Особенности диагностики и лечения пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и синдромом анти-МОГ

В.Е. Авдеева, А.С. Котов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Варвара Евгеньевна Авдеева varvara-kitaeva@mail.ru

Введение. По мере увеличения количества знаний о рассеянном склерозе возрастает интерес и к другим формам демиелинизирующих заболеваний, среди которых можно выделить расстройства из спектра оптиконевромиелита и синдром анти-МОГ (миелин-олигодендроцитарный гликопротеин).

Цель исследования – повышение эффективности диагностики и лечения, оценка отдаленного исхода у пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и синдромом анти-МОГ.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 14 пациентов детского, подросткового, взрослого и пожилого возрастов (9 – женского, 5 – мужского пола). Длительность катамнестического наблюдения составляла от 1 до 6 лет.

Результаты и обсуждение. У 5 пациентов были обнаружены антитела к AQP-4, у 9 – антитела к МОГ. У 89 % пациентов с синдромом анти-МОГ уровень антител к МОГ, определяемых методом ELISA Sandwich-type, был меньше 50 пг/мл, поэтому нельзя исключить рассеянный склероз (учитывая 2-й тип синтеза олигоклональных антител у 3 пациентов). Для уточнения диагноза во всех этих случаях показано исследование уровня антител к МОГ более специфичным методом клеточной антиген-презентации.

На основании анализа данной группы пациентов можно предположить, что чем младше был пациент, чем раньше установлен диагноз и началось лечение, тем благоприятнее был исход. При AQP-4-положительном оптиконевромиелите более благоприятным был прогноз у пациентов, у которых заболевание дебютировало с оптического неврита. У пациентов с синдромом анти-МОГ более благоприятным был прогноз, если заболевание дебютировало с супратенториального поражения головного мозга, и менее благоприятным – при обнаружении олигоклональных IgG 2-го типа синтеза. Пол не оказывал влияния на исход заболевания.

Выводы. Дифференциальная диагностика данных заболеваний по клиническим данным практически невозможна. Исследование проводилось на небольшой группе, поэтому сложно экстраполировать результаты на популяцию пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. При лечении практически у всех пациентов наблюдается положительная динамика при применении глюкокортикостероидов, препаратов человеческого иммуноглобулина. Плазмаферез не давал эффекта у пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, а при синдроме анти-МОГ эффект отмечался лишь у некоторых пациентов. Цитостатическая терапия была эффективна у 2 пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, а В-деплеционная терапия – у пациентов с синдромом анти-МОГ. Препараты интерферона не давали положительного эффекта.

Ключевые слова: анти-МОГ, миелин-олигодендроцитарный гликопротеин, AQP-4, аквапорин 4, заболевания спектра оптиконевромиелита, оптический неврит, миелит, острый рассеянный энцефаломиелит

Для цитирования: Авдеева В.Е., Котов А.С. Особенности диагностики и лечения пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и синдромом анти-МОГ. Русский журнал детской неврологии 2021;16(3):21–33. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-21-33.

Features of the diagnosis and treatment of patients with AQP-4-positive neuromyelitis optica and MOG antibody disease

V.E. Avdeeva, A.S. Kotov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Varvara Evgenyevna Avdeeva varvara-kitaeva@mail.ru

Background. As the amount of knowledge about multiple sclerosis increases, there is an interest in other forms of demyelinating diseases, among which neuromyelitis optica spectrum disorder and MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) antibody disease can be distinguished.

Objective: to improve the efficiency of diagnosis and treatment, to assess the long-term outcome in patients with AQP-4-positive neuromyelitis optica and MOG antibody disease.

Materials and methods. The study included 14 patients: children, adolescents, adults, and elderly (9 – female, 5 – male). The duration of catamnesis ranged from 1 year to 6 years.

Results and discussion. Antibodies to AQP-4 were found in 5 patients, antibodies to MOG were found in 9 patients. 89 % of patients with MOG antibody disease had the number of antibodies to MOG less than 50 pg/ml, determined by the Sandwich-type ELISA method; therefore, multiple sclerosis cannot be excluded (considering the oligoclonal IgG type 2 in three patients). To clarify the diagnosis, antibodies to MOG must be tested by more specific method of live cell-based assay in these patients.

Based on this group of patients, it can be assumed that the younger the patient was, the earlier the diagnosis was made and treatment started, the better was prognosis. The prognosis was more favorable in patients with AQP-4-positive neuromyelitis in whom the disease debuted with optic neuritis. Patients with MOG antibody disease had a more favorable prognosis if the disease debuted with a supratentorial brain lesion; less favorable – when oligoclonal IgG type 2 was detected. Gender had no influence on the outcome of the disease.

Conclusion. Differential diagnosis of this diseases based on clinical data is practically impossible. The study was carried out in a small group, so it is difficult to translate the results to the population of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. During treatment, almost all patients show positive dynamics when using glucocorticosteroids, human immunoglobulin preparations. Plasmapheresis was ineffective in patients with AQP-4-positive neuromyelitis optica, in some patients with MOG antibody disease the positive effect was observed. Cytostatic therapy was effective in patients with AQP-4-positive neuromyelitis optica. B cell depletion therapy with rituximab was effective in patients with MOG antibody disease. Interferon preparations did not give a positive effect.

Key words: anti-MOG, myelin-oligodendrocytic glycoprotein, AQP-4, aquaporin 4, neuromyelitis optic spectrum diseases, optic neuritis, myelitis, acute disseminated encephalomyelitis

For citation: Avdeeva V.E., Kotov A.S. Features of the diagnosis and treatment of patients with AQP-4-positive neuromyelitis optica and MOG antibody disease. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(3):21–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-21-33.

Введение

По мере увеличения количества знаний о рассеянном склерозе в научном сообществе возрастает интерес и к другим формам демиелинизирующих заболеваний, среди которых можно выделить расстройства из спектра оптиконевромиелита (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) и синдром анти-MOG (миелин-олигодендроцитарный гликопротеин).

Положительный к аквапорино 4 (aquaporin 4, AQP-4) оптиконевромиелит, представляющий собой «ядро» NMOSD, — демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с одновременным или последовательным развитием неврита зрительных нервов и обширного поперечного миелита, при котором антитела повреждают AQP-4 с помощью системы комплемента в ЦНС.

Синдром анти-MOG — демиелинизирующее заболевание, при котором образованные антитела к MOG запускают реакцию разрушения миелина в ЦНС. Данный гликопротеин располагается на поверхности миелиновой оболочки, что делает его более уязвимым для иммунной системы. Клинически синдром анти-MOG — совокупность заболеваний, включающих острый рассеянный энцефаломиелит, оптический неврит, миелит, оптиконевромиелит, аутоиммунный энцефалит [2].

Последние исследования показали, что сосуществование MOG-антител и AQP-4-антител не обнаруживается или обнаруживается только в очень немногих случаях [3].

Целью нашего исследования были повышение эффективности диагностики и лечения, оценка отдаленного исхода у пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и синдромом анти-MOG.

Материалы и методы

В исследование было включено 14 пациентов детского, подросткового, взрослого и пожилого возраста, 9 из которых были женского пола, 5 — мужского. Длительность катamnестического наблюдения составляла от 1 до 6 лет.

У всех пациентов был собран анамнез, проведены клинический и неврологический осмотры. Также проводились магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга, осмотр глазного дна, оптическая когерентная томография. Некоторым пациентам были выполнены исследование вызванных потенциалов и электронейромиография, электроэнцефалография или видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (при эпилептических приступах). Помимо общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, анализа ликвора, проводились исследования сыворотки крови на антитела к AQP-4 и MOG.

Для выявления структурных поражений головного мозга использовался магнитно-резонансный томограф со сверхпроводящим магнитом “Achieva 3.0 T” с напряженностью магнитного поля 3 Т и шагом сканирования 3–5 мм (регистрационное удостоверение № 2004/708, сертификат соответствия № РОСС NLCH01. В84154 (Philips Medical System Nederland B.V., Нидерланды)).

Исследование сыворотки крови на антитела к AQP-4 проводилось в лабораториях: ФГБНУ «Научный центр неврологии» — твердофазным иммуноферментным методом (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) Sandwich-type с набором реагентов AQP-4-IgG фирмы Biovendor; «ИНВИТРО» — с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции с трансфектированными AQP-4 и нетрансфектированными клетками (EU 90) в качестве стандартного субстрата.

Исследование сыворотки крови на антитела к МОГ проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» методом ELISA Sandwich-type с использованием набора реагентов Cloud-Clone Corp. (США).

Исследование олигоклональных IgG в ликворе и сыворотке крови с помощью изоэлектрофокусирующего

электрофореза с иммуноблоттингом иммуноглобулинов в параллельных пробах цереброспинальной жидкости и сыворотки крови проводилось в лаборатории «ИНВИТРО».

Остальные лабораторные анализы проводились в сертифицированной лаборатории МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Установление диагноза AQP-4-положительного оптиконевромиелита проводилось согласно клиническим рекомендациям от 2015 г. [13], установление диагноза синдрома анти-МОГ — согласно диагностическим критериям от 2018 г. [4].

Результаты

Из 14 пациентов, которые вошли в исследование, у 5 были обнаружены антитела к AQP-4 и имелась клиника AQP-4-положительного оптиконевромиелита, у 9 — антитела к МОГ и клиника синдрома анти-МОГ.

Основные клинические проявления данных демиелинизирующих заболеваний представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у 3 из 9 пациентов с синдромом анти-МОГ был выявлен 2-й тип синтеза олигоклональных антител. Уровень антител к МОГ, определяемый

Таблица 1. Основные данные анамнеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и исхода заболевания, n

Table 1. Main clinical and demographic characteristics of patients, their diagnosis, treatment, and outcomes, n

Признак Parameter	Анти-AQP-4 (n = 5) Anti-AQP4 (n = 5)	Анти-МОГ (n = 9) Anti-MOG (n = 9)
Общие данные General data		
Пол, муж/жен Gender, male/female	1/4	4/5
Дебют заболевания в возрасте до 18 лет/19–30/старше 30 лет Age at disease onset: < 18 years/19–30 years/>30 years	2/2/1	7/1/1
Отягощенный неврологический анамнез Concomitant neurological diseases	2	1
Дебют заболевания Disease onset		
Дебют с оптического неврита Onset with optic neuritis	1	3
Дебют с миелита Onset with myelitis	1	3
Другие проявления в дебюте Other manifestations at onset	4	4
Дифференциальная диагностика Differential diagnosis		
Определение типа синтеза олигоклональных антител Type of synthesis of oligoclonal antibodies	1	6
Второй тип синтеза олигоклональных антител Second type of synthesis of oligoclonal antibodies	0	3

Окончание табл. 1
End of table 1

Признак Parameter	Анти-AQP-4 (n = 5) Anti-AQP4 (n = 5)	Анти-МОГ (n = 9) Anti-MOG (n = 9)
Клинические проявления Clinical manifestations		
Оптический неврит одно-/двусторонний Uni/bilateral optic neuritis	0/3	3/1
Миелит Myelitis	5	5
Эпилептические приступы Epileptic seizures	0	3
Множественные супратенториальные очаги по данным магнитно-резонансной томографии Multiple supratentorial lesions according to magnetic resonance imaging	2	8
Единственная атака/множественные обострения или прогрессирующее течение Single seizure/multiple exacerbations or progressive course	0/5	1/8
Лечение Treatment		
Пульс-терапия метилпреднизолоном Methylprednisolone pulse therapy	5	8
Преднизолон или метилпреднизолон перорально Oral prednisone or methylprednisolone	4	6
Иммуноглобулин человеческий нормальный Normal human immunoglobulin	2	3
Плазмаферез Plasmapheresis	2	2
В-деплеционная терапия B cell depletion therapy	2	3
Другая иммуносупрессивная терапия (азатиоприн*, митоксантрон*) Other immunosuppressive therapy (azathioprine*, mitoxantrone*)	3	1
Препараты интерферона бета Interferon-beta	1	2
Исход на момент исследования Outcome upon study completion		
Отсутствие новых клинических и радиологических симптомов в течение года и более до момента окончания исследования/клинические и/или радиологические признаки прогрессирования заболевания No new clinical and radiological symptoms during a year or more before study completion/clinical and/or radiological signs of disease progression	1/4	4/5
Резидуальный неврологический дефицит нет/есть Residual neurological deficit no/yes	1/4	3/6

*Off-label терапия заболеваний спектра оптиконевромиелита.

*Off-label therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders.

методом иммуноферментного анализа, в сыворотке крови у данных пациентов составлял от 15,3 до 34 пг/мл (при норме до 15 пг/мл), что является невысоким отклонением от нормы. Соответствующие данные

не могут быть убедительным доказательством наличия синдрома анти-МОГ и не исключают рассеянный склероз у данных пациентов. Также эти данные свидетельствуют о сложности в определении необходимого

уровня антител к МОГ, определяемых методом иммуноферментного анализа, в сыворотке крови для постановки диагноза синдрома анти-МОГ.

Среди 5 пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом преобладали женщины ($n = 4$ (80 %)), при синдроме анти-МОГ соотношение полов было примерно одинаковым: 5 женщин (55 %) и 4 мужчины (45 %). Дебют заболевания возможен в любом возрасте, однако мы выявили только 1 случай дебюта AQP-4-положительного оптиконевромиелита в пожилом возрасте (в 66 лет, дебют произошел на фоне нейросифилиса). Помимо данной пациентки, отягощенный неврологический анамнез был еще у 2 пациенток (серозный менингит в анамнезе у пациентки с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, синдром CADASIL у пациентки с синдромом анти-МОГ). Некоторые пациенты болели острой респираторной вирусной инфекцией во время дебюта заболевания, однако в большинстве случаев демиелинизирующее заболевание дебютировало на фоне полного здоровья.

В нашем исследовании при AQP-4-положительном оптиконевромиелите заболевание в 60 % случаев, а при синдроме анти-МОГ — в 40 % случаев дебютировало не с оптического неврита или миелита, а с поражения лучистого венца или ствола мозга (при AQP-4-положительном оптиконевромиелите у 3 пациентов отмечались глазодвигательные нарушения, у 2 — атаксия; при синдроме анти-МОГ у 3 пациентов отмечался гемипарез, у 3 — корково-ядерное поражение черепно-мозговых нервов, у 2 — гемигипестезия, у 1 — головная боль). Это делает клиническую диагностику данных заболеваний на ранних этапах затруднительной, поскольку наиболее патогномичные синдромы у многих пациентов развиваются позже. При AQP-4-положительном оптиконевромиелите дебют с одностороннего оптического неврита (и глазодвигательных нарушений на том же глазу) происходил в 20 % случаев, а при синдроме анти-МОГ

дебют с одностороннего оптического неврита отмечался в 22 % случаев. Необходимо отметить, что у 1 пациента с синдромом анти-МОГ заболевание дебютировало с двустороннего оптического неврита и одновременно миелита шейного и грудного отделов, поэтому можно сделать вывод, что если в дебюте у пациента оптический неврит сразу двусторонний, а не односторонний, это означает более тяжелое начало с возможным одновременным поражением других отделов ЦНС. AQP-4-положительный оптиконевромиелит дебютировал с продольного обширного поперечного миелита (longitudinally extensive transverse myelitis, LETM) шейного и грудного отделов в 20 % случаев, а синдром анти-МОГ дебютировал с LETM шейного и грудного отделов или миелита шейного отдела в 22 % случаев. Таким образом, частота дебюта данных заболеваний с оптического неврита или миелита шейного и грудного отделов одинакова, что вызывает трудности в клинической дифференциальной диагностике. Это свидетельствует о необходимости исследования у всех пациентов уровня антител к AQP-4 и МОГ, олигоклональных антител.

Исследование сыворотки крови на антитела к AQP-4 и к МОГ продемонстрировало следующие результаты (табл. 2).

Исследование ликвора на тип синтеза олигоклональных антител проводилось 1 пациенту с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и 6 пациентам с синдромом анти-МОГ. Патологический 2-й тип синтеза олигоклональных антител (характерный для рассеянного склероза) был выявлен у 3 пациентов с синдромом анти-МОГ (2 женщины, 1 мужчина).

Спустя 3 мес — 5 лет от дебюта заболевания LETM развивался у 100 % пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и захватывал шейный и грудной отделы спинного мозга, что соответствует данным литературы. При синдроме анти-МОГ миелит на момент подведения итогов исследования развивался

Таблица 2. Исследование сыворотки крови пациентов на антитела к AQP-4 и МОГ

Table 2. Identification of anti-AQP4 and anti-MOG antibodies in patients' serum

Исследование сыворотки крови на антитела к AQP-4 Identification of anti-AQP4 antibodies in serum	Пациенты с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, n Patients with AQP4-positive neuromyelitis optica, n	Исследование сыворотки крови на антитела к МОГ Identification of anti-MOG antibodies	Пациенты с синдромом анти-МОГ, n Patients with anti-MOG syndrome, n
Титр антител >1:10 Antibody titer >1:10	3	Уровень антител 15–50 пг/мл Antibody level 15–50 pg/mL	8
Уровень антител 3 ед/мл Antibody level 3 U/L	2	Уровень антител >50 пг/мл Antibody level >50 pg/mL	1

Примечание. МОГ — миелин-олигодендроцитарный гликопротеин.

Note. MOG — myelin oligodendrocyte glycoprotein.

у 78 % пациентов, причем в большинстве случаев также диагностирован LETM шейного и/или грудного отделов спинного мозга, что еще более затрудняет дифференциальную диагностику с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом.

Оптический неврит был выявлен лишь у 60 % пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, причем он мог сначала быть односторонним, но в итоге в 100 % случаев становился двусторонним. В этом состояло отличие от синдрома анти-МОГ, при котором оптический неврит, развившийся у 44 % пациентов, в 3/4 случаев был односторонним и никогда не переходил в двусторонний.

Эпилептические приступы отмечались у 1/3 пациентов с синдромом анти-МОГ (во всех случаях — у лиц женского пола), по поводу чего проводилась антиэпилептическая терапия.

Супратенториальное поражение головного мозга (лучистый венец) по данным МРТ и соответствующих клинических проявлений было выявлено у 89 % пациентов с анти-МОГ и у 40 % больных с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом.

Инфратенториальное поражение головного мозга (продолговатый мозг, мост, средний мозг, мозжечок, ножки мозжечка) с соответствующей клиникой формировалось у 44 % пациентов с синдромом анти-МОГ и у 40 % пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом.

Монофазное течение заболевания было отмечено только у 1 пациента с синдромом анти-МОГ (в виде острого рассеянного энцефаломиелита), а при AQP-4-положительном оптиконевромиелите таких пациентов не было, что соответствует данным большинства исследований. При AQP-4-положительном оптиконевромиелите ни один из пациентов не имел монофазного течения заболевания: у всех пациентов после дебюта наблюдалась ремиссия с полным регрессом клинических симптомов, однако затем происходил рецидив спустя 3 мес — 5 лет.

У ряда пациентов, включенных в наше исследование, терапия глюкокортикостероидами и человеческим иммуноглобулином была эффективна как при AQP-4-положительном оптиконевромиелите, так и при синдроме анти-МОГ.

В-деплеционная терапия проводилась у нескольких пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и с синдромом анти-МОГ. Среди пациентов с синдромом анти-МОГ данную терапию получали 3 пациента. Так, у 2 пациенток (рис. 1) с синдромом анти-МОГ применение анти-В-клеточной терапии не давало клинического улучшения (включая эпилептические приступы), однако отмечались признаки незначительного прогрессирования процесса по данным МРТ.

У 1 пациента с синдромом анти-МОГ применение анти-В-клеточной терапии дало значительный положительный эффект с установлением ремиссии (рис. 2).

В-деплеционная терапия также проводилась у 2 пациенток при AQP-4-положительном оптиконевромиелите и не показала достаточной эффективности. Положительный эффект у одной из них был получен при применении глюкокортикостероидов, человеческого иммуноглобулина и цитостатиков (азатиоприна), однако клинические симптомы регрессировали не полностью (рис. 3).

У другой пациентки с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, у которой применение анти-В-клеточной терапии не давало эффекта, была достигнута стойкая ремиссия при применении митоксантрона с переходом на азатиоприн (рис. 4).

Применение препаратов интерферона бета не давало эффекта ни у пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом (рис. 5), ни у пациентов с синдромом анти-МОГ.

Применение плазмафереза у пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом не давало эффекта, а у некоторых пациентов с синдромом анти-МОГ он давал положительный эффект (см. рис. 2).

На момент завершения исследования среди пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и с синдромом анти-МОГ соответственно наблюдались: полная клинико-нейровизуализационная ремиссия — у 1 и 4 пациентов, резидуальный неврологический дефицит — у 4 и 6 (причем у некоторых пациентов вплоть до потери способности к самообслуживанию и инвалидизации), прогрессирование заболевания, несмотря на лечение, — у 1 и 2 пациентов.

Рис. 1. Пациентка С., 28 лет. Оптическая когерентная томография (ОКТ) (а) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в динамике (б, в). У пациентки заболевание дебютировало в 15 лет с ретробулбарного неврита справа с переходом в атрофию и потерю зрения, что было объективизировано при ОКТ (а). В 23 года после родов пациентка ощутила стойкое онемение в левой половине тела, на этом фоне через несколько месяцев произошел сенсорный эпилептический приступ с сохранной осознанностью с фокальным началом в левых конечностях в виде онемения и последующим переходом в билатеральный тонико-клонический приступ. При МРТ головного мозга была обнаружена картина демиелинизирующего заболевания с кистозно-глиозными изменениями в правой гемисфере (б). Пациентке была назначена антиэпилептическая терапия, но приступы появлялись периодически в виде нарастающей левосторонней спастической гемипареза, а также редких (1–2 раза в год) сенсорных эпилептических приступов с сохранной осознанностью с фокальным началом в левых конечностях и переходом в билатеральный тонико-клонический приступ. Подобное течение заболевания при синдроме анти-МОГ встречается крайне редко. Со временем появился очаг в правых отделах среднего мозга. Анализ на антитела к МОГ в сыворотке крови оказался положительным. Пациентка получила терапию глюкокортикостероидами (пульс-терапия метилпреднизолоном, преднизолоном) с положительной динамикой. Плазмаферез давал положительный эффект. Применялось лечение ритуксимабом 1000 мг внутривенно капельно: клинического ухудшения не было (включая эпилептические приступы), но были признаки незначительного прогрессирования процесса по данным МРТ. На момент исследования ремиссия у пациентки не была установлена. Срок катamnестического наблюдения составил 6 лет

Fig. 1. A 28-year-old female patient. Optical coherence tomography (OCT) (a) and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in dynamics (b, c). Disease onset at the age of 15 years: right-sided retrobulbar neuritis turning into atrophy and loss of vision visualized at OCT (a). At the age of 23, after giving birth, the patient felt persistent numbness in the left part of the body. A few months later, she had a sensory epileptic seizure with preserved awareness, which started locally in the left extremities (numbness) with subsequent transition to a bilateral tonic-clonic seizure. Brain MRI revealed demyelinating disease with cystic gliotic changes in the right hemisphere (b). The patient started to receive antiepileptic therapy, but seizures developed only when the pathological process was activated. Between the age of 23 and 27 years, she had negative dynamics both according to MRI scans (c) and clinical manifestations. The patient had increasing left-sided spastic hemiparesis and rare (1–2 times a year) sensory epileptic seizures with preserved awareness, focal onset in the left extremities, and transition to a bilateral tonic-clonic seizure. Such a disease pattern is very rare in patients with anti-MOG syndrome. After some time, the patient developed a lesion in the right midbrain. The patient was tested positive for anti-MOG antibodies. She started treatment with corticosteroids (pulse therapy with methylprednisolone, prednisolone) with positive dynamics. Plasmapheresis also gave a positive effect. The patient received rituximab at a dose of 1000 mg (intravenous drips); there was no clinical deterioration (including epileptic seizures), but there were some signs of disease progression according to MRI scans. At the moment of study completion, the patient had no remission. The follow-up time was 6 years

Рис. 2. Пациент А., 26 лет. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в динамике (а–в; через месяц – г, д), МРТ спинного мозга (е, ж). Дебют заболевания в 24 года: через 2 нед после острой респираторной вирусной инфекции почувствовал онемение (и в дальнейшем – слабость) в левых конечностях, затем онемение в правых конечностях, затем слабость в них, далее нарушились тазовые функции. При МРТ головного мозга были обнаружены свежие очаги поражения (а–в). При МРТ головного мозга через 1 мес размер очагов увеличился, они приобрели сливной характер (г, д). При МРТ спинного мозга были выявлены грубые очаги в стволе головного мозга, в шейном отделе спинного мозга (е, ж). В итоге у пациента сформировался продольный обширный поперечный миелит на уровне шейного отдела спинного мозга (С1–6). Был выявлен высокий титр антител к МОГ в сыворотке крови. Пациенту проводилось лечение глюкокортикостероидами (пульс-терапия метилпреднизолоном), иммуноглобулином человеческого нормальным с положительной динамикой. Применение плазмафереза не давало эффекта. После 2 курсов лечения ритуксимабом (2000 мг 1-й курс и 1000 мг 2-й курс) отмечается клиническая ремиссия в течение года, уровень антител к МОГ снизился с 91 до 5 пг/мл. Срок катамнестического наблюдения составил 3 года

Fig. 2. A 26-year-old male patient. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in dynamics (a–в; after a month: г, д); MRI of the spinal cord (е, ж). Disease onset at the age of 24 years: 2 weeks after acute respiratory viral infection, he felt numbness (and later weakness) in the left extremities, then numbness in the right extremities, then weakness in right extremities, then impairment of pelvic functions. Brain MRI demonstrated fresh lesions (a–в). MRI scans obtained one month later demonstrated that lesions had become larger and confluent (г, д). MRI of the spinal cord demonstrated extensive lesions in the brain stem and cervical spine (е, ж). Finally, the patient developed longitudinal extensive transverse myelitis at the level of cervical spine (C1–6). The patient was found to have high level of anti-MOG antibodies in his serum. He received treatment with corticosteroids (pulse therapy with methylprednisolone) and normal human immunoglobulin, which ensured positive dynamics. Plasmapheresis gave no effect. After two courses with rituximab (2000 mg during the first course and 1000 mg during the second course), he had clinical remission for a year; the level of anti-MOG antibodies decreased from 91 pg/mL to 5 pg/mL. The follow-up time was 3 years

Рис. 3. Пациентка Е., 10 лет. Снимок глазного дна (а), оптическая когерентная томография (б), магнитно-резонансная томография (МРТ) спинного мозга (в), МРТ головного мозга (г, д). У пациентки в 3 года появилось сходящееся косоглазие, которое затем прошло. В 6 лет на фоне острой респираторной вирусной инфекции снова появилось сходящееся косоглазие, при этом добавились слабость в ногах, задержка стула и атрофия левого зрительного нерва, что было выявлено на снимке глазного дна (а) и при оптической когерентной томографии (б). В ликворе были эритроциты и небольшой лимфоцитарный цитоз. В крови отсутствовали CD19 лимфоциты, что свидетельствовало о наличии неуточненного иммунодефицита. В дальнейшем у нее развился правосторонний оптический неврит с переходом в атрофию правого зрительного нерва. Брюшные рефлексы отсутствовали. При МРТ был обнаружен протяженный очаг в спинном мозге (в) — продольный обширный поперечный миелит. В итоге у пациентки сформировался продольный обширный поперечный миелит на уровне сегментов спинного мозга C4–5, Th2–9. При МРТ головного мозга был выявлен очаг в средней мозжечковой ножке (д), а также нетипичный МР-сигнал от ткани эпифиза (е), который относится к циркум-вентрикулярным органам и иногда поражается при AQP-4-положительном оптиконевромиелите. Анализ на антитела к аквапорину 4 оказался положительным. Проводилась терапия глюкокортикостероидами (пульс-терапия метилпреднизолоном, преднизолон per os), азатиоприном, иммуноглобулином человеческого нормальным с положительной динамикой: пациентка самостоятельно стоит, ходит с поддержкой, нарушения тазовых функций нет. Применение ритуксимаба не давало значительного эффекта. На момент исследования ремиссия не была установлена. Катамнестическое наблюдение составило 3 года

Fig. 3. A 10-year-old female patient. Fundus image (a), optical coherence tomography (b), magnetic resonance imaging (MRI) of the spinal cord (в), and MRI of the brain (г, д). The patient developed convergent strabismus at the age of 3 years, but later it disappeared. At the age of 6, she developed the second episode of convergent strabismus after acute respiratory viral infection; in addition to that, she had weakness in legs, constipation, and atrophy of the left optic nerve documented by fundus imaging (a) and optical coherence tomography (б). She was found to have erythrocytes and mild lymphocytic cytolysis in her cerebrospinal fluid. There were no CD19+ lymphocytes in her blood, suggesting some immunodeficiency. Later, she developed right-sided optic neuritis that turned into atrophy of the right optic nerve. She had no abdominal reflexes. MRI revealed an extensive lesion in the spinal cord (в): longitudinal extensive transverse myelitis. Finally, the patient developed longitudinal extensive transverse myelitis at the level of C4–5 and Th2–9. Brain MRI revealed a lesion in the middle cerebellar peduncle (д) and atypical MRI signal from the epiphysis (е), which belongs to circumventricular organs and is sometimes affected in AQP4-positive neuromyelitis optica. The patient was tested positive for anti-aquaporin antibodies. The patient received treatment with corticosteroids (pulse therapy methylprednisolone, oral prednisolone), azathioprine, normal human immunoglobulin with positive dynamics: she can stand and can walk with support; pelvic functions are normal. Rituximab did not give any significant effect. At the moment of study completion, the patient had no remission. The follow-up time was 3 years

Рис. 4. Пациентка О., 16 лет. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: а — аксиальный срез, режим FLAIR; б — корональный срез, режим T2 с подавлением сигнала от жира; в — корональный срез, режим T1 с контрастированием гадолинием. Снимок глазного дна (з), оптическая когерентная томография (д). У пациентки в 11 лет был эпизод нарушения зрения в виде вспышек перед левым глазом и расходящегося косоглазия на левый глаз. Неврологический анамнез пациентки был осложнен перенесенным серозным менингитом в 5 лет. Семейный анамнез: у дедушки был диагностирован рассеянный склероз. Затем, в 12 лет, пациентка перенесла повторную клиническую атаку с теми же симптомами, при этом левый глаз был болезненным при пальпации. Во время МРТ головного мозга на аксиальном срезе в T2-режиме FLAIR был выявлен гиперинтенсивный сигнал на всем протяжении левого зрительного нерва, а также повышенный МР-сигнал в его центральной части на корональном срезе в T2-режиме с подавлением сигнала от жира (а, б). У этой же пациентки при МРТ на корональном срезе в T1-режиме с контрастированием гадолинием отмечалось накопление контрастного вещества пораженным веществом (в). На снимках глазного дна (з) и по данным оптической когерентной томографии (д) были выявлены признаки двусторонней атрофии зрительных нервов. Анализ на антитела к аккавину 4 оказался положительным. В динамике клинического наблюдения к оптической нейропатии, которая стала двусторонней, присоединился клиничко-томографический симптомокомплекс продольного обширного поперечного миелиита шейного отдела спинного мозга, а затем миелиита Th2. Также появились очаги в белом веществе темных долей. Пациентке, помимо терапии глюкокортикостероидами и иммуноглобулином человеческого нормального с положительным эффектом, было проведено лечение ритуксимабом, которое не показало достаточной эффективности, прекращение активности заболевания было достигнуто лишь введением митоксантрона с переходом на азатиоприн. Была достигнута полная клиническая ремиссия со сроком катамnestического наблюдения более 3 лет

Fig. 4. A 16-year-old female patient. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain: а — FLAIR axial image; б — coronal T2-weighted image with fat suppression; в — contrast-enhanced (gadolinium) coronal T1-weighted image. Fundus image (з); optical coherence tomography (д). At the age of 11 years, the patient had an episode of visual impairment: flashes in front of the left eye and left divergent strabismus. The patient had serous meningitis at the age of 5 years. Family history: her grandfather was diagnosed with multiple sclerosis. At the age of 12 years, she had a repeated episode with the same symptoms, plus her left eye was painful at palpation. FLAIR axial MRI scan of the brain demonstrated a hyperintense signal along the entire left optic nerve, while coronal T2-weighted image with fat suppression showed increased MRI signal in the central part of the optic nerve (а, б). Gadolinium-enhanced coronal T1-weighted scans revealed contrast agent accumulation by the affected nerve (в). Fundus images (з) and optical coherence tomography (д) demonstrated signs of bilateral optic nerve atrophy. The patient was tested positive for anti-aquaporin 4 antibodies. In addition to optical neuropathy, which became bilateral, the patient developed clinical tomographic symptoms of longitudinal extensive transverse myelitis affecting the cervical spine and then Th2 myelitis. New lesions appeared in the white matter of the parietal lobes. The patient received corticosteroids and human normal immunoglobulin with a positive effect. Treatment with rituximab was not really effective. Only mitoxantrone ensured symptom relief and helped to achieve complete clinical remission. The follow-up time was 3 years

Рис. 5. Пациент К., 36 лет. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (а, б), МРТ спинного мозга (в, г). У пациента в 30 лет возник эпизод шаткости походки и снижения конвергенции глаз. Спустя 3 мес на фоне острой респираторной вирусной инфекции начались рецидивирующие атаки оптического неврита и поперечного миелита. Развились спастический тетрапарез с преимущественным поражением нижних конечностей, глазодвигательные нарушения, грубый нистагм и бульбарная дизартрия. При МРТ головного мозга была выявлена зона патологически повышенного МР-сигнала в задних отделах моста, переходящая на основание средних ножек мозжечка (а, б). При МРТ также было обнаружено протяженное очаговое поражение вещества спинного мозга в шейном и грудном отделах (в, г). В итоге сформировался продольный обширный поперечный миелит на уровне С2–5, Th2–11. Анализ на антитела к аквапорины 4 оказался положительным. На фоне лечения глюкокортикостероидами (пульс-терапия метилпреднизолоном, преднизолон per os) была положительная динамика в виде появления движений в нижних конечностях. Лечение интерфероном бета-1b не давало эффекта. На момент исследования у пациента не была установлена ремиссия. Катамнестическое наблюдение составило 2 года

Fig. 5. A 36-year-old male patient. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain (a, b), MRI of the spinal cord (c, d). At the age of 30 years, he had an episode of unsteady gait and convergence insufficiency. Three months later, after acute respiratory viral infection, he developed recurrent episodes of optic neuritis and transverse myelitis. He had spastic tetraparesis primarily affecting the lower extremities, oculomotor disorders, severe nystagmus, and bulbar dysarthria. Brain MRI revealed an area of pathological high-intense signal in the posterior parts of the pons spreading to the base of the middle cerebellar peduncle (a, b). MRI also demonstrated an extended focal lesion of the cervical and thoracic portions of the spinal cord (c, d). Finally, the patient developed longitudinal extensive transverse myelitis at the level of C2–5 and Th2–11. The patient was tested positive for anti-aquaporin 4 antibodies. Treatment with corticosteroids (pulse therapy methylprednisolone, oral prednisolone) ensured positive dynamics: the patient could move his lower extremities. Treatment with interferon beta-1b had no effect. He had remission at the moment of study completion. The follow-up time was 2 years

Обсуждение

При исследовании сыворотки крови на антитела к МОГ важно разделять пациентов, у которых уровень антител к МОГ в сыворотке крови меньше и больше 50 пг/мл, поскольку у пациентов, относящихся к 1-й группе, диагноз синдрома анти-МОГ сомнителен из-за недостаточной специфичности исследования антител к МОГ методом ELISA Sandwich-type, а у пациентов, относящихся ко 2-й группе, диагноз более вероятен. В нашем исследовании у 89 % пациентов с синдромом анти-МОГ уровень антител к МОГ был меньше 50 пг/мл, поэтому нельзя исключить, что в ряде случаев «под маской» синдрома анти-МОГ протекал

рассеянный склероз (особенно учитывая патологический 2-й тип синтеза олигоклональных антител у 3 пациентов, что характерно для рассеянного склероза и нехарактерно для синдрома анти-МОГ) или другое демиелинизирующее заболевание. Для уточнения диагноза всем этим пациентам показано исследование уровня антител к МОГ более специфичным методом клеточной антиген-презентации (live cell-based assay, СВА) [8]. Данный метод сейчас внедряется в практику в лаборатории гемореологии и гемостаза Научного центра неврологии.

У 3 из 9 наших пациентов отмечено наличие олигоклональных IgG 2-го типа синтеза. Подобные случаи

характерны для 6–13 % пациентов с синдромом анти-МОГ, а также у 28 % пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом [11]. Тем не менее сомнительный уровень антител к МОГ и наличие 2-го типа синтеза олигоклональных антител требуют дальнейшего наблюдения и дообследования для уточнения диагноза.

В нашем исследовании был единственный пациент с синдромом анти-МОГ, у которого уровень антител к МОГ был выше 50 (91 пг/мл), при этом после лечения у него были отмечены значительный регресс клинических симптомов и уменьшение уровня антител к МОГ до 5 пг/мл, что говорит о высокой эффективности терапии.

В целом по результатам нашего исследования у пациентов с синдромом анти-МОГ был выявлен широкий полиморфизм клинических проявлений. Некоторые из них (частота поражения и двусторонний характер поражения зрительного нерва, поражение «нижней» части спинного мозга, монофазное течение, меньшая частота супратенториальных поражений по сравнению с инфратенториальными) не соответствуют результатам самых авторитетных исследований [1, 5, 6, 9, 10, 12], что, очевидно, объясняется малой выборкой и ограниченными возможностями лабораторной диагностики антител к МОГ.

Следует учитывать, что уровень антител к МОГ может быть повышенным при широком спектре расстройств, включая NMOSD [7], что делает проведение четкой границы между данными патологиями не всегда возможным в реальных клинических условиях.

Все вышеперечисленное доказывает, что диагностика и лечение данных заболеваний требуют дальнейших исследований.

Также в ходе нашего исследования было отмечено, что чем раньше устанавливался диагноз и начиналось лечение, тем благоприятнее был исход у пациентов (на момент завершения исследования).

Исход был более благоприятным у пациентов младшего возраста, что, очевидно, связано с особенностями иммунитета у детей, а также с большей пластичностью нервной системы.

При AQP-4-положительном оптиконевромиелите более благоприятным был прогноз у пациентов, у которых заболевание дебютировало с оптического неврита.

У пациентов с синдромом анти-МОГ более благоприятным был прогноз, если заболевание дебютировало с супратенториального поражения головного мозга, и менее благоприятным — у пациентов, у которых были обнаружены олигоклональные IgG 2-го типа синтеза. Пол не имел влияния на исход заболевания.

Выводы

Редкие формы демиелинизирующих заболеваний, такие как AQP-4-положительный оптиконевромиелит

и синдром анти-МОГ, являются малоизученными по сравнению с рассеянным склерозом. Однако это отдельные нозологические единицы со своей этиологией, патогенезом, диагностикой, а также со своими схемами лечения, что важно знать и учитывать при ведении пациентов. Дифференциальная диагностика заболеваний по клиническим данным практически невозможна — диагноз может быть поставлен после лабораторного определения антител к AQP-4, к МОГ, а также после определения типа синтеза олигоклональных антител в ликворе, хотя это и не делает диагноз абсолютно достоверным. Поэтому проблема диагностики данных заболеваний требует дальнейшего изучения. Согласно полученным при анализе группы из 14 пациентов данным, в процессе лечения практически у всех пациентов наблюдается положительная динамика при применении глюкокортикостероидов, препаратов человеческого иммуноглобулина. Плазмаферез не давал эффекта у пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, а у пациентов с синдромом анти-МОГ эффект отмечался лишь у некоторых пациентов. Цитостатическая терапия была эффективна у пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, а В-деплеционная терапия — у пациентов с синдромом анти-МОГ. Препараты интерферона ожидаемо не давали положительного эффекта.

Прогноз заболевания не зависел от пола и был более благоприятным у пациентов младшего возраста. В настоящее время остаются серьезные нерешенные проблемы в терапии NMOSD: нет установленных схем лечения, вся терапия применяется off-label. Требуется дальнейшее изучение патогенеза заболевания и новых подходов к терапии NMOSD. Одной из наиболее эффективных фармакологических мишеней являются препараты, направленные на подавление пути интерлейкина 6.

На территории РФ зарегистрирован препарат сатрализумаб, который показан для терапии пациентов с NMOSD с 12-летнего возраста. Сатрализумаб представляет собой моноклональное антитело, которое подавляет сигнальный путь рецептора к интерлейкину 6, запускающего патофизиологический каскад при NMOSD. Препарат разработан с применением метода рециркулирующих антител для максимального подавления сигнального пути интерлейкина 6, удобства дозирования, минимизации рисков безопасности.

По данным исследования III фазы (SAkuraSky, SAkuraStar), сатрализумаб значительно снизил риск обострений у пациентов с NMOSD при применении базисных иммуносупрессантов или без них (на 62 и 55 % соответственно). Снижение риска обострений у пациентов, сероположительных по маркеру анти-AQP-4, достигло 75 % (на основании данных объединенного анализа SAkuraSky и SAkuraStar). Препарат сатрализумаб можно применять как в виде монотерапии, так

и в комбинации с пероральными глюкокортикостероидами, азатиоприном или микофенолата мофетиллом. Это единственный препарат с подкожным введением (может применяться 1 раз в 4 нед), что обеспечивает удобство применения и приверженность к терапии.

Сатрализумаб продемонстрировал высокие результаты в отношении эффективности, благоприятный профиль безопасности и переносимости, которые не претерпели изменений и в открытом периоде исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. De Seze J. MOG-antibody neuro-myelitis optica spectrum disorder: is it a separate disease? *Brain* 2017;140(12):3072–5. DOI: 10.1093/brain/awx292.
2. Dos Passos G.R., Oliveira L.M., da Costa B.K. et al. MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis, and myelitis: Lessons learned from neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol* 2018;9:217. DOI: 10.3389/fneur.2018.00217.
3. Fabrick B.O., Zwemmer J.N., Teunissen C.E. et al. *In vivo* detection of myelin proteins in cervical lymph nodes of MS patients using ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *J Neuroimmunol* 2005;161(1–2):190–4. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2004.12.018.
4. Jarius S., Paul F., Aktas O. et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation* 2018;15:134. DOI: 10.1186/s12974-018-1144-2.
5. Jurynczyk M., Messina S., Woodhall M.R. et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: A UK study. *Brain* 2017;140(12):3128–38. DOI: 10.1093/brain/awx276.
6. Narayan R., Simpson A., Fritsche K. et al. MOG antibody disease: A review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* 2018;25:66–72. DOI: 10.1016/j.msard.2018.07.025.
7. Reindl M., Jarius S., Rostasy K., Berger T. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: How clinically useful are they? *Curr Opin Neurol* 2017;30(3):295–301. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000446.
8. Reindl M., Schanda K., Woodhall M. et al. International multicenter examination of MOG antibody assays. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(2):e674. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000674.
9. Sato D.K., Callegaro D., Lana-Peixoto M.A. et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014;82(6):474–81. DOI: 10.1212/WNL.000000000000101.
10. Weber M.S., Derfuss T., Brück W. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated central nervous system demyelination – a novel disease entity? *JAMA Neurol* 2018;75(8):909–10. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1055.
11. Weber M.S., Derfuss T., Metz I., Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418762083. DOI: 10.1177/1756286418762083.
12. Weinshenker B.G., Wingerchuk D.M. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc* 2017;92(4):663–79. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014.
13. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85(2):177–89. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

В.Е. Авдеева / V.E. Avdeeva: <https://orcid.org/0000-0002-9334-8246>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 09.08.2021. Принята к публикации: 19.09.2021.

Article submitted: 09.08.2021. Accepted for publication: 19.09.2021.