Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2023, т. 123, №11, с. 47–56
https://doi.org/10.17116/jnevro202312311147

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2023, vol. 123, no. 11, pp. 47–56
https://doi.org/10.17116/jnevro202312311147

Клинические особенности и современные диагностические критерии заболевания, ассоциированного с антителами к гликопротеину олигодендроцитарного миелина

© А.Н. БЕЛОВА[1], Г.Е. ШЕЙКО[1], Е.М. РАХМАНОВА[1], А.Н. БОЙКО[2, 3]

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФБГУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Резюме

Демиелинизирующее заболевание ЦНС, ассоциированное с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ-антитела ассоциированное заболевание — МОГАТАЗ, или по англоязычной аббревиатуре MOGAD), предложено выделить из заболеваний спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ) в отдельную нозологическую форму. Основанием для признания нозологической самостоятельности послужило наличие клинических особенностей этого заболевания и обнаружение в сыворотке крови пациентов специфического биомаркера — антител класса IgG к МОГ. Статья обобщает современные данные о клинико-радиологических фенотипах МОГАТАЗ у пациентов детского и взрослого возраста и особенностях течения болезни. Приведены требования к лабораторной диагностике заболевания и диагностические критерии МОГАТАЗ, предложенные международной группой экспертов в 2023 г.

Ключевые слова: *демиелинизирующие заболевания ЦНС, МОГАТАЗ, диагностика, ЗСОНМ, антитела.*

Информация об авторах:
Белова А.Н. — https://orcid.org/0000-0001-9719-6772
Шейко Г.Е. — https://orcid.org/0000-0003-0402-7430
Рахманова Е.М. — https://orcid.org/0000-0002-6698-321X
Бойко А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-2975-4151
Автор, ответственный за переписку: Шейко Г.Е. — e-mail: sheikogennadii@yandex.ru

Как цитировать:
Белова А.Н., Шейко Г.Е., Рахманова Е.М., Бойко А.Н. Клинические особенности и современные диагностические критерии заболевания, ассоциированного с антителами к гликопротеину олигодендроцитарного миелина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(11):47–56. https://doi.org/10.17116/jnevro202312311147

Clinical features and modern diagnostic criteria of the disease associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease

© A.N. BELOVA[1], G.E. SHEIKO[1], E.M. RAKHMANOVA[1], A.N. BOYKO[2, 3]

[1]Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[3]Federal Center of Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Abstract

Demyelinating disease of the central nervous system associated with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOGAD) has been proposed to be distinguished from neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) into a separate nosological form. The basis for the recognition of nosological independence was the presence of clinical features of this disease and the detection of a specific biomarker in the blood serum of patients — IgG class antibodies to MOG. The article summarizes the current data on the clinical and radiological phenotypes of MOGAD in children and adults and the features of the course of the disease. The requirements for the laboratory diagnosis of the disease and diagnostic criteria for MOGAD proposed by an international group of experts in 2023 are given.

Keywords: *demyelinating diseases of CNS, MOGAD, diagnosis, NMOSD, antibodies.*

Information about the authors:
Belova A.N. — https://orcid.org/0000-0001-9719-6772
Sheiko G.E. — https://orcid.org/0000-0003-0402-7430
Rakhmanova E.M. — https://orcid.org/0000-0002-6698-321X
Boyko A.N. — https://orcid.org/0000-0002-2975-4151
Corresponding author: Sheiko G.E. — e-mail: sheikogennadii@yandex.ru

To cite this article:
Belova AN, Sheiko GE, Rakhmanova EM, Boyko AN. Clinical features and modern diagnostic criteria of the disease associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(11):47–56. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202312311147

Современные представления о некоторых формах аутоиммунной демиелинизирующей патологии ЦНС в последние годы претерпевают существенные изменения; это касается в том числе заболевания, ассоциированного с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ, или myelinoligodendrocyte glycoprotein — MOG). В последние годы опубликовано значительное количество работ на эту тему, включающих обзорные статьи, результаты когортных наблюдений, описания клинических случаев

Цель нашей работы — ознакомление неврологов с современными данными, которые касаются клинических фенотипов и диагностических критериев заболевания, ассоциированного с антителами к МОГ (MOG antibody-associated disease, или MOGAD; *рус.*: МОГ-ассоциированные заболевания, или МОГАТАЗ).

История изучения МОГАТАЗ

МОГАТАЗ в настоящее время все еще формально относят к заболеваниям спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ) [1]. ЗСОНМ представляют иммуно-опосредованные воспалительные заболевания ЦНС, клинический фенотип которых включает оптический неврит, поперечный миелит, синдромы поражения area postrema, диэнцефальной области, ствола и полушарий головного мозга как в моно-вариантах, так и в комбинации указанных синдромов [2]. Первым специфическим биологическим маркером оптиконейромиелита (ОНМ) стали аутоантитела к белку водопроводящих каналов клеточных мембран аквапорину-4 (AQP4-IgG) [3]. Обнаружение этих аутоантител позволило выделить ОНМ в самостоятельную нозологическую единицу, а позднее с учетом значительной клинической гетерогенности ОНМ ввести термин ЗСОНМ [4]. Согласно утвержденным в 2015 г. международным критериям, диагноз ЗСОНМ может быть установлен не только при выявлении у пациентов AQP4-IgG, но и у серонегативных пациентов при наличии соответствующей клинической картины [2].

Поскольку AQP4-IgG не определялись у значительной части больных с клиникой ЗСОНМ (по данным различных исследований, у 10—40% пациентов с диагнозом ОНМ либо ЗСОНМ) [5—7], активно продолжались исследования по выявлению отличных от AQP4 аутоантигенов, способных при ЗСОНМ индуцировать продукцию аутоантител и соответственно приводить к развитию воспалительного ответа в ЦНС. Было обнаружено, что одним из таких антигенов-мишеней может являться МОГ, впервые идентифицированный в эксперименте на морских свинках уже несколько десятилетий назад [8]. МОГ представляет мембранный белок, который экспрессируется на поверхности олигодендроцитов (на внешних слоях миелина) в ЦНС, действует как рецептор адгезии, способствуя уплотнению и поддержанию формы миелиновой оболочки [1]. Поскольку экспрессия МОГ происходит только на внешней поверхности миелиновой оболочки, этот антиген становится легко доступным для гуморальных иммунных реакций [9]. Роль МОГ в качестве аутоантигена и патофизиологическое значение антител к этому белку для индуцирования процессов демиелинизации в ЦНС были изучены на животных моделях [10]. Патогенными считаются только анти-МОГ антитела класса G (IgG), изотип IgG1, поскольку именно они способны вызывать демиелинизацию [11]. Патофизиологические механизмы развития ассоциированных с антителами к МОГ демиелинизирующих заболеваний у человека подробно рассмотрены в обзорах [12]. Патогенез МОГАТАЗ связан с воспалительной демиелинизацией, в отличие от заболеваний, ассоциированных с AQP4-IgG, являющихся астроцитопатиями [12]. Но в отличие от рассеянного склероза (РС) периваскулярные депозиты активированного комплемента и иммуноглобулина при МОГАТАЗ обнаруживают редко [12].

Обнаружение антител к МОГ в сыворотке крови человека вначале осуществлялось иммунологическими методами первого поколения, такими как иммуноферментный анализ (ELISA) и вестерн-блоттинг (Westernblot), дававшими значительное количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов [13—15]. Лишь использование метода клеточной презентации антигена (cell-based assay, или CBA), позволяющего обнаруживать у человека антитела против МОГ, находящегося в конформационном состоянии, обеспечило возможность получать достоверные результаты [13, 16]. На протяжении последних 10 лет доступность метода CBA существенно увеличилась; это позволило проводить когортные исследования больных, в сыворотке крови которых обнаруживался специфический маркер МОГ-IgG, и выделить относительно самостоятельную группу воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС, отличных от РС и AQP4-IgG-позитивных ЗСОНМ. Для обозначения этих заболеваний использовались различные термины: «МОГ энцефаломиелит» [17], «МОГ-ассоциированная демиелинизация» [18], «МОГ-IgG-ассоциированные расстройства» [19], «заболевание с антителами к МОГ» [20], «расстройства, ассоциированные с антителами к МОГ» [21], «МОГ-IgG-ассоциированное расстройство» [22], «заболевание, ассоциированное с антителами к МОГ» [12, 16], т.е., одни авторы термин «расстройство» или «заболевание» употребляли в единственном числе, подразумевая единый патогенез, а другие — во множественном, имея в виду сходные клинико-радиологические находки. При этом англоязычная аббревиатура MOGAD соответствовала как термину «расстройство», или во множественном числе «расстройства» (disorder, disorders), так и термину «заболевание» (disease). В 2018 г. были опубликованы рекомендации по диагностике МОГ энцефаломиелитов [17] и диагностические критерии МОГАТАЗ [19], причем состав экспертов, участвующих в разработке тех и других диагностических рекомендаций, был разным. Все это затрудняло сравнительный анализ данных, полученных разными исследователями, поэтому и терминология, и диагностические критерии требовали уточнений. Эксперты ECTRIMS [12] и авторы опубликованных

в 2023 г. диагностических критериев используют термин «заболевание, ассоциированное с антителами к МОГ» (MOGAD, *русс*. МОГАТАЗ), поскольку он предполагает автономную сущность заболевания, но не подразумевает патогенность самого антитела к МОГ, так как патофизиология этих антител к настоящему времени изучена еще недостаточно [12, 16]. При этом специалисты группы по изучению МОГАТАЗ, организованной ECTRIMS, настаивают на том, чтобы диагноз РС или ЗСОНМ более не использовался при обнаружении в сыворотке крови пациентов антител к МОГ [12].

В настоящее время опубликованы результаты когортных исследований, касавшихся серопозитивных МОГ-Ig пациентов Шри-Ланка (126 случаев, из них 44 ребенка и 88 взрослых) [23], Австралия и Новая Зеландия (287 пациентов, из них 139 детей и 148 взрослых) [14], Великобритания (252 пациента) [24], Франция (366 пациентов, из них 98 детей и 268 взрослых) [25], Нидерланды (61 пациент, из них 34 ребенка и 27 взрослых) [26], Япония (259 пациентов [27]). Детальный анализ результатов этих когортных исследований, выполненный международной группой экспертов [16], позволил получить наиболее полные на сегодняшний день представления об эпидемиологии, клинических и нейровизуализационных особенностях заболеваний, ассоциированных с МОГ-IgG, а также предложить новые диагностические критерии МОГАТАЗ [16]. Необходимо учитывать, что сведения о МОГАТАЗ, как правило, обобщались специализированными центрами нейровоспалительных заболеваний, принимающих лишь пациентов с достаточно выраженными проявлениями, что могло сопровождаться системными ошибками количественных показателей, касающихся эпидемиологических данных и частоты встречаемости тех или иных фенотипов [12].

Эпидемиологические сведения

Заболеваемость МОГАТАЗ, по результатам когортных исследований, варьирует от 1,6 до 3,4 случаев на 1 млн человек в год, распространенность составляет 20 случаев на 1 млн с 95% доверительным интервалом от 11 до 34 [16, 28, 29]. Среди демиелинизирующих синдромов у взрослых на долю МОГАТАЗ приходится около 1,2—6,5% [16, 30]. У детей МОГ-антитела наиболее часто выявляются при остром рассеянном энцефаломиелите (ОРЭМ) — до $^2/_3$ случаев ОРЭМ ассоциированы с МОГ-Ig, а при мультифазном (рецидивирующем) ОРЭМ антитела к МОГ обнаруживаются почти во всех случаях [19, 31, 32]. Показатели заболеваемости МОГАТАЗ, вероятно, будут увеличиваться по мере роста осведомленности врачей и доступности методов иммунологической диагностики, что приведет к выявлению легких монофазных либо клинически атипичных форм заболевания [16].

Отчетливые половые различия, в отличие от РС и AQP4-IgG-позитивных ЗСОНМ, для МОГАТАЗ нехарактерны [14, 23, 24, 33]. Среди пациентов с МОГАТАЗ в возрасте моложе 10 лет наблюдается приблизительно равное соотношение девочек и мальчиков, тогда как в более взрослой популяции незначительно (в меньшей степени, чем при AQP4-IgG-позитивных ЗСОНМ) преобладают лица женского пола [16, 24]. В отличие от AQP4-IgG-позитивных ЗСОНМ при МОГАТАЗ не наблюдается зависимость заболеваемости от расовой принадлежности [12].

Клинические проявления МОГАТАЗ у детей и взрослых

Типичными клиническими проявлениями энцефаломиелита, ассоциированного с антителами к MOG, являются оптический неврит, поперечный миелит, ОРЭМ, реже — корковый энцефалит, стволовые либо мозжечковые синдромы [12, 16].

Оптический неврит относится к наиболее характерному проявлению МОГАТАЗ и у детей, и у взрослых: до 80% пациентов имеют оптический неврит в дебюте заболевания либо по мере его развития [12]. Оптический неврит может развиваться как изолированно, так и в сочетании с поперечным миелитом и ОРЭМ, может быть одно- либо двусторонним [34—37]; одновременное билатеральное поражение зрительных нервов может достигать 40% [12]. Клинические проявления оптического неврита включают снижение остроты и ограничение полей зрения, ретроорбитальную боль, усиливающуюся при движениях глазного яблока (осознаваемую некоторыми пациентами как «головная боль»), утрату цветового зрения и дефект афферентности зрачка (исследуется путем попеременного освещения глаз и может отсутствовать при билатеральном оптическом неврите) [16, 35, 36, 38, 39]. Снижение остроты зрения развивается на протяжении часов-дней и обычно достигает выраженной степени (до 0,1 и ниже), хотя иногда могут регистрироваться и менее грубые зрительные расстройства [24, 34—36]. Двусторонний оптический неврит в дебюте заболевания развивается в 31—58% случаев [34—37], т.е. чаще, чем при РС, при котором оптический неврит становится первым проявлением болезни лишь менее чем в 5% случаев [39], и чем при AQP4-IgG-позитивных ЗСОНМ (13—37% случаев) [37, 39].

При осмотре глазного дна в 45—95% случаев обнаруживается отек диска зрительного нерва [35, 36]. МРТ демонстрирует Т2-гиперинтенсивный сигнал в зрительном нерве или хиазме и накопление контрастного вещества [12, 40]. На МРТ часто обнаруживается двустороннее поражение зрительного нерва или хиазмы, в начале атаки — только передних отделов нерва(ов), затем — продолженное по длине, с вовлечением оболочек нервов (тогда как для РС типично одностороннее ограниченное по длине поражение передних отделов, без вовлечения его оболочки, а для AQP4-IgG-позитивных ЗСОНМ — продолженное дву- либо одностороннее поражение, часто с вовлечением задних отделов, иногда — хиазмы и зрительных трактов). При проведении МРТ глазных орбит типичным считают периневральное накопление контрастного вещества [41]; для подтверждения воспаления зрительных нервов рекомендуют выполнять МРТ орбит [16].

Пациенты с оптическим невритом при МОГАТАЗ реагируют на гормонотерапию быстрее и лучше, чем пациенты с РС и AQP4-IgG-позитивным ЗСОНМ [12]: нередко на фоне проведения глюкокортикостероидной терапии острота зрения восстанавливается быстро и полностью либо почти полностью; тем не менее даже на фоне пульс-терапии гормонами либо после ее прекращения возможны повторные обострения [14, 24, 33, 35, 39]. Повторные оптические невриты при МОГАТАЗ возникают в 30—50% случаев, часто носят односторонний характер [34—37, 42]. Восстановление зрения у детей происходит лучше, чем у взрослых [42].

Поперечный миелит у пациентов с МОГАТАЗ может развиваться изолированно либо в сочетании с ОРЭМ или оптическим невритом; до 30% пациентов в дебюте заболевания и до 50% — по мере его развития имеют поражение спин-

ного мозга [12]. Клинические проявления включают развивающиеся на протяжении часов-дней острые нарушения двигательных и тазовых функций, расстройства чувствительности в различных комбинациях в зависимости от топографии поражения спинного мозга [16, 43—45]. Несмотря на тяжесть нарушений, которая более чем у $^1/_2$ пациентов соответствует умеренной либо тяжелой степени, в большей части случаев наблюдается хорошее восстановление двигательных функций; резидуальная нейропатическая боль и болезненные мышечные спазмы для МОГАТАЗ менее типичны, чем для AQP4-IgG-ассоциированного миелита, однако, по некоторым данным, в ряде случаев у пациентов может длительно сохраняться дисфункция тазовых органов [16, 24, 43—45]. Повторные миелиты при отсутствии демиелинизации в других отделах ЦНС нехарактерны [15]. Ответ на терапию кортикостероидами лучше, чем при РС и AQP4-IgG-ассоциированном миелите [12].

На МРТ спинного мозга у большей части пациентов выявляются Т2-гиперинтенсивные очаги, в более чем 60% случаев эти очаги по длиннику соответствуют ⩾3 позвоночным сегментам; в то же время могут обнаруживаться менее пролонгированные, а также множественные очаги в спинном мозге [33, 43—45]. На аксиальных изображениях спинного мозга очаги часто имеют центральную локализацию и вовлекают серое вещество (Н-симптом); у части пациентов поражение может ограничиваться только серым веществом [43—46]. У серопозитивных по МОГ-IgG больных на МРТ может наблюдаться вовлечение конуса спинного мозга, что крайне нехарактерно для РС и менее типично для AQP4-IgG-ассоциированного миелита [47]. Контрастное усиление очагов в спинном мозге при МОГ-IgG-ассоциированном миелите наблюдается лишь у $^1/_2$ пациентов [43—46]. В ряде случаев обнаруживается утолщение корешков спинного мозга с накоплением контрастного вещества [21, 48, 49]. В некоторых (до 10%) случаях в начале заболевания патология на МРТ может не обнаруживаться [50]. И, наоборот, у серопозитивных по МОГ-IgG пациентов с церебральными проявлениями либо клиникой оптического неврита, но при отсутствии клинической симптоматики миелита на МРТ могут обнаруживаться «немые» очаги в спинном мозге [43—45]. Большая часть гиперинтенсивных очагов на Т2-взвешенных изображениях (Т2-ВИ) в спинном мозге с течением времени уменьшается в размерах либо исчезает [43, 50], в ряде случаев описано развитие атрофических процессов в спинном мозге [51—53]. Накопления «немых» очагов в спинном мозге между обострениями при МОГАТАЗ (в отличие от РС), по результатам катамнестического наблюдения за 182 пациентами, были редки, наблюдались лишь в единичных случаях [54].

Поражение головного мозга проявляется в формах ОРЭМ, в виде церебрального монофокального или полифокального неврологического дефицита, коркового энцефалита, стволовых и мозжечковых расстройств, а также в виде «немых» (обнаруживаемых у пациентов с оптическим невритом либо поперечным миелитом) очагов в головном мозге [16].

ОРЭМ — наиболее частое клиническое проявление у детей с наличием сывороточных антител к МОГ, особенно у детей в возрасте до 11 лет [19, 32, 33]. У взрослых с МОГАТАЗ ОРЭМ развивается существенно реже: так, среди 268 МОГ-IgG-позитивных пациентов взрослого возраста лишь у 15 наблюдался ОРЭМ [25]; по данным экспертов фокус-группы ECTRIMS, частота развития ОРЭМ у взрослых составляет около 5% [12]. Развитию ОРЭМ нередко предшествует респираторная или иная инфекция [19, 55]. ОРЭМ проявляется острым (на протяжении часов или дней) развитием полифокального неврологического дефицита с явлениями энцефалопатии (изменение сознания); до 40% детей с ОРЭМ испытывают эпилептические приступы [12]. На МРТ головного мозга обнаруживаются мультифокальные очаги, гиперинтенсивные на Т2-ВИ, нередко с вовлечением и белого, и серого вещества головного мозга [16]. Более чем $^1/_2$ случаев ОРЭМ, особенно у детей, завершается полным или почти полным клиническим и радиологическим восстановлением [33, 56—58], за исключением случаев лейкодистрофияподобных поражений [33, 59]. Тем не менее у детей перенесенный ОРЭМ повышает риск развития постэнцефалитной эпилепсии [12, 60].

Корковый энцефалит встречается при МОГАТАЗ менее чем в 10% случаев и манифестирует лихорадкой, головной болью, фокальным неврологическим дефицитом, нарушением сознания и эпилептическими приступами (вплоть до эпилептического статуса) [61—63], причем эпилептические припадки могут быть первыми признаками заболевания [64]. В коре мозга регистрируются гиперинтенсивные очаги на Т2-ВИ, прилежащие мозговые оболочки нередко накапливают контрастное вещество (на МРТ может выявляться одно- или двустороннее лептоменингеальное локальное линейное контрастирование) [16]. Кортикальные очаги, проявляющиеся эпилептическими приступами, у МОГ-IgG-позитивных пациентов визуализируются как гиперинтенсивные в режиме FLAIR и обозначаются как FLAMES-очаги (FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG Encephalitis with Seizures) [65].

При развитии ОРЭМ либо коркового энцефалита детям рекомендуют проводить исследование не только на сывороточные МОГ-IgG, но и на другие маркеры аутоиммунных энцефалитов — например, на антитела к NDMA-рецепторам в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), поскольку встречаются случаи «двойной серопозитивности» [66].

Церебральный монофокальный или полифокальный дефицит развивается на протяжении часов-дней и обусловлен появлением одного либо нескольких очагов демиелинизации в головном мозге, которые на МРТ визуализируются в виде Т2-гиперинтенсивных очагов, накапливающих либо не накапливающих гадолиний. Церебральные очаги при МОГАТАЗ, по данным МРТ, чаще билатеральные, крупные, с нечеткими границами, с частым вовлечением глубоких отделов серого вещества мозга (подкорковых ядер); типичные для РС очаги овоидной формы для МОГАТАЗ являются нехарактерными; менее характерна, в отличие от РС, и перивентрикулярная локализация очагов [67]. В отличие от РС и AQP4-IgG-вариантов ЗСОНМ при МОГАТАЗ очаги часто локализуются в мосту и средней ножке мозжечка [34, 67—69]. Редко наблюдается появление опухолеподобных очагов, угрожающих развитием синдрома внутричерепной гипертензии и вклинения [28, 70], а также лейкодистофияподобных очагов [59].

У незначительного числа больных при МОГАТАЗ наблюдается поражение ствола мозга (area postrema), что проявляется длительными (иногда продолжительностью более 2 сут) эпизодами тошноты и рвоты; возможно развитие бульбарных расстройств, угрожающих жизни [71, 72]. Стволовый или мозжечковый дефицит ассоциирован с гиперинтенсивными очагами на Т2-ВИ в стволе мозга или мозжечке, с накоплением гадолиния либо неконтрастируемых. Исходные

(полученные в период первой атаки) параметры МРТ не являются предикторами риска повторных обострений [67, 73].

Фенотипы и течение МОГАТАЗ

Фенотипы МОГАТАЗ имеют возрастзависимый характер: для маленьких детей, в отличие от подростков и взрослых, более типично вовлечение головного мозга [32, 59, 74]. У детей самым частым дебютом МОГАТАЗ является ОРЭМ [25, 58]. Оптический неврит у детей регистрируется при МОГАТАЗ в 33—43% случаев [25, 75], миелит — в 6% [16].

Во взрослом возрасте самым частым проявлением МОГАТАЗ считается оптический неврит [16], в том числе, возможно, и варианты CRION (Cronic Relapsing Inflammatory Optic Neuritis) [76]: так, в когорте 126 пациентов из Шри-Ланки оптический неврит наблюдался в 62% случаев [23], во французской когорте — в 55,95% [25]; второе по частоте проявление у взрослых — поперечный миелит [24, 77]. К более редким проявлениям относятся корковый энцефалит с эпилептическими приступами, острые стволовые и мозжечковые синдромы, опухолеподобные церебральные проявления, монофокальный и полифокальный церебральный дефицит, ассоциированный с очагами демиелинизации, нейропатии черепных нервов и прогрессирующее поражение белого вещества головного мозга (лейкодистрофияподобный паттерн) [16].

Течение заболевания гетерогенное, вероятно, в связи со значительными индивидуальными различиями, которые касаются уязвимости миелина к повреждающим факторам и репаративных механизмов [12]. Среднюю частоту обострений оценить сложно, так как в разных исследованиях продолжительность катамнестического наблюдения варьировала в значительной степени [22, 24, 28, 35, 48, 78—80]. Так, наблюдение за 183 МОГ-IgG-позитивными пациентами (68 детей и 115 взрослых) показало, что 4-летний риск обострений составил 31,7%, а 8-летний — 36,3% [79]. В двух других наблюдениях (44 пациента, медиана продолжительности наблюдения 15,5 мес, и 139 пациента, медиана катамнеза 10,78 мес) продемонстрирована частота обострений соответственно 36 и 27% [24, 28]. В целом, по данным ряда исследований, обострения возникают приблизительно у 40% взрослых пациентов [24, 81] и 30% у детей [82], при этом срок между первой атакой и вторым обострением может варьировать от нескольких месяцев до нескольких десятилетий [24, 28, 33, 58, 80]. Для детей более характерны монофазное течение заболевания и низкая частота повторных обострений [73].

До 60% взрослых пациентов в результате заболевания имеют стойкий неврологический дефицит (двигательные и зрительные нарушения) [34]. У заболевших в детском возрасте, особенно до 9 лет, наблюдаются более тяжелые обострения, но при этом более полное восстановление [25, 59]. Основными последствиями заболевания у детей являются когнитивные нарушения, которые обнаруживаются приблизительно в 50% случаев [59]. В редких случаях у маленьких детей с рецидивирующим течением болезни может развиваться лейкодистрофияподобный фенотип заболевания с появлением сливных очагов на МРТ, последующим развитием атрофических изменений в головном мозге, стойкого когнитивного и двигательного дефицита [59]. В отличие от РС для МОГАТАЗ нехарактерно прогрессирование неврологического дефицита между острыми атаками заболевания [17, 35, 66, 78, 80].

Лабораторная диагностика

Изменения в общем анализе ЦСЖ пациентов с наличием МОГ-IgG и первой атакой заболевания неспецифичны и не позволяют дифференцировать МОГАТАЗ от других аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний: более чем у $^1/_2$ пациентов обнаруживается легкий лейкоцитоз (>5 клеток в 1 мкл), чаще выявляемый при ОРЭМ и поперечном миелите [11, 35, 83]; до 30% пациентов демонстрируют повышение белка [11, 20, 32]. Олигоклональные полосы Ig (лабораторный маркер олигоклонального Ig) регистрируются при МОГАТАЗ в довольно значительном (до 20%) количестве случаев, их обнаружение не может служить критерием исключения МОГ-IgG-ассоциированной демиелинизации [13, 84] Антитела к *Varicella Zoster*, возбудителям кори и краснухи в ЦСЖ 100 взрослых МОГ-IgG пациентов не выявляются [84], в то время как при РС интратекальный синтез антител к этим вирусам (MRZ-реакция) считается характерным [85].

Поскольку базовым критерием МОГАТАЗ является выявление в сыворотке крови пациента МОГ-IgG, к методике иммунодиагностики и анализа результатов тестирования предъявляют особо строгие требования. Единственным методом, который в настоящее время рекомендован для выявления антител к МОГ, является метод CBA с использованием в качестве антигена полноразмерного человеческого МОГ с нативной конформационной структурой и последующей проточной цитометрией либо иммунофлюоресцентной микроскопией [11, 13, 14, 86, 87]. Иммуноферментный анализ не рекомендуется к использованию для обнаружения МОГ-IgG у человека ввиду низкой чувствительности и специфичности: денатурированная структура белка-антигена, используемого при иммуноферментном анализе, выявляет антитела к линейному или денатурированному МОГ, которые рассматриваются как биомаркеры тканевого повреждения, но не являются диагностически значимыми при МОГАТАЗ [13—15, 17]. Предпочтительным считается использование при CBA живых клеток, что обеспечивает наиболее высокую специфичность метода [16]. Следует, однако, учитывать, что использование живых клеток, экспрессирующих полноразмерный МОГ человека, доступно только в исследовательских лабораториях, а коммерческий анализ проводится на основе фиксированных клеток, что приводит к потере части конформационных эпитопов МОГ и снижает специфичность исследования [13, 73, 86]. Воспроизводимость результатов, полученных с применением различных тест-систем, остается невыясненной [88].

Биоматериалом, который исследуют с целью диагностики МОГАТАЗ, является сыворотка крови (достоверность результатов, полученных при исследовании ЦСЖ, требует дальнейшего изучения) [14, 33, 61].

Согласно рекомендациям международных экспертов, в заключении из лаборатории должны быть отражены как качественный результат тестирования (отрицательный, слабоположительный, явно положительный), так и количественный, выраженный в принятых для каждой конкретной лаборатории единицах измерения (например, титры), с указанием референтных значений. Результат анализа стандартизированным методом CBA на основе фиксированных клеток предложено считать явно положительным при титре $\geqslant$1:100, слабоположительным — при титре $\geqslant$1:10 и <1:100 [16].

Исследование МОГ-IgG в настоящее время имеет ограниченную доступность, может давать ложнопозитивные ли-

бо ложнонегативные результаты и к тому же требует от пациента материальных затрат. Поэтому, изучив специфичность и прогностическую валидность метода СВА применительно к диагностике МОГАТАЗ, международная группа экспертов рекомендует проводить тестирование МОГ-IgG лишь тогда, когда клиницист обоснованно, на основании типичного клинического фенотипа, предполагает наличие у пациента МОГАТАЗ [16]. Например, частота выявления МОГ-IgG у детей с клиникой оптического неврита или ОРЭМ, особенно в возрасте младше 11 лет, достигает 50% [89], поэтому у такой категории больных рекомендуется проводить исследование антител к МОГ [16]. В то же время у взрослых пациентов с оптическим невритом частота выявления МОГ-IgG в среднем составила лишь около 5% [90], тогда как при оптическом неврите, сопровождавшемся выраженным отеком дисков зрительных нервов, — до 39% [90—94]. Поэтому эксперты рекомендуют тестировать антитела к МОГ у пациентов с оптическим невритом при наличии выраженного отека диска зрительного нерва, особенно при наличии значительного поражения нерва по его длиннику, при одновременном двустороннем поражении нервов либо при обнаружении периневрального контрастирования [16].

Обычно при выявлении в сыворотке крови пациента антител к AQP4 у него не обнаруживаются антитела к МОГ [30]. Однако случаи «двойной серопозитивности» все же описаны в литературе [95, 96]. В таких случаях уровень антител к AQP4 обычно высокий, а уровень антител к МОГ низкий, и при наличии клинических проявлений ЗСОНМ диагноз устанавливают в пользу ЗСОНМ [16].

Следует отметить, что в рекомендациях 2023 г., касающихся показаний к тестированию МОГ-IgG при диагностике МОГАТАЗ, отсутствует перечисление конкретных клинических синдромов и состояний (в отличие от рекомендаций по диагностике МОГ-энцефаломиелитов, опубликованных в 2018 г. другой международной группой экспертов [17]).

Тестирование МОГ-IgG рекомендуется проводить пациентам в период острой атаки заболевания, до назначения кортикостероидов, иммуноглобулина и плазмафереза [16], поскольку такая терапия, как было показано на примере исследования антител к AQP4, может снизить вероятность детекции антител [5]. Если тестирование было проведено после начала терапии и показало отрицательный результат, повторное исследование рекомендуют провести не ранее чем через 3 мес либо при повторной атаке заболевания [34, 97]. Титры МОГ-IgG в сыворотке крови пациентов обычно со временем снижаются, однако могут наблюдаться и иные варианты: многолетнее сохранение положительных титров МОГ-IgG либо, наоборот, конверсия в серонегативность; в то же время вероятность конверсии отрицательного результата, если он был получен в острой фазе заболевания, в положительный крайне низкая [56, 58].

Достоверной связи между исходным (зарегистрированным в период первой атаки) титром антител к МОГ и степенью восстановления, а также частотой обострений пока не выявлено: одни пациенты на протяжении многих лет могут оставаться серопозитивными и не иметь обострений, а у других, даже ставших серонегативными, может развиться обострение [73]. Тем не менее стойкая серопозитивность, особенно при высоких титрах МОГ-IgG, повышает вероятность развития обострения [22, 33, 58, 68, 98]. Уровень сывороточных титров МОГ-IgG не коррелирует с выраженностью инвалидизирующих исходов [28].

Экспертное сообщество обращает особое внимание практикующих врачей на то, что не рекомендуется проводить скрининг-исследование всех пациентов с воспалительными демиелинизирующими заболеваниями ЦНС на предмет выявления у них МОГ-IgG [16]. Не рекомендуется также исследовать МОГ-IgG у пациентов с типичными клинико-радиологическими проявлениями РС и обнаружением в ЦСЖ олигоклональных иммуноглобулинов (МОГ-IgG обнаруживаются при РС в 0,3—2,5% случаев, и вероятность ложнопозитивных результатов при этом весьма велика [40, 99, 100]). Пациенты с клиникой ЗСОНМ требуют исследования антител к МОГ только в тех случаях, когда анализ на антитела к AQP4-IgG у них оказался отрицательным [16].

Кроме того, авторы рекомендаций делают акцент на том, что интерпретация положительных результатов исследования антител к МОГ в сыворотке крови либо в ЦСЖ пациентов с атипичными для МОГАТАЗ клиническими или радиологическими проявлениями требует осторожности, поскольку в таких случаях велика вероятность ложнопозитивных результатов, особенно при слабоположительных значениях титров [16]. В рутинной клинической практике не рекомендовано исследовать МОГ-IgG в ЦСЖ [16] ввиду неоднозначности данных о чувствительности и специфичности такого исследования [14, 33, 61]. Исследование ЦСЖ может быть обоснованным лишь у пациентов с клиническими проявлениями, типичными для МОГАТАЗ, но при отрицательных результатах исследования сыворотки крови, особенно если исследование проводилось после плазмафереза либо иного терапевтического вмешательства.

Современные диагностические критерии МОГАТАЗ

В 2023 г. международная рабочая группа из 23 специалистов, объединившая взрослых и детских неврологов, нейроиммунологов и научных работников, на основании анализа накопленных к настоящему времени данных литературы и структурированного консенсусного процесса предложила диагностические критерии МОГАТАЗ, которые предназначаются как для взрослых пациентов, так и для детей с приобретенными воспалительными демиелинизирующими заболеваниями ЦНС [16]. Представленные ниже диагностические критерии МОГАТАЗ носят рекомендательный характер и требуют дальнейшей валидизации в разных популяциях на большом количестве наблюдений [16].

Диагноз МОГАТАЗ устанавливается на основании соблюдения трех основных условий (A, B и C) и использования при необходимости поддерживающих критериев. Обращает на себя внимание тот факт, что МОГАТАЗ может иметь как монофазное, так и рецидивирующее течение.

Обязательные условия постановки диагноза МОГАТАЗ

A. Наличие типичного клинического демиелинизирующего события: оптический неврит; миелит; ОРЭМ; церебральный моно- либо полифокальный дефицит; стволовый либо мозжечковый дефицит; корковый энцефалит, часто ассоциированный с эпилептическими приступами.

B. Положительный анализ на наличие в сыворотке крови МОГ-IgG (анализ должен быть выполнен методом клеточной презентации антигена). Если результат теста явно положительный, то не требуется никаких дополнительных

поддерживающих критериев; если результат теста слабоположительный, либо положительный при отсутствии указания титра, либо отрицательный при анализе сыворотки крови, но положительный при анализе ЦСЖ, то требуется подтверждение AQP4-IgG-серонегативности и наличие хотя бы одного из поддерживающих критериев.

С. Исключение иных, более подходящих диагнозов, в том числе диагноза РС.

Поддерживающие клинические и МРТ-критерии

— Оптический неврит: одновременно развившееся двустороннее поражение зрительных нервов; протяженное поражение зрительных нервов (⩾50% длины нерва); периневральное контрастирование оболочки зрительного нерва; отек диска зрительного нерва.
— Миелит: протяженное обширное поражение спинного мозга; на аксиальных сериях изображений очаг локализуется в центральных отделах спинного мозга или имеет Н-форму; имеется поражение конуса спинного мозга.
— Корковый, стволовый или мозжечковый синдромы: множественные гиперинтенсивные очаги на Т2-ВИ в белом веществе с нечеткими границами, супратенториальной и часто инфратенториальной локализации; вовлечение глубинного серого вещества; гиперинтенсивные очаги на Т2-ВИ с нечеткими контурами в мосту, средней ножке мозжечка или продолговатом мозге; корковые очаги, которые могут накапливать либо не накапливать контрастное вещество, с наличием либо отсутствием контрастирования подлежащей мозговой оболочки.

Следует учитывать, что, помимо типичных, могут наблюдаться более сложные в диагностическом отношении случаи. Например, у пациентов с РС в крови обычно не выявляются МОГ-IgG, а МОГАТАЗ-пациенты обычно не соответствуют критериям МакДональда (2017), принятым для диагностики РС; однако отдельные пациенты могут соответствовать критериям обоих этих заболеваний и требовать особенно тщательного обследования и наблюдения [16].

Экспертная группа определила «красные флаги», наличие которых делает диагноз МОГАТАЗ маловероятным. К таким «красным флагам» относятся следующие особенности клинических и нейровизуализационных проявлений демиелинизирующего заболевания ЦНС [16]:

— прогрессирование неврологических нарушений при отсутствии острых атак;
— быстрое ухудшение клинического состояния, развивающееся на протяжении минут-часов после появления первых симптомов;
— отсутствие улучшения после применения для лечения острой атаки высоких доз глюкокортикостероидов;
— обнаружение на МРТ головного мозга Т2-гиперинтенсивных очагов с четкими границами, локализация которых соответствует РС-критериям диссеминации в пространстве, особенно при выявлении олигоклональных полос в ЦСЖ, и появление со временем новых «немых» Т2-гиперинтенсивных очагов при сохранении большинства уже имевшихся ранее;
— длительное (на протяжении ⩾6 мес) накопление очагами контрастного вещества.

Сравнение предложенных в 2023 г. диагностических критериев [16] с более ранними, которые были разработаны другими составами экспертов и опубликованы в 2018 г. [17, 19], демонстрирует преимущества (конкретность и наличие четкого, научно обоснованного алгоритма действий) новых критериев для практикующих неврологов при дифференциальной диагностике МОГАТАЗ, РС и ЗСОНМ. К ограничениям данных критериев относится тот факт, что диагноз МОГАТАЗ целиком основан на выявлении в сыворотке крови пациента общего серологического биомаркера (МОГ-IgG) при большой гетерогенности клинико-радиологических фенотипов и необходимости исключения альтернативных состояний.

Заключение

Выделение МОГАТАЗ в нозологически самостоятельную группу заболеваний, отличных от РС и ЗСОНМ, и идентификация соответствующих пациентов на основе диагностических критериев дает возможность проводить контролируемые фармакологические исследования с целью определения таргетной терапии (в настоящее время подходы к лечению МОГАТАЗ соответствуют протоколам терапии ЗСОНМ [20]). Опубликованные в 2023 г. диагностические критерии МОГАТАЗ являются четкими и позволяют врачу своевременно провести диагностику этой категории неврологических расстройств. Препятствием к широкому практическому использованию новых диагностических критериев служит в настоящее время недостаточная доступность метода обнаружения МОГ-IgG. Дальнейшее развитие иммунологической службы и повышение информированности врачей об особенностях клинико-радиологических фенотипов МОГАТАЗ позволит оптимизировать терапию и снизить уровень инвалидизации пациентов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zamvil SS, Slavin AJ. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(1):e62. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000062
2. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729
3. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364(9451):2106-2112. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17551-X.
4. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):805-815. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70216-8.

5. Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(7):383-392. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.72
6. Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol.* 2017;264(10):2088-2094. https://doi.org/10.1007/s00415-017-8596-7
7. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology.* 2014;82(6):474-481. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000101
8. Lebar R, Baudrimont M, Vincent C. Chronic experimental autoimmune encephalomyelitis in the guinea pig. Presence of anti-M2 antibodies in central nervous system tissue and the possible role of M2 autoantigen in the induction of the disease. *J Autoimmun.* 1989;2(2):115-132. https://doi.org/10.1016/0896-8411(89)90149-2
9. Huda S, Whittam D, Bhojak M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med* (Lond). 2019;19(2):169-176. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-2-169
10. Peschl P, Bradl M, Höftberger R, et al. Myelin Oligodendrocyte glycoprotein: deciphering a target in inflammatory demyelinating diseases. *Front Immunol.* 2017;8:529. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00529
11. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(2):89-102. https://doi.org/10.1038/s41582-018-0112-x
12. Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(9):762-772. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00218-0
13. Reindl M, Schanda K, Woodhall M, et al. International multicenter examination of MOG antibody assays. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(2):e674. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000674
14. Tea F, Lopez JA, Ramanathan S, et al. Australasian and New Zealand MOG Study Group. Characterization of the human myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody response in demyelination. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):145. https://doi.org/10.1186/s40478-019-0786-3
15. Macrini C, Gerhards R, Winklmeier S, et al. Features of MOG required for recognition by patients with MOG antibody-associated disorders. *Brain.* 2021;144(8):2375-2389. https://doi.org/10.1093/brain/awab105
16. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 2023;22(3):268-282. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00431-8
17. Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):134. https://doi.org/10.1186/s12974-018-1144-2
18. Papathanasiou A, Tanasescu R, Davis J, et al. MOG-IgG-associated demyelination: focus on atypical features, brain histopathology and concomitant autoimmunity. *J Neurol.* 2020;267(2):359-368. https://doi.org/10.1007/s00415-019-09586-5
19. López-Chiriboga AS, 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;75(11):1355-1363. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1814
20. Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol.* 2019;266(5):1280-1286. https://doi.org/10.1007/s00415-018-9122-2
21. Rinaldi S, Davies A, Fehmi J, et al. Australian and New Zealand MOG study group. Overlapping central and peripheral nervous system syndromes in MOG antibody-associated disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;8(1):e924. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000924
22. Lopez-Chiriboga AS, Sechi E, Buciuc M, et al. Long-term outcomes in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G-associated disorder. *JAMA Neurol.* 2020;77(12):1575-1577. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3115
23. Senanayake B, Jitprapaikulsan J, Aravinthan M, et al. Seroprevalence and clinical phenotype of MOG-IgG-associated disorders in Sri Lanka. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(12):1381-1383. https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320243
24. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain.* 2017;140(12):3128-3138. https://doi.org/10.1093/brain/awx276
25. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Rollot F, et al. NOMADMUS, KidBioSEP, and OFSEP study groups. Clinical Features and Risk of Relapse in Children and Adults with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *Ann Neurol.* 2021;89(1):30-41. https://doi.org/10.1002/ana.25909
26. de Mol CL, Wong Y, van Pelt ED, et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Mult Scler.* 2020;26(7):806-814. https://doi.org/10.1177/1352458519845112
27. Kaneko K, Sato DK, Takahashi T, et al. Clinical, MRI and laboratory features of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-antibody-associated neurologic disease: a study of 259 cases. *Mult Scler J.* 2017;23:100.
28. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, et al. OFSEP and NOMADMUS Study Group. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study. *Neurology.* 2018;90(21):1858-1869. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005560
29. O'Connell K, Hamilton-Shield A, Woodhall M, et al. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(10):1126-1128. https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323158
30. Kunchok A, Chen JJ, McKeon A, et al. Coexistence of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibodies in Adult and Pediatric Patients. *JAMA Neurol.* 2020;77(2):257-259. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3656
31. Wong YYM, Hacohen Y, Armangue T, et al. Paediatric acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis: disease course, treatment response and outcome. *Eur J Neurol.* 2018;25(5):782-786. https://doi.org/10.1111/ene.13602
32. Hacohen Y, Absoud M, Deiva K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies are associated with a non-MS course in children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(2):e81. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000081
33. Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernandez E, et al. Spanish Pediatric anti-MOG Study Group. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2020;19(3):234-246. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30488-0
34. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. In cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). 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;13(1):280. https://doi.org/10.1186/s12974-016-0718-0
35. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, et al. Australasian and New Zealand MOG study group. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(2):127-137. https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316880
36. Chen JJ, Flanagan EP, Jitprapaikulsan J, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues, and Outcome. *Am J Ophthalmol.* 2018;195:8-15. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.07.020
37. Rempe T, Tarhan B, Rodriguez E, et al. Anti-MOG associated disorder-Clinical and radiological characteristics compared to AQP4-IgG+ NMOSD-A single-center experience. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;48:102718. https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102718
38. Asseyer S, Hamblin J, Messina S, et al. Prodromal headache in MOG-antibody positive optic neuritis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;40:101965. https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.101965.
39. Bennett JL, Costello F, Chen JJ, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment. *Lancet Neurol.* 2023;22(1):89-100. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00187-9
40. Cobo-Calvo Á, d'Indy H, Ruiz A, et al. Frequency of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody in multiple sclerosis: A multicenter cross-sectional study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;7(2):e649. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000649
41. Kim S-M, Woodhall MR, Kim J-S, et al. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurolog Neuroimmunology Neuroinflammation.* 2015;2(6):e163. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000163

42. Havla J, Pakeerathan T, Schwake C, et al. Age-dependent favorable visual recovery despite significant retinal atrophy in pediatric MOGAD: how much retina do you really need to see well? *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):121. https://doi.org/10.1186/s12974-021-02160-9
43. Mariano R, Messina S, Kumar K, et al. Comparison of clinical outcomes of transverse myelitis among adults with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody vs aquaporin-4 antibody disease. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1912732. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.12732
44. Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, et al. Clinical, radiologic, and prognostic features of myelitis associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *JAMA Neurol*. 2019;76(3):301-309. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4053
45. Ciron J, Cobo-Calvo A, Audoin B, et al. Frequency and characteristics of short versus longitudinally extensive myelitis in adults with MOG antibodies: A retrospective multicentric study. *Mult Scler*. 2020;26(8):936-944. https://doi.org/10.1177/1352458519849511
46. ZhangBao J, Huang W, Zhou L, et al. Myelitis in inflammatory disorders associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody and aquaporin-4 antibody: A comparative study in Chinese Han patients. *Eur J Neurol*. 2021;28(4):1308-1315. https://doi.org/10.1111/ene.14654
47. Etemadifar M, Salari M, Kargaran PK, et al. Conus medullaris involvement in demyelinating disorders of the CNS: A comparative study. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;54:103127. https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103127
48. Fadda G, Alves CA, O'Mahony J, et al. Canadian pediatric demyelinating disease study group. Comparison of spinal cord magnetic resonance imaging features among children with acquired demyelinating syndromes. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128871. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28871
49. Fadda G, Banwell B, Waters P, et al. Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Silent New Brain MRI Lesions in Children with MOG-Antibody Associated Disease. *Ann Neurol*. 2021;89(2):408-413. https://doi.org/10.1002/ana.25957
50. Sechi E, Krecke KN, Pittock SJ, et al. Frequency and characteristics of MRI-negative myelitis associated with MOG autoantibodies. *Mult Scler*. 2021;27(2):303-308. https://doi.org/10.1177/1352458520907900
51. Mariano R, Messina S, Roca-Fernandez A, et al. Quantitative spinal cord MRI in MOG-antibody disease, neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Brain*. 2021;144(1):198-212. https://doi.org/10.1093/brain/awaa347
52. Cobo-Calvo Á, Sepúlveda M, Bernard-Valnet R, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in aquaporin 4 antibody seronegative longitudinally extensive transverse myelitis: Clinical and prognostic implications. *Mult Scler*. 2016;22(3):312-319. https://doi.org/10.1177/1352458515591071
53. Chien C, Scheel M, Schmitz-Hübsch T, et al. Spinal cord lesions and atrophy in NMOSD with AQP4-IgG and MOG-IgG associated autoimmunity. *Mult Scler*. 2019;25(14):1926-1936. https://doi.org/10.1177/1352458518815596
54. Camera V, Holm-Mercer L, Ali AAH, et al. Frequency of New Silent MRI Lesions in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease and Aquaporin-4 Antibody Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2137833. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.37833
55. Netravathi M, Holla VV, Nalini A, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-antibody-associated disorder: a new inflammatory CNS demyelinating disorder. *J Neurol*. 2021;268(4):1419-1433. https://doi.org/10.1007/s00415-020-10300-z
56. Baumann M, Sahin K, Lechner C, et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(3):265-272. https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308346
57. Sechi E, Krecke KN, Messina SA, et al. Comparison of MRI lesion evolution in different central nervous system demyelinating disorders. *Neurology*. 2021;97(11):1097-1109. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012467
58. Waters P, Fadda G, Woodhall M, et al. Canadian pediatric demyelinating disease network. serial anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody analyses and outcomes in children with demyelinating syndromes. *JAMA Neurol*. 2020;77(1):82-93. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2940
59. Hacohen Y, Rossor T, Mankad K, et al. «Leukodystrophy-like» phenotype in children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(4):417-423. https://doi.org/10.1111/dmcn.13649
60. Takai Y, Misu T, Kaneko K, et al. Japan MOG-antibody Disease Consortium. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. *Brain*. 2020;143(5):1431-1446. https://doi.org/10.1093/brain/awaa102
61. Wegener-Panzer A, Cleaveland R, Wendel EM, et al. Clinical and imaging features of children with autoimmune encephalitis and MOG antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4):e731. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000731
62. Hamid SHM, Whittam D, Saviour M, et al. Seizures and encephalitis in myelin oligodendrocyte glycoprotein IgG disease vs aquaporin 4 IgG disease. *JAMA Neurol*. 2018;75(1):65-71. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3196
63. Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, et al. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(2):e322. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000322
64. Ramanathan S, O'grady GL, Malone S, et al. Isolated seizures during the first episode of relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated demyelination in children. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(5):610-614. https://doi.org/10.1111/dmcn.14032
65. Budhram A, Mirian A, Le C, et al. Unilateral cortical FLAIR-hyperintense lesions in anti-MOG associated encephalitis with seizures (FLAMES): characterization of a distinct clinico-radiographic syndrome. *J Neurol*. 2019;266(10):2481-2487. https://doi.org/10.1007/s00415-019-09440-8
66. Martinez-Hernandez E, Guasp M, García-Serra A, et al. Clinical significance of anti-NMDAR concurrent with glial or neuronal surface antibodies. *Neurology*. 2020;94(22):2302-2310. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009239
67. Jurynczyk M, Geraldes R, Probert F, et al. Distinct brain imaging characteristics of autoantibody-mediated CNS conditions and multiple sclerosis. *Brain*. 2017;140(3):617-627. https://doi.org/10.1093/brain/aww350
68. Banks SA, Morris PP, Chen JJ, et al. Brainstem and cerebellar involvement in MOG-IgG-associated disorder versus aquaporin-4-IgG and MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;2015:542502. https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325121
69. Chen C, Liu C, Fang L, et al. Different magnetic resonance imaging features between MOG antibody- and AQP4 antibody-mediated disease: a Chinese cohort study. *J Neurol Sci*. 2019;405:116430. https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116430
70. Sinha S, Banwell B, Tucker A, et al. Hemicraniectomy and externalized ventricular drain placement in a pediatric patient with myelin oligodendrocyte glycoprotein-associated tumefactive demyelinating disease. *Childs Nerv Syst*. 2022;38(1):185-189. https://doi.org/10.1007/s00381-021-05139-2
71. Hyun JW, Kwon YN, Kim SM, et al. Value of area postrema syndrome in differentiating adults with AQP4 vs. MOG antibodies. *Front Neurol*. 2020;11:396. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00396
72. Kunchok A, Krecke KN, Flanagan EP, et al. Does area postrema syndrome occur in myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG-associated disorders (MOGAD)? *Neurology*. 2020;94(2):85-88. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008786
73. Waters PJ, Komorowski L, Woodhall M, et al. A multicenter comparison of MOG-IgG cell-based assays. *Neurology*. 2019;92(11):1250-1255. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007096
74. Fernandez-Carbonell C, Vargas-Lowy D, Musallam A, et al. Clinical and MRI phenotype of children with MOG antibodies. *Mult Scler*. 2016;22(2):174-184. https://doi.org/10.1177/1352458515587751
75. Ketelslegers IA, Van Pelt DE, Bryde S, et al. Anti-MOG antibodies plead against MS diagnosis in an Acquired Demyelinating Syndromes cohort. *Mult Scler*. 2015;21(12):1513-1520. https://doi.org/10.1177/1352458514566666
76. Liu H, Zhou H, Wang J, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in chronic relapsing inflammatory optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(10):1423-1428. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313142
77. Kim KH, Kim SH, Hyun JW, et al. Clinical and Radiological Features of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Associated Myelitis in Adults. *J Clin Neurol*. 2022;18(3):280-289. https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.3.280

78. Deschamps R, Pique J, Ayrignac X, et al. NOMADMUS study group. The long-term outcome of MOGAD: An observational national cohort study of 61 patients. *Eur J Neurol.* 2021;28(5):1659-1664. https://doi.org/10.1111/ene.14746

79. Satukijchai C, Mariano R, Messina S, et al. Factors Associated with relapse and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in the United Kingdom. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2142780. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.42780

80. Akaishi T, Misu T, Fujihara K, et al. Relapse activity in the chronic phase of anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *J Neurol.* 2022;269(6):3136-3146. https://doi.org/10.1007/s00415-021-10914-x

81. Cobo-Calvo Á, Ruiz A, D'Indy H, et al. MOG antibody-related disorders: common features and uncommon presentations. *J Neurol.* 2017;264(9):1945-1955. https://doi.org/10.1007/s00415-017-8583-z

82. Hacohen Y, Banwell B. Treatment Approaches for MOG-Ab-Associated Demyelination in Children. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(1):2. https://doi.org/10.1007/s11940-019-0541-x

83. 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;264(12):2420-2430. https://doi.org/10.1007/s00415-017-8635-4

84. Jarius S, Pellkofer H, Siebert N, et al. In cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 1: Results from 163 lumbar punctures in 100 adult patients. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):261. https://doi.org/10.1186/s12974-020-01824-2

85. Мошникова А.Н., Горбачева А.В., Лапин С.В. и др. Диагностическая значимость интратекального синтеза иммуноглобулинов против вирусов кори, краснухи и ветряной оспы в дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(2):15-22.
Moshnikova AN, Gorbacheva AV, Lapin SV, et al. The diagnostic significance of intrathecal synthesis of antibodies against measles, rubella, and varicella zoster viruses in the differential diagnosis of demyelinating diseases of the central nervous system. *Annaly Klinicheskoj i Eksperimental'noj Nevrologii*. 2020;14(2):15-22. (In Russ.). https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.2.2

86. Gastaldi M, Scaranzin S, Jarius S, et al. Cell-based assays for the detection of MOG antibodies: a comparative study. *J Neurol.* 2020;267(12):3555-3564. https://doi.org/10.1007/s00415-020-10024-0

87. Waters P, Woodhall M, O'Connor KC, et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(3):e89. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000089

88. Cross H, Sabiq F, Ackermans N, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody Positive Patients in a Multi-Ethnic Canadian Cohort. *Front Neurol.* 2021;11:525933. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.525933

89. Asnafi S, Morris PP, Sechi E, et al. Flanagan EP. The frequency of longitudinally extensive transverse myelitis in MS: A population-based study. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;37:101487. https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101487

90. Hassan MB, Stern C, Flanagan EP, et al. Population-Based Incidence of Optic Neuritis in the Era of Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies. *Am J Ophthalmol.* 2020;220:110-114. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.07.014

91. Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(4):470-482. https://doi.org/10.1177/1352458515593406

92. Yang M, Wu Y, Lai M, et al. Clinical predictive factors for diagnosis of MOG-IgG and AQP4-IgG related paediatric optic neuritis: a Chinese cohort study. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(2):262-266. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317524

93. Ducloyer JB, Caignard A, Aidaoui R, et al. MOG-Ab prevalence in optic neuritis and clinical predictive factors for diagnosis. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(6):842-845. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314845

94. Stiebel-Kalish H, Lotan I, Brody J, et al. Retinal nerve fiber layer may be better preserved in MOG-IgG versus AQP4-IgG optic neuritis: a cohort study. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170847. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170847

95. Kezuka T, Usui Y, Yamakawa N, et al. Relationship between NMO-antibody and anti-MOG antibody in optic neuritis. *J Neuro-Ophthalmol.* 2012;32(2):107-110. https://doi.org/10.1097/WNO.0B013E31823C9B6C

96. Ghelmez DA, Moraru A, Antonescu F, et al. Double seropositive neuromyelitis optica associated with COVID-19: A case report. *Frontiers in Neurology.* 2022;13:1004132. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1004132

97. Hyun JW, Woodhall MR, Kim SH, et al. Longitudinal analysis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in CNS inflammatory diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(10):811-817. https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315998

98. Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al. BIOMARKER Study Group. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology.* 2017;89(9):900-908. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004312

99. Sechi E, Buciuc M, Pittock SJ, et al. Positive Predictive Value of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody Testing. *JAMA Neurol.* 2021;78(6):741-746. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0912

100. Jarius S, Ruprecht K, Stellmann JP, et al. MOG-IgG in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a multicenter study of 200 patients and review of the literature. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):88. https://doi.org/10.1186/s12974-018-1108-6

Поступила 22.06.2023
Received 22.06.2023
Принята к печати 25.06.2023
Accepted 25.06.2023