

## НЕВРОЛОГИЯ

## ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

УДК 616.833-002:616.831-002

**В.С. КРАСНОВ<sup>1</sup>, Ю.А. РУДНЕВА<sup>1</sup>, В.Д. НАЗАРОВ<sup>1</sup>, А.В. ВЛАДЫКИНА<sup>1</sup>, С.В. ЛАПИН<sup>1</sup>, Л.Г. ЗАСЛАВСКИЙ<sup>1,2</sup>, Н.А. ТОТОЛЯН<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург<sup>2</sup>Ленинградская областная клиническая больница, г. Санкт-Петербург**MOG-IgG-ассоциированное демиелинизирующее заболевание: современные представления, вопросы диагностики и лечения****Контактная информация:****Краснов Владимир Сергеевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии**Адрес:** 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, **тел.:** +7-911-226-74-31; **e-mail:** krasnov\_volod@mail.ru.

**Цель исследования** — систематизировать современные представления о диагностике и лечении миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (MOG)-IgG-ассоциированного заболевания.

**Материал и методы.** Проведен поиск современных публикаций с использованием электронных научных баз данных PubMed, Science Direct Open Access, Free Medical Journals. При поиске литературы использовались такие ключевые слова, как MOG-IgG-associated disorder, MOGencephalomyelitis, MOG-antibody-associated disease. Отобраны и проанализированы современные публикации, посвященные вопросам номенклатуры, патогенеза, диагностики и лечения MOG-IgG-ассоциированного заболевания, а также научные труды, посвященные истории изучения данной проблемы в период с 1987 по 2020 гг.

**Результаты.** Диагноз MOG-IgG-ассоциированного заболевания основывается на совокупности оценки клинических, нейровизуализационных и лабораторных данных при исключении альтернативных состояний. В вопросах патогенеза и номенклатуры присутствует много неопределенностей. Диагностические критерии были опубликованы в 2018 г. Согласно международным рекомендациям 2018 г., выполнение исследования сыворотки крови на MOG-IgG целесообразно при наличии определенных показаний, при проведении которой следует использовать методики непрямой иммунофлюоресценции или цитофлуометрии, базирующихся на культуре клеток, с использованием в качестве антигена полноразмерного человеческого миелин-олигодендроцитарного гликопротеина с нативной конформацией. Общепринятых стандартов терапии нет. Рекомендуются различными экспертными рабочими группами подходы к терапии базируются на протоколах ведения пациентов с аквапорин-4 (AQP4)-IgG-позитивными формами заболевания спектра оптиконейромиелита.

**Выводы.** MOG-IgG-ассоциированное демиелинизирующее заболевание — это недавно выделенная особая группа неврологических синдромов, отличных по патогенезу от других демиелинизирующих заболеваний. В настоящее время для постановки диагноза целесообразно использовать диагностические критерии 2018 г. Современные знания позволили сформулировать рекомендации по лабораторной диагностике, которая имеет ограниченную доступность в повседневной практике. Вопросы лечения нуждаются в систематизации после принятия консенсуса между рабочими экспертными группами.

**Ключевые слова:** антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, MOG-IgG-ассоциированное заболевание, диагностические критерии.

(Для цитирования: Краснов В.С., Руднева Ю.А., Назаров В.Д., Владыкина А.В., Лапин С.В., Заславский Л.Г., Тотолян Н.А. MOG-IgG-ассоциированное демиелинизирующее заболевание: современные представления, вопросы диагностики и лечения. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 5, С. 8-15)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-5-8-15

**V.S. KRASNOV<sup>1</sup>, Yu.A. RUDNEVA<sup>1</sup>, V.D. NAZAROV<sup>1</sup>, A.V. VLADYKINA<sup>1</sup>, S.V. LAPIN<sup>1</sup>, L.G. ZASLAVSKII<sup>1,2</sup>, N.A. TOTOLYAN<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg<sup>2</sup>Leningrad Regional Clinic Hospital, Saint-Petersburg



# MOG-IgG-associated demyelinating disorder: modern concepts, issues of diagnosis and treatment

## Contact details:

**Krasnov V.S.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Neurology Department

**Address:** 6–8 Lva Tolstogo St., Russian Federation, Saint-Petersburg, 197022, **tel.:** +7 (812) 338-71-83, **e-mail:** krasnov\_volod@mail.ru

**The purpose** — to systematize the modern concepts of diagnosis and treatment for myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-IgG-associated disorder.

**Material and methods.** A search for modern publications was carried out using electronic scientific databases PubMed, Science Direct Open Access, Free Medical Journals. Keywords such as MOG-IgG-associated disorder, MOG-encephalomyelitis, MOG-antibody-associated disease were used for search of literature. Modern publications on the nomenclature, pathogenesis, diagnosis and treatment of MOG-IgG-associated disorder as well as scientific works devoted to the history of the study of this problem published in the period from 1987 to 2020 were selected and analyzed.

**Results.** The diagnosis of MOG-IgG-associated disease is based on a combination of clinical, neuroimaging and laboratory assessments with exclusion of alternative conditions. There are many challenges in pathogenesis and nomenclature. Diagnostic criteria were published in 2018. Presence of certain indications is advisable for conducting a blood serum test for MOG-IgG according to the international recommendations. The key diagnostic test proposed is antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG-IgG) detected in serum with cell-based assays (indirect fluorescence test or fluorescence-activating cell sorting) with strictly employing conformationally intact full-length human MOG as target antigen. There are no generally accepted standards of therapy. The approaches to therapy recommended by various expert working groups are based on the protocols for the management of patients with AQP4-IgG-positive forms of neuromyelitis optica spectrum disorder.

**Conclusion.** MOG-IgG-associated disorder is a recently proposed group of inflammatory demyelinating syndromes which are different from other demyelinating diseases. Currently it is advisable to use the diagnostic criteria published in 2018. Current knowledge allowed formulating recommendations for laboratory diagnostics which have limited availability in everyday practice. Treatment issues need to be systematized after achieving expert consensus.

**Key words:** antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG-IgG-associated disorder, diagnostic criteria.

**(For citation:** Krasnov V.S., Rudneva Yu.A., Nazarov V.D., Vladykina A.V., Lapin S.V., Zaslavskii L.G., Totolyan N.A. MOG-IgG-associated demyelinating disorder: modern concepts, issues of diagnosis and treatment. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 5, P. 8-15)

Миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (MOG)-IgG-ассоциированное заболевание — группа редких воспалительных демиелинизирующих неврологических синдромов, включающих изолированные или сочетанные неврит зрительного нерва (НЗН), поперечный миелит (ПМ), энцефалит и стволовой энцефалит. Для них характерно острое развитие, монофазное или рецидивирующее течение, а также наличие MOG-IgG-антител. Клинико-радиологическая картина включает черты, не характерные для рассеянного склероза (РС) и других демиелинизирующих заболеваний [1–5]. Спектр антител (АТ) к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG) может включать иммуноглобулины классов М и G, которые специфичны к разным эпитопам, к денатурированному гликопротеину. MOG-индуцированная демиелинизация использовалась в качестве модели РС на животных. MOG-АТ могут встречаться при РС [6–9], однако их роль в его патогенезе не представляется значимой, они рассматриваются как биомаркеры тканевого повреждения [10]. Несмотря на то, что MOG-IgG-ассоциированные заболевания активно изучаются, до сих пор присутствует много неопределенностей в номенклатуре. Разными авторами используются различные термины: MOG-IgG-ассоциированное расстройство [5], MOG-IgG-ассоциированный энцефаломиелит [4], MOG-IgG-ассоциированная демиелинизация [11], заболевание с антителами к MOG [3]. Кроме того, затрудняют изучение нозологической самостоятельности MOG-IgG-ассоциированного заболевания нередко используе-

мые малоинформативные методики определения антител, не рекомендуемые экспертным сообществом [4, 12]. Также нет общепринятых стандартов терапии [13]. Настоящий обзор систематизирует современные представления о диагностике и лечении MOG-IgG-ассоциированного заболевания.

## 1. Миелин-олигодендроцитарный гликопротеин: роль в норме и в аутоиммунных механизмах повреждения миелина

MOG-компонент миелина, синтезируемого олигодендроцитами в центральной нервной системе (ЦНС). Он экспрессируется на внешнем слое миелиновых оболочек, что делает его потенциальной мишенью для аутоиммунных реакций при воспалительных демиелинизирующих заболеваниях [14, 15]. MOG синтезируется исключительно в ЦНС и является маркером созревания олигодендроцитов [3, 16, 17]. В норме MOG выполняет функцию рецептора, участвует в клеточной адгезии и регуляции стабильности микротрубочек. Описано около 15 изоформ MOG, в том числе секреторируемая форма, возможно, имеющая особое значение в запуске и поддержании аутоиммунных реакций [18]. MOG используется как аутоантиген в различных моделях воспалительных демиелинизирующих заболеваний [6–9]. Однако не все MOG-специфичные Т-лимфоциты и анти-MOG-антитела являются непосредственно патогенными. Доказана патогенная роль анти-MOG-АТ, распознающих поверхностные эпитопы на внеклеточных доменах MOG, при этом реализация их патогенного потенциала становится возможной при совокупности других условий,

в частности при дисфункции гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) [18]. Другие анти-MOG-АТ рассматриваются как биомаркеры тканевого повреждения [10].

## **2. Роль антител к миелин-олигодендроциттарному гликопротеину в патогенезе MOG-IgG-ассоциированного заболевания**

Наиболее ранние исследования описывают анти-MOG-АТ у детей с острым диссеминированным энцефаломиелитом (ОДЭМ), при РС, а также в средней возрастной группе у лиц с заболеванием спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ) при отсутствии антител к аквапорину-4. В последующем анти-MOG-антитела были описаны у пациентов с двусторонними невритами зрительных нервов и продольно распространенным поперечным миелитом [19]. Патогенез развития MOG-IgG-ассоциированных заболеваний изучен недостаточно. Согласно современным представлениям патогенетическую значимость имеют анти-MOG-АТ класса G, преимущественно IgG1-подкласса [4, 5, 19]. Продукция MOG-IgG осуществляется на периферии, механизмы проникновения их через ГЭБ в ЦНС являются малоизученными [19]. Предполагается, что это происходит при повышении его проницаемости и опосредованном участии CD4+T-лимфоцитов. Обсуждается несколько возможных вариантов патогенетических событий: 1) дисфункция и нарушение проницаемости ГЭБ обуславливают доступность MOG для распознавания иммунной системой, в результате чего синтезируемые анти-MOG-АТ, циркулирующие в крови, мигрируют в ЦНС; 2) синтез анти-MOG-АТ запускается по механизму «антигенной мимикрии» (например, при инфекционном процессе), что в условиях повышенной проницаемости ГЭБ (в результате фонового патологического процесса или вследствие формирующейся аутоиммунной реакции) способствует проникновению антител в ЦНС к антигенам-мишеням [19]. Аутоиммунное повреждение миелина в ЦНС при MOG-IgG-ассоциированном заболевании, вероятно, происходит посредством известных механизмов. Основной из них заключается в том, что MOG-IgG связываются с MOG с реализацией механизмов антитело-зависимой цитотоксичности или активацией комплемента через Fc-фрагмент IgG с запуском пути комплемент-зависимой цитотоксичности. Комплемент-опосредованное повреждение приводит к разрушению не только MOG, но и других компонентов миелина (например, основного белка миелина) [20]. Возможна первичная опсонизация антигена с формированием комплексов MOG + MOG-IgG, что способствует представлению антигена антиген-презентирующими клетками и дальнейшей активации Т-лимфоцитов [21, 22]. Обсуждается и альтернативная вероятность того, что MOG-IgG не оказывают прямого патогенного воздействия, являясь только биомаркером повреждения олигодендроцитов и представляя bystandereffect [10, 18]. Часто наблюдаемое хорошее восстановление неврологического дефицита после обострения MOG-IgG-ассоциированного заболевания предположительно связывают с экспрессией MOG только на зрелых олигодендроцитах и отсутствием ее на клетках-предшественниках, что обеспечивает более быструю и полную ремиелинизацию [18].

## **3. MOG-IgG-ассоциированное заболевание: клинико-эпидемиологические характеристики**

Систематизированные данные по распространенности и заболеваемости при MOG-IgG-ассоциированном заболевании отсутствуют. Это

связано с меняющимися представлениями о спектре фенотипов, отсутствием общепринятых критериев диагностики, низкой доступностью оптимальных методов лабораторной диагностики. Несколько популяционных исследований позволяют проанализировать клинико-демографические характеристики этой категории больных [2, 5, 11]. Сообщаемый возраст первых проявлений MOG-IgG-ассоциированного заболевания составляет от 1 до 80 лет [1, 2]. Средний возраст начала заболевания — в интервале 30–40 лет [2, 3, 23, 24]. У женщин заболевание встречается несколько чаще [1, 2], соотношение женщин и мужчин составляет 1,1:1 [25]. Основными клиническими фенотипами MOG-IgG-ассоциированного заболевания являются: одно- или двусторонний неврит зрительного нерва, поперечный миелит, оптиконейромиелит, острый диссеминированный энцефаломиелит, ОДЭМ-подобные синдромы с поражением ствола мозга (стволовой энцефалит) [2, 3, 18, 23, 24]. Наиболее частым клиническим проявлением в педиатрической практике является ОДЭМ, тогда как у детей старше 9 лет и у взрослых — оптикоспинальный синдром: НЗН, чаще двусторонний, с последующим ПМ, чаще продольно распространенный или их сочетание [2, 3, 23, 24, 26]. В популяционном исследовании, проведенном в Великобритании, описаны клинико-демографические характеристики в зависимости от возраста начальных проявлений [2]. В возрастной группе до 20 лет преобладают ОДЭМ и ОДЭМ-подобные проявления, в группе 20–45 лет — односторонний НЗН или сочетание НЗН и ПМ, в группе старше 45 лет — двусторонний НЗН и продольно ограниченный (менее 3 сегментов спинного мозга) ПМ. Продольно распространенный ПМ (поражение 3 и более сегментов) был характерен для более молодых пациентов (средний возраст  $31 \pm 17$  лет), тогда как продольно ограниченный ПМ — для более старшего возраста (средний возраст  $53 \pm 16$  лет) [2]. Возможны монофазное и рецидивирующее течение заболевания, но для установления монофазного течения необходимая длительность наблюдения не определена [23]. О рецидивирующем течении заболевания сообщалось у 44–83% пациентов [2, 23, 24]. Тенденция к повторным обострениям чаще отмечена при одностороннем НЗН, чем при ПМ и ОДЭМ [2, 26]. Риск обострения повышается при отсутствии долговременной иммуносупрессивной терапии, и особенно при длительности этой терапии менее 3 месяцев [2]. В недавнем исследовании показана связь высокого риска обострения с персистенцией MOG-IgG в крови. Это позволяет рекомендовать повторное тестирование на MOG-IgG после первого клинического эпизода с целью изучения и прогнозирования риска рецидивов [5]. При MOG-IgG-ассоциированном заболевании возможно полное функциональное восстановление, однако нередко наблюдается инвалидизирующий остаточный неврологический дефицит, наиболее значимым предиктором которого является обострение с синдромом ПМ [2]. Данные о влиянии частоты обострений на прогноз неоднозначны. Ряд авторов сообщают об отсутствии различий между монофазным и рецидивирующим типами течения заболевания [24], другие отмечают ускорение инвалидизации при большей частоте обострений [2]. Сравнительный анализ показывает, что риск обострений у пациентов с клинико-радиологическим фенотипом ЗСОНМ при наличии MOG-IgG в целом ниже, чем у больных с антителами к аквапори-

ну-4 (AQP4-IgG) [24]. В целом пациенты с MOG-IgG-ассоциированным заболеванием имеют более благоприятное течение, чем пациенты с AQP4-IgG, хотя возможен остаточный неврологический дефицит уже после первого обострения [2, 3, 26].

#### **4. Диагностические данные инструментальных и лабораторных исследований при MOG-IgG-ассоциированном заболевании**

##### **Магнитно-резонансная томография (МРТ)**

В настоящее время отсутствуют данные о патогномоничных для MOG-IgG-ассоциированного заболевания МРТ-изменений [23, 27]. В дебюте заболевания патологические изменения МР-сигнала в головном или спинном мозге присутствуют только в 45% случаев [24, 28]. На МРТ головного мозга нет патологических изменений в 2/3 случаев [25], что согласуется с топографией клинических проявлений в виде НЗН или ПМ. У 1/3 пациентов могут выявляться очаговые изменения с наиболее характерной локализацией инфратенториально, с вовлечением среднего мозга, моста, олив продолговатого мозга, ножек мозжечка [23, 25]. Очаги немногочисленные (в большинстве случаев 1–2) и представляют собой плохо ограниченные зоны гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ, так называемые fluffy-lesions («пушистые» очаги [24]. МР-признаки поражения зрительных нервов представлены протяженным изменением сигнала с вовлечением не только ретро-, но и внутриорбитальных сегментов, чаще с поражением обоих зрительных нервов, отсутствием поражения хиазмы (в отличие от ЗСОНМ). При MOG-IgG-ассоциированном заболевании более выражены признаки отека зрительного нерва [25, 29].

Для поражения спинного мозга характерно повреждение белого и серого вещества, а по данным МРТ можно выделить два основных паттерна: 1) продольно распространенный ПМ (с вовлечением 3 и более сегментов спинного мозга и более 50% его поперечника) и 2) продольно ограниченный ПМ (поражение менее 3 сегментов). На аксиальных T2-ВИ нередко выявляют Н-образный гиперинтенсивный сигнал в проекции серого вещества [25]. Возможно вовлечение в патологический процесс различных отделов спинного мозга, но весьма характерным для MOG-IgG-ассоциированного заболевания считается поражение его конуса [19, 25]. На аксиальных МР-изображениях встречаются признаки «псевдодилатации» спинномозгового канала с линейным накоплением контрастного вещества внутри него (pencil-thin enhancement) и «облакоподобным» контрастированием в паренхиме спинного мозга (cloud-like enhancement). После разрешения обострения часто отмечается полный регресс изменений МР-сигнала в спинном мозге. Возможно формирование атрофии спинного мозга в области патологических изменений в острый период, при этом отмечают меньшую выраженность атрофии по сравнению с ЗСОНМ [25].

##### **Цереброспинальная жидкость**

При исследовании цереброспинальной жидкости плеоцитоз > 5 кл/мкл наблюдается в большинстве случаев [23, 26, 28, 30], повышенный уровень белка — примерно у трети пациентов [3, 28]. Синтез олигоклональных IgG не характерен и встречается в 6–17% случаев [2, 3, 23, 24, 26, 28, 30].

##### **Кровь**

Актуальным «золотым стандартом» лабораторной диагностики MOG-IgG-ассоциированного за-

болевания, который рекомендуется экспертным сообществом, является исследование сыворотки крови на наличие анти-MOG-антител класса IgG с применением методик непрямой иммунофлуоресценции или цитофлуориметрии, базирующихся на культуре клеток, при использовании в качестве антигена полноразмерного человеческого MOG с интактной (нативной) конформационной структурой [2–4]. В этих методиках применяются трансфицированные клеточные линии НЕК (human embryonic kidney). Методология выявления антител является важным аспектом. Необходимым условием диагностики MOG-IgG-ассоциированного заболевания является наличие антител именно к MOG человека с нативной конформацией [4, 12, 31]. Методы иммуноферментного анализа (ИФА, или ELISA) и вестерн-блоттинга (Westernblot) не обладают необходимой для диагностики чувствительностью и специфичностью и считаются ненадежными [4, 12, 32]. Линейная или денатурированная третичная структура белка-антигена, используемого в методиках ИФА и вестерн-блоттинга, не обеспечивает доступность для связывания иммунодоминантных эпитопов, необходимых для диагностики MOG-IgG-ассоциированного заболевания. Выявляемые антитела к линейному или денатурированному MOG рассматриваются как биомаркеры тканевого повреждения, но не являются диагностически значимыми и не участвуют в патогенезе заболевания [4, 10, 31]. В исследованиях используют несколько вариантов методик, базирующихся на культуре трансфицированных клеточных линий НЕК: 1) непрямая иммунофлуоресценция с применением фиксированных (Euroimmune, Германия) или живых (Oxford, Англия) клеток; 2) проточная цитометрия с использованием живых клеточных линий (Mayo Clinic, США) [12].

Сообщаемая диагностическая специфичность рекомендуемых для выявления MOG-IgG в сыворотке крови тест-систем составляет от 98,1 до 100% [12], чувствительность — от 23,1 до 27,5% [12]. Низкая чувствительность может быть связана с быстрым снижением уровня MOG-IgG ниже пороговых значений после иммунотерапии кортикостероидами (КС), иммуносупрессантами, плазмаферезом или спонтанно после обострения [4]. При проведении тестирования строго рекомендуется использование вторичных Fc-специфичных (или IgG1-специфичных) антител во избежание перекрестной реактивности с IgA и IgM [4, 19]. Аутоантитела класса IgM считаются непатогенными в отношении развития MOG-IgG-ассоциированного заболевания [4, 10]. Несмотря на высокую специфичность теста, иногда встречаются ложноположительные результаты. Поэтому исследование на наличие MOG-IgG необходимо проводить в соответствии с определенными показаниями [3, 4].

##### **5. Показания для исследования на MOG-IgG**

В табл. 1 представлены рекомендуемые показания для выполнения теста на MOG-IgG, предложенные международной группой экспертов в 2018 г. [4].

Необходимо учитывать, что концентрация MOG-IgG зависит от активности заболевания (выше при обострении) и терапии (ниже при лечении иммуносупрессантами). Поэтому нередко требуется повторное тестирование на MOG-IgG в крови (например, в случае повторного обострения, вне терапии КС и иммуносупрессантами, через 1–3 месяца после плазмафереза или терапии IgG) [4].

**Таблица 1. Показания для исследования на MOG-IgG у пациентов с предположительно аутоиммунным острым демиелинизирующим заболеванием ЦНС (с изменениями)**

**Table 1. Indicators for MOG-IgG research in patients with supposedly autoimmune acute demyelinating disease of the central nervous system (with changes)**

<p>1. Монофазный или рецидивирующий острый неврит зрительного нерва, миелит, стволовой энцефалит, энцефалит или их сочетание.</p> <p>2. Радиологические проявления или изменения зрительных вызванных потенциалов (только при анамнестическом неврите зрительного нерва), характерные для демиелинизирующего процесса</p> <p>3. По крайней мере, один из следующих критериев:</p> <p><u>клинические характеристики:</u></p> <p>а) острый двусторонний неврит зрительного нерва;</p> <p>б) необычно высокая частота рецидивов неврита зрительного нерва или заболевание, проявляющееся преимущественно рецидивирующим невритом зрительного нерва;</p> <p>в) выраженный зрительный дефицит / слепота на один или оба глаза в остром периоде или после неврита зрительного нерва;</p> <p>г) тяжелые или частые эпизоды миелита или стволового энцефалита;</p> <p>д) персистирующие тазовые расстройства и/или эректильная дисфункция после перенесенного миелита;</p> <p>е) пациенты с установленным диагнозом ОДЭМ, рецидивирующий ОДЭМ, мультифазный ОДЭМ или ОДЭМ в сочетании с невритом зрительного нерва;</p> <p>ж) острая дыхательная недостаточность, нарушение сознания, поведенческие изменения или эпилептические припадки при наличии демиелинизирующих изменений на МРТ;</p> <p>з) начало заболевания в период от 4 дней до 4 недель после вакцинации;</p> <p>и) необъяснимая труднокупируемая тошнота, рвота или икота (синдром areapostrema);</p> <p>к) сопутствующие тератома или NMDA-энцефалит (низкий уровень доказательности);</p> <p><u>МРТ:</u></p> <p>л) продольно распространенный поперечный миелит (ПРПМ) по данным МРТ (поражение <math>\geq 3</math> сегментов спинного мозга);</p> <p>м) продольно распространенная атрофия спинного мозга (поражение <math>\geq 3</math> сегментов спинного мозга) по данным МРТ у пациентов с эпизодом острого миелита в анамнезе;</p> <p>н) поражение конуса спинного мозга, особенно в начальный период заболевания;</p> <p>о) протяженное поражение зрительного нерва (более половины длины);</p> <p>п) перипапиллярное постконтрастное усиление МР-сигнала в остром периоде неврита зрительного нерва;</p> <p>р) отсутствие супратенториальных изменений на МРТ головного мозга у пациентов с невритом зрительного нерва, миелитом и/или стволовым энцефалитом;</p> <p>с) очаговые изменения головного мозга с отсутствием перивентрикулярных очагов, овоидной / округлой формы или расположенных в нижней части височной доли, отсутствием «пальцев Доусона» или юкстокортикальных очагов с поражением U-волокон (Matthews — Jurynczyk критерии) [33, 34];</p> <p>т) крупные сливные очаги, характерные для ОДЭМ;</p> <p><u>офтальмоскопия:</u></p> <p>у) выраженные признаки отека / воспаления диска зрительного нерва в острый период неврита;</p> <p><u>ЦСЖ:</u></p> <p>ф) плеоцитоз <math>&gt; 50</math> кл/мкл или нейтрофильный плеоцитоз;</p> <p>х) отсутствие изолированного олигоклонального синтеза IgG в ЦСЖ по результатам изоэлектрофокусирования при первичном и повторных исследованиях ликвора (применимо только к европейской популяции пациентов);</p> <p><u>патоморфологическое исследование:</u></p> <p>ц) первично демиелинизирующее поражение с внутриочаговыми депозитами комплемента и IgG;</p> <p>ч) патоморфологические признаки, характерные для «паттерна II» рассеянного склероза (АТ-опосредованное повреждение);</p> <p><u>эффективность лечения:</u></p> <p>ш) частое возобновление симптомов после курса внутривенного метилпреднизолона или снижения дозы пероральных КС;</p> <p>щ) увеличение частоты рецидивов на фоне лечения препаратами интерферонов-бета или натализумабом у пациентов с диагнозом РС (низкий уровень доказательности)</p>
---

*Примечание: MOG — миелин-олигодендроцитарный гликопротеин; ОДЭМ — острый диссеминированный энцефаломиелит; NMDA-энцефалит — аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA (N-methyl-D-aspartate) рецепторам; МРТ — магнитно-резонансная томография; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; КС — кортикостероиды; РС — рассеянный склероз.*

*Note: MOG — myelin-oligodendrocyte glycoprotein; ОДЭМ — acute disseminated encephalomyelitis; NMDA — encephalitis-autoimmune encephalitis with antibodies to NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptors; МРТ — magnet-resonance tomography; ЦСЖ — cerebral-spinal liquor; КС — corticosteroids; РС — multiple sclerosis.*



**Таблица 2. Признаки, указывающие на возможный альтернативный диагноз при MOG-IgG-ассоциированном заболевании**  
**Table 2. Signs indicating the probable alternative diagnosis in MOG-IgG-associated disorder**

Клинические характеристики:

Хроническое прогрессирующее течение заболевания (очень редко у MOG-IgG-позитивных пациентов, включая вторично- и первично-прогрессирующий рассеянный склероз).

Быстрый темп развития симптомов (< 4 ч от начала до максимума выраженности, что требует исключения ишемии) или продолжающееся нарастание симптомов в течение нескольких недель (необходимо исключить саркоидоз, неоплазии и другие состояния).

MPT

Наличие округлых или овоидных перивентрикулярных очагов (включая перивентрикулярно в области височного рога), наличие признака «пальцев Доусона».

Признаки МР-активности заболевания в головном мозге в виде увеличения объема очагового поражения в периоды между обострениями (недостаточная доказательность).

ЦСЖ

Выявление интратекального синтеза антител к  $\geq 2$  нейротропным вирусам (корь, краснуха, ветряная оспа) в MRZ-реакции.

Серологические исследования

Уровень MOG-IgG лишь незначительно превышает верхнюю границу нормы, особенно при нетипичных клинических проявлениях.

Наличие MOG IgM и/или MOG-IgA при отсутствии MOG-IgG (клиническая значимость неизвестна).

Наличие MOG IgG в ЦСЖ при отрицательном результате в сыворотке (при MOG-IgG-ассоциированном заболевании не выявлена интратекальная продукция антител).

Двойной положительный тест на антитела класса IgG к AQP4 и MOG (описано очень редко и требует повторного тестирования на оба вида антител).

Другое

Клинические, инструментальные или лабораторные признаки, предполагающие другие заболевания (кроме MOG-IgG-ассоциированного заболевания, ЗСОНМ или РС): нейротуберкулез, нейроборрелиоз, нейросаркоидоз, болезнь Бехчета, синдром подострой комбинированной дегенерации спинного мозга, оптическую нейропатию Лебера, васкулит, лимфому ЦНС, глиоматоз головного мозга, паранеопластические синдромы, синдром задней обратимой энцефалопатии, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, инфекционные заболевания ЦНС.

Сочетание признаков демиелинизирующего процесса в центральной и периферической нервной системе (MOG не экспрессируется в периферической нервной системе)

*Примечание: MOG — миелин-олигодендроцитарный гликопротеин; MPT — магнитно-резонансная томография; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; MRZ-реакция — лабораторный показатель, характеризующий интратекальный синтез антител к антигенам вируса кори (M-measles), краснухи (R-rubella) и вируса ветряной оспы (Z-varicella zoster); AQP4 — аквапорин-4; ЗСОНМ — заболевание спектра оптиконейромиелита; РС — рассеянный склероз; ЦНС — центральная нервная система.*

*Note: MOG — myelin-oligodendrocyte glycoprotein; MPT — magnet-resonance tomography; ЦСЖ — cerebral spinal liquor; MRZ-reaction — a laboratory indicator characterizing intrathecal synthesis of antibodies to antigens of measles (M — measles), rubella (R — rubella) and varicella zoster (Z — varicella zoster) viruses; AQP4 — aquaporine-4; ЗСОНМ — neuromyelitis optica spectrum disorder; РС — multiple sclerosis; ЦНС — central nervous system.*

Таким образом, исследование на MOG-IgG в повседневной клинической практике следует выполнять пациентам с одно- или двусторонним невритом зрительного нерва, поперечным миелитом, острым диссеминированным энцефаломиелитом или стволовым энцефалитом, с отсутствием изолированного олигоклонального синтеза IgG в ЦСЖ и AQP4-IgG в сыворотке крови, с отсутствием специфичных для других заболеваний (например, рассеянного склероза) изменений по данным МРТ головного мозга, с хорошим ответом на кортикостероидную терапию и рецидивом после ее отмены при условии использования рекомендуемых для диагностики MOG-IgG-ассоциированного заболевания методик [2–4].

**6. Критерии постановки диагноза MOG-IgG-ассоциированного заболевания**

В международных рекомендациях 2018 г. сформулированы критерии диагностики для нозологической группы, обозначенной как MOG-энцефаломиелит [4]. Необходимыми условиями для постановки диагноза являются:

1. Монофазный или рецидивирующий неврит зрительного нерва, миелит, энцефалит, включая

изолированный стволовой энцефалит, или сочетание этих синдромов.

2. МРТ-признаки или изменения зрительных вызванных потенциалов (у пациентов с изолированным невритом зрительного нерва), характерные для демиелинизирующего процесса в ЦНС.

3. Серопозитивность в отношении MOG-IgG при исследовании сыворотки крови методом, базирующимся на культуре клеток, с использованием в качестве антигена полноразмерного человеческого MOG.

Подчеркивается, что установление диагноза возможно при исключении альтернативных состояний / заболеваний, даже при наличии MOG-IgG (табл. 2) [4].

В таких случаях рекомендуется выполнить повторное исследование на MOG-IgG с использованием оптимальной методики (базирующейся на культуре клеток), провести детальный пересмотр клинических и лабораторно-инструментальных данных в отношении диагноза и получить второе экспертное мнение в специализированном центре [3, 4].

В 2018 г. также опубликована работа, в которой для обозначения совокупности расстройств ЦНС, ассоциированных с MOG-IgG, использован термин «MOG-IgG-ассоциированное расстройство» и предложены соответствующие диагностические критерии [5]. Согласно публикации [5] для постановки диагноза необходимо наличие трех критериев:

1. Лабораторное исследование: наличие в сыворотке крови антител к MOG-IgG, выявленных методом, базирующимся на культуре клеток.

2. Клинические проявления: ОДЭМ, неврит зрительного нерва, включая рецидивирующую воспалительную оптическую нейропатию, поперечный миелит (продольно распространенный или продольно ограниченный), церебральный или стволовой синдром демиелинизирующего характера или сочетания вышеуказанных синдромов.

3. Исключение альтернативных заболеваний.

В качестве примечаний, кроме необходимости соответствия всем трем критериям, указано на то, что транзиторная серопозитивность снижает вероятность рецидивов заболевания, а при отсутствии исследования крови выявление MOG-IgG в ликворе позволяет подтвердить выполнение критерия 1.

Сравнение терминологии и предложенных диагностических критериев в двух публикациях [4, 5] демонстрирует наличие актуальных нерешенных вопросов как диагностики, так и определения нозологической самостоятельности рассматриваемой категории неврологических расстройств.

Термин «MOG-IgG-ассоциированное заболевание» представляется в настоящее время наиболее оптимальным. Тем не менее самостоятельное использование его в клинической практике преждевременно, с учетом необходимости соответствия диагноза рубрификации МКБ-10. В вопросах лабораторной диагностики MOG-IgG-ассоциированного заболевания актуальным является не только международный консенсус по требованиям к диагностическим тест-системам, но и дальнейшее изучение информативности выявления анти-MOG-антител в биологических жидкостях, включая противоречивые данные относительно изолированного обнаружения их в ЦСЖ [4, 18, 19].

Наиболее строгий подход к диагностике MOG-IgG ассоциированного заболевания, очевидно, должен включать соответствие выполнения максимального числа критериев из предложенных в обеих публикациях [4, 5], а также определенную стратификацию в зависимости от этого соответствия. Это позволит в дальнейшем провести расширенный анализ информативности клинической, лучевой и лабораторной составляющих.

### 7. Подходы к терапии

В настоящее время отсутствуют общепринятые стандарты лечения пациентов с MOG-IgG-ассоциированным заболеванием, что связано в первую очередь с их низкой заболеваемостью и распространенностью, неопределенностями лабораторной диагностики и, как следствие, отсутствием крупных многоцентровых контролируемых рандомизированных исследований. Рекомендуются различными рабочими группами и экспертами подходы к терапии базирующиеся на протоколах ведения пациентов с AQP4-IgG-позитивными формами ЗСОНМ [3, 6, 13, 28]. Согласно современным представлениям лечение обострения необходимо начинать с внутривенной инфузии метилпреднизолона в ежедневной дозе 500–1000 мг в течение 3–7 дней с последующим приемом преднизолона внутрь

[3, 6, 13]. Пациентам с тяжелым обострением и продолжающимся клиническим ухудшением на терапии КС необходимо проведение сеансов плазмообмена курсом от 3 до 5 процедур [3, 6, 13, 26] или терапии препаратами внутривенных IgG [3, 6, 13].

Вопрос о назначении терапии, предупреждающей развитие повторных обострений, и ее длительности остается дискуссионным. Сообщается, что длительное лечение преднизолоном (в дозе > 10 мг/сутки), внутривенными иммуноглобулинами (индукционный курс 2 г/кг с последующим ежемесячным введением в дозе 1 г/кг), ритуксимабом, микофенолатамофетилом, метотрексатом и азатиоприном снижало частоту обострений при MOG-IgG-ассоциированных заболеваниях [28, 35]. Согласно данным литературы, лечение препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИРС), включая интерфероны-бета, глатирамера ацетат, натализумаб, неэффективно [3, 4], а терапия интерферонами-бета может повысить активность болезни [3, 5]. Офатумумаб, возможно, может снижать среднегодовую частоту обострений у пациентов с MOG-IgG-ассоциированным заболеванием [33].

Известно о рисках рецидива заболевания после быстрой отмены кортикостероидов [26]. По данным опроса после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном, 59,7% экспертов рекомендуют длительное (более 3 месяцев) лечение КС внутрь уже после первого обострения, длительные поддерживающие дозы преднизолона после повторных обострений рекомендуют 92,3% опрошенных специалистов [13]. Назначаемая перорально доза преднизолона составляет от 0,5 до 0,75 мг/кг/день (обычно 40–60 мг в день для взрослых) с постепенным снижением до поддерживающей 10–15 мг в сутки к 6 месяцу приема [6]. Дальнейшее снижение дозы и отмена преднизолона сопряжены с высоким риском обострений в первые 2 месяца после прекращения приема [28]. Решение о назначении длительной противорецидивной терапии может основываться на наличии а) факторов риска рецидива, включая персистенцию MOG-IgG в сыворотке [3], начало заболевания с поперечного миелита [28], а также б) выраженности неврологического дефицита после первого обострения [3]. В этих случаях или при повторных атаках на фоне снижения дозы КС рекомендуется сочетание пероральной КС-терапии с иммунодепрессантами (азатиоприн, метотрексат, микофенолатамофетил), назначение ритуксимаба или препаратов иммуноглобулинов. Длительность курса иммуносупрессивной терапии неопределена, решение принимается индивидуально [3]. С точки зрения эффективности наиболее предпочтительна, по мнению экспертов, терапия ритуксимабом [13].

### Выводы

Диагноз MOG-IgG-ассоциированного заболевания в настоящее время не означает доказанное наличие единой нозологической формы, а служит цели систематизации, возможно, гетерогенной нозологической группы с наличием общего серологического биомаркера, роль которого в патогенезе еще предстоит изучить. Определение наличия MOG-IgG-ассоциированного заболевания основывается на совокупности оценки клинических, нейровизуализационных и серологических данных при исключении альтернативных состояний. Согласно международным рекомендациям 2018 г. для выявления MOG-IgG в сыворотке крови следует использовать методики непрямой иммунофлюоресценции или

цитофлуометрии, базирующиеся на культуре клеток, с использованием в качестве антигена полно-размерного человеческого миелин-олигодендрогликового гликопротеина с нативной конформацией. Рекомендуются методики серодиагностики в настоящее время имеют ограниченную доступность в повседневной практике. Также отсутствуют стандарты ведения этих пациентов, но накопленный мировой опыт демонстрирует наличие его особенностей. Дальнейшая разработка диагностических подходов, повышение доступности лабораторной диагностики MOG-IgG-ассоциированных расстройств позволит проводить контролируемую терапию, направленную на предупреждение инвалидизирующих, а иногда жизнеугрожающих обострений у этой группы больных, а также в перспективе развивать доказательную базу этой терапии.

**Краснов В.С.**

<https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>

**Руднева Ю.А.**

<https://orcid.org/0000-0002-1693-8971>

**Назаров В.Д.**

<https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

**Владыкина А.В.**

<https://orcid.org/0000-0003-3666-9622>

**Лалин С.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

**Заславский Л.Г.**

<https://orcid.org/0000-0001-9912-1512>

**Тотолян Н.А.**

<https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

#### ЛИТЕРАТУРА

- Tea F., Lopez J.A., Ramanathan S. et al. Characterization of the human myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody response in demyelination // *Acta Neuropathol Commun.* — 2019. — Vol. 7. — P. 145.
- Jurynczyk M., Messina S., Woodhallet M.R. et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study // *Brain.* — 2017. — Vol. 140 (12). — P. 3128–3138.
- Wynford-Thomas R., Jacob A., Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease // *J Neurol.* — 2019. — Vol. 266. — P. 1280–1286.
- Jarius S., Paul F., Aktas O. et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing // *J Neuroinflammation.* — 2018. — Vol. 15. — P. 134.
- López-Chiriboga A.S., Majed M., Fryer J. et al. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders // *JAMA Neurol.* — 2018. — Vol. 75 (11). — P. 1355–1363.
- Jurynczyk M., Jacob A., Fujihara K., Palace J. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations // *Pract Neurol.* — 2019. — Vol. 19 (3). — P. 187–195.
- Xiao B.G., Linington C., Link H. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis and controls // *J Neuroimmunol.* — 1991. — Vol. 31. — P. 91–96.
- Reindl M., Linington C., Brehm U. et al. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study // *Brain.* — 1999. — Vol. 122. — P. 2047–2056.
- Adelmann M., Wood J., Benzel I. et al. The N-terminal domain of the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) induces acute demyelinating experimental autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rat // *J Neuroimmunol.* — 1995. — Vol. 63. — P. 17–27.
- Berger T., Rubner P., Schautzer F. et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event // *N Engl J.* — 2003. — Vol. 349. — P. 139–145.
- Papathanasiou A., Tanasescu R., Davis J. et al. MOG-IgG-associated demyelination: focus on atypical features, brain histopathology and concomitant autoimmunity // *J Neurol.* — 2020. — Vol. 267 (2). — P. 359–368.
- Waters P.J., Komorowski L., Woodhall M. et al. MDA multicenter comparison of MOG-IgG cell-based assays // *Neurology.* — 2019. — Vol. 92. — P. 1–6.
- Whittam D.H., Karthikeyan V., Gibbons E. et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey // *Journal of Neurology.* — 2020. — Published online.
- Linington C., Mogan B.P., Scolding N.J. et al. The role of complement in the pathogenesis of experimental allergic encephalomyelitis // *Brain.* — 1989. — Vol. 112 (4). — P. 895–911.
- Mader S., Gredler V., Schanda K. et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders // *J Neuroinflammation.* — 2011. — Vol. 8. — P. 184.
- Schlesener H.J., Sobel R.A., Linington C., Weiner H.L. A monoclonal antibody against a myelin oligodendrocyte glycoprotein induces relapses and demyelination in central nervous system autoimmune disease // *J Immunol.* — 1987. — Vol. 139 (12). — P. 4016–4021.
- Bernard C.C., Johns T.G., Slavin A. et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: a novel candidate autoantigen in multiple sclerosis // *J Mol Med (Berl).* — 1997. — Vol. 75 (2). — P. 77–88.
- Peschl P., Bradl M., Höftberger R. et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: deciphering a target in inflammatory demyelinating diseases // *Frontiers in Immunology.* — 2017. — Vol. 8. — P. 529.
- Ramanathan S., Dale R.C., Brilot F. Anti-MOG antibody: the history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination // *Autoimmun Rev.* — 2016. — Vol. 15 (4). — P. 307–324.
- Höftberger R., Guo Y., Flanagan E.P. et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody // *Acta Neuropathol.* — 2020. — Vol. 139. — P. 875–892.
- Flach A.C., Litke T., Strauss J. et al. Autoantibody-boosted T-cell reactivation in the target organ triggers manifestation of autoimmune CNS disease // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2016. — Vol. 113 (12). — P. 3323.
- Kinzel S., Lehmann-Horn K., Torke S. et al. Myelin-reactive antibodies initiate T cell-mediated CNS autoimmune disease by opsonization of endogenous antigen // *Acta Neuropathol.* — 2016. — Vol. 132 (1). — P. 43–58.
- Mariotto S., Ferrari S., Monaco S. et al. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated syndromes: a multicenter study // *J Neurol.* — 2017. — Vol. 264 (12). — P. 2420–2430.
- Cobo-Calvo A., Ruiz A., Maillart E. et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: the MOGADOR study // *Neurology.* — 2018. — Vol. 90. — P. 1858–1869.
- Deneve M., Biotti D., Patsouraet S. et al. MRI features of demyelinating disease associated with anti-MOG antibodies in adults // *J Neuroimaging.* — 2019. — Vol. 46. — P. 312–318.
- Reindl M., Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease // *Nat Rev Neurol.* — 2019. — Vol. 15. — P. 89–102.
- Cellina M., Fetoni V., Ciocca M. et al. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: Magnetic resonance imaging findings in a case series and a literature review // *Neuroradiol J.* — 2018. — Vol. 31 (1). — P. 69–82.
- Ramanathan S., Mohammad S., Tantsis E. et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2018. — Vol. 89 (2). — P. 127–137.
- Biotti D., Bonneville F., Tournaire E. et al. Optic neuritis in patients with anti-MOG antibodies spectrum disorder: MRI and clinical features from a large multicentric cohort in France // *J Neurol.* — 2017. — Vol. 264. — P. 2173–2175.
- Hennes E.M., Baumann M., Lechner C., Rostásy K. MOG spectrum disorders and role of MOG-antibodies in clinical practice // *Neuropediatrics.* — 2017. — Vol. 49 (1). — P. 3–11.
- O'Connor K.C., McLaughlin K.A., De Jager P.L. et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein // *Nat Med.* — 2007. — Vol. 13. — P. 211–217.
- Water P., Woodhall M., O'Connor K.C. et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease // *Neuroimmunol Neuroinflamm.* — 2015. — Vol. 2 (3). — P. 89.
- Jurynczyk M., Probert F., Yeo T. et al. Metabolomics reveals distinct, antibody-independent, molecular signatures of MS, AQP4-antibody and MOG-antibody disease // *Acta Neuropathol Commun.* — 2017. — Vol. 5 (1). — P. 95.
- Jurynczyk M., Tackley G., Kong Y. et al. Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMOSD and MOG-antibody disease // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2017. — Vol. 88 (2). — P. 132–136.
- Jarius S., Ruprecht K., Kleiter I. et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome // *J Neuroinflammation.* — 2016. — Vol. 13. — P. 280.