

А.С. Котов • В.Е. Китаева

Редкие формы демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы

Учебно-методическое пособие

Цитостатики
Острый миелит
Рассеянный склероз
Синдром *area postrema*
Противоопухолевые средства
Анти-МОГ-ассоциированные расстройства
Аутоиммунный энцефалит
Оптиконевромиелит
Оптический неврит
Энцефаломиелит
Плазмаферез

Москва • 2020



МОНИКИ
1775

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Министерство здравоохранения Московской области
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского»
Факультет усовершенствования врачей

«Утверждаю»
Декан факультета усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского
д-р мед. наук, профессор О.Ю. Александрова
Протокол заседания ученого совета № 2 от 22.09.2020

А.С. Котов, В.Е. Китаева

Редкие формы демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы

Учебно-методическое пособие

Москва
2020

В учебно-методическом пособии представлены редкие формы демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы: расстройства из спектра оптиконевромиелита и анти-МОГ-ассоциированные расстройства. Рассмотрены этиология, патогенез, диагностика, включая современные диагностические критерии, а также лечение данных заболеваний.

Пособие предназначено для неврологов, рентгенологов, офтальмологов, инфекционистов, педиатров, а также врачей других специальностей.

Материалы пособия внедрены в педагогическую практику цикла клинического протокола «Неврология» (темы 4, 5, 7) кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Авторы:

А.С. Котов – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

В.Е. Китаева – студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Рецензенты:

О.В. Быкова – д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Ю.А. Белова – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Введение

В настоящее время среди демиелинизирующих заболеваний наиболее хорошо изучен рассеянный склероз (РС). Однако помимо РС существуют и другие демиелинизирующие заболевания, о которых необходимо знать практикующим врачам [6]. К ним относятся расстройства из спектра оптиконевромиелита (англ. neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD), более известные в российской литературе как оптикомиелит Девика, а также анти-МОГ-ассоциированные расстройства (антитела к гликопротеину миелина олигодендроцитов, англ. antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG). Помимо различий в этиологии эти заболевания отличаются от РС и тактикой лечения, что делает необходимым их более подробное освещение.

Основные сведения

Расстройства из спектра оптиконевромиелита – демиелинизирующие заболевания, при которых антитела повреждают аквапорин-4 (англ. aquaporin-4 receptor antibodies, anti-AQP4) с помощью системы комплемента в центральной нервной системе (ЦНС), также происходит повреждение глиального фибриллярного кислого белка (англ. glial fibrillary acidic protein, GFAP), что в итоге приводит к разрушению астроцитов и демиелинизации. Данный патогенез является классическим, однако на практике некоторые его звенья могут отсутствовать [15].

Анти-МОГ-ассоциированные расстройства – демиелинизирующие заболевания, при которых образованные антитела к гликопротеину миелина олигодендроцитов запускают реакцию разрушения миелина в ЦНС. Этот гликопротеин располагается на поверхности миелиновой оболочки, что делает его более уязвимым для иммунной системы.

Для РС в отличие от редких демиелинизирующих заболеваний характерно обнаружение в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) олигоклональных иммуноглобулинов (Ig) G 2-го типа синтеза, а также положительная реакция MRZ (корь, англ. measles, M; краснуха, англ. rubella, R; ветряная оспа, англ. varicella zoster, Z), то есть обнаружение антител против вируса кори, краснухи и ветряной оспы в ЦСЖ.

При обнаружении в сыворотке крови антител к AQP4 следует заподозрить расстройства из спектра оптиконевромиелита, при обнаружении антител к MOG – анти-МОГ-ассоциированные расстройства. При РС антитела к AQP4 и анти-МОГ, как правило, отрицательны [19] (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика диагностических маркеров рассеянного склероза, расстройств из спектра оптиконевромиелита, анти-МОГ-ассоциированных расстройств

Диагностический маркер	Анти-МОГ-ассоциированные расстройства	Рассеянный склероз	Расстройства из спектра оптиконевромиелита
Анти-МОГ	+	–	–
Анти-AQP-4	–	–	+
Олигоклональные IgG 2-го типа	6–13%	80%	28%
MRZ	1–2%	78%	1–2%

При РС антитела образуются в В-лимфоцитах непосредственно в ЦНС, тогда как при редких демиелинизирующих заболеваниях антитела к структурам ЦНС образуются на периферии и лишь затем попадают в ЦНС, поэтому их можно обнаружить в сыворотке крови, в то время как при РС антитела выявляются в основном в спинномозговой жидкости. Последние исследования показали, что сосуществование МОГ-антител и AQP4-антител в большинстве случаев не обнаруживается [8].

Расстройства из спектра оптиконевромиелита

Определение

Расстройства из спектра оптиконевромиелита – спектр демиелинизирующих заболеваний ЦНС с одновременным или последовательным развитием неврита зрительных нервов и обширного поперечного миелита.

Происхождение названия

Классическое описание болезни дал французский врач Eugène Devic в 1894 г., в честь которого она получила название оптикомиелита Девика. В англоязычной литературе применялось наименование *neuromyelitis optica*, но в последние годы был рекомендован другой термин – *neuromyelitis optica spectrum disorders*, или расстройства из спектра оптиконевромиелита. Подобная рекомендация связана с тем, что не все случаи заболевания укладываются в клиническую картину оптиконевромиелита.

Диагностика

Ключевые клинические характеристики

Согласно клиническим рекомендациям от 2015 г. [21], к ключевым клиническим характеристикам расстройств из спектра оптиконевромиелита относятся:

- оптический неврит (с него дебютирует NMOSD в 80% случаев [4]; на оптической когерентной томографии дегенерация аксонов грубее, чем при РС [5]);
- острый миелит;
- синдром *area postrema*: эпизоды необъяснимой другими причинами икоты или тошноты и рвоты;
- острое поражение ствола мозга;
- симптоматическая нарколепсия или острый клинический синдром поражения промежуточного мозга с типичными для NMOSD изменениями на магнитно-резонансной томографии (МРТ) продолговатого мозга;
- клинически манифестное поражение большого мозга с типичными для NMOSD изменениями большого мозга, подтвержденными на МРТ.

Магнитно-резонансные признаки поражения промежуточного и большого мозга при NMOSD, соответствующие последним двум клиническим характеристикам расстройств спектра оптиконевромиелита:

- очаги в таламусе, гипоталамусе или вокруг третьего желудочка;
- крупные сливающиеся одно- или двусторонние субкортикальные или расположенные в глубине белого вещества очаги;
- длинные ($\frac{1}{2}$ длины или больше) диффузные, гетерогенные или отечные очаги в мозолистом теле;
- длинные очаги в кортикоспинальном тракте, одно- или двусторонние, вовлекающие внутреннюю капсулу или ножки мозга;
- обширные периэпендимальные поражения, часто накапливающие контраст.

Условия для постановки диагноза NMOSD

Условия для постановки диагноза NMOSD зависят от наличия положительного или отрицательного анализа сыворотки крови на антитела к аквапорину-4 либо отсутствия данного анализа.

Диагностические критерии синдрома при положительном тесте на AQP4-IgG:

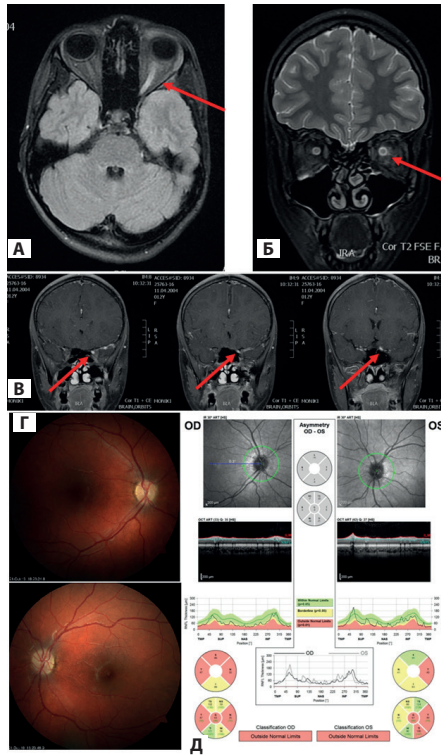


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография пациентки 12 лет с повторной клинической атакой на левый зрительный нерв: на аксиальном срезе в режиме FLAIR гиперинтенсивный сигнал во всем протяжении левого зрительного нерва, а также повышение магнитно-резонансного сигнала в его центральной части на коронарном срезе в T2-режиме с подавлением жира (А, Б). У этой же пациентки на коронарном срезе в T1-режиме с гадолинием отмечается накопление контраста пораженным нервом (В). Признаки двусторонней атрофии зрительных нервов по снимкам глазного дна (Г) и по данным оптической когерентной томографии (Д). Анализ на антитела к аквапину-4 оказался положительным. В динамике клинического наблюдения к оптической нейропатии присоединился клинкотомографический симптомокомплекс продолженного миелиита шейного отдела спинного мозга. Пациентке было проведено лечение митоксантроном с последующим переходом на азатиоприн с положительным эффектом – полная клиническая ремиссия со сроком катamnестического наблюдения более 3 лет

- как минимум одна из 6 ключевых клинических характеристик;
- положительный анализ на антитела к аквапорину-4 (AQP4-IgG) (рис. 1);
- исключение других заболеваний.

Диагностические критерии синдрома при отрицательном или отсутствующем тесте на AQP4-IgG:

I. Как минимум 2 ключевых клинических характеристики, возникшие в результате одной или более клинических атак и соответствующие всем следующим требованиям:

1) как минимум одна ключевая клиническая характеристика (оптический неврит, острый миелит с выраженным поражением спинного мозга (LETM) или синдром *area postrema*);

2) диссеминация в пространстве (две или более ключевых клинических характеристик должны быть разными);

3) соответствие дополнительным МРТ-критериям:

- острый оптический неврит: требуется МРТ головного мозга, выявляющая норму или неспецифические изменения белого вещества, либо МРТ зрительного нерва с одно- или двусторонним T2-гиперинтенсивным очагом поражения, либо в T1-взвешенном режиме с гадолинием усиление сигнала от очага поражения, занимающее не менее половины длины нерва от орбиты до хиазмы или захватывающее хиазму;

- острый миелит:

- ✓ интрамедуллярное поражение на МРТ, занимающее в длину 3 и более смежных сегментов спинного мозга (LETM), или очаг атрофии, занимающий три и более смежных сегментов спинного мозга, соответствующий анамнезу острого миелита;

- ✓ повышение сигнала в T2-взвешенных изображениях от участка спинного мозга, занимающего три или более соседних спинно-мозговых сегмента;

- ✓ поражение локализуется преимущественно в центральных отделах спинного мозга (более 70% очага расположено в центральном сером веществе);

- ✓ накопление гадолиния на T1-взвешенных изображениях с контрастированием;

- ✓ расширение стволового очага в ростральном направлении;

- ✓ утолщение/отек спинного мозга;

- ✓ снижение сигнала в T1-взвешенных изображениях, соответствующее повышению сигнала в T2-взвешенных изображениях;
 - ✓ изменения на МРТ при хроническом течении процесса;
 - ✓ четко очерченный длинный участок атрофии спинного мозга, занимающий три и более соседних спинномозговых сегментов, с изменениями сигнала в T2-режиме от участка атрофии или без таковых;
 - синдром *area postrema*: очаги на дорзальной поверхности продолговатого мозга (особенно в области *area postrema*), как небольшие по площади, так и вовлекающие верхнюю часть шейного отдела спинного мозга;
 - острый стволовой синдром: периэпендимальная зона поражения в стволе мозга.
- II. Отрицательный или недоступный тест на AQP4-IgG.
- III. Исключение альтернативных диагнозов.

«Красные флажки»

Клинические и лабораторные признаки:

- общее клиническое прогрессирование (неврологическое ухудшение, не связанное с атаками, – признак РС);
- атипичная длительность атаки (менее 4 часов – признак спинальной ишемии или инфаркта, ухудшение в течение 4 и более недель – признак саркоидоза или опухоли);
- клиника неполного поперечного миелита (особенно без магнитно-резонансных признаков LETM) – следует заподозрить РС;
- олигоклональные антитела в ликворе (при NMOSD встречаются в 20% случаев, при РС – в 80%).

Заболевания с неврологическими проявлениями, мимикрирующие под NMOSD:

- доказанный или подозреваемый саркоидоз (лимфаденопатия средостения, лихорадка, ночная потливость, повышение сывороточного уровня ангиотензинпревращающего фермента или рецепторов к интерлейкину-2);
- доказанные или подозреваемые рак, лимфома, паранеопластические заболевания (оптическая невропатия, ассоциированная с медиатором протеина-5, чувствительным к коллапсину, или анти-Ma2-ассоциированный дизэнцефальный синдром (антинейрональные антитела к PNMA2));

- доказанные или подозреваемые хронические инфекции, например, вирус иммунодефицита человека или сифилис.

МРТ головного мозга:

- типичные для РС находки в T2-взвешенных изображениях:
 - ✓ очаги поражения, ориентированные перпендикулярно стенке латеральных желудочков (пальцы Доусона);
 - ✓ очаги поражения в нижних отделах височной доли, примыкающие к боковым желудочкам;
 - ✓ юкстакортикальные поражения, вовлекающие субкортикальные U-волокна;
 - ✓ кортикальные очаги поражения;
- магнитно-резонансные признаки заболевания, отличного от РС и NMOSD:
- очаги поражения, копящие контраст более трех месяцев.

МРТ спинного мозга:

- характеристики, свидетельствующие о наличии РС, а не NMOSD:
 - ✓ очаги, захватывающие менее 3 соседних сегментов на сагиттальных T2-взвешенных изображениях;
 - ✓ очаги, в большинстве случаев (> 70%) расположенные по периферии на аксиальных T2-взвешенных изображениях;
 - ✓ диффузные нечеткие изменения сигнала на T2-взвешенных изображениях, напоминающие длительно текущий или прогрессирующий РС.

Лечение

Было показано, что лечение пациентов препаратами группы интерферонов, относящихся к препаратам, изменяющим течение РС, вызывает увеличение титра антител к аквапорину-4 и частоту рецидивов при NMOSD [16].

В отличие от РС при NMOSD преобладает гуморальное звено иммунитета, поэтому для лечения должно использоваться группы цитостатиков и противоопухолевые средства [1].

Представлены рекомендации по лечению от 2015 г. [17].

Лечение обострений

Применяются следующие препараты и методы:

- метилпреднизолон 1000 мг/сут № 3–5;
- плазмаферез № 5–7.

Таблица 2. Поддерживающая терапия первой линии при лечении пациентов с NMOSD

Препарат	Стартовая доза	Поддерживающая доза	Длительность применения
Ритуксимаб	1000 мг в неделю в течение 4 недель или 375 мг/м ² в течение 2 недель	375 мг/м ² или 1000 мг в неделю в течение 2 недель	Количество CD19 на проточной цитометрии > 1% (примерно каждые 20 недель)
Микофенолата мофетил	1000–2000 мг/сут (в сочетании с преднизолоном в дозе 5–60 мг/сут)	1000–2000 мг/сут	До достижения уровня лимфоцитов < 1500 (контроль 1 раз в месяц)
Азатиоприн	2–3 мг/кг/сут (в сочетании с преднизолоном в дозе 5–60 мг/сут)	2–3 мг/кг/сут	6–12 месяцев

Поддерживающая терапия первой линии

Для поддерживающей терапии пациентов с NMOSD показаны совершенно другие препараты, чем при РС (табл. 2).

К препаратам первой линии относятся как хорошо известный цитостатик азатиоприн, так и относительно новые препараты – ритуксимаб и микофенолата мофетил. Следует обратить внимание на режим дозирования препаратов и лабораторные критерии их эффективности.

Поддерживающая терапия второй линии

Поддерживающая терапия второй линии рассмотрена в табл. 3.

К препаратам второй очереди выбора относятся митоксантрон, метотрексат и циклофосфамид. Следует обратить внимание на режим дозирования препаратов.

Новые препараты

Для расстройств из спектра оптикомиелита активно изучаются новые и экспериментальные препараты:

- тоцилизумаб – 8 мг/кг каждые 4 недели;
- экулизумаб – 600 мг внутривенно 4 недели, далее 900 мг внутривенно каждые 2 недели;

Таблица 3. Поддерживающая терапия второй линии при лечении пациентов с NMOSD

Препарат	Стартовая доза	Поддерживающая доза	Длительность применения
Митоксантрон	12 мг/м ² в течение 3–6 месяцев	6–12 мг/м ²	Каждые 3 месяца
Метотрексат	7,5 мг в неделю (в сочетании с преднизолоном в дозе 5–60 мг/сут)	7,5–15 мг в неделю (в сочетании с преднизолоном в дозе 5–60 мг/сут)	Не менее 6 месяцев
Циклофосфамид	1000 мг каждые 2 месяца (в сочетании с глюкокортикоидами)	1000 мг каждые 2 месяца (в сочетании с глюкокортикоидами)	6–12 месяцев

- аквапурумаб;
- CD19-таргетированная терапия;
- ингибитор антител к CD59;
- гранулоциты-таргетированная терапия.

Прогноз

Прогноз для расстройств из спектра оптикомиелита вариабельный, при развитии заболевания в детском возрасте отмечается преимущественно монофазное течение без повторных рецидивов [3].

Анти-МОГ-ассоциированные расстройства

Миелин-олигодендроцитарный гликопротеин

МОГ представляет собой гликопротеин млекопитающих, экспрессирующийся исключительно в ЦНС. Этот гликопротеин ограничивается наружной поверхностью миелина и плазматической мембраной олигодендроцита, при этом его наивысшая плотность как антигена представлена в наружных пластинках миелиновых оболочек, что делает МОГ доступным для аутоантител [10]. МОГ принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов с одним внеклеточным вариабельным доменом IgV, трансмембранным доменом, цитоплазматической петлей, мембраноассоциированной областью и цитоплазматическим хвостом. У людей было обнаружено 15 различных изоформ МОГ в результате альтернативного сплайсинга.

Эти изоформы были локализованы на поверхности клетки, в эндоплазматической сети, в эндоцитозных пузырьках или найдены

в секреторном виде. Секреторная форма может иметь важное значение при запуске аутоиммунитета в случае попадания в спинно-мозговую жидкость, лимфатическую систему и кровоток [11]. Важно отметить, что наличие клеточных анализов позволило выделить и количественно определить антитела против МОГ к нативному конформационному эпитопу MOG, расположенному на внеклеточном домене белка [9].

Заболевания, относящиеся к анти-МОГ-ассоциированным расстройствам

Как следует из названия, анти-МОГ-ассоциированные расстройства являются совокупностью заболеваний, включающих [7]:

- многие случаи острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), особенно у детей;
- оптический неврит;
- миелит;
- оптиконевромиелит (с наличием антител к МОГ и отсутствием антител к AQP4);
- в некоторых случаях – аутоиммунный энцефалит как у детей, так и у взрослых.

Дифференциально-диагностические отличия анти-МОГ-ассоциированных расстройств от NMOSD

Основные дифференциально-диагностические отличия анти-МОГ-ассоциированных расстройств от NMOSD разобраны в [13, 14, 20]:

- зрительный нерв вовлекается чаще, чем спинной мозг;
- чаще встречается одновременный двусторонний оптический неврит;
- заболевание чаще протекает монофазно или имеет меньше рецидивов;
- реже ассоциировано с другими аутоиммунными заболеваниями;
- больше стволовых и мозжечковых, меньше супратенториальных поражений;
- в большинстве случаев поражения наблюдаются в нижних отделах спинного мозга;
- более широкий спектр клинических расстройств – например, ОРЭМ (чаще у детей);

- соотношение мужчин и женщин примерно 1:1, в отличие от доминирования женщин при оптиконевромиелите, ассоциированном с антителами к AQP4-IgG.

Данные различия не позволяют поставить диагноз, однако дают возможность заподозрить анти-МОГ-ассоциированные расстройства при наличии редкой формы демиелинизации.

Диагностика

Для постановки диагноза анти-МОГ-ассоциированных расстройств необходимы следующие признаки:

- обнаружение сывороточного МОГ-IgG с помощью клеточного анализа. В отсутствие МОГ-IgG в сыворотке крови они могут быть обнаружены в ЦСЖ, что позволяет поставить верный диагноз;
- клиническая картина, соответствующая демиелинизации ЦНС (то есть ОРЭМ, неврит зрительного нерва, поперечный миелит, оптиконевромиелит, аутоиммунный энцефалит);
- исключение альтернативного диагноза.

Диагностические критерии

Диагностические критерии анти-МОГ-ассоциированных расстройств от 2018 г. [12]:

1) монофазный или рецидивирующий острый неврит зрительного нерва, миелит, энцефалит, а также любая комбинация данных заболеваний;

2) рентгенологические или (только у пациентов с анамнезом неврита зрительного нерва) электрофизиологические результаты, совместимые с демиелинизацией ЦНС (метод вызванных потенциалов);

3) по крайней мере один из следующих результатов:

- МРТ:
 - ✓ продольно обширное поражение спинного мозга (≥ 3 смежных сегментов) (LETM);
 - ✓ продольно обширная атрофия спинного мозга (≥ 3 смежных сегментов) у пациентов с анамнезом, совместимым с острым миелитом;
 - ✓ поражение мозгового конуса, особенно в начальном отделе;
 - ✓ продольное обширное поражение зрительного нерва (например, $> \frac{1}{2}$ длины до хиазмы зрительного нерва на T2-режиме или T1-режиме с контрастированием);

- ✓ перипапиллярное усиление после контрастирования во время острого оптического неврита;
- ✓ нормальная супратенториальная МРТ у пациентов с острым оптическим невритом, миелитом и/или энцефалитом ствола мозга;
- ✓ МРТ головного мозга отличается от нормы, но без поражений, прилежащих к боковому желудочку, которые имеют яйцевидную/круглую форму или связаны с поражением нижней височной доли, и без поражения по типу пальцев Дюсона или юстакортикальных U-образных волокон (критерий Matthews-Jurynczyk);
- ✓ большие слитые поражения головного мозга на T2-режиме, наводящие на мысль об ОРЭМ;
- фундоскопия:
 - ✓ выраженная папиллоэдема/папиллит/отек диска зрительного нерва во время острого оптического неврита;
- спинномозговая жидкость:
 - ✓ нейтрофильный плеоцитоз или количество лейкоцитов > 50/мкл;
 - ✓ отсутствие олигоклональных антител, выявленное изоэлектрическим фокусированием при первом или любом последующем обследовании (относится только к пациентам из континентальной Европы);
- гистопатология:
 - ✓ первичная демиелинизация с отложением комплемента и IgG внутри очага поражения;
 - ✓ предыдущий диагноз «паттерн II РС», то есть обнаружение IgG в ЦСЖ, но не в сыворотке крови;
- клинические данные:
 - ✓ одновременный двусторонний острый оптический неврит;
 - ✓ необычно высокая частота оптического неврита или заболевания, в основном характеризующееся рецидивирующим оптическим невритом;
 - ✓ особенно тяжелый зрительный дефицит/слепота в одном или обоих глазах во время или после острого оптического неврита;
 - ✓ особенно тяжелые или частые эпизоды острого миелита или энцефалита ствола мозга;
 - ✓ постоянные сфинктерные и/или эректильные нарушения после миелита;
 - ✓ пациенты с диагнозом ОРЭМ, рецидивирующего ОРЭМ, многофазного ОРЭМ или ОРЭМ-оптического неврита;

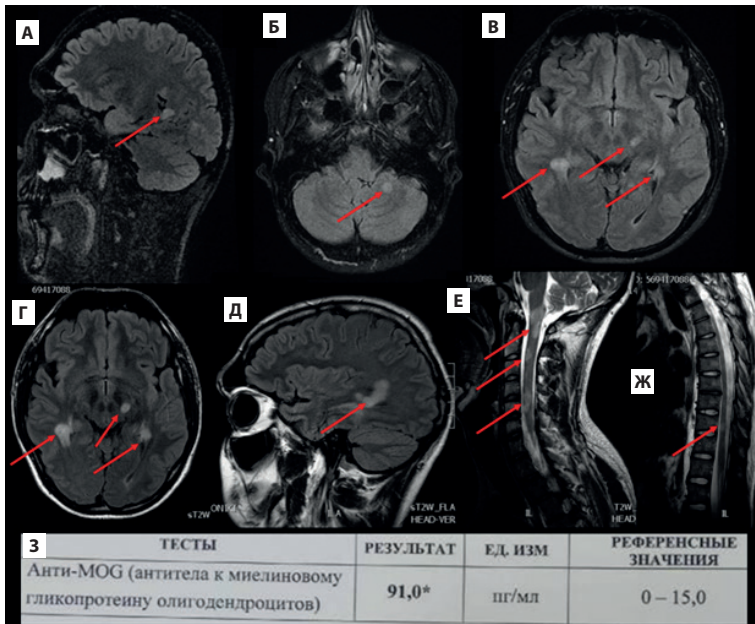


Рис. 2. Пациент Г., 1994 г.р., через 2 недели после острой респираторной вирусной инфекции почувствовал онемение в левых конечностях, затем слабость в них, затем онемение и слабость в правых конечностях, после чего нарушились тазовые функции. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга – очаги, не похожие на рассеянный склероз или острый рассеянный энцефаломиелит (А–В). МРТ через месяц – увеличивается размер очагов, они приобретают сливной характер (Г, Д). МРТ спинного мозга – грубые очаги в стволе, в шейном и нижнегрудном отделах спинного мозга (Е, Ж). Выявлен высокий титр антител к МОГ в сыворотке крови (3), что, очевидно, отражает тяжесть и активность заболевания. После двух курсов лечения ритуксимабом (2000 мг первый курс и 1000 мг второй курс) отмечается клиническая ремиссия в течение года, уровень антител к МОГ снизился с 91 до 5 пг/мл

- ✓ острая дыхательная недостаточность, нарушение сознания, поведенческие изменения или эпилептические приступы (требуются рентгенологические признаки демиелинизации);
- ✓ заболевание начинается в период от 4 дней до примерно 4 недель после вакцинации;

- ✓ неясная неразрешимая тошнота и рвота или икота, совместимые с наличием поражения задней части продолговатого мозга/ области заднего поля (*area postrema*);
- ✓ сосуществующая тератома или NMDAR-энцефалит (низкий уровень доказательности);
- ответ на лечение:
 - ✓ частые вспышки после внутривенного метилпреднизолона или стероидзависимые симптомы, включая хроническую рецидивирующую воспалительную невропатию зрительного нерва;
 - ✓ четкое увеличение частоты рецидивов после лечения интерфероном-бета или натализумабом у пациентов с диагнозом РС (низкий уровень доказательности).

Эти рекомендации в первую очередь предназначены для использования у взрослых и подростков. Показания к исследованию MOG-IgG у маленьких детей не должны быть такими строгими, как у взрослых, поскольку считается, что MOG-энцефаломиелит у маленьких детей имеет более благоприятное течение, чем у взрослых, что снижает риски, связанные со скринингом антител.

Пример положительного диагноза анти-MOG-ассоциированного расстройства приведен на рис. 2.

«Красные флажки»

«Красные флажки» для анти-MOG-ассоциированных расстройств [12]:

- течение заболевания:
 - ✓ хроническое прогрессирующее течение (очень редко у MOG-IgG-положительных пациентов), включая вторично прогрессирующий РС (особенно без рецидивов) и первично прогрессирующий РС;
 - ✓ внезапное появление симптомов, например, < 4 ч от начала заболевания до максимума (вероятна ишемическая причина) или постоянное ухудшение симптомов в течение нескольких недель (вероятны опухоль, саркоидоз и др.);
- МРТ:
 - ✓ поражение, прилегающее к боковому желудочку, яйцевидное/круглое, или связанное с поражением нижней височной доли, или поражение по типу пальцев Доусона;

- ✓ МРТ головного мозга с активными очагами поражения, которые с течением времени постепенно увеличиваются, с утяжелением заболевания между рецидивами (ограниченные данные);
- спинномозговая жидкость:
 - ✓ би- или триспецифическая реакция MRZ (возможен РС);
- серология:
 - ✓ MOG-IgG на определенном уровне или чуть выше для анализа порога, особенно (но не исключительно) если клиническая картина атипична;
 - ✓ положительный MOG-IgM и/или MOG-IgA и отрицательный MOG-IgG (клиническое значение неизвестно);
 - ✓ положительный анализ на MOG-IgG в спинномозговой жидкости, но не в сыворотке (такой вариант возможен, но встречается редко: MOG-IgG обычно вырабатывается экстракельно);
 - ✓ положительные результаты теста на AQP4-IgG и MOG-IgG (крайне редко; должно быть произведено повторное исследование обоих антител);
- другое:
 - ✓ клинические или параклинические данные, предполагающие наличие диагнозов, отличных от анти-MOG-ассоциированных расстройств: энцефаломиелит, NMOSD, РС, нейротуберкулез, нейроборрелиоз, нейросифилис, нейросаркоидоз, синдром Бехчета, подострая комбинированная дегенерация спинного мозга, наследственная зрительная невропатия Лебера, васкулит, лимфома ЦНС, глиоматоз головного мозга, паранеопластические неврологические расстройства, синдром задней обратимой энцефалопатии, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и доказательства инфекции в ЦНС;
 - ✓ комбинированная центральная и периферическая демиелинизация (MOG не экспрессируется в периферической нервной системе).

Лечение

В настоящее время отсутствуют общепризнанные рекомендации по лечению вышеуказанного типа расстройств. Приводятся данные самых авторитетных публикаций.

Лечение дебюта и обострений

Лечение дебюта и обострений анти-МОГ-ассоциированных расстройств [18]:

- метилпреднизолон внутривенно;
- плазмаферез;
- человеческий иммуноглобулин внутривенно.

Обычно лечение начинается с пульс-терапии метилпреднизолоном, однако со временем эффективность таких курсов может снижаться [2]. Реже используются плазмаферез и иммуноглобулин.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия анти-МОГ-ассоциированных расстройств включает:

- азатиоприн;
- микофенолата мофетил;
- ритуксимаб;
- пероральный преднизолон;
- внутривенный человеческий иммуноглобулин.

Заключение

Редкие формы демиелинизирующих заболеваний, такие как расстройства из спектра оптиконевромиелита и анти-МОГ-ассоциированные расстройства, изучены в меньшей степени, чем РС. Однако это отдельные нозологические единицы со своей этиологией, патогенезом, диагностикой, а также схемами лечения, что важно знать и учитывать при ведении пациентов с данными заболеваниями.

Литература

1. Быкова О., Платонова А., Гольцова Н., Кузнецова Г., Кузенкова Л., Бойко А. Ранняя дифференциальная диагностика и длительная иммуномодулирующая терапия хронических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8, № 6. С. 139–145.
2. Котов А.С. Синдром anti-MOG: описание двух случаев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11, № 1. С. 84–88. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-84-88.
3. Котов А.С., Андрюхина О.М., Матюк Ю.В., Бунак М.С., Борисова М.Н., Пантелеева М.В., Шаталин А.В. Оптический неврит и миелит у подростка: оптикомиелит Девика или рассеянный склероз? // Неврологический журнал. 2015. Т. 20, № 6. С. 35–40. doi: 10.18821/1560-9545-2015-20-6-35-40.
4. Луцик В.Н., Котов А.С., Борисова М.Н., Пантелеева М.В., Шаталин А.В., Токарева Ю.В., Мухина Е.В., Бунак М.С., Андрюхина О.М. Оптикомиелит Девика у ребенка // Неврологический журнал. 2017. Т. 22, № 4. С. 205–210. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-205-210.
5. Полехина Н.В., Сурнина З.В., Захарова М.Н. Возможности оптической когерентной томографии в диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018. Т. 12, № 3. С. 69–74. doi: 10.25692/ACEN.2018.3.9.
6. Шмидт Т.Е. Редкие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы // Неврологический журнал. 2016. Т. 21, № 5. С. 252–264. doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-5-252-264.
7. Dos Passos G.R., Oliveira L.M., da Costa B.K., Apostolos-Pereira S.L., Callegaro D., Fujihara K., Sato D.K. MOG-IgG-Associated Optic Neuritis, Encephalitis, and Myelitis: Lessons Learned From Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder // Front. Neurol. 2018. Vol. 9. P. 217. doi: 10.3389/fneur.2018.00217.
8. Fabriek B.O., Zwemmer J.N., Teunissen C.E., Dijkstra C.D., Polman C.H., Laman J.D., Castelijns J.A. In vivo detection of myelin proteins in cervical lymph nodes of MS patients using ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology // J. Neuroimmunol. 2005. Vol. 161(1–2). P. 190–194. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.12.018.
9. Gaide O., Emerson R.O., Jiang X., Gulati N., Nizza S., Desmarais C., Robins H., Krueger J.G., Clark R.A., Kupper T.S. Common clonal origin of central and resident memory T cells following skin immunization // Nat. Med. 2015. Vol. 21(6). P. 647–653. doi: 10.1038/nm.3860.
10. Gandoglia I., Ivaldi F., Laroni A., Benvenuto F., Solaro C., Mancardi G., Kerlero de Rosbo N., Uccelli A. Teriflunomide treatment reduces B cells in patients with MS // Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2017. Vol. 4(6). P. e403. doi: 10.1212/NXI.0000000000000403.
11. Gebhardt T., Wakim L.M., Eidsmo L., Reading P.C., Heath W.R., Carbone F.R. Memory T cells in nonlymphoid tissue that provide enhanced local immunity during infection with herpes simplex virus // Nat. Immunol. 2009. Vol. 10(5). P. 524–530. doi: 10.1038/ni.1718.
12. Jarius S., Paul F., Aktas O., Asgari N., Dale R.C., de Seze J., Franciotta D., Fujihara K., Jacob A., Kim H.J., Kleiter I., Kümpfel T., Levy M., Palace J., Ruprecht K., Saiz A., Trebst C., Weinshenker B.G., Wildemann B. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing // J. Neuroinflammation. 2018. Vol. 15(1). P. 134. doi: 10.1186/s12974-018-1144-2.

13. Jurynczyk M., Messina S., Woodhall M.R., Raza N., Everett R., Roca-Fernandez A., Tackley G., Hamid S., Sheard A., Reynolds G., Chandratre S., Hemingway C., Jacob A., Vincent A., Leite M.I., Waters P., Palace J. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study // *Brain*. 2017. Vol. 140(12). P. 3128–3138. doi: 10.1093/brain/awx276.
14. Narayan R., Simpson A., Fritsche K., Salama S., Pardo S., Mealy M., Paul F., Levy M. MOG antibody disease: A review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018. Vol. 25. P. 66–72. doi: 10.1016/j.msard.2018.07.025.
15. Nishiyama S., Misu T., Nuriya M., Takano R., Takahashi T., Nakashima I., Yasui M., Itoyama Y., Aoki M., Fujihara K. Complement-dependent and -independent aquaporin 4-antibody-mediated cytotoxicity in human astrocytes: Pathogenetic implications in neuromyelitis optica // *Biochem. Biophys. Rep.* 2016. Vol. 7. P. 45–51. doi: 10.1016/j.bbrep.2016.05.012.
16. Palace J., Leite M.I., Nairne A., Vincent A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers // *Arch. Neurol.* 2010. Vol. 67(8). P. 1016–1017. doi: 10.1001/archneurol.2010.188.
17. Sherman E., Han M.H. Acute and Chronic Management of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder // *Curr. Treat. Options Neurol.* 2015. Vol. 17(11). P. 48. doi: 10.1007/s11940-015-0378-x.
18. *The Transverse Myelitis Association. Newsletter* [Internet]. Winter 2018. URL: https://files.wearersna.org/resources/Newsletters/2018_01_WINTER_NL.pdf (date of access: 26 Oct 2020).
19. 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. Vol. 11. P. 1756286418762083. doi: 10.1177/1756286418762083.
20. Weinshenker B.G., Wingerchuk D.M. Neuromyelitis Spectrum Disorders // *Mayo Clin. Proc.* 2017. Vol. 92(4). P. 663–679. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014.
21. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L., Cabre P., Carroll W., Chitnis T., de Seze J., Fujihara K., Greenberg B., Jacob A., Jarius S., Lana-Peixoto M., Levy M., Simon J.H., Tenembaum S., Traboulsee A.L., Waters P., Wellik K.E., Weinshenker B.G.; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders // *Neurology*. 2015. Vol. 85(2). P. 177–189. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729.

Тестовые вопросы

1. Какие из нижеперечисленных заболеваний относятся к редким демиелинизирующим?

- а) РС
- б) РС, оптикомиелит Девика
- в) оптикомиелит Девика
- г) расстройства из спектра оптикомиелита, анти-МОГ-ассоциированные расстройства

2. Каковы различия диагностических маркеров между РС и редкими демиелинизирующими заболеваниями?

- а) высокие титры антител к МОГ при РС
- б) высокие титры антител к аквапорину-4 при РС
- в) отсутствие антител к МОГ и аквапорину-4 при РС
- г) высокие титры антител к МОГ и аквапорину-4 при РС

3. Какие существуют условия для постановки диагноза NMOSD?

- а) только положительный анализ на антитела к аквапорину-4 (AQP4-IgG)
- б) как минимум одна из 6 ключевых клинических характеристик, положительный анализ на олигоклональные IgG 2-го типа в ЦСЖ, исключение других заболеваний
- в) как минимум одна из 6 ключевых клинических характеристик, положительный анализ на антитела к аквапорину-4 (AQP4-IgG), исключение других заболеваний
- г) как минимум одна из 6 ключевых клинических характеристик, положительный анализ на антитела к аквапорину-4 (AQP4-IgG), исключение других заболеваний; либо как минимум 2 ключевых клинических характеристики, возникшие в результате одной или более клинических атак, отрицательный или недоступный анализ на антитела к аквапорину-4 (AQP4-IgG), исключение других заболеваний

4. Что из перечисленного не относится к «красным флажкам» для NMOSD?

- а) длительность атаки менее 4 часов
- б) длительность атаки в течение 4 и более недель
- в) отсутствие олигоклональных IgG 2-го типа в ЦСЖ
- г) На МРТ головного мозга в T2-режиме очаги поражения, ориентированные перпендикулярно стенке латеральных желудочков

5. Какие препараты нельзя использовать при лечении NMOSD?

- а) интерфероны
- б) цитостатики
- в) противоопухолевые
- г) глюкокортикоиды

6. Какие препараты используются в качестве поддерживающей терапии первой линии при NMOSD?

- а) азатиоприн, ритуксимаб, микофенолата мофетил
- б) митоксантрон, метотрексат, циклофосфамид
- в) азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид
- г) ритуксимаб, митоксантрон, метотрексат

7. Какое течение заболевания отмечается у большинства детей с диагнозом NMOSD?

- а) преимущественно монофазное, без повторных рецидивов
- б) первично прогрессирующее
- в) вторично прогрессирующее
- г) рецидивирующее

8. Какие существуют условия для постановки диагноза анти-МОГ-ассоциированных расстройств?

- а) обнаружение МОГ-IgG в сыворотке крови или ЦСЖ; клиническая картина, соответствующая демиелинизации ЦНС; исключение альтернативного диагноза
- б) обнаружение МОГ-IgG в сыворотке крови; клиническая картина, соответствующая демиелинизации ЦНС; исключение альтернативного диагноза
- в) обнаружение МОГ-IgG в сыворотке крови или ЦСЖ либо отрицательный/недоступный для выполнения анализ; клиническая картина, соответствующая демиелинизации ЦНС; исключение альтернативного диагноза
- г) достаточно обнаружения МОГ-IgG в сыворотке крови

9. Что из перечисленного не относится к «красным флажкам» для анти-МОГ-ассоциированных расстройств?

- а) хроническое прогрессирующее течение заболевания
- б) монофазный или рецидивирующий острый неврит зрительного нерва
- в) положительный МОГ-IgM и/или МОГ-IgA и отрицательный МОГ-IgG
- г) комбинированная центральная и периферическая демиелинизация

10. Какие препараты используются в качестве поддерживающей терапии при анти-МОГ-ассоциированных расстройствах?

- а) азатиоприн, ритуксимаб, микофенолата мофетил
- б) митоксантрон, метотрексат, циклофосфамид
- в) азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид
- г) ритуксимаб, митоксантрон, метотрексат

Ответы

1 – г; 2 – в; 3 – г; 4 – в; 5 – а; 6 – а; 7 – а; 8 – а; 9 – б; 10 – а.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Котов Алексей Сергеевич
Китаева Варвара Евгеньевна

Редкие формы демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы

Учебно-методическое пособие

Редактор: Л.Ю. Заранкина
Оригинал-макет: А.В. Васюк

ISBN 978-5-98511-451-5



9 785985 114515 >

Подписано в печать 29.10.2020. Усл. печ. л. 1,4. Авт. л. 1. Тираж 200 экз. Заказ № 18/20.

Отпечатано в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Российская Федерация



МОНИКИ
1775

ISBN 978-5-98511-451-5



9 785985 114515 >