

## Актуальные вопросы диагностики заболеваний спектра оптиконейромиелита при определении антител к аквапорину-4 в сыворотке крови

© В.С. КРАСНОВ<sup>1</sup>, Н.А. ТОТОЛЯН<sup>1</sup>, В.Д. НАЗАРОВ<sup>1</sup>, А.В. МАЗИНГ<sup>1</sup>, Г.С. МАКШАКОВ<sup>2</sup>, С.В. ЛАПИН<sup>2</sup>, Е.П. ЕВДОШЕНКО<sup>2</sup>, А.А. СКОРОМЕЦ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Анализ особенностей и своевременности использования теста на определение антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG) в сыворотке крови в диагностике заболеваний спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ) в повседневной клинической практике.

**Материал и методы.** В исследование включены 27 пациентов с ЗСОНМ и положительным результатом анализа сыворотки крови на AQP4-IgG. Проведен ретроспективный анализ неврологических проявлений обострений, сроков и результатов серологического исследования на AQP4-IgG. Результаты анализировали с позиций опубликованных в научной литературе показаний для выполнения теста с учетом предложенных 2 вариантов обострений: с высокоспецифичными для ЗСОНМ проявлениями (ВС), которые рассматривают как показание к проведению теста на AQP4-IgG, и с неспецифическими для ЗСОНМ проявлениями (НС). Были выделены три группы пациентов: 1-я — ( $n=6$ ) с первым обострением ВС, развившимся до 2008 г. включительно, 2-я — ( $n=12$ ) с 2009 по 2013 г. и 3-я — ( $n=9$ ) с 2014 по 2018 г. Проведено сравнение времени от обострения ВС до исследования на AQP4-IgG (T1, годы), до установления диагноза ЗСОНМ (T2, годы), а также количества обострений в эти периоды (N1, N2) в трех группах.

**Результаты.** Выявлено статистически значимое уменьшение показателей T1, T2, N1, N2 в последовательных временных интервалах 5 лет ( $p<0,05$ ). У 8 (28,6%) из 27 пациентов первое обострение ЗСОНМ проявилось НС (обострение НС). У 7 (77,8%) из 9 пациентов с исходно ошибочно установленным диагнозом «рассеянный склероз» (РС) на терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС) отмечено увеличение частоты обострений, у 8 (88,9%) — усиление их тяжести. После выявления антител AQP4-IgG диагноз был пересмотрен. Медиана интервала от ухудшения течения заболевания на терапии ПИТРС до выполнения теста составила 7 [4; 37] мес, а числа обострений — 2 [0; 3]. У 4 из 27 пациентов с подозрением на ЗСОНМ только повторное определение AQP4-IgG выявило повышенный титр антител. Интервал времени до выполнения повторного теста после его отрицательного первого результата составил 20 [6,1; 47,8] мес. У 3 (75%) из 4 пациентов за этот период наблюдалось одно обострение или более. У 4 пациентов наличие AQP4-IgG при первом исследовании не привело к постановке диагноза ЗСОНМ.

**Заключение.** В последние годы чаще тест на AQP4-IgG назначается своевременно, но остается вопрос повторного исследования при негативном первом результате. Целесообразно расширение показаний к его выполнению. Сохраняются актуальность своевременности проведения теста при необъяснимом ухудшении течения предполагаемого РС на фоне терапии ПИТРС и проблема недостаточной осведомленности врачей о его диагностической значимости.

**Ключевые слова:** заболевание спектра оптиконейромиелита, своевременность и показания для теста на AQP4-IgG в сыворотке.

### Информация об авторах:

Краснов В.С. — <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>; e-mail: [krasnov\\_volod@mail.ru](mailto:krasnov_volod@mail.ru)

Тотолян Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

Назаров В.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Мазинг А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>

Макшаков Г.С. — <https://orcid.org/0000-0001-6831-0441>

Лапин С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Евдошенко Е.П. — <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>

Скоромец А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

**Автор, ответственный за переписку:** Краснов В.С. — e-mail: [krasnov\\_volod@mail.ru](mailto:krasnov_volod@mail.ru)

### Как цитировать:

Краснов В.С., Тотолян Н.А., Назаров В.Д., Мазинг А.В., Макшаков Г.С., Лапин С.В., Евдошенко Е.П., Скоромец А.А. Актуальные вопросы диагностики заболеваний спектра оптиконейромиелита при определении антител к аквапорину-4 в сыворотке крови.

*Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(7 вып. 2):24–31. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007224>

## Actual issues of serum aquaporin-4 autoantibodies evaluation in the diagnostics of neuromyelitis optica spectrum disorders

© V.S. KRASNOV<sup>1</sup>, N.A. TOTOLYAN<sup>1</sup>, V.D. NAZAROV<sup>1</sup>, A.V. MAZING<sup>1</sup>, G.S. MAKSHAKOV<sup>2</sup>, S.V. LAPIN<sup>1</sup>, E.P. EVDOSHENKO<sup>2</sup>, A.A. SKOROMETTS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>St. Petersburg Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital №31, St. Petersburg, Russia

### Abstract

**Objective.** To analyze the usage and timeliness of aquaporin-4 antibodies (AQP4-IgG) serology test in the diagnostics of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) in routine clinical practice.

**Material and methods.** 27 patients with NMOSD were included in the study. All patients had a positive serum test for AQP4-IgG. A retrospective study of neurological manifestations of attacks, timing and results of serology for AQP4-IgG was performed. The results were analyzed taking into account two types of attacks identified: a) HS (with highly specific manifestations for NMOSD), which are considered as indications for conducting the AQP4-IgG test and b) NS (with non-specific manifestations for NMOSD).

**Results and conclusion.** A comparison of the time from HS attack to the AQP4-IgG test administration (T1, years), from HS attack to NMOSD diagnosis (T2, years) was undertaken as well as the number of attacks during these periods (N1, N2) were counted in three groups of patients. Group 1 — with the first HS attack before or in 2008 ( $n=6$ ), group 2 — from 2009 to 2013 ( $n=12$ ), group 3 — from 2014 to 2018 ( $n=9$ ) accordingly. A statistically significant decrease in T1, T2, N1, N2 was found in successive time intervals of 5 years ( $p<0.05$ ). In 8 of 27 (28.6%) patients the first attack of NMOSD was presented with non-specific symptoms (NS attack). In 7 patients (77.8%) of 9 misdiagnosed as multiple sclerosis (MS) an increase in attack frequency was found while on disease modifying therapies (DMTs) and increase in attack severity was found in 8 (88.9%). In all 9 cases the diagnosis was revised to NMOSD after AQP4-IgG test was performed with positive result. The time interval from disease course worsening while on DMTs until the test was 7 [4; 37] months, and the number of relapses — 2 [0; 3]. In 4 of 27 patients with suspected NMOSD, the repeated AQP4-IgG test only was positive for increased antibodies titer. The time interval between first test negative and retest administered was 20 [6.1; 47.8] months. In 3 of 4 patients (75%) one or more attacks occurred during this time period. In 4 patients the presence of AQP4-IgG in the first analysis was not followed by the diagnosis of NMOSD. In recent years, apropos AQP4-IgG test administration improved, but the problem remains with the timeliness for retest with first result negative. It is advisable to expand the indications for its use. The timeliness for serum AQP4-IgG retest in cases of unexplained deterioration in the course of proposed MS on DMTs and the lack of awareness of the test diagnostic value are still relevant.

**Keywords:** neuromyelitis optica spectrum disorder, AQP4-IgG serum test indications and timel.

### Information about authors:

Krasnov V.S. — <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>; e-mail: krasnov\_volod@mail.ru

Totolyan N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

Nazarov V.D. — <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Mazing A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>

Makshakov G.S. — <https://orcid.org/0000-0001-6831-0441>

Lapin S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699> e

Evdoshenko E.P. — <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>

Skoromets A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

**Corresponding author:** Krasnov V.S. — e-mail: krasnov\_volod@mail.ru

### To cite this article:

Krasnov VS, Totolyan NA, Nazarov VD, Mazing AV, Makshakov GS, Lapin SV, Evdoshenko EP, Skoromets AA. Actual issues of serum aquaporin-4 autoantibodies evaluation in the diagnostics of neuromyelitis optica spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7 vyp 2):24–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007224>

Заболевание спектра оптиконеуромиелимита (ЗСОНМ) — термин, применяемый к совокупности расстройств ЦНС аутоиммунной природы, характеризующихся преимущественным поражением зрительных нервов, спинного мозга и ствола головного мозга. В англоязычной литературе используют термин «Neuromyelitis optica spectrum disorder(s) (NMOSD)» [1–3]. Современные критерии диагностики ЗСОНМ опубликованы в 2015 г. [1]. Заболевание в большинстве случаев проявляется повторными обострениями с последующей необратимой инвалидизацией и фатальными осложнениями [4, 5]. Основные клинические синдромы включают одно- или двусторонний неврит зрительного

нерва (НЗН), парциальный или полный поперечный миелит (ПМ), а также синдром поражения *area postrema* в каудальном отделе продолговатого мозга, характеризующийся повторной рвотой и реже икотой. Перечисленные синдромы не являются патогномоничными [1], что затрудняет своевременную диагностику. Выявление по данным МРТ признаков поражения трех сегментов спинного мозга и более, определяемого как продольно распространенный поперечный миелит (ПРПМ), является наиболее специфичным лучевым признаком ЗСОНМ [1, 6–8].

Ведущая роль в иммунопатогенезе ЗСОНМ отводится В-клеточным иммунопатологическим механизмам [1, 9],

и у большинства больных в сыворотке крови выявляют антитела класса IgG к аквапориному-4 (AQP4-IgG). AQP4 участвует в структурно-функциональной организации гематоэнцефалического барьера, формируя каналы для молекул воды на мембранах астроцитов, и связывание аутоантител с AQP4 приводит к комплемент-опосредованному лизису клеток-мишеней, запуску сложного каскада воспалительных реакций и, как следствие, поражению структур ЦНС [10, 11].

Вопросы своевременной диагностики ЗСОНМ и назначения патогенетической терапии чрезвычайно актуальны [2, 3]. Для своевременного подтверждения диагноза в международной практике в настоящее время рекомендуется тест на AQP4-IgG в сыворотке крови уже при первых характерных для ЗСОНМ клинических проявлениях с использованием методики выявления антител на трансгенной культуре клеток (cell-based assay) [12, 13]. Чувствительность клеточного теста составляет 55,6–96,7%, специфичность — 96,6–99,8% [13–17]. Рекомендуемые возможные показания к его выполнению недавно предложены [3] и предполагают незамедлительное выполнение теста при наличии любого характерного для ЗСОНМ клинического признака [16].

Дифференциальный диагноз ЗСОНМ включает в первую очередь рассеянный склероз (РС). Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), позволяют эффективно контролировать воспалительный процесс при РС, однако их ошибочное назначение при ЗСОНМ может ухудшать течение последнего [2]. У пациентов с оптико-спинальным синдромом в клинической картине дифференциальный диагноз между ЗСОНМ и РС может вызывать наибольшие затруднения [18]. Важным показанием для назначения теста на AQP4-IgG могут быть необъяснимо тяжелые обострения после начала стандартной терапии ПИТРС у пациентов с установленным ранее РС [3].

Согласно современным диагностическим критериям, выделяют серопозитивные и серонегативные по AQP4-IgG формы заболевания [1]. Иммунопатогенетические механизмы серонегативных случаев гетерогенны и недостаточно изучены. Описаны случаи конверсии серонегативных случаев ЗСОНМ в серопозитивные [19]. Серонегативность по AQP4-IgG может быть обусловлена ограничениями чувствительности лабораторных тестов, выполнением анализа в период вне обострения или после иммуносупрессивной терапии и плазмафереза [1, 19]. Обсуждается необходимость повторного исследования при подозрении на ЗСОНМ в случае первого отрицательного результата [3, 16, 19] через 3–6 мес или в период обострения при отсутствии иммуносупрессивной терапии.

Поздняя диагностика ЗСОНМ остается актуальной проблемой, одной из причин которой может быть неэффективное использование теста на AQP4-IgG.

Цель исследования — анализ особенностей и своевременности использования теста определения AQP4-IgG в сыворотке крови в диагностике ЗСОНМ в повседневной клинической практике.

## Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 27 пациентов с достоверным ЗСОНМ, AQP4-IgG серопозитивным [1]. Диагноз первично установлен или подтвержден в ПСПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова. Исследование сыворотки крови на AQP4-IgG проводилось в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине Минздрава России ПСПб ГМУ им. акад. И.П. Пав-

лова с использованием метода непрямой иммунофлюоресценции на трансгенной культуре клеток («Euroimmune», Германия). Проведен ретроспективный анализ неврологических проявлений обострений, а также сроков и результатов исследования сыворотки крови на наличие AQP4-IgG. Эпизоды неврологической дисфункции (обострений) при ЗСОНМ были условно разделены на два типа: высокоспецифичные симптомы (ВС) и неспецифические симптомы (НС). Обострение ВС — обострение с характерными, высокоспецифичными преимущественно для ЗСОНМ проявлениями и синдромами, которые предложено рассматривать как показания к проведению теста на AQP4-IgG [3, 16]. Рекомендуемые показания включают главным образом клиничко-лучевые паттерны:

- ПРПМ;
- «идиопатический» острый ПМ с клиническими признаками, нетипичными для РС (даже если поражение спинного мозга по данным МРТ занимает менее трех сегментов);
- тяжелый НЗН с плохим восстановлением функций;
- одновременный билатеральный НЗН;
- НЗН с протяженным поражением зрительного нерва или вовлечением хиазмы по данным МРТ;
- труднокупируемую тошноту, рвоту или икоту при отсутствии гастроинтестинальных причин; с наличием поражения дорсокаудальных отделов продолговатого мозга по данным МРТ или бессимптомное поражение дорсальных отделов продолговатого мозга на МРТ;
- клинические признаки поражения диэнцефальной области с изменениями на МРТ без установленных других причин;
- криптогенную лейкоэнцефалопатию по данным МРТ [3, 16]. Обострение НС — обострение с проявлениями и синдромами, менее характерными, неспецифичными для ЗСОНМ.

Ретроспективно определяли время от первого неврологического обострения с характерными для ЗСОНМ проявлениями (обострение ВС), т.е. от момента появления показания к исследованию сыворотки крови на AQP4-IgG, до выполнения теста (Т1, годы). Также оценивали время от первого обострения ВС до установления диагноза (Т2, годы), количество новых обострений в период от первого обострения ВС до времени выполнения исследования на AQP4-IgG (N1) и до установления диагноза (N2). Проведена сравнительная оценка показателей Т1, Т2, N1 и N2 в трех группах больных, у которых первое обострение ВС наблюдалось в разные сроки. Разделение на группы проведено в соответствии с изменением доступности лабораторных тестов на AQP4-IgG.

Проведено сопоставление симптомов в дебюте ЗСОНМ с рекомендациями к выполнению серологического тестирования [3, 16] для уточнения целесообразности расширения показаний к исследованию сыворотки крови на AQP4-IgG.

У 9 из 27 (33,3%) обследованных первоначально был ошибочно установлен диагноз ремиттирующего РС с назначением терапии ПИТРС и последующим ухудшением течения болезни у всех 9 пациентов. В этой подгруппе оценивали следующие показатели: среднюю ежегодную частоту обострений до терапии ПИТРС (ЕЧО1) и на ее фоне (ЕЧО2), количество обострений за последний год терапии и изменение тяжести обострений на фоне ПИТРС, длительность промежутка времени (Т3, месяцы) и количество обострений (N3) в период между началом ухудшения течения предполагаемого РС (развития более тяжелых обострений

**Таблица 1.** Сравнительная оценка временных интервалов от первого характерного для ЗСОНМ обострения (ВС) до теста на AQP4-IgG и до установления диагноза, количества обострений в эти временные периоды

**Table 1.** A comparison of the time from HS attack (with highly specific manifestation for NMOSD) to the AQP4-IgG test administration and to NMOSD diagnosis, number of attacks during these periods

Показатель	1-я группа (n=6)	2-я группа (n=12)	3-я группа (n=9)	p 1-й группы против 2-й группы	p 2-й группы против 3-й группы	p 1-й группы против 3-й группы
T1, годы	10,9 [8,4; 14,8]	1,7 [0,3; 2,9]	0,2 [0,1; 0,5]	<0,0001	0,0087	<0,0001
T2, годы	13,7 [10,3; 15,6]	2,4 [1,0; 3,0]	0,5 [0,1; 0,8]	<0,0001	0,0015	<0,0001
N1, количество обострений	4,5 [4; 7,3]	2 [1; 3,3]	0 [0; 1]	<0,0001	0,0047	<0,0008
N2, количество обострений	7,5 [4,8; 8]	3 [1,8; 4,3]	0 [0; 1]	<0,0001	0,0044	<0,0012

**Таблица 2.** Клинико-демографические характеристики больных ЗСОНМ с обострением НС в дебюте заболевания

**Table 2.** Clinical and demographic characteristics of patients with NMOSD and NS attacks in the onset of the disease

Пациент	Пол, возраст, годы	Возраст дебюта, годы	Дебют ЗСОНМ, обострение НС, проявления	Первое обострение ВС, проявления	Время между обострениями НС и ВС, годы	Исходный диагноз РС
1	М, 31	24	Парциальный ПМ	ПРПМ	7,3	Нет
2	Ж, 52	33	Парциальный ПМ	Одновременный двусторонний НЗН	17,8	Да
3	Ж, 30	23	Умеренный односторонний НЗН с полным восстановлением	ПРПМ	7,3	Да
4	Ж, 29	26	Тяжелый односторонний НЗН с полным восстановлением	ПРПМ	4,3	Нет
5	Ж, 53	40	Умеренный односторонний НЗН с неполным восстановлением	Одновременный двусторонний НЗН	3,5	Да
6	Ж, 54	47	Умеренный односторонний НЗН с неполным восстановлением	Одновременный двусторонний НЗН	7,3	Нет
7	Ж, 45	27	Парциальный ПМ	ПРПМ	2,3	Да
8	Ж, 45	20	Односторонний НЗН	«Идиопатический» острый ПМ с проявлениями, несвойственными РС	20,3	Да

Примечание. М — мужчина; Ж — женщина

Note. M — male; F — female.

и/или увеличения их частоты на фоне ПИТРС) и выполнением теста на AQP4-IgG. Оценка тяжести обострений (легкое, умеренное или тяжелое) проводилась с использованием подхода, учитывающего количество вовлеченных функциональных систем по шкале EDSS, необходимость кортикостероидной терапии, степень восстановления после обострений и их влияние на повседневную активность [20].

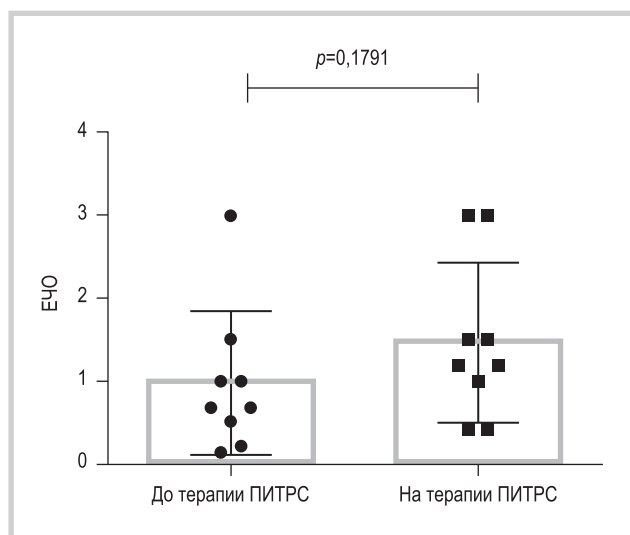
С целью сопоставления с существующими рекомендациями по срокам выполнения повторного теста на AQP4-IgG после его первого отрицательного результата у пациентов с первыми характерными для ЗСОНМ проявлениями (обострением ВС) и у пациентов с ухудшением течения заболевания на фоне ПИТРС определяли временной интервал до выполнения повторного теста после его отрицательного первого результата (T4, месяцы), а также количество обострений за этот период (N4). Сопоставлены результаты с рекомендуемым интервалом 3—6 мес для повторного выполнения теста при подозрении на ЗСОНМ в случае первичного отрицательного результата [3, 16]. Отдельно проанализированы случаи, когда впервые выполненный тест был положительным, но диагноз был установлен несвоевременно.

Полученные результаты статистически обработаны с помощью программы GraphPadPrism 6. Распределение в анализируемых выборках не соответствовало нормальному, описательная статистика представлена в виде медианы и квартилей 25 и 75%. Для выявления различий количественных параметров между исследуемыми группами использовали критерий Манна—Уитни, уровень статистической значимости для всех тестов принимался при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В обследованной группе были 24 (89%) женщины и 3 (11%) мужчины. Возраст начала клинических проявлений ЗСОНМ составил 35 [26,5; 47,5] лет. Возраст на момент включения в исследование — 46 [31,5; 54,5] лет, выраженность неврологического дефицита по шкале EDSS — 4,5 [3,8; 6,8] балла. В клинической картине ведущим являлся оптико-спинальный синдром.

Первые характерные для ЗСОНМ проявления (обострение ВС) были представлены следующими синдромами: ПРПМ — у 9 (33,3%) пациентов, тяжелый НЗН с плохим



**Динамика ежегодной частоты обострений на терапии ПИТРС у пациентов с ЗСОНМ и первоначально ошибочно установленным диагнозом РС.**

ЕЧО — AFA; до терапии ПИТРС — before DMTs; на терапии ПИТРС — on DMTs.

**Dynamics of the annual frequency of attacks on DMTs in patients with NMOSD and originally misdiagnosed as multiple sclerosis.**

ЕЧО — AFA; до терапии ПИТРС — before DMTs; на терапии ПИТРС — on DMTs.

восстановлением — у 6 (22,2%), труднокупируемые тошнота, рвота или икота — у 5 (18,5%), одновременный двусторонний НЗН — у 4 (14,8%), «идиопатический» острый ПМ с клиническими чертами, несвойственными РС, — у 3 (11,1%). Первое обострение ВС у всех пациентов носило характер моносиндромального, комбинаций синдромов не выявлено. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от времени развития первого обострения ВС, что было продиктовано потенциальной доступностью выполнения высокочувствительного теста на AQP4-IgG. 1-ю группу составили пациенты с первым обострением ВС до 2008 г. включительно ( $n=6$ ), 2-ю группу — с 2009 по 2013 г. ( $n=12$ ), 3-ю группу — с 2014 по 2018 г. ( $n=9$ ). Данные сравнительной оценки показателей T1, T2, N1 и N2 в этих группах представлены в **табл. 1**.

При попарном сравнении в анализируемых группах показателей T1, T2, N1 и N2 выявлено статистически зна-

чимое сокращение времени от момента развития первого обострения ВС до выполнения теста на AQP4-IgG и до постановки диагноза у пациентов разных групп соответственно анализируемым последовательным временным интервалам. Также за последние годы (во 2-й и 3-й группах) закономерно выявлено уменьшение количества обострений в этих временных интервалах. Тем не менее, несмотря на сокращение сроков лабораторной диагностики, у 4 (44%) из 9 пациентов 3-й группы после обострения ВС развилось еще как минимум 1 обострение заболевания в период до выполнения теста на AQP4-IgG и до постановки диагноза.

У 8 (28,6%) из 27 пациентов первое обострение ЗСОНМ проявилось неспецифическими синдромами (обострение НС) и только при последующих обострениях развились проявления, характерные для ЗСОНМ (обострение ВС). Временной интервал между этими различными по «диагностической настороженности» обострениями составил 7,3 [4,1; 9,9] года. У 5 (62,5%) из 8 больных этой подгруппы был первоначально ошибочно диагностирован РС и проводилась терапия ПИТРС (**табл. 2**).

Как видно из **табл. 2**, у 3 (37,5%) из 8 пациентов в дебюте заболевания развился парциальный ПМ, а у 5 (62,5%) — односторонний НЗН преимущественно с благоприятным течением и хорошим восстановлением.

Всего у 9 (33%) из 27 пациентов на первоначальном этапе был ошибочно установлен диагноз РС и назначена терапия ПИТРС. В этой подгруппе медиана частоты обострений до лечения (ЕЧО1) составила 0,67 [0,5; 1], а на фоне терапии ПИТРС (ЕЧО2) — 1,18 [1; 1,5]. При сравнении показателей ЕЧО1 и ЕЧО2 (критерий Манна—Уитни) статистически значимых различий не выявлено, но отмечена тенденция к увеличению ЕЧО на фоне терапии ПИТРС ( $p=0,1791$ ), что крайне нехарактерно для динамики частоты обострений у больных РС (**см. рисунок**).

Особенности течения заболевания у больных ЗСОНМ на терапии ПИТРС представлены в **табл. 3**.

У 7 (77,8%) из 9 пациентов на ПИТРС отмечалось увеличение ЕЧО, у 8 (88,9%) — усиление их тяжести; 5 (55,6%) из 9 пациентов получали терапию интерферонами бета-1а, 2 (22,2%) — интерферонами бета-1б и 2 (22,2%) — глатирамера ацетатом. На определенном этапе было принято решение выполнить исследование крови на AQP4-IgG в связи с возникшим подозрением на ЗСОНМ. Время от ухудшения течения заболевания на терапии ПИТРС до выполнения теста составило 7 [4; 37] мес, а число обострений — 2 [0; 3].

**Таблица 3. Особенности течения ЗСОНМ на терапии ПИТРС у пациентов с первоначально ошибочно установленным диагнозом РС**

**Table 3. Features of the NMOSD follow-up on DMTs in patients with originally misdiagnosed as multiple sclerosis**

Пациент	Пол, возраст, годы	ЕЧО1	ЕЧО2	Количество обострений за последний год терапии ПИТРС
1	Ж, 21	3	3*	3
2	Ж, 52	0,2	0,4*	2
3	Ж, 30	0,67	0,4*	2
4	М, 59	1	1,5*	3
5	Ж, 53	0,5	1,5*	2
6	Ж, 52	1,5	3*	1
7	Ж, 34	1	1,8*	1
8	Ж, 45	0,67	1,18	1
9	Ж, 45	0,12	1*	1

Примечание. М — мужчина; Ж — женщина; \* — усиление тяжести обострений.

Note. M — male; F — female; \* — increase of attack severity.

У 7 (77,8%) из 9 пациентов при первом же исследовании в сыворотке крови выявлены повышенные титры AQP4-IgG, что позволило пересмотреть диагноз и назначить предупреждающую развитие обострений терапию ЗСОНМ. У 2 (22,2%) из 9 пациентов результат теста был отрицательным. Через некоторый промежуток времени в связи с сохранением активности заболевания на фоне эскалации терапии с использованием ПИТРС 2-й линии (1 пациент получал натализумаб, 1 — митоксантрон) им выполнялось повторное тестирование на AQP4-IgG. По результатам повторного исследования в сыворотке крови у них обнаружены повышенные титры AQP4-IgG, диагноз также был пересмотрен, назначена предупреждающая развитие обострений терапия ЗСОНМ. В дальнейшем 4 пациента получили лечение ритуксимабом, 3 — азатиоприном, 2 — митоксантроном, 1 — циклофосфамидом, 1 — микофенолата мофетилом, 2 — преднизолоном; 2 пациента были включены в клиническое исследование.

Проведен анализ случаев сероконверсии, когда первоначально при подозрении на ЗСОНМ AQP4-IgG не были выявлены в сыворотке крови, а при повторном исследовании тест был положительным.

Медиана временного интервала до выполнения повторного теста после отрицательного первого результата составила 20 [6,1; 47,8] мес, а количества обострений — 1 [0,75; 1,75]. У 3 (75%) из 4 пациентов за этот период наблюдалось одно обострение или более. У 4 пациентов наличие AQP4-IgG при первом исследовании не привело к постановке диагноза ЗСОНМ, у 2 из них был диагностирован РС, у 1 — рецидивирующий НЗН, у 1 — демиелинизирующее заболевание ЦНС с поражением шейного и грудного отделов спинного мозга.

## Обсуждение

Исследование сыворотки крови на AQP4-IgG имеет важное значение в диагностике ЗСОНМ/оптиконейромиелита (МКБ-10: G36.0 Болезнь Девика) [1, 13, 21]. Выполнение этого теста показано при подозрении на ЗСОНМ, а клинико-радиологические синдромы, при которых рекомендуется проводить исследование, описаны в научной литературе [3, 16].

Проведенный нами анализ данных 27 пациентов выявил статистически значимое уменьшение времени от первого характерного для ЗСОНМ проявления (обострение ВС) до выполнения исследования сыворотки крови на AQP4-IgG и до постановки диагноза в двух последовательных 5-летних интервалах, что закономерно сопровождалось и сокращением количества новых обострений до подтверждения диагноза. Подобный результат был ожидаемым, учитывая более широкое использование теста на AQP4-IgG в последние годы. Тем не менее даже в группе пациентов, у которых обострение ВС возникло в период с 2014 по 2018 г., в 4 (44%) из 9 случаев за время до выполнения теста и подтверждения диагноза развилось еще как минимум одно инвалидирующее обострение. Это подтверждает сохраняющуюся актуальность проблемы своевременной диагностики ЗСОНМ, учитывая тот факт, что каждое последующее обострение может привести к выраженной и необратимой инвалидизации [4, 5].

У 8 (28,6%) из 27 пациентов первое обострение проявилось синдромами, не являющимися высокоспецифичными для ЗСОНМ (обострение НС), а именно парциальным ПМ

или односторонним НЗН с последующим регрессом симптомов. Это свидетельствует о целесообразности расширения показаний для обязательного определения в сыворотке крови AQP4-IgG у всех пациентов с впервые развившимся парциальным ПМ или НЗН независимо от выраженности неврологической дисфункции и степени восстановления. Актуальность этой рекомендации подтверждается тем, что у 5 (62,5%) из 8 вышеописанных больных в дальнейшем был ошибочно установлен диагноз РС и проводилась терапия ПИТРС, которая может ухудшать течение ЗСОНМ [22—24], а сообщения об одностороннем НЗН в дебюте ЗСОНМ с полным восстановлением даже без терапии глюкокортикостероидами присутствуют в литературе при описании клинических случаев [25].

В наших наблюдениях не выявлено статистически значимого влияния терапии ПИТРС на среднюю ежегодную частоту обострений у пациентов с первоначально ошибочно установленным диагнозом РС, но показана тенденция к ее увеличению. При этом у 7 (77,8%) из 9 пациентов на ПИТРС отмечалось увеличение средней ЕЧО после начала терапии ПИТРС, а у 8 (88,9%) — усиление тяжести обострений. Среди них у 7 (77,8%) из 9 больных первое же исследование сыворотки крови на AQP4-IgG было положительным, что позволило пересмотреть диагноз и назначить адекватную предупреждающую развитие обострений терапию ЗСОНМ. Медиана количества обострений после ухудшения течения заболевания на фоне терапии ПИТРС до выполнения серологического исследования составила 2 [0; 3], что, безусловно, отражает несвоевременность диагностики ЗСОНМ, чреватую последующей необратимой инвалидизацией пациента.

Полученные нами данные указывают на то, что терапия ПИТРС может ухудшать течение ЗСОНМ. Отсутствие статистической значимости в анализируемой подгруппе может быть связано с небольшим количеством наблюдений. Поскольку при заболевании РС терапия ПИТРС закономерно должна снижать частоту обострений по сравнению с исходной, ухудшение течения болезни на фоне терапии ПИТРС целесообразно рассматривать как показание к выполнению исследования крови на AQP4-IgG перед эскалацией/сменой терапии ПИТРС.

Временной интервал до выполнения повторного теста на AQP4-IgG, по результатам которого были обнаружены антитела к аквапорину-4, после его отрицательного первого результата составил в наших наблюдениях от 3,5 до 92 мес. Повторное выполнение теста при подозрении на ЗСОНМ в случае первого негативного результата рекомендуется через 3—6 мес или в период следующего обострения [3]. Наши данные демонстрируют существенные отклонения от этих рекомендаций в клинической практике. С учетом тяжести проявлений и прогноза ЗСОНМ представляется целесообразным выполнять повторное исследование сыворотки крови на AQP4-IgG через 3 мес после первого отрицательного результата, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

У 4 пациентов выявленные повышенные титры AQP4-IgG не привели к постановке диагноза ЗСОНМ, несмотря на высокую диагностическую специфичность теста. В 2 случаях был установлен диагноз РС, что может быть связано с прежним представлением о ЗСОНМ как о болезни Девика, ранее считавшейся особой формой РС [26]. Отсутствие осведомленности о том, что для постановки диагноза ЗСОНМ в соответствии с критериями 2007 и 2015 г. [1, 27] при вы-

явлении AQP4-IgG достаточно наличия одного характерного клинического синдрома (в наших наблюдениях рецидивирующий НЗН, ПРПМ), могло явиться причиной ошибок диагностики в двух других случаях. Также может играть роль недостаточная информированность врачей о диагностической значимости теста на AQP4-IgG.

Нами показано, что в повседневной клинической практике сохраняется проблема своевременности выполнения исследования сыворотки крови на AQP4-IgG в различных клинических ситуациях. Это может быть обусловлено как рядом объективных причин, включая возможности проведения исследования, так и недостаточной информирован-

ностью врачей о показаниях к его выполнению. Увеличение доступности выполнения теста на AQP4-IgG, рациональное расширение показаний к его использованию, а также своевременное выполнение исследования в динамике позволят сократить сроки диагностики ЗСОНМ. Осведомленность неврологов и врачей общей практики относительно показаний к выполнению теста и тактики динамического наблюдения играет при этом в оптимизации диагностики ЗСОНМ ведущую роль.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett J, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Zeze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinschenker BG. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>
- Weinschenker B, Wingerchuk D. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017;92(4):663-679. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.12.014>
- Whittam D, Wilson M., Hamid S., Keir G., Bhojak M., Jacob A. What's new in neuromyelitis optica? A short review for clinical neurologist. *J Neurol*. 2017;264(11):2330-2344. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8445-8>
- Seok JM, Cho EB, Lee HL, Cho HJ, Min JH, Lee KH, Kim BJ. Clinical characteristics of disabling attacks at onset in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci*. 2016;368:209-213. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.06.030>
- Masuda H, Mori M, Uzawa A, Muto M, Uchida T, Ohtani R, Akiba R, Yokouchi H, Yamamoto S, Kuwabara S. Recovery from optic neuritis attack in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2016;367:375-379. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.06.036>
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinschenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;1485-1489. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74>
- Flanagan EP, Weinschenker BG, Krecke KN, Lennon VA, Lucchinetti CF, McKeon A, Wingerchuk DM, Shuster EA, Jiao Y, Horta ES, Pittock SJ. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol*. 2015;72(1):81-87. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2137>
- Guerra H, Pittock S, Moder K, Fryer J, Gadoth A, Flanagan E. Frequency of Aquaporin-4 Immunoglobulin G in Longitudinally Extensive Transverse Myelitis With Antiphospholipid Antibodies. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(9):1299-3304. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.006>
- Bruscolini A, Sacchetti M, Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiasi A, De Virgilio A, Greco A. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders-An update. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):195-200. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.001>
- Marignier R, Nicolle A, Watrin C, Touret M, Cavagna S, Varrin-Doyer M, Cavillon G, Rogemond V, Confavreux C, Honnorat J, Giraudon P. Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocyte injury. *Brain*. 2010;133(9):2578-2591. <https://doi.org/10.1093/brain/awq177>
- Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: A clinical CSF biomarker study. *Neurology*. 2010;75(3):208-216. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e2414b>
- Симанив Т.О., Второв Н.В., Воробьева А.А., Зиганзирова Н.А., Захарова М.Н. Диагностическое значение антител к аквапорину-4 при заболеваниях центральной нервной системы. *Нейрохимия*. 2014;3:246-253.
- Simaniv TO, Vtorova NV, Vorobyova AA, Ziganzirova NA, Zakharova MN. Diagnostic value of antibodies to aquaporin-4 in diseases of the central nervous system. *Neurochemistry*. 2014;3:246-253. (In Russ.).
- Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, Palace J, Mandrekar JN, Vincent A, Bar-Or A, Pittock SJ. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*. 2012;78:665-671. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318248dec1>
- Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol*. 2013;23(6):661-683. <https://doi.org/10.1111/bpa.12084>
- Sato DK, Nakashina I, Takahashi T, Misu T, Waters P, Kuroda H, Nishiyama S, Suzuki C, Takai Y, Fujihara K, Itoyama Y, Aoki M. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2013;80:2210-2216. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318296ea08>
- Waters P, Pittock SJ, Bennett JL, Jarius S, Weinschenker BG, Wingerchuk DM. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2014;5(3):290-303. <https://doi.org/10.1111/cen3.12107>
- Pittock SJ, Lennon VA, Bashi N, Shen L, McKeon A, Quach H, Briggs FB, Bernstein AL, Schaefer CA, Barcellos LF. Seroprevalence of aquaporin-4-IgG in a northern California population representative cohort of multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2014;71(11):1433-1436. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1581>
- Juryńczyk M, Weinschenker B, Akman-Demir G, Asgari N, Barnes D, Bogdani M, Chaudhuri A, D'hooghe M, Evangelou N, Gheraldes R, Illes Z, Jacob A, Kim HJ, Kleiter I, Levy M, Marignier R, McGuigan C, Murray K, Nakashima I, Pandit L, Paul F, Pittock S, Selmaj K, de Sèze J, Siva A, Tanasescu R, Vukusic S, Wingerchuk D, Wren D, Leite I, Palace J. Status of diagnostic approaches to AQP4-IgG seronegative NMO and NMO/MS overlap syndromes. *J Neurol*. 2016;263(1):140-149. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7952-8>
- Kim W, Lee JE, Li XF, Kim SH, Han BG, Lee BI, Kim JK, Choi K, Kim HJ. Quantitative measurement of anti-aquaporin-4 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using purified recombinant human aquaporin-4. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011;18(5):578-586. <https://doi.org/10.1177/1352458511424590>
- Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;10(2):77-91. Boyko AN, Boyko OV, Gusev EI. The choice of the optimal drug for pathogenic treatment of multiple sclerosis: a current state of the problem (a review). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im S.S. Korsakova*. 2014;10(2):77-91. (In Russ.).
- Waters P, Reindl M, Saiz A, Schanda K, Tuller F, Kral V, Nytrova P, Sobek O, Nielsen HH, Barington T, Lillevang ST, Illes Z, Rentzsch K, Berthele A, Berki T, Granieri L, Bertolotto A, Giometto B, Zuliani L, Hamann D, van Pelt ED, Hintzen R, Höftberger R, Costa C, Comabella M, Montalban X, Tintoré M, Siva A, Altintas A, Deniz G, Woodhall M, Palace J, Paul F, Hartung HP, Aktas O, Jarius S, Wildemann B, Vedeler C, Ruiz A, Leite MI, Trillenberg P, Probst M, Saschenbrecker S, Vincent A, Marignier R. Multicentre comparison of diagnostic assay: aquaporin-4 an-

- tibodies in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(9):1005-1015.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312601>
22. Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol*. 2010;67(8):1016-1017.  
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.188>
23. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kümpfel T, Linker RA, Hartung HP, Paul F, Aktas O. Neuromyelitis Optica Study Group. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2012;69(2):239-245.  
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.216>
24. Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2012;18(1):113-115.  
<https://doi.org/10.1177/1352458511431973>
25. Котов А.С., Токарева Ю.В., Луцик В.Н., Пантелеева В.М., Шаталин А.В., Мухина Е.В., Бунак М.С., Андрияшина О.М. Расстройство из спектра оптиконевромиелита в детском возрасте (клинический случай). *Русский журнал детской неврологии*. 2017;4:56-62.  
Kotov AS, Tokareva YuV, Lutsik VN, Panteleeva VM, Shatalin AV, Mukhina EV, Bunak MS, Andryukhina OM. Neuromyelitis optica spectrum disorder in childhood (a case report). *Russian Journal of Child Neurology*. 2017;4:56-62. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-4-56-62>
26. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53(5):1107-1114.
27. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology*. 2007;6(9):805-815.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70216-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70216-8)

Поступила 28.06.2019

Received 28.06.2019

Принята в печать 25.07.2020

Accepted 25.07.2020