проучвания показват добър ефект от приложението на моноклонални антитела, което е в съответствие с данните за водещо значение на хуморалния имуноен отговор в патогенезата на ОМ.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Graber, D., Levy, M., Kerr, D. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *Journal of Neuroinflammation*, 2008, 5, 22.
2. Jasiak-Zatonska, M., Kalinowska-Lyszczka, A., Michalak, S. The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 273.
3. Kleiter, I., Gold, R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics*, 2016, 13, 70–83.
4. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015, 21, 7, 845–853.
5. Papadopoulos, C., Verkman, A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* . 2012, 11, 6, 535–544.
6. Papadopoulos, M. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.*, 2014, 10, 9, 493-506.
7. Trebst, C., Jarius, S., Berthele, A., Paul, F. Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*, 2014, 261,1–16.
8. Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Pittock, S. NMO-IgG: A specific biomarker for neuromyelitis optica. *Disease Markers*, 2006, 22, 197–206.



#### Алгоритми за проследяване на заболяването

1. След приключване на диагностичния процес и определяне на терапевтичния план се извършва дехоспитализация на пациента.
2. Пациентът има право на два контролни прегледа в рамките на един месец след изписването.
3. Пациентът подлежи на периодично наблюдение/диспансеризация.
4. Контролните прегледи се отразяват в специален журнал, който се съхранява в Клиника за нервни болести за двигателни нарушения.
5. Пациентът може да се насочи за извършване на медицинска експертиза на работоспособността съгласно Наредба за медицинска експертиза на работоспособността.
6. При необходимост пациентите могат да бъдат консултирани с други специалисти- ортопеди, физиотерапевти, неврохирурзи, психолози и др.
7. Пациентите с Оптикомиелит често имат нарушение в социалните контакти, общуването с близки и познати, пребиваване на обществени места, затова е много важна социалната подкрепа и оказване на психологична помощ.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Graber, D., Levy, M., Kerr, D. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *Journal of Neuroinflammation*, 2008, 5, 22.
2. Jasiak-Zatonska, M., Kalinowska-Lyszczka, A., Michalak, S. The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 273.
3. Kleiter, I., Gold, R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics*, 2016, 13, 70–83.
4. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015, 21, 7, 845–853.
5. Papadopoulos, C., Verkman, A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* . 2012, 11, 6, 535–544.
6. Papadopoulos, M. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.*, 2014, 10, 9, 493-506.
7. Trebst, C., Jarius, S., Berthele, A., Paul, F. Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*, 2014, 261,1–16.
8. Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Pittock, S. NMO-IgG: A specific biomarker for neuromyelitis optica. *Disease Markers*, 2006, 22, 197–206.

#### Алгоритми за рехабилитация на заболяването

Като инвалидизиращо заболяване с висок риск за пациентите, от изключителна необходимост е провеждането на комплекс от физиотерапевтични и рехабилитационни мероприятия. Това е широко застъпено като практика и в световен мащаб, предвид изразената спинална симптоматика със засягане на горни и долни крайници, значително затруднение на походката и дори ограничение в инвалидна количка или на легло. Необходимо е поддържане на определен двигателен обем и трениране на мускулната сила, подобрене на мускулния тонус. Целта е да се постигнат:

- Подобряване на двигателните функции
- Увеличаване на обема и точността на движение
- Увеличаване на възможностите за самообслужване /включване на елементи от Дейности от ежедневиия живот/
- Включва упражнения за всички мускулни групи, както на увредената, така и на здравата страна
- Големината и броя на мускулните групи - принципа на постепенност в дозировката – от по-малка към по-голяма.
- Редуването на упражнения за отпускане на мускулите с такива увеличаващи натоварването
- Разсеяността на физическите упражнения – да се включват различни мускулни групи чрез разнообразни упражнения.

Важно е пациентите да се социализират, да имат контакти с близки и приятели. Може да посещават групи за психологическа помощ. При необходимост е наложително трудоустрояване.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Graber, D., Levy, M., Kerr, D. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *Journal of Neuroinflammation*, 2008, 5, 22.
2. Jasiak-Zatonska, M., Kalinowska-Lyszczka, A., Michalak, S. The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 273.
3. Kleiter, I., Gold, R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics*, 2016, 13, 70–83.
4. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015, 21, 7, 845–853.
5. Papadopoulos, C., Verkman, A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* . 2012, 11, 6, 535–544.
6. Papadopoulos, M. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.*, 2014, 10, 9, 493-506.
7. Trebst, C., Jarius, S., Berthele, A., Paul, F. Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*, 2014, 261, 1–16.
8. Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Pittock, S. NMO-IgG: A specific biomarker for neuromyelitis optica. *Disease Markers*, 2006, 22, 197–206.

Необходимы дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)

За съжаление не са налични дейности за профилактика на заболяването. При вече развито се заболяване може да се приложи правилно лечение, за да се ограничи появата на нови пристъпи или обостряне на заболяването. Целта е пациентът да се вкара в дълготрайна ремисия и да не се извяват симптомите на заболяването. Това може да се постигне с комплексна медикаментозна терапия и рехабилитация. Прогнозата при развито заболяване е вариабилна. При някои пациенти се постига пълно овладяване на пристъпа и изчезване на симптомите, при други остава резидуална симптоматика. Пациентът може да остане с трайно намалено зрение на едното или двете очи или напълно да го загуби. Затова е много важно навременното разпознаване на заболяването и правилното му лечение.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Graber, D., Levy, M., Kerr, D. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *Journal of Neuroinflammation*, 2008, 5, 22.
2. Jasiak-Zatonska, M., Kalinowska-Lyszczka, A., Michalak, S. The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 273.
3. Kleiter, I., Gold, R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics*, 2016, 13, 70–83.
4. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015, 21, 7, 845–853.
5. Papadopoulos, C., Verkman, A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* . 2012, 11, 6, 535–544.
6. Papadopoulos, M. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.*, 2014, 10, 9, 493-506.
7. Trebst, C., Jarius, S., Berthele, A., Paul, F. Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*, 2014, 261,1–16.
8. Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Pittock, S. NMO-IgG: A specific biomarker for neuromyelitis optica. *Disease Markers*, 2006, 22, 197–206.

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

Пациенти със заболяване Оптикомиелит се хоспитализират по Клинична пътека №61, която е пътека за заболяването Множествена склероза, тъй като няма индивидуална пътека за ОМ. Щателно се сменя анамнеза, извършват се физикален преглед и неврологичен статус, провеждат се необходими изследвания за изключване на други диагнози. Пациентите биват обсъждани с началника на Клиника за лечение на двигателни нарушения и разисквани на визитации и колегиуми. Цели се да се осигури качествена и адекватна здравна грижа, в съответствие с европейски и световни консенсуси и добри практики. Лечението се осъществява по утвърдени медицински стандарти, въз основа на експертни становища и консенсуси. МБАЛНП "Св. Наум" има добър опит в диагностицирането и лечението на ОМ. В нашата болница се провеждат и редица клинични изпитвания за лечение на ОМ с моноклонални антитела, като резултатите от предварителните данни са обнадеждаващи.

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

В България и в частност в нашата болница „Св. Наум“ имаме опит в лечението на ОМ. Лечението се провежда по утвърдени стандарти както в останалите страни от Европейския съюз. В базата данни на пациенти в болница „Св.Наум“ има преминали около 30 пациента за 2018 г.(за предходните 5 години около 25-30 пациента на година). Също така се провеждат редица клинични изпитвания в тази насоки с моноклонални антитела, които са с обнадеждаващи резултати. Две от проучванията са с Inebilizumab и Satralizumab, с добро повлияване на симптоматиката и данни за забавяне на прогресията на заболяването.

# Приложение 1

## Алгоритъм за диагностика на оптикомиелит

**Определение:** Оптикомиелитът (ОМ) е автоимунно, възпалително и демиелинизиращо заболяване, което преференциално засяга зрителния нерв и гръбначния мозък, като е характерно, че няма или има по-леки изменения в главния мозък. Представява анти тяло медирана автоимунна каналопатия, като патогенезата е различна от тази на Множествената склероза. Открито е серумно анти тяло (NMO-IgG), което е насочено срещу таргетен антиген, който е воден канал (aquaporin-4, water channel). Заболяването е с монофазно протичане, но по-рядко се наблюдава и пристъпно-ремитентно протичане.

**Клинични симптоми:** Клинично се проявява със сравнително остро развиващи се зрителни нарушения, стигащи и до слепота в едното или двете очи, предхождани или последвани след няколко дни или седмици от трансверзален миелит с парапарези или квадрипарези. Може да има сетивни или сфинктерни нарушения.

**Диагнозата** се базира най-вече на добре снета анамнеза и клинично изследване, които да са съпроводени с някои диагностични изследвания в подкрепа на диагнозата и отхвърляне на други причини за състоянието:

*1. Образни изследвания:* Най-важно за диагнозата при ОМ е образното изследване с магнитно-резонансна томография (МРТ). При болни с ОМ се откриват T2 лезии в шийния и торакалния отдел на гръбначния мозък, локализирани централно в сивото вещество. Лезиите са с вертикално разположение и обхващат 3 или повече вертебрални сегмента. Пресните лезии обикновено се усилват след

приложение на контраст (gadolinium) до няколко месеца след пристъпа. Могат да се установят белези на оток на гръбначния мозък (хидромиелия) и некроза. В късните стадии се открива атрофия. При някои случаи с по-тежко протичане в гръбначния мозък могат да се открият лезии, подобни на кухини. Наличието на лезии в главния мозък не изключва ОМ, но често такива липсват в началото на заболяването. Перивентрикулните лезии са неспецифични, не се откриват на T1, а на FLAIR се визуализират с големина под 3 mm в диаметър и нямат перпендикулярна на вентрикулите ориентация. Лезиите с перивентрикулна или хипоталамо-диенцефална локализация се срещат в около 10% от случаите.

*2. Невроофтالمологично изследване:* Огледът на очното дъно показва характерно за ОМ задебеляване на стените на артериолите, които се проследяват до периферията.

*3. Лумбална пункция:* Може да се проведе лумбална пункция. В ликвора на болни с ОМ се установява лимфоцитна и неутрофилна плеоцитоза, като в някои случаи може да се открият и еозинофили. Броят на клетките може да надхвърли 50/ $\mu$ l, особено по време на пристъп. При ликворна електрофореза олигоклонални ивици се наблюдават при не повече от 20% и те обикновено изчезват в хода на заболяването.

*4. Лабораторни изследвания:* С най-голяма информативност е изследването на антитела срещу aquaporin-4 водния канал. Автоимунната система разпознава този воден канал като чужд и изработва антитела срещу него, което води до унищожаване на астроцитите, върху които се намират тези канали. Антителата се

откриват при 70% от пациентите с Оптикомиелит и не се откриват при тези болни от Множествена склероза.

**Критерии за хоспитализиране.** Хоспитализация в болница се налага за уточняване на диагнозата, провеждане на допълнителни изследвания и назначаване на лечение. Лечението на болни с ОМ се извършва по КП №61.

Минимална продължителност на болничния престой - 3 дни.



## Приложение 2

### Алгоритъм за лечение на пациенти с оптикомиелит

Лечението при пациенти с ОМ се разделя на лечение на пристъпа и имуномодифициращо лечение в междупристъпните периоди.

Лечението на ОМ по време на пристъп е с Methylprednisolon (500-1000 mg дневно в 5 последователни дни), което води до благоприятно повлияване в близо 80%. Не са редки обаче и случаите, резистентни на кортикостероиди, по-често при IgG позитивни пациенти.

Добра ефективност може да се постигне и с приложението на имуноглобулини (Immunovenin, Octagam) в доза 1-2 mg/kg.

По-нови проучвания показаха, че плазмаферезата е ефективен метод с добър, но временен ефект при 42% от болните. Плазмаферезата се посочва от някои автори като по-ефективно средство при по-тежки пристъпи в сравнение с кортикостероидите. По време на тежък пристъп пациентите биха могли да се нуждаят от мониториране на дихателните и булбарни функции, поради опасността от развитие на дихателна недостатъчност, вследствие на възходящ цервикален миелит.

Имуномодифициращо лечение е показано при пациенти с пристъпно-ремитентна форма, но не и при тези с монофазно протичане. Установено е, че за разлика от болните с МС, пациентите с пристъпно-ремитентна форма на ОМ не се повлияват съществено от лечение с интерферон-бета и глатирамер ацетат. Като поддържащо лечение се използват

главно имunosупресори. Съобщава се за добър ефект от приложение на Azathioprine (2 mg/kg/дневно) заедно с Prednisone (1mg/kg/дневно), Може да се приложи само монотерапия с Azathioprine. Използват се още Mitoxantrone и Мусорphenolate mofetil.

Най-новите проучвания показват добър ефект от приложението на моноклонални антитела. В нашата болница се провеждат две такива клинични проучвания с много обнадеждаващи резултати. Наблюдава се стационаране на състоянието със забавяне на развитието на прогресията и повлияване на основните симптоми. Клиничните проучвания се провеждат с Inebilizumab и Satralizumab, като във всяко проучване участват по около 10 пациента.

## Приложение 3

### Алгоритъм за проследяване на пациенти с оптикомиелит

1. След приключване на диагностичния процес и определяне на терапевтичния план се извършва дехоспитализация на пациента.
2. Пациентът има право на два контролни прегледа в рамките на един месец след изписването.
3. Пациентът подлежи на периодично наблюдение/диспансеризация.
4. Контролните прегледи се отразяват в специален журнал, който се съхранява в Клиника за нервни болести за двигателни нарушения.
5. Пациентът може да се насочи за извършване на медицинска експертиза на работоспособността съгласно Наредба за медицинска експертиза на работоспособността.
6. При необходимост пациентите могат да бъдат консултирани с други специалисти- ортопеди, физиотерапевти, неврохирурзи, психолози и др.

Пациентите с Оптикомиелит често имат нарушение в социалните контакти, общуването с близки и познати, пребиваване на обществени места, затова е много важна социалната подкрепа и оказване на психологична помощ. При необходимост също така може да се извърши консултация с психиатър за предписване на антидепресанти (в по-голямата част от случаите пациентите имат депресивна симптоматика) предвид настъпващата тежка инвалидизация и зависимостта си от грижите от близки.

## **Приложение 4**

### **Алгоритъм за рехабилитация на пациенти с оптикомиелит**

- възраст на заболялите—предимно млади хора
- настъпваща инвалидизация, различна по характер и степен
- когнитивни нарушения и затруднения в реализацията и в упражняването на професията си
- липса на дефинитивно лечение
- невъзможност за превенция
- все още ниска здравна култура в обществото

#### **При изготвянето на цялостна рехабилитационна програма се преценява:**

- общият статус
- формата и стадия на заболяването
- неврологичния дефицит
- психо-емоционалната настройка към заболяването и рехабилитацията
- готовността за активно съдействие на пациента
- наличие на психологични разстройства

#### **Задачите на рехабилитационната програма:**

- задържане прогресията на заболяването чрез функционално активиране на незасегнатите от демиелинизация мозъчни структури
- съхраняване на автономността чрез поддържане на мускулния тонус и общата кондиция
- недопускане на усложнения – декубитуси, пневмонии, мускулни и ставни контрактури

- психоемоционална положителна мобилизация
- бърза ресоциализация и функционално възстановяване след пристъп

### **Средства определящи успеха на рехабилитационната програма:**

- индивидуалност в подхода - адекватна за състоянието и за интелекта на болния програма
- мотивация на пациента за активно участие и самообучение
- продължителност на рехабилитационния курс не по-малко от 3 пъти седмично, минимум по 20-30 минути
- градация на натоварването
- системност – обхващане дори и в периодите на ремисия

Традиционно прилагани процедури при лечението на Оптикомиелит:

### **Електропроцедури**

- електрофореза по Вермел с  $\text{CuSO}_4$
- магнитотерапия, респ. УВЧ по ремитираща схема в областта на надбъбрека за стимулиране на ендогенната продукция на глюкокортикоиди

### **Кинезитерапия**

- лечение с положение и пасивен комплекс
- пасивно-активен или активен комплекс
- активен комплекс с градиращо натоварване
- групови рехабилитационни занятия – силен психостабилизиращ и мотивационен ефект
- дихателен комплекс – без и срещу съпротивление

**Водни процедури** – оптимална температура на водата  $32^{\circ}\text{C}$  при провеждане на процедури с потапяне.

**Криотерапия** – 2-3 пъти дневно

## **При спастицитет**

- стречинг на всеки няколко часа при бавен и плавен темп на изпълнение
- релаксация за контралатералния крайник
- кинезитерапевтична стимулация на антагонистите.

Оправдано е комбинирано приложение с миорелаксант поне 1 час преди провеждането на кинезитерапията.

## **Походка – засяга се от:**

Изразява се в изместване центъра на тежестта, поради увеличена флексибилност на трупа / общата мускулна слабост, спастицитета, загубата на проприорецепцията, церебеларни или вестибуларни нарушения, неадекватен визуален контрол /.

Провежда се кинезитерапия с цел подобряване на равновесието и стабилизиране на походката.

## **Дисфагия**

Подходящо е приложението на постурални техники.

## **При инвалидизирани болни**

Включването дори на дейности от ежедневиия живот /ДЕЖ/ е достатъчно за поддържане на регулярната рехабилитационна активност.

## **Репетитивна трансраниална магнитна стимулация**

Неинвазивен и безболезнен лечебен метод, използващ електромагнитно поле на принципа на електромагнитната индукция. Нервните структури се стимулират от вторично индуцирания от ел.магнитното поле електрически ток, така че магнитното поле е само преносител на стимулацията. Импулса има капацитета да деполяризира локално /около 3 см<sup>2</sup>/ невроните на

дълбочина 2 ст. Това води до възникване на акционни потенциали в аксоните на моторната кора и подкоровото бяло мозъчно вещество и последващо освобождаване на невротрансмитери от техните терминални синапси.

Дълготрайната потенциация е дълготрайно усилване на предаването на сигнала между два неврона, което възниква в резултат на синхронното им стимулиране /в основата на синаптичната пластичност и ефективност/.

Честотата на стимулация - обикновено се използват честоти от 0,1 Hz до 20 Hz.

- честота над 1 Hz повишава локално рмкт.

Дозировка

- до 1500 стимулиращи импулса дневно върху мозъчни области отдалечени една от друга поне на 5 ст. се счита за безопасно.

Курс на лечение - 20 процедури, ежедневно. повторение на курса след месец. 2 - 3 курса годишно.

**Апарат за стимулация на тазовата мускулатура от седнало положение.**

продължителност на процедурата - 20 минути – 10 мин. с висока честота, последвани от 5 мин. пауза и 10 мин. с ниска честота.

продължителност на курса - 6 седмици, по 3 процедури на седмица през ден.

повтаряемост на курса – оптимално през 9 месеца, максимално през 6 месеца.

## Библиография

1. Graber, D., Levy, M., Kerr, D. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *Journal of Neuroinflammation*, 2008, 5, 22.
2. Jasiak-Zatonska, M., Kalinowska-Lyszczka, A., Michalak, S. The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 273.
3. Kleiter, I., Gold, R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics*, 2016, 13, 70–83.
4. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015, 21, 7, 845–853.
5. Papadopoulos, C., Verkman, A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* . 2012, 11, 6, 535–544.
6. Papadopoulos, M. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.*, 2014, 10, 9, 493-506.
7. Trebst, C., Jarius, S., Berthele, A., Paul, F. Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*, 2014, 261,1–16.
8. Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Pittock, S. NMO-IgG: A specific biomarker for neuromyelitis optica. *Disease Markers*, 2006, 22, 197–206.