

Анти-МОГ-ассоциированный миелит

Исайкин А.И., Воскресенская О.Н., Кузьмина Т.И., Ермилова Е.В., Стежко О.В.

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, кафедра 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, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что демиелинизирующее заболевание с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (анти-МОГ) является самостоятельной нозологической единицей. Представлено клиническое наблюдение анти-МОГ-ассоциированного миелита на уровне C₁-T_x. Дифференциальная диагностика проводилась с рассеянным склерозом, оптикомиелитом Девика и идиопатическим поперечным миелитом. Обсуждаются клинические, патоморфологические и диагностические особенности анти-МОГ-ассоциированного миелита. Представлены новые диагностические критерии заболеваний, относящихся к заболеваниям спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), а также «красные флаги», при отсутствии которых может быть установлен диагноз ЗСОНМ как диагноз исключения.

Ключевые слова: анти-МОГ-ассоциированный миелит; анти-МОГ-антитела; антитела к аквапорину-4; поперечный миелит; рассеянный склероз; оптикомиелит Девика; заболевания спектра оптиконевромиелита.

Контакты: Алексей Иванович Исайкин; alexisa68@mail.ru

Для ссылки: Исайкин АИ, Воскресенская ОН, Кузьмина ТИ и др. Анти-МОГ-ассоциированный миелит. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):87–92. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-87-92

Anti-MOG associated myelitis

Isaykin A.I., Voskresenskaya O.N., Kuzminova T.I., Ermilova E.V., Stezhko O.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
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

There is now increasing evidence that demyelinating disease with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG) antibodies is an independent nosological unit. The paper describes a clinical case of anti-MOG associated myelitis at the C₁-T_x level. Differential diagnosis was made between multiple sclerosis, Devic's myelitis optica, and idiopathic transverse myelitis. The clinical, morphopathological, and diagnostic features of anti-MOG associated myelitis are discussed. There are new diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum diseases (NMOSD), as well as red flags, in the absence of which the diagnosis of NMOSD can be established as a diagnosis of exclusion.

Key words: anti-MOG associated myelitis; anti-MOG antibodies; anti-aquaporin-4 antibodies; transverse myelitis; multiple sclerosis; Devic's myelitis optica; neuromyelitis optica spectrum diseases.

Contact: Alexei Ivanovich Isaykin; alexisa68@mail.ru

For reference: Isaykin AI, Voskresenskaya ON, Kuzminova TI, et al. Anti-MOG associated myelitis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):87–92. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-87-92

В 2007 г. был предложен термин «заболевания спектра оптиконевромиелита» (ЗСОНМ, neuromyelitis optica spectrum disorders) для обозначения демиелинизирующих заболеваний ЦНС, при которых преимущественно поражаются зрительные нервы и/или спинной мозг, а в сыворотке крови обнаруживаются антитела к аквапорину-4 (AQP-4) — высокоспецифические аутоантитела к белку водных каналов [1]. Клиническая картина ЗСОНМ может напоминать таковую рассеянного склероза (РС), но есть и различия, касающиеся течения и прогноза, лечебная тактика при этих заболеваниях также имеет свои особенности.

В 1870 г. Т. Albutto впервые описал случай одновременного острого поражения спинного мозга и зрительного нерва. В 1894 г. Е. Devic и F. Gault предприняли попытку выделить оптикомиелит в отдельную нозологическую форму [2]. Однако до открытия в 2004 г. V. Lennon и соавт. специфических для оптиконевромиелита антител к AQP-4 (NMO-IgG, AQP-4) заболевание считали одной из форм злокачественно протекающего РС [3]. AQP-4 обнаруживается во всей ЦНС,

но в основном в зрительных нервах и спинном мозге, что объясняет непосредственную роль AQP-4 в формировании клинической картины оптиконевромиелита. Доказательством участия антител к AQP-4 в патогенезе ЗСОНМ служат почти абсолютная специфичность и корреляция с активностью заболевания, более высоким числом рецидивов и более тяжелым течением по сравнению с таковыми у серонегативных пациентов [3].

У части пациентов с клинической картиной оптиконевромиелита при отсутствии антител к AQP-4 выявляются антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (анти-МОГ) [3], который является компонентом миелина, вырабатываемого олигодендроцитами в ЦНС. По данным группы исследователей, анти-МОГ находят у 21% пациентов с отрицательным анализом на антитела к AQP-4 [4]. Анти-МОГ отсутствовали у всех пациентов, серопозитивных по антителам к AQP-4, и у больных РС [5]. Для оптиконевромиелита с анти-МОГ характерны преобладание мужчин, монофазное течение, при котором зрительные нервы

поражаются в большей степени, чем спинной мозг, более каудальное расположение очагов в спинном мозге и лучшее восстановление [6]. У детей заболевание чаще всего проявляется в виде острого рассеянного энцефаломиелита [7], тогда как неврит зрительного нерва, обычно с двусторонним вовлечением, преобладает у взрослых [7]. Хотя роль антител к AQP-4 в патофизиологии ЗСОНМ была установлена в большом числе клинических и экспериментальных исследований, механизмы, лежащие в основе разнообразия демиелинизирующих фенотипов анти-МОГ-заболеваний, еще предстоит выяснить. В отечественной литературе описаны лишь единичные случаи анти-МОГ-заболеваний [8].

В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (КНБ) мы наблюдали пациента с анти-МОГ-ассоциированным миелитом.

Пациент М., 26 лет, поступил в КНБ 21.06.2018 г. с жалобами на нарушение чувствительности по типу гиперестезии в ногах и подмышечных областях с обеих сторон, недержание мочи, повышенное потоотделение.

Считает себя больным с 09.06, когда после перенесенного простудного заболевания, сопровождавшегося субфебрильной температурой, впервые отметил простреливающую боль в шейном отделе позвоночника, затем неприятные ощущения при прикосновении к коже верхних конечностей, голени с двух сторон, которые в течение следующих суток распространились на область бедер. Через сутки появилось нарушение мочеиспускания по типу недержания мочи. Обратился к урологу, терапевту — объективной урологической, терапевтической патологии, объясняющей симптоматику, не выявлено. Консультирован неврологом, рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга. 16.06 выполнена МРТ головного мозга — патологических изменений не обнаружено, а также МРТ шейного отдела позвоночника — определялись диффузные сливные участки поражения в спинном мозге на уровне шейного отдела, без четких границ и объемного эффекта, размером до 1,7x0,5 см, дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника.

Анамнез жизни: научный сотрудник, не женат, детей нет. Хронические и перенесенные заболевания: детские инфекции. Операции отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредных привычек нет. Наследственный анамнез по неврологическим заболеваниям не отягощен.

В соматическом статусе изменений не выявлено, артериальное давление — 120/80 мм рт. ст., пульс удовлетворительного наполнения, 72 в минуту.

Неврологический статус: пациент в ясном сознании, контакту доступен, в месте, времени и собственной личности ориентирован правильно. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы интактны. Сила во всех группах мышц достаточная — 5 баллов. Нарушений мышечного тонуса, гипотрофии в конечностях нет. Положительный симптом Бабинского с двух сторон. Пато-



Рис. 1. МРТ спинного мозга в T2-взвешенном изображении (а, б): изменения воспалительного характера на уровне С1—Тх

логических кистевых рефлексов нет. Расстройства поверхностной чувствительности: дизестезия, холодовая и тактильная аллодиния, холодовая анестезия по проводниковому типу с уровня Тiv. Снижение вибрационной чувствительности на уровне больших пальцев стоп до 6 из 10 баллов. Координаторные пробы в конечностях выполняет удовлетворительно. Походка не изменена, в пробе Ромберга устойчив. Императивные позывы на мочеиспускание. Инвалидизация по Expanded Disability Status Scale (EDSS) — 3,5 балла.

Общие анализы крови, мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма — в пределах нормы, анализы крови на ВИЧ, сифилис, гепатит В, С отрицательные.

При рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиографии патологии не выявлено.

МРТ шейно-грудного отдела позвоночника, головного мозга с контрастным усилением: изменения в спинном мозге на уровне С1—Тх, вероятнее всего, воспалительного характера (рис. 1, а, б), после введения контрастного вещества видно его накопление на уровне Сii (рис. 2). Патологического накопления контрастного вещества в головном мозге не определялось (рис. 3).



Рис. 2. МРТ спинного мозга в T1-взвешенном изображении: накопление контрастного вещества на уровне Сii

Консультация офтальмолога: острота зрения на оба глаза — 1,0. Движения глазных яблок не ограничены. Ни-стазма нет. Роговица прозрачная. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка структурная. Зрачки одинаковой величины, фотореакция живая. Хрусталик прозрачный. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие; ход и калибр сосудов без особенностей.

Исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): бесцветная, прозрачная, белок — 0,65%, глюкоза — 47 мг%, цитоз — 74 кл. в 1 мм³ (223/3), лимфоциты — 66%, нейтрофилы — 34%. Повтор-

ное исследование ЦСЖ через 7 дней: бесцветная, прозрачная, белок — 0,19 ‰, глюкоза — 56 мг%, цитоз — 42 кл. в 1 мм³ (106/3), лимфоциты — 90%, нейтрофилы — 8%, макрофаги — 2%.

При анализе ЦСЖ и сыворотки крови на наличие олигоклональных антител был выявлен 1-й тип синтеза, не характерный для РС. При исследовании сыворотки крови на антитела к AQP-4 получен отрицательный результат, что не соответствует оптикомиелиту Девика.

Для исключения заболеваний соединительной ткани проведены иммунологические исследования сыворотки крови на антитела к протеиназе 3 (cANCA), миелопероксидазе (pANCA), двуспиральной ДНК, на антиядерные антитела (антинуклеарный фактор) — изменений не найдено.

С целью исключения инфекционного поражения были выполнены исследования: на антитела к *Borrelia burgdorferi* в сыворотке крови (отрицательно), антитела к микобактериям туберкулеза в ЦСЖ методом иммуноферментного анализа (ИФА, отрицательно), исследование ЦСЖ методом полимеразной цепной реакции на вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, герпес-вирус 4-го типа, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae B*, *Cryptococcus neoformans*, грибы рода *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Borrelia spp.*, *Brucella spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii* (отрицательно).

Учитывая острое развитие заболевания у пациента молодого возраста после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, наличие клинической симптоматики, соответствующей поражению спинного мозга на уровне С₁–Т_х, очагового поражения демиелинизирующего характера в спинном мозге на указанном уровне по данным МРТ, отсутствие в сыворотке крови и ЦСЖ олигоклональных антител, антител к AQP-4, был установлен клинический диагноз: ЗСОНМ. Ост-

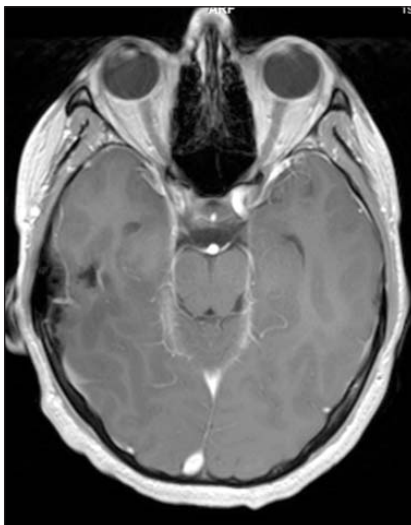


Рис. 3. МРТ головного мозга в T₂-взвешенном изображении: признаков очаговых изменений не обнаружено

рый поперечный миелит на уровне С₁–Т_х. Пациенту была назначена пульс-терапия с внутривенным введением метилпреднизолона по 1000 мг в течение 5 дней. Отмечено быстрое и значительное улучшение в виде регресса вегетативной симптоматики, почти полного восстановления функции тазовых органов и чувствительности, за исключением снижения холодовой чувствительности в стопах. Инвалидизация по EDSS — 1,5 балла.

В ноябре 2018 г. — повторная МРТ шейно-грудного отдела позвоночника, при которой изменений не найдено (рис. 4, а, б).

В декабре 2018 г. на базе Научного центра неврологии пациент выполнил тест на анти-МОГ методом ИФА, при котором выявлен повышенный титр антител — 41,0 пг/мл (норма 0–15,0 пг/мл).

В связи с жалобами на сохраняющиеся легкие расстройства в виде учащенного мочеиспускания, снижения холодовой чувствительности в стопах, периодически возникающей задержки стула, нарушения эякуляции, аноргазмии в январе 2019 г. повторно поступил в КНБ. В неврологическом статусе выявлены нарушения чувствительности: холодная аллодиния в голенях, стопах, снижение вибрационной чувствительности в стопах до 6 баллов. Учащение мочеиспускания, задержка стула. Инвалидизация по EDSS — 1,5 балла.

На основании имеющихся данных установлен клинический диагноз: анти-МОГ-ассоциированный миелит на уровне С₁–Т_х. На фоне повторной пульс-терапии с внутривенным введением метилпреднизолона по 1000 мг в течение 3 дней отмечена положительная динамика в виде восстановления чувствительности в ногах, улучшения функции тазовых органов. Инвалидизация по EDSS — 1 балл.

На начало 2020 г. состояние пациента остается стабильным, очаговая неврологическая симптоматика не нарастает. В неврологическом статусе сохраняются легкие нарушения функции тазовых органов в виде учащенного мочеиспускания. Инвалидизация по EDSS — 1 балл.



Рис. 4. МРТ спинного мозга на шейном и грудном уровнях в T₂-взвешенном изображении (а, б): признаков очаговых изменений нет

Обсуждение

В представленном клиническом случае имелся поперечно-продольный миелит: поражение боковых канатиков и боковых рогов спинного мозга на уровне С₁–Т_х, клинически проявляющееся неполным или полным вовлечением поперечника спинного мозга. У больного не подтвердилась компрессионная миелопатия по данным МРТ спинного мозга с контрастным усилением. При исследовании ЦСЖ выявлен лимфоцитарный плеоцитоз, при проведении МРТ — очаг демиелинизирующего характера, накапливающий контрастное вещество, что указывало на воспалительный характер заболевания. После лабораторного обследования были исключены инфекционные и системные заболевания. При анализе ЦСЖ и сыворотки крови был выявлен 1-й тип синтеза олигоклональных антител, что позволило отвергнуть диагноз РС. Кроме того, для РС нехарактерно распространение очагов в спинном мозге более чем на три сегмента. Диагноз оптикоми-

миелита Девика не подтвердился, так как исследование сыворотки крови на антитела к AQP-4 было отрицательным. После положительного анализа на анти-МОГ был сформулирован диагноз: анти-МОГ-ассоциированный миелит.

В 2015 г. международной группой по диагностике ЗСОНМ (International Panel for NMO Diagnosis, IPND), включавшей 18 экспертов из 9 стран, был достигнут консенсус и приняты новые диагностические (клинико-лабораторные, радиологические) критерии (табл. 1). [9]. Рекомендовано использовать термин «заболевания спектра оптико-невромиелита» при обозначении всех входящих в этот круг патологий, так как патогенез, клинические характеристики и подходы к терапии при ЗСОНМ значимо не отличаются от таковых при оптикомиелите Девика и неполных его формах (миелит без признаков поражения зрительных нервов и изолированное поражение зрительных нервов). Более того, диагноз ЗСОНМ может быть установлен у пациентов без антител к AQP-4 или без проведения этого исследования, особенно если необходима ургентная терапия [10]. Таким образом, наличие антител к AQP-4 утратило самостоятельное диагностическое значение [7, 11].

Авторы критериев утверждают, что ни одна из клинических, серологических или радиологических находок не является патогномичной, в то же время ни одна из находок не исключает этот диагноз. Авторы обращают внимание на «красные флаги», при отсутствии которых может быть установлен диагноз ЗСОНМ как диагноз исключения (табл. 2).

В представленном клиническом случае острый миелит соответствует критериям острого продольного распространенного поперечного миелита (Longitudinally Extensive

Transverse Myelitis, LETM) [12]: 1) на МРТ спинного мозга был обнаружен интрамедуллярный очаг протяженностью C1–T_х; 2) отвергнуты альтернативные диагнозы. У пациента были исключены «красные флаги» [13], которые могли бы указывать на диагноз РС: 1) прогрессирование симптомов; 2) наличие олигоклональных антител в ЦСЖ; 3) очаги на МРТ головного мозга, в том числе «пальцы Доусона» на T2-взвешенных изображениях; 4) небольшая протяженность очагов на T2-взвешенных изображениях спинного мозга. К тому же не выявлено хронических и острых инфекционных процессов, заболеваний соединительной ткани, ишемического поражения спинного мозга.

У пациентов с анти-МОГ-заболеваниями имеются особенности клинической картины (по сравнению с пациентами с РС): менее выраженные клинические проявления, лучшее восстановление, относительно редкое ремиттирующее течение (29% при анти-МОГ-заболеваниях и 90% при РС), отсутствие преобладания женщин, более ранний возраст дебюта заболевания, частое одновременное возникновение острого неврита и миелита, отсутствие вовлечения продолговатого мозга (поражения *area postrema*), более каудальное распространение миелита, больше церебральных очагов [14, 15]. В некоторых работах предполагаются различные патогенетические механизмы развития заболевания у пациентов с анти-МОГ и антителами к AQP-4 [16].

В приведенном клиническом случае анализ сыворотки крови на антитела к AQP-4 оказался отрицательным. У серонегативных пациентов чаще встречается монофазное течение, в отличие от ремиттирующего, которое наиболее характерно для AQP-4-положительных пациентов [15].

Таблица 1. *Диагностические критерии ЗСОНМ*

Диагностические критерии ЗСОНМ с AQP4-IgG

1. Не менее одного основного клинического проявления
2. Положительный тест на AQP4-IgG при использовании наиболее информативного из существующих методов обнаружения антител (рекомендуется метод клеточной презентации антигена)
3. Исключение альтернативных диагнозов (см. табл. 2)

Диагностические критерии ЗСОНМ при отсутствии AQP4-IgG либо при неизвестном AQP4-IgG-статусе

1. ≥2 основных клинических проявления, являющихся результатом одного или нескольких клинических обострений и соответствующих всем нижеперечисленным характеристикам:
 - a) как минимум 1 клиническое проявление должно относиться к оптическому невриту, острому продольному распространенному поперечному миелиту (LETM) либо к синдрому самого заднего поля (*area postrema*);
 - b) диссеминация в пространстве (≥2 различных клинических проявления, относящихся к категории основных);
 - c) соответствие дополнительным требованиям к МРТ (см. ниже)
2. Отрицательный тест на AQP4-IgG при использовании наиболее информативного из существующих методов обнаружения антител либо невозможность проведения теста
3. Исключение альтернативных диагнозов

Основные клинические синдромы

1. Оптический неврит
2. Острый миелит
3. Синдром *area postrema*: эпизод икоты или тошноты/рвоты, который не объясняется иными причинами
4. Острый стволовой синдром
5. Симптоматическая нарколепсия или острый диэнцефальный клинический синдром с наличием на МРТ типичных для ЗСОНМ очагов поражения диэнцефальной области
6. Симптоматический церебральный синдром с наличием на МРТ типичных для ЗСОНМ очагов поражения

Дополнительные требования к МРТ у AQP4-IgG-негативных пациентов и при невозможности исследования AQP4-IgG

1. Острый оптический неврит:
 - a) МРТ головного мозга должна соответствовать норме или обнаруживать лишь неспецифические очаги в белом веществе *либо*
 - b) в зрительном нерве должны определяться, или T2-гиперинтенсивные, или накапливающие гадолиний на T1-взвешенных изображениях очаги поражения протяженностью >1/2 длины зрительного нерва *либо* вовлекающие область зрительного перекреста (хиазмы)
2. Острый миелит: на МРТ спинного мозга должны обнаруживаться интрамедуллярный очаг протяженностью ≥3 смежных сегментов (LETM) *либо* локальная атрофия ≥3 смежных сегментов спинного мозга у пациентов с наличием в анамнезе острого миелита
3. Синдром *area postrema*: должны выявляться очаги поражения в дорсальных отделах продолговатого мозга/*area postrema*
4. Острый стволовой синдром: должны определяться очаги поражения в перипендимальных отделах ствола мозга

Таблица 2. «Красные флаги»: находки, не типичные для ЗСОНМ

«Красные флаги» (клинические проявления/лабораторные данные)

1. Клинические проявления и лабораторные данные:

- прогрессирующее течение (нарастание неврологического дефицита, не обусловленное обострениями; возможен РС);
- нетипичная скорость развития обострения: менее чем 4 ч (возможны ишемия/инфаркт), непрерывное ухудшение на протяжении более чем 4 нед (возможны саркоидоз или опухоль);
- частичный поперечный миелит, особенно при отсутствии на МРТ признаков LETM (возможен РС);
- наличие в ЦСЖ олигоклональных полос (при оптикомиелите олигоклональные полосы обнаруживаются менее чем в 20% случаев, тогда как при РС – более чем в 80%)

2. Коморбидные состояния, проявляющиеся неврологическими синдромами, имитирующими ЗСОНМ:

- саркоидоз, диагностированный либо предполагаемый на основании клинических, радиологических или лабораторных находок (например, увеличение лимфатических узлов средостения, лихорадка и ночные поты, повышение в сыворотке крови уровня ангиотензинпревращающего фермента или рецепторов интерлейкина-2);
- злокачественная опухоль, диагностированная либо предполагаемая на основании клинических, радиологических или лабораторных данных; лимфома, паранеопластическое заболевание (например, миелопатия и невропатия зрительного нерва, ассоциированные с антителами к белку CRMP-5, либо диэнцефальный синдром, ассоциированный с анти-Ма-антителами);
- хроническая инфекция, диагностированная либо предполагаемая на основании клинических, радиологических или лабораторных находок (например, ВИЧ, сифилис).

«Красные флаги» (нейровизуализационные)

1. Головной мозг:

а) находки на Т2-взвешенных изображениях, типичные для РС:

- очаги, ориентированные перпендикулярно поверхности боковых желудочков («пальцы Доусона»);
- очаги в нижней височной доле, прилегающие к боковым желудочкам;
- юкстакортикальные очаги, захватывающие подкорковые U-волокна;
- корковые очаги;

б) находки, предполагающие иные, чем РС и ЗСОНМ, заболевания:

- очаги, длительно (>3 мес) накапливающие гадолиний

2. Спинальный мозг – находки, более типичные для РС, чем для ЗСОНМ:

- очаги на Т2-взвешенных изображениях протяженностью <3 сегментов;
- очаги на аксиальных Т2-взвешенных изображениях, расположенные преимущественно (>70%) по периферии спинного мозга;
- диффузные нечеткие изменения сигнала на Т2-взвешенных изображениях (идентичные наблюдаемым в ряде случаев при длительно существующем или прогрессирующем РС)

Примечание. CRMP-5 – collapsin response mediator protein-5.

Данный пациент находится под наблюдением в КНБ менее года, что не позволяет исключить возможное рецидивирование заболевания, поэтому судить о его течении пока рано. В соответствии с критериями 2015 г. течение заболевания с интервалом между атаками менее 4 нед принято считать ремиттирующим, а при отсутствии рецидивов более 5 лет – монофазным, при этом у пациентов могут формироваться резидуальные неврологические нарушения. Кроме того, в отличие от РС, для ЗСОНМ нехарактерно прогрессирующее течение [9].

Первой линией терапии анти-МОГ-заболеваний является пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в течение 3–7 дней с последующим переходом на пероральный прием преднизолона с медленным снижением дозы. Это наиболее эффективный метод лечения обострений ЗСОНМ. Однако следует учитывать, что со временем эффект такой терапии может снижаться [15]. Дополнением или альтернативой могут служить плазмаферез или внутривенное ведение человеческого иммуноглобулина.

Для предотвращения рецидивов ЗСОНМ обсуждается назначение ритуксимаба – препарата моноклональных АТ к CD20-подтипу В-лимфоцитов – в дозе 375 мг/м² еженедельно в течение 4 нед или в виде другой схемы [17]. В качестве второй линии терапии можно использовать офатумумаб [17] или тоцилизумаб [18]. Имеются также данные об эффективности экулизумаба [19] и инебилизумаба [20]. Однако стоит помнить, что препараты, изменяющие течение РС, в том числе и некоторые препараты мо-

ноклональных антител, такие как финголимод [21], натализумаб [22] и алетмузумаб [23], бета-интерферон [18], неэффективны у пациентов с ЗСОНМ и даже могут ухудшать течение заболевания.

Наличие продольно-распространенного острого миелита в сочетании с повышенным титром анти-МОГ у пациентов без олигоклональных антител в ЦСЖ, антител к AQP-4 позволяет установить диагноз анти-МОГ-ассоциированного миелита, особенностью которого является отсутствие поражения зрительного нерва и очагов демиелинизации в головном мозге. Следует помнить о существовании возможных ложноположительных и ложно-отрицательных результатов при проведении диагностики анти-МОГ-заболеваний методом ИФА. В настоящее время более точным методом определения анти-МОГ считается реакция непрямой иммунофлюоресценции с использованием трансфицированных клеточных структур (transfected cells control transfection). Специфичность и чувствительность данного метода оценивались у 167 пациентов с ЗСОНМ, при этом чувствительность составила 95,0%, специфичность – 84,1% [24]. Внедрение методики на основе клеточных культур в нашей стране – важный шаг к оптимизации диагностики анти-МОГ-заболеваний.

Таким образом, понимание различий патогенетических механизмов, клинического течения, методов диагностики ЗСОНМ позволяет выбрать правильную тактику лечения, улучшить качество жизни и снизить уровень инвалидизации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белова АН, Бойко АН, Белова ЕМ. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(2):32-40. [Belova AN, Boiko AN, Belova EM. Diagnostic criteria for neuromyelitis optica associated disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):32-40. (In Russ.)].
2. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*. 2019 Dec 28;16(1):280. doi: 10.1186/s12974-019-1594-1.
3. Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev*. 2016 Apr;15(4):307-24. doi: 10.1016/j.autrev.2015.12.004. Epub 2015 Dec 17.
4. Sato D, Callegaro D, Lana-Peixoto M, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014 Feb 11;82(6):474-81. doi: 10.1212/WNL.0000000000000101. Epub 2014 Jan 10.
5. Котов АС. Синдром anti-MOG: описание двух случаев. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):84-8. [Kotov AS. Anti-MOG syndrome: two case reports. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):84-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-84-88
6. Толпеева ОА, Захарова МН. Диагностическое значение антител к белкам миелина при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы. Нейрохимия. 2017;34(2):108-17. [Tolpeeva OA, Zakharova MN. Diagnostic value of antibodies to myelin proteins in demyelinating diseases of the central nervous system. *Neirokimiya*. 2017;34(2):108-17. (In Russ.)].
7. Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. *Biomedicine*. 2019 Jun 12;7(2):42. doi: 10.3390/biomedicine7020042.
8. Kim SM, Kim SJ, Lee HJ, et al. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Jul;10(7):265-89. doi: 10.1177/1756285617709723. Epub 2017 May 24.
9. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett J, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.
10. Kong Y, Okoruwa H, Revis J, et al. Pain in patients with transverse myelitis and its relationship to aquaporin. *J Neurol Sci*. 2016 Sep 15;368:84-8. doi: 10.1016/j.jns.2016.06.041. Epub 2016 Jun 23.
11. Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):276-83. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5857.
12. Goh C, Desmond PM, Phal PM. MRI in transverse myelitis. *J Magn Reson Imaging*. 2014 Dec;40(6):1267-79. doi: 10.1002/jmri.24563.
13. Kitley J, Woodhall M, Waters P, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology*. 2012 Sep 18;79(12):1273-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826aac4e. Epub 2012 Aug 22.
14. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012 Jan 19;9:14. doi: 10.1186/1742-2094-9-14.
15. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*. 2016 Sep 27;13(1):280. doi: 10.1186/s12974-016-0718-0.
16. Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudon P, et al. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity. *I*. 2013 Jun 11;80(24):2194-200. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e917. Epub 2013 May 8.
17. Kim SH, Kim SY, Huh SY, et al. Outcome of repeated rituximab treatment in 81 patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *MSJ*. 2012;18(Suppl. 4):294.
18. Harmel J, Ringelstein M, Ingwersen J, et al. Interferon-beta-related tumefactive brain lesion in a Caucasian patient with neuromyelitis optica and clinical stabilization with tocilizumab. *BMC Neurol*. 2014 Dec 17;14:247. doi: 10.1186/s12883-014-0247-3.
19. Gelfand JM, Cotter J, Klingman J, et al. Massive CNS monocytic infiltration at autopsy in an alemtuzumab-treated patient with NMO. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2014 Oct 9;1(3):e34. doi: 10.1212/NXI.0000000000000034. eCollection 2014 Oct.
20. Barnett M, Prineas J, Buckland M, et al. Massive astrocyte destruction in neuromyelitis optica despite natalizumab therapy. *Mult Scler*. 2012 Jan;18(1):108-12. doi: 10.1177/1352458511421185. Epub 2011 Aug 25.
21. Min J, Kim B, Lee K. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2012 Jan;18(1):113-5. doi: 10.1177/1352458511431973. Epub 2011 Dec 6.
22. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-63. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3
23. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614-25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866.
24. Anti-Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) IIFT Instructions for the indirect immunofluorescence test. The EUROIMMUN IIFT, 2018.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.03.2020/15.04.2020/20.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Исайкин А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>

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

Кузьмина Т.И. <https://orcid.org/0000-0003-4971-9254>

Ермилова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5008-1265>