

Особенности клинического течения атипичных демиелинизирующих оптических невритов: серия клинических наблюдений

Шеремет Н.Л.¹, Елисеева Д.Д.², Брюхов В.В.², Андреева Н.А.¹,
Жоржоладзе Н.В.¹, Мураховская Ю.К.¹, Калашникова А.К.³, Захарова М.Н.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва;
²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ³кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института
клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11А, Б; ²Россия, 125367, Москва,
Волоколамское ш., 80; ³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Оптические невриты (ОН) часто могут развиваться в дебюте или быть одним из симптомов аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний ЦНС. Создание новых методов лабораторной диагностики, совершенствование технических возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ), электрофизиологии и визуализации глаза значительно расширили спектр аутоиммунных невропатий зрительного нерва. Выделение различных типов ОН, с учетом клинических и инструментальных данных, позволяет сократить время до постановки диагноза основного неврологического заболевания. Согласно современным рекомендациям, необходимо выделять типичные ОН, развивающиеся в основном в рамках рассеянного склероза (РС), и атипичные ОН, являющиеся ведущими синдромами заболеваний спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) и заболеваний, ассоциированных с антителами к миелинолигодендроцитарному гликопротеину (МОГАР). В статье разбираются четыре клинических случая атипичного ОН в дебюте ЗСОНМ и МОГАР и подчеркивается высокая диагностическая ценность мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: оптический неврит; демиелинизация; рассеянный склероз; заболевания спектра оптиконевромиелита; заболевания центральной нервной системы, ассоциированные с антителами к миелинолигодендроцитарному гликопротеину; оптическая когерентная томография; магнитно-резонансная томография.

Контакты: Наталия Леонидовна Шеремет; sheremet_n@mail.ru

Для ссылки: Шеремет НЛ, Елисеева ДД, Брюхов ВВ, Андреева НА, Жоржоладзе НВ, Мураховская ЮК, Калашникова АК, Захарова МН. Особенности клинического течения атипичных демиелинизирующих оптических невритов: серия клинических наблюдений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):35–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-35-42

Clinical course features of atypical demyelinating optic neuritis: case series

Sheremet N.L.¹, Eliseeva D.D.², Bryukhov V.V.², Andreeva N.A.¹,
Zhorzholadze N.V.¹, Murakhovskaya Yu.K.¹, Kalashnikova A.K.³, Zakharova M.N.²

¹M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow; ²Research Center of Neurology, Moscow;

³Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹11A, B, Rossolimo St., Moscow 119021, Russia; ²80, Volokolamskoe Shosse, Moscow
125367, Russia; ³11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Optic neuritis (ON) can often occur at the onset of a demyelinating autoimmune CNS disease or as one of its clinical manifestations. The introduction of novel laboratory techniques, technical advances in magnetic resonance imaging (MRI), electrophysiologic studies, and ocular imaging have significantly expanded the spectrum of autoimmune optic neuropathies. Identification of different forms of ON based on clinical and instrumental data can lead to early diagnosis of the underlying neurologic disorder. According to current guidelines, one can distinguish between typical ON, which are mainly associated with multiple sclerosis (MS), and atypical ON, which are the main clinical manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) and diseases associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies (MOGAD). In this paper, we present four clinical cases of atypical ON at the onset of NMOSD and MOGAD and illustrate the high diagnostic value of a multidisciplinary approach.

Keywords: optic neuritis; demyelination; multiple sclerosis; neuromyelitis optica spectrum disorder; myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease; optical coherence tomography; magnetic resonance imaging.

Contact: Nataliya Leonidovna Sheremet; sheremet_n@mail.ru

For reference: Sheremet NL, Eliseeva DD, Bryukhov VV, Andreeva NA, Zhorzholadze NV, Murakhovskaya YuK, Kalashnikova AK, Zakharova MN. Clinical course features of atypical demyelinating optic neuritis: case series. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(Suppl. 1):35–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-35-42

Оптический неврит (ОН) — частое проявление заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) как инфекционной, так и неинфекционной этиологии. Особого внимания заслуживают ОН, развивающиеся в рамках аутоиммунных воспалительных заболеваний ЦНС, в основе патогенеза которых лежит срыв аутоотолерантности к компонентам миелиновой оболочки аксонов нервных клеток или другим структурным глиальным белкам. В результате антигенной стимуляции образуются клоны аутореактивных лимфоцитов, способных продуцировать патогенные антитела, приводящие к первичной или вторичной дегенерации миелина. В течение двух последних десятилетий идентифицированы новые астроцитарные и олигодендроглиальные антигены-мишени и разработаны лабораторные методы, позволяющие выявлять специфические антитела к этим антигенам, что позволило выделить новые нозологические формы аутоиммунных воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС [1]. Достижения в области нейроиммунологии, нейрорадиологии, электрофизиологии и визуализации глаза значительно расширили спектр аутоиммунных невропатий зрительного нерва (ЗН) и в настоящее время могут использоваться для повышения диагностической чувствительности определения различных типов ОН. В связи с этим рекомендовано выделять типичные и атипичные ОН.

Типичные демиелинизирующие ОН могут быть идиопатическими или развиваться в рамках рассеянного склероза (РС) [2]. Основными признаками типичного ОН являются одностороннее поражение, вовлечение передних порций ЗН, протяженность поражения обычно не превышает $\frac{2}{3}$ длины ЗН, диск ЗН (ДЗН) в преобладающем числе случаев не изменен или наблюдается его незначительный отек. Пациенты с типичным ОН обычно предъявляют жалобы на ощущение параорбитальной или ретробульбарной боли, нарушение цветового зрения, снижение остроты зрения. Дефект зрительной функции в большинстве случаев имеет благоприятный прогноз и регрессирует частично или полностью в течение 1 мес. С наибольшей частотой типичный ОН дебютирует в когорте пациентов женского пола в возрасте около 30 лет [3].

Признаки атипичного ОН, который, по существу, является ОН любой другой этиологии, включают более широкие демографические характеристики пациентов. Дебют ОН может как приходиться на детский возраст, так и наблюдаться во всех возрастных группах с незначительным преобладанием в средневозрастной когорте. Также при атипичных ОН не наблюдается превалирования женского пола. Преобладают случаи безболезненного одновременно или последовательно развивающегося двустороннего поражения ЗН, которое в ряде случаев может вовлекать хиазму и зрительные тракты. Зрение может снижаться до отсутствия светоощущения, и потеря остроты зрения может прогрессировать в течение 2 нед, что часто ассоциируется с плохим прогнозом восстановления зрительной функции, даже при лечении глюкокортикоидами (ГК). Выявление при МРТ протяженного участка контрастного усиления, распространяющегося более чем на $\frac{1}{2}$ длины ЗН, усиление МР-сигнала от хиазмы и зрительного тракта, фиксация контрастного вещества (КВ) оболочками ЗН расцениваются как признаки атипичного ОН [4]. Картина атипичного ОН характерна для ОН в рамках нейровоспалительных заболеваний с известными серологическими маркерами, а именно: при AQP4-IgG (иммуноглобулины G к аквапорину 4; англ. aquaporin-4, AQP4)

серопозитивных вариантах ЗСОНМ и MOG-IgG-ассоциированного расстройства (МОГАР) с высоким титром сывороточных MOG-IgG (миелинолигодендроцитарный гликопротеин; англ. myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) [5].

Целью настоящей статьи является демонстрация клинических случаев атипичного ОН в дебюте демиелинизирующих заболеваний ЦНС. Здесь мы подчеркиваем роль мультидисциплинарной команды, включающей офтальмолога, невролога, врача лабораторной диагностики и нейрорадиолога, в выявлении основного этиологического фактора заболевания. Все пациенты из представленных клинических случаев наблюдались в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова» (НИИГБ им. М.М. Краснова) и в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (НЦН).

Клинический случай № 1

Пациент Ж., 52 лет, обратился на консультацию в НИИГБ с жалобами на низкое зрение обоими глазами. При осмотре: Vis (острота зрения, visus) правым глазом (oculus dexter, OD) — светоощущение с правильной светопроекцией; Vis левым глазом (oculus sinister, OS) — счет пальцев с расстояния 30 см в височной половине поля зрения. Реакция зрачков практически отсутствует. Офтальмоскопическая картина соответствует частичной атрофии ЗН. По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) — выраженное снижение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и комплекса ганглиозных клеток сетчатки.

Из анамнеза известно, что за 4 мес до обращения в НИИГБ произошло безболезненное снижение остроты зрения до полной потери зрения на оба глаза [Vis обоих глаз (oculus uterque, OU) = 0] в течение суток. В острый период заболевания в течение 10 дней проводились инстилляции ГК в конъюнктивальную полость и нейрометаболическая терапия. На фоне лечения отмечался частичный регресс зрительных нарушений. В связи с тем что пациент сообщил о факте приема алкоголя (100 мл водки) незадолго до развития зрительных нарушений, а также с учетом наличия коморбидных заболеваний (сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца) проводилась дифференциальная диагностика между токсической и ишемической этиологией ОН.

В НИИГБ с учетом особенностей течения ОН, а именно — полной утраты зрения в дебюте с последующим незначительным регрессом зрительного дефицита по гемиянопическому типу в височной половине поля зрения на OS, был заподозрен перенесенный атипичный двусторонний ОН.

При анализе в НЦН данных ранее проведенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (рис. 1) отмечалось повышение интенсивности МР-сигнала в режиме T2-FLAIR от зрительного перекреста и обоих зрительных трактов на всем видимом их протяжении, не накапливающих КВ, а также отмечалась атрофия обоих ЗН. При МРТ шейного и грудного отделов спинного мозга интрамедуллярных изменений выявлено не было.

Проведена лабораторная диагностика методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (РИФ) антигена AQP4 и получен положительный результат в виде выявления специфического свечения AQP4-IgG. Пациенту был установлен диагноз: ЗСОНМ, AQP4-IgG-серопозитивный вариант. Начата патогенетическая иммуносупрессивная терапия препаратом азатиоприн.

Клинический случай № 2

Пациентка Х., 27 лет, в сентябре 2021 г. обратилась в НИИГБ с жалобами на слепоту OD и резкое снижение зрения OS. $Vis\ OD = 0$, $Vis\ OS$ — светоощущение с правильной светопроекцией. Согласно предоставленной медицинской документации и со слов пациентки известно, что с июня 2014 г. диагностирована хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия, корригируемая программным гемодиализом, на фоне хронического неverifiedированного гломерулонефрита. С 2016 г. установлен диагноз: миастения, глазная и бульбарные формы. В 2017 г. появились жалобы на боль в костях и суставах. При обследовании выявлено увеличение околощитовидных желез и повышение уровня паратормона. Диагностирован вторичный гиперпаратиреоз, в связи с чем в ноябре 2017 г. выполнена плановая субтотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией части левой верхней паращитовидной железы. С 2017 г. у пациентки выявлены вторичная артериальная гипертензия, дисметаболическая миокардиодистрофия и хронический вирусный гепатит С.

В апреле 2021 г. появились жалобы на полную потерю зрения OD в течение суток и болезненные ощущения в OD при движении. По месту жительства установлен диагноз: ретробульбарный неврит OD. Получала терапию пероральными ГК по схеме без положительного эффекта. Согласно заключению МРТ головного мозга от мая 2021 г. (снимки не предоставлены) в режиме FLAIR с подавлением сигнала от жировой ткани (fat saturated, FS) на аксиальных срезах определялось повышение МР-сигнала в проекции средней и задней третей ЗН справа. В мае 2021 г., через месяц после первого эпизода ОН, пациентка отметила безболезненное ухудшение поля зрения OS, была выявлена височная гемианопсия с сохранением остроты зрения ($Vis\ OS = 1,0$). В августе 2021 г. в течение 5 дней произошло безболезненное снижение зрения OS до полной слепоты. Госпитализирована, проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3 г. Спустя 2 нед после окончания терапии ГК отмечена положительная динамика в виде постепенного улучшения зрения OS. По прошествии 6 мес от дебюта зрительных нарушений пациентка была направлена на обследование в НЦН.

В сентябре 2021 г. получен повышенный титр AQP4-IgG $>1:160$ (норма $<1:10$) и установлен диагноз: ЗСОНМ, AQP4-IgG-серопозитивный вариант. Начата патогенетическая терапия моноклональным антителом к CD20 (ритуксимаб). При повторном обследовании в НИИГБ в ноябре 2021 г. выяв-

лено восстановление остроты зрения OS до $Vis = 1,0$, но с сохранением височной гемианопсии. Картина глазного дна и данные ОКТ OS демонстрировали признаки частичной атрофии ЗН, OD — полной атрофии ЗН. Изменения поля зрения OS по типу гемианопсии соответствовали поражению правого зрительного тракта, выявленному при МРТ (рис. 2). При МРТ головного мозга от января 2022 г. отмечаются изменения в обоих зрительных трактах в режиме T2-FLAIR с признаками деструкции правого зрительного тракта в режиме T1 до контрастного усиления. При анализе ЗН наблюдается накопление КВ интраорбитальной частью правого ЗН и частично — левым отделом зрительного перекреста, при этом правый ЗН атрофичен. Левый ЗН не изменен, не накапливает КВ. Очаговой патологии в веществе головного мозга не выявлено. При МРТ шейного и грудного отделов спинного мозга интрамедуллярных изменений не выявлено.

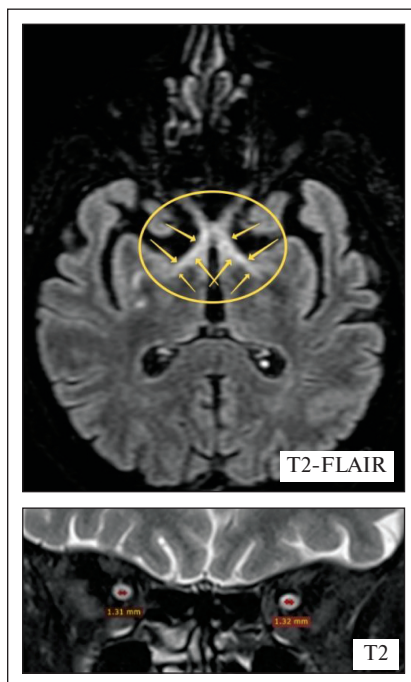


Рис. 1. МРТ головного мозга и ЗН пациента Ж. в режимах T2 и T2-FLAIR. Наблюдаются изменения повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR в аксиальной плоскости от зрительного перекреста (хиазмы) и зрительных трактов (желтые стрелки и овал). В режиме T2 в корональной плоскости отмечается уменьшение толщины (атрофия) обоих ЗН'

Fig. 1. MRI of the brain and optic nerves of patient Zh. in T2 and T2-FLAIR mode.

In the T2-FLAIR mode, changes in the increased MR signal are seen in the axial plane from the optic chiasm (chiasma) and optic tracts (yellow arrows and oval). In T2 mode, a decrease in thickness (atrophy) of both optic nerves is noted in the coronal plane

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Клинический случай № 3

Пациентка Л., 60 лет, в феврале 2022 г. обратилась в НИИГБ с жалобами на головную боль, ретробульбарную боль при движении OD и выраженное снижение остроты зрения OD до счета пальцев у лица. Первые симптомы заболевания появились в конце января 2022 г., через неделю после перенесенной новой коронавирусной инфекции, в виде ощущения распирания в правой глазнице и постепенной, в течение нескольких дней, потери центрального зрения OD.

Пациентке было проведено офтальмологическое обследование. Диагностирован ОН OD. Проводилась противовоспалительная и нейротрофическая терапия. В течение 2 нед улучшилась острота зрения ($Vis\ OD = 0,4$) и регрессировала боль за глазным яблоком.

Пациентка была направлена на консультацию в НЦН. В конце февраля 2022 г. выполнена МРТ головного мозга с прицельной визуализацией орбит, где выявлена асимметрия ЗН (правый максимальный поперечный размер — 5–6 мм, левый — 4 мм), наблюдалось повышение МР-сигнала от структуры правого ЗН на всем протяжении в режиме T2-FS. После введения КВ отмечалось его интенсивное гомогенное накопление правым ЗН на протяжении орбитального и интраканального отделов (до хиазмы). Других очагов демиелинизации в веществе головного мозга обнаружено не было.

Парное исследование цереброспинальной жидкости и сыворотки методом изоэлектрофокусирования не выявило интратекального синтеза олигоклональных IgG (1-й тип синтеза). Маркеров системных аутоиммунных

заболеваний и заболеваний инфекционного генеза не получено. Титр AQP4-IgG и MOG-IgG от февраля 2022 г. <1:10 (отрицательно). Пациентке установлен диагноз: ЗСОНМ, серонегативное по AQP4-IgG и MOG-IgG (правосторонний оптический неврит). Пациентка была госпитализирована, ей проведена пульс-терапия ГК в суммарной дозе 5 г с последующим переходом на пероральный прием преднизолона по схеме. На фоне терапии острота зрения OD восстановилась (Vis OD = 1,0). С учетом полного и быстрого восстановления зрительной функции, отрицательных серологических маркеров ЗСОНМ и МОГАР, а также отсутствия очаговых изменений демиелинизирующего генеза в головном и спинном мозге, принято решение о динамическом наблюдении. Пероральный прием ГК пациентка прекратила в конце апреля 2022 г. В это же время выполнена повторная МРТ головного мозга, согласно которой

были выявлены МРТ-признаки изменений правого ЗН, соответствующие последствиям перенесенного воспалительного или демиелинизирующего процесса.

В сентябре 2022 г. — рецидив ОН OD. При МРТ головного мозга отмечалось наличие очага в правом ЗН в режиме T2, частично накапливающего КВ в режиме T1. В левом ЗН изменений не выявлено (рис. 3). При проведении повторного анализа сыворотки методом РИФ выявлен повышенный титр MOG-IgG >1:10. Пациентка вновь госпитализирована в НЦН для проведения пульс-терапии ГК. На фоне лечения отмечен полный регресс зрительного дефицита. Установлен диагноз: МОГАР, обострение (фенотип — рецидивирующий ОН OD). Пациентка продолжила прием пероральных ГК, и в октябре 2022 г. начата терапия препаратом моноклональных антител к CD20.

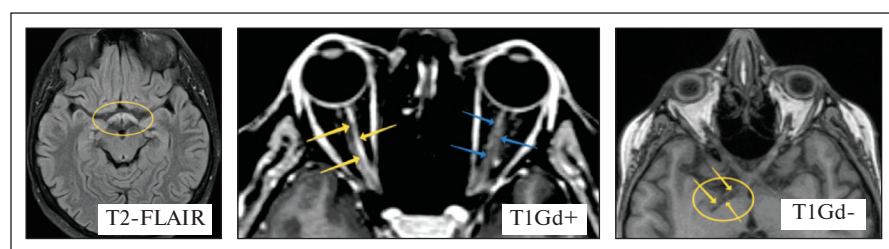


Рис. 2. МРТ головного мозга и ЗН пациентки X. в режимах T2-FLAIR и T1 до и после контрастного усиления от января 2022 г. В обоих зрительных трактах отмечаются изменения повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR в аксиальной плоскости (желтый овал), с участками сильно пониженного МР-сигнала в режиме T1 до контрастного усиления в правом зрительном тракте (желтые стрелки и овал). При МРТ ЗН наблюдается накопление КВ интраорбитальной частью правого ЗН в режиме T1 после контрастного усиления (желтые стрелки) по сравнению с левым ЗН (синие стрелки)

Fig. 2. MRI of the brain and optic nerve of patient X. in T2-FLAIR and T1 modes before and after contrast enhancement, January 2022. In both visual tracts, there are changes in the increased MR signal in T2-FLAIR mode in the axial plane (yellow oval), with areas of greatly reduced MR signal in T1 mode before contrast enhancement in the right optic tract (yellow arrows and oval). MRI of the optic nerve shows contrast accumulation in the intraorbital portion of the right optic nerve in T1 mode after contrast enhancement (yellow arrows) compared with the left optic nerve (blue arrows)

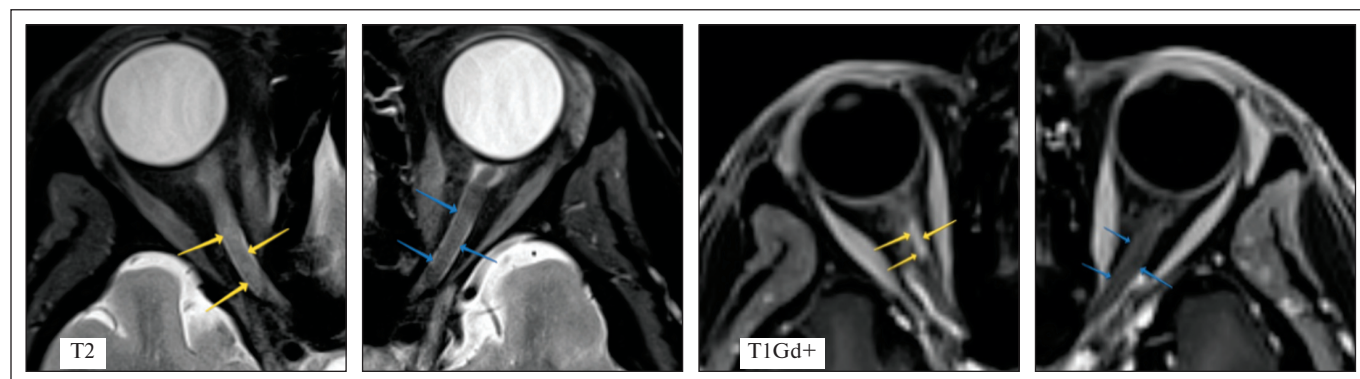


Рис. 3. МРТ ЗН пациентки Л. в режимах T2 и T1 после контрастного усиления. Отмечается наличие очага в правом ЗН в режиме T2 (желтые стрелки), частично накапливающего КВ в режиме T1 (желтые стрелки).

В левом ЗН изменений не выявлено (синие стрелки)

Fig. 3. MRI of the optic nerves of patient L. in T2 and T1 mode after contrast enhancement. In the T2 mode, a focus is seen in the right optic nerve in the T2 mode (yellow arrows), which partially accumulates contrast in the T1 mode (yellow arrows). No changes were detected in the left optic nerve (blue arrows)

Клинический случай № 4

Пациентка В., 31 года, в ноябре 2022 г. после перенесенной ОРВИ впервые отметила появление боли при движении, снижение зрения и сужение границ поля зрения OD. Осмотрена офтальмологом, выявлены отек и ступеватность границ ДЗН, отек перипапиллярной сетчатки OD. Выполнена МРТ головного мозга (ноябрь 2022 г.): отмечалось наличие диффузных изменений в обоих ЗН повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, накапливающие КВ в режиме T1 (рис. 4, а); кроме того, определялись диффузные изменения в варолиевом мосту в виде повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, не накапливающие КВ (рис. 4, б). Установлен диагноз: ОН OD. Проводилась антибактериальная терапия и ретробульбарные инъекции ГК. На фоне терапии отмечено восстановление зрения до Vis OD = 0,8.

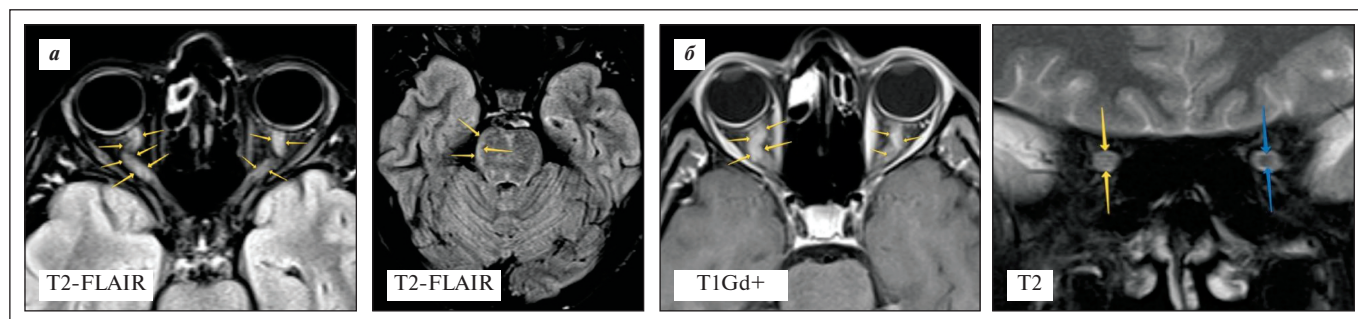


Рис. 4. Данные исследования пациентки В.

а — МРТ головного мозга от ноября 2022 г.: отмечается наличие диффузных изменений в обоих ЗН — повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR (желтые стрелки) в режиме T1 (желтые стрелки), ЗН накапливают КВ, и наличие диффузных изменений в варолиевом мосту — повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR (желтые стрелки), ЗН не накапливают КВ;
б — МРТ головного мозга от декабря 2022 г.: сохраняется наличие диффузных изменений в правом ЗН, повышенного МР-сигнала в режиме T2 (желтые стрелки), при этом накопление КВ в режиме T1 определяется в обоих ЗН (желтые стрелки)

Fig. 4. Examination data of patient B.

а — MRI of the brain taken in November 2022: presence of diffuse changes in both optic nerves is detected — increased MR signal in T2-FLAIR mode (yellow arrows) in T1 mode (yellow arrows), optic nerves accumulate contrast, and presence of diffuse changes in varoli bridge — increased MR signal in T2-FLAIR mode (yellow arrows), optic nerves do not accumulate contrast;
б — MRI of the brain from December 2022: persistence of diffuse changes in the right optic nerve of increased MR signal in T2-mode (yellow arrows), while accumulation of contrast agent in T1-mode is detected in both optic nerves (yellow arrows)

Повторные рецидивы ОН ОД зарегистрированы в декабре 2022 г. и январе 2023 г. с частичным восстановлением зрительных функций после терапии внутривенными ГК.

В декабре 2022 г. проведена повторная МРТ головного мозга, по данным которой выявлено наличие диффузных изменений в правом ЗН в виде повышенного МР-сигнала в режиме T2, при этом накопление КВ в режиме T1 определялось в обоих ЗН; обращало на себя внимание истончение правого ЗН (рис. 4, в). При МРТ шейного и верхнего грудного отделов спинного мозга интрамедуллярных изменений выявлено не было.

В январе 2023 г. пациентка госпитализирована в НЦН. Проведена РИФ MOG-IgG и получен резко положительный результат с титром >1:100. Парное исследование цереброспинальной жидкости и сыворотки методом изоэлектрофокусирования не выявило интратекального синтеза олигоклональных IgG (1-й тип синтеза). Маркеров системных аутоиммунных заболеваний и заболеваний инфекционного генеза не получено. Установлен диагноз: МОГАР (фенотип рецидивирующий двусторонний ОН). С целью предупреждения повторных обострений заболевания рекомендована патогенетическая анти-CD20-терапия.

В январе 2023 г., после купирования ОН, пациентка направлена на консультацию в НИИГБ. При осмотре выявлена достаточно высокая острота зрения обоих глаз ($Vis\ OD = 0,8$; $Vis\ OS = 1,0$), но отмечены признаки дисхроматопсии средней степени тяжести ОД, а также, по данным компьютерной периметрии, выраженные и умеренные изменения световой чувствительности ОД и ОС соответственно. ОКТ демонстрировала выраженное снижение толщины СНВС и комплекса ганглиозных клеток сетчатки ОУ. Несмотря на то что пациентка не предъявляла жалоб на изменение зрительной функции ОС, но с учетом морфофункциональных данных был поставлен диагноз: ОУ — частичная атрофия ЗН, ОД — исход рецидивирующего ОН, ОС — субклиническое течение ОН.

Обсуждение

Представленные клинические случаи демонстрируют атипичное течение ОН в дебюте демиелинизирующих заболеваний, ассоциированных со специфическими антителами к белкам ЦНС. В последнее десятилетие спектр аутоиммунных демиелинизирующих синдромов существенно расширился, в основном за счет появления новых иммунологических и биохимических маркеров. Совершенствование возможностей лабораторной диагностики, в частности непрямой РИФ, позволяет с высокой точностью выявлять антитела к антигенным компонентам ЦНС [6].

Первыми в начале 2000-х годов были выявлены AQP4-IgG у пациентов с клинической картиной оптикомиелита, проявляющегося одно- или двусторонним ОН и продольным распространенным поперечным миелитом, захватывающим более чем три позвоночных сегмента [7]. Выявленные AQP4-IgG направлены против белка AQP4, который является белком водного канала, экспрессируется в периваскулярной зоне на астроцитарных ножках и активно участвует в функционировании гематоэнцефалического барьера. Открытие AQP4 в качестве целевого антигена однозначно подтвердило существование оптиконевромиелита как отдельной нозологической единицы, отличной от РС [8, 9]. С течением времени методом РИФ AQP4-IgG были выделены у пациентов не только с оптико-спинальным фенотипом, но и с другими локализациями демиелинизирующего поражения головного мозга, диэнцефальной области, *area postrema* или ствола мозга. Позже был введен термин «ЗСОНМ», который объединил как серопозитивные, так и серонегативные по AQP4-IgG формы заболевания с типичной клинико-радиологической картиной. Поражение миелина происходит в местах высокой экспрессии белка AQP4 (ЗН, спинномозговой канал и участки ЦНС, тесно прилегающие к эпендимальной выстилке) [7, 10, 11]. Однако диагностическая неопределенность в случае отрицательных серологических ре-

зультатов способствовала поиску других иммунологических маркеров демиелинизирующих синдромов ЦНС [12–15].

В 2017 г. были доказаны патогенные свойства сывороточных MOG-IgG. MOG является минорным белком миелиновой оболочки, локализуется на самой внешней ее поверхности и в результате своего расположения является легкодоступной мишенью для аутоантител [16]. Как было показано, MOG-IgG выявляются более чем в 50% случаев педиатрического острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) [17]. Во взрослой популяции повышенные титры MOG-IgG определяются с наибольшей частотой при рецидивирующих ОН, миелитах различной протяженности, энцефаломиелитах, стволовых энцефалитах и любых их сочетаниях, реже встречаются ОРЭМ-подобные фенотипы и корковые энцефалиты. Следует отметить, что высокие титры MOG-IgG выявляются более чем у 40% пациентов с ЗСОНМ с серонегативным статусом по AQP4-IgG [18]. В связи с этим первоначально МОГАР рассматривались как один из фенотипов ЗСОНМ. В первую очередь это было обусловлено совпадением клинических проявлений, особенно во взрослой когорте больных. Однако на основании данных гистологических исследований, определенных клинических и рентгенологических паттернов показано, что МОГАР имеют существенные отличительные особенности как от ЗСОНМ, так и от РС [19].

В первых трех случаях мы наблюдаем поражение только ЗН, хиазмы и зрительных трактов (клинические случаи № 1 и 2) без вовлечения других отделов ЦНС. Подобные клинические фенотипы ЗСОНМ и МОГАР принято обозначать как AQP4-ОН и MOG-ОН. Несмотря на то что фенотипы с изолированным поражением ЗН в рамках ЗСОНМ и МОГАР встречаются достаточно часто, своевременная диагностика последних может быть весьма затруднительна [20]. В ряде случаев заболевания диагностируются только после повторных обострений, в виде как ОН, так и вовлечения головного и/или спинного мозга, что, особенно при ЗСОНМ, может привести к тяжелой инвалидизации пациента. В приведенных клинических случаях до направления пациента на тестирование на AQP4-IgG и MOG-IgG потребовалось от 4 до 10 мес, и некоторые из пациентов испытали повторные атаки заболевания. Следует отметить, что повышение осведомленности офтальмологов в отношении клинической картины и диагностики ЗСОНМ и МОГАР является одной из первостепенных задач. Своевременное направление пациента на МРТ и назначение тестирования на AQP4-IgG и MOG-IgG может существенно ускорить постановку диагноза. Несмотря на то что клинические фенотипы ЗСОНМ и МОГАР во взрослой когорте пациентов представлены в основном оптико-спинальным фенотипом и симптомы дебюта заболеваний могут быть достаточно похожи, тем не менее можно выделить целый ряд отличий, которые объясняются иммунной атакой на различные антигенные мишени ЦНС [21, 22].

Особенностью течения AQP4-ОН (клинические случаи № 1 и 2) является двустороннее одновременное или быстрое последовательное снижение остроты зрения с отсутствием или плохим восстановлением зрительной функции, в том числе и на фоне терапии ГК. Нередко наблюдается стероидорефрактерность, в связи с чем возникает необходимость в проведении высокообъемного плаз-

мафереза или плазмасорбции. Следует отметить, что даже первое обострение ЗСОНМ может привести к крайне выраженному зрительному дефициту, в отличие от MOG-ОН [23–25].

MOG-ОН, описанный в клинических случаях № 3 и 4, имел рецидивирующее течение, что согласуется с данными международных исследований других когорт пациентов с МОГАР [26, 27]. Кроме того, при МОГАР отмечается стероидозависимость, проявляющаяся развитием обострений в течение 1–2 мес или быстрее после окончания внутривенной пульс-терапии ГК или на фоне снижения дозы пероральных ГК ниже 15–25 мг/сут. В связи с этим рекомендуется длительная (не менее 6 мес) поддерживающая терапия ГК [28]. Следует обратить внимание, что на фоне или после проведения терапии ГК сывороточные MOG-IgG могут не определяться, соответственно, целесообразно проводить РИФ до применения ГК.

При заболеваниях, вовлекающих ЦНС, «золотым стандартом» диагностики является МРТ, позволяющая не только визуализировать все отделы переднего зрительного пути (ЗН, хиазму, зрительные тракты), но и обнаружить изменения в веществе головного и/или спинного мозга, которые могут явиться основополагающими для постановки диагноза. Особенности МРТ при MOG-ОН являются одностороннее или двустороннее протяженное (более $\frac{1}{2}$ длины ЗН), вовлечение передних сегментов ЗН с признаками контрастного усиления в пораженной области ЗН (клинические примеры № 3 и 4). Кроме этого, патогномоничными признаками MOG-ОН могут являться усиление МР-сигнала на изображениях в постконтрастных режимах в ретроокулярной орбитальной жировой ткани и в области оболочки ЗН, указывающее на периневрит [29, 30].

Заслуживает внимания клинический случай № 4, который демонстрирует поражение правого и левого ЗН, при этом пациентка предъявляла жалобы на изменение зрительных функций только со стороны OD. В свою очередь выявлялись МР-признаки вовлечения левого ЗН, изменения показателей периметрии и снижение толщины СНВС и слоя ганглиозных клеток сетчатки на ОКТ, что свидетельствует о субклиническом течении ОН OS. Ранее ряд авторов сообщали о высоких показателях остроты зрения в группе детей с MOG-ОН, несмотря на выраженную нейроксональную атрофию сетчатки по данным ОКТ [31]. Остается открытым вопрос корреляционной зависимости зрительных функций и МР-изменений в структуре ЗН при МОГАР.

МРТ орбит при AQP4-ОН также демонстрирует продольные протяженные поражения ЗН. Высокоспецифичным является вовлечение хиазмы и зрительных трактов (клинические случаи № 1 и 2) [32–35].

Интерес представляет клинический случай № 2 (пациентка Х., 27 лет), в котором наблюдается сочетание ЗСОНМ с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный гломерулонефрит и миастения). При этом развитие миастении считается достаточно редким в этом контексте. Таким образом, следует прицельно уточнять анамнез пациента на предмет других симптомов аутоиммунных расстройств, что, в сочетании с симптомами ОН, должно навести на размышления об исключении AQP4-IgG-ассоциированных синдромов [36, 37].

Заключение

Представленные клинические случаи являются частными примерами дебюта демиелинизирующего заболевания ЦНС с симптомов ОН. Острый ОН следует расценивать как неотложную ситуацию, требующую оперативного обследования для выявления основной этиологии заболевания. Распознавание клинических признаков, отличающих типичный ОН при РС от атипичного ОН при ЗСОНМ

и МОГАР, имеет большое прогностическое значение. Пролонгация срока постановки диагноза и назначение неверной схемы терапии могут послужить причиной значимого остаточного зрительного дефицита после первого ОН, а также способствовать дальнейшим обострениям демиелинизирующего заболевания ЦНС в виде рецидивирующих ОН или поражения других участков ЦНС, приводя уже к стойкой неврологической инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bennett J, Costello F, Chen J, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment. *Lancet Neurol*. 2023 Jan;22(1):89-100. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00187-9
- Jenkins TM, Toosy AT. Optic neuritis: the eye as a window to the brain. *Curr Opin Neurol*. 2017 Feb;30(1):61-6. doi: 10.1097/WCO.0000000000000414
- Gaier ED, Boudreaux K, Rizzo JF 3rd, et al. Atypical Optic Neuritis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Dec;15(12):76. doi: 10.1007/s11910-015-0598-1
- McGinley P, Goldschmidt, C, Rae-Grant A. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):765-79. doi: 10.1001/jama.2020.26858
- Zhang Y, Qiu W, Guan H, et al. Antibody-Mediated Autoimmune Diseases of the CNS: Challenges and Approaches to Diagnosis and Management. *Front Neurol*. 2022 Mar 2;13:844155. doi: 10.3389/fneur.2022.844155
- Foo R, Yau C, Singhal S, et al. Optic Neuritis in the Era of NMOSD and MOGAD: A Survey of Practice Patterns in Singapore. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2022 Mar-Apr 01;11(2):184-95. doi: 10.1097/APO.0000000000000513
- Lennon V, Wingerchuk D, Kryzer T, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X
- Lennon V, Kryzer T, Pittock S, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005;202:473-7. doi: 10.1084/jem.20050304
- Häusser-Kinzel S, Weber M. The Role of B Cells and Antibodies in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders. *Front Immunol*. 2019 Feb 8;10:201. doi: 10.3389/fimmu.2019.00201
- Jacob A, McKeon I, Nakashima, D, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):922-30. doi: 10.1136/jnnp-2012-302310
- Wingerchuk D, Banwell B, Bennett J, et al. International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
- Hamid S, 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 Oct;264(10):2088-94. doi: 10.1007/s00415-017-8596-7
- Flanagan B. Neuromyelitis optica spectrum disorder and other non-multiple sclerosis central nervous system inflammatory diseases. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019;25:815-44. doi: 10.1212/CON.0000000000000742
- Pröbstel A, Rudolf G, Dornmair K, et al. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. *J Neuroinflammation*. 2015;12:46. doi: 10.1186/s12974-015-0256-1
- Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014 Feb 11;82(6):474-81. doi: 10.1212/WNL.000000000000101. Epub 2014 Jan 10.
- Peschl P, Schanda K, Zeka B, et al. Human antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein can cause complement-dependent demyelination. *J Neuroinflammation*. 2017 Oct 25;14(1):208. doi: 10.1186/s12974-017-0984-5
- 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 Jan 1;77(1):82-93. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2940
- Jarius S, Metz I, König F, et al. Screening for MOG-IgG and 27 other anti-glial and anti-neuronal autoantibodies in 'pattern II multiple sclerosis' and brain biopsy findings in a MOG-IgG-positive case. *Mult Scler*. 2016 Oct;22(12):1541-9. doi: 10.1177/1352458515622986
- Sechi E, Cacciaguerra L, Chen J, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. *Front Neurol*. 2022 Jun 17;13:885218. doi: 10.3389/fneur.2022.885218
- Wildemann B, Horstmann S, Korpenthal-Kuhnke M, et al. Aquaporin-4- und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierte Optikusneuritis: Diagnose und Therapie [Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Optic Neuritis: Diagnosis and Treatment]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2020 Nov;237(11):1290-305. doi: 10.1055/a-1219-7907 (In Germ.).]
- Tanaka S, Hashimoto B, Izaki S, et al. Clinical and immunological differences between MOG associated disease and anti AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders: Blood-brain barrier breakdown and peripheral plasmablasts. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jun;41:102005. doi: 10.1016/j.msard.2020.102005
- Akaishi T, Takahashi T, Mitsu T, et al. Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurology*. 2021 Jul 6;97(1):e1-e12. doi: 10.1212/WNL.00000000000012175
- Beck R, Cleary P, Backlund J, et al. The course of visual recovery after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology*. 1994 Nov;101(11):1771-8. doi: 10.1016/s0161-6420(94)31103-1
- Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology*. 2009 Sep 22;73(12):949-53. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b879be
- Roesner S, Appel R, Gbadamosi J, et al. Treatment of steroid-unresponsive optic neuritis with plasma exchange. *Acta Neurol Scand*. 2012 Aug;126(2):103-8. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01612.x. Epub 2011 Nov 2.
- Banwell B, Bennett J, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol*. 2023 Mar;22(3):268-82. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00431-8
- Jurynczyk M, Messina S, Woodhall R, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*. 2017 Dec 1;140(12):3128-38. doi: 10.1093/brain/awx276. Erratum in: *Brain*. 2018 Apr 1;141(4):e31.
- Kurane K, Monden Y, Tanaka D, et al. MOG-Ab titer-guided approach for steroid tapering to prevent relapse in children with mog antibody-associated adem diseases: A case report. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct;45:102320. doi: 10.1016/j.msard.2020.102320

29. Deneve M, Biotti D, Patsoura S, et al. MRI features of demyelinating disease associated with anti-MOG antibodies in adults. *J Neuroradiol.* 2019 Sep;46(5):312-8. doi: 10.1016/j.neurad.2019.06.001. Epub 2019 Jun 20.
30. Salama S, Khan M, Shanchei A, et al. MRI differences between MOG antibody disease and AQP4 NMOSD. *Mult Scler.* 2020 Dec;26(14):1854-65. doi: 10.1177/1352458519893093. Epub 2020 Jan 15.
31. 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 May 29;18(1):121. doi: 10.1186/s12974-021-02160-9
32. Dutra B, da Rocha A, Nunes R, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis. *Radiographics.* 2018 Jan-Feb;38(1):169-93. doi: 10.1148/rg.2018170141
33. Carandini T, Sacchi L, Bovis F, et al. Distinct patterns of MRI lesions in MOG antibody disease and AQP4 NMOSD: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Sep;54:103118. doi: 10.1016/j.msard.2021.103118
34. Filippatou A, Mukharesh L, Saidha S, et al. AQP4-IgG and MOG-IgG Related Optic Neuritis-Prevalence, Optical Coherence Tomography Findings, and Visual Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020 Oct 8;11:540156. doi: 10.3389/fneur.2020.540156
35. Sotirchos E, Filippatou A, Fitzgerald K, et al. Aquaporin-4 IgG seropositivity is associated with worse visual outcomes after optic neuritis than MOG-IgG seropositivity and multiple sclerosis, independent of macular ganglion cell layer thinning. *Mult Scler.* 2020 Oct;26(11):1360-71. doi: 10.1177/1352458519864928
36. Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, et al. Impact of comorbid Sjögren syndrome in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol.* 2021 May;268(5):1938-44. doi: 10.1007/s00415-020-10377-6
37. Wang X, Shi Z, Zhao Z, et al. The causal relationship between neuromyelitis optica spectrum disorder and other autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2022 Sep29;13:959469. doi: 10.3389/fimmu.2022.959469

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.04.2023/21.06.2023/23.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шеремет Н.Л. <https://orcid.org/0000-0003-4597-4987>

Елисеева Д.Д. <https://orcid.org/0000-0003-2173-927X>

Брюхов В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1645-6526>

Андреева Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-7329-5725>

Жоржоладзе Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-1771-300X>

Мураховская Ю.К. <https://orcid.org/0000-0002-1251-6405>

Калашникова А.К. <https://orcid.org/0000-0002-2229-384X>

Захарова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>