

# РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

**Продолжение учения**

Под редакцией проф. *С.В.Лобзина*,  
проф. *В.И.Головкина*



Москва  
«МЕДпресс-информ»  
2021

УДК 616.832-004.2

ББК 56.12

P24

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

*Книга предназначена для медицинских работников.*

**Рассеянный склероз. Продолжение учения /** под ред. проф. Р24 С.В.Лобзина, проф. В.И.Головкина. – М. : МЕДпресс-информ, 2021. – 248 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-965-0

Коллективная монография посвящена наиболее актуальному демиелинизирующему заболеванию – рассеянному склерозу, с интригой продолжения Учения, начатого Жаном-Мартеном Шарко в Париже в конце XIX века и успешно дополняемого многими исследователями, особенно в последние 10–20 лет. Авторы придерживаются концепции мультифакторности патогенеза, а значит, и дифференцированного лечения. Приводятся новые данные по клинически изолированному демиелинизирующему синдрому, заболеваниям спектра оптиконейромиелита, аутоиммунных энцефалитов и лечению с использованием стволовых клеток, иммуноглобулинов, баклофеновой помпы. Гетерогенность демиелинизации представлена фокальными, диссеминированными и диффузными процессами.

Книга предназначена для неврологов различных уровней, аспирантов, научных работников и экспериментаторов, занимающихся патологией миелина и мозгоспецифическими антигенами.

УДК 616.832-004.2

ББК 56.12

ISBN 978-5-00030-965-0

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.  
Издательство «МЕДпресс-информ», 2021

## **АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ**

---

**Агафьина Алина Сергеевна**, к.м.н., заведующая отделом доклинических и клинических исследований городской больницы №40.

**Бардаков Сергей Николаевич**, к.м.н., врач-невролог, специалист по нервно-мышечной патологии, преподаватель кафедры нефрологии и эфферентных методов лечения Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова.

**Бисага Геннадий Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры неврологии и психиатрии лечебного факультета Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова.

**Василенко Анна Владимировна**, к.м.н., ассистент кафедры неврологии им. С.Н.Давиденкова Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова.

**Головкин Владимир Иванович**, д.м.н., профессор кафедры неврологии им. С.Н.Давиденкова Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова.

**Киселева Екатерина Витальевна**, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и медицинской генетики с курсом нейрохирургии Ярославского государственного медицинского университета.

**Кула Ирина Ивановна**, к.м.н., ассистент кафедры неврологии им. С.Н.Давиденкова Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова.

**Лобзин Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии им. С.Н.Давиденкова Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова.

**Скулябин Дмитрий Игоревич**, к.м.н., старший преподаватель кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова.

**Спирин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики с курсом нейрохирургии Ярославского государственного медицинского университета.

**Фоминцева Мария Валерьевна**, к.м.н., ассистент кафедры неврологии им. С.Н.Давиденкова Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова.

**Шипова Екатерина Германовна**, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и медицинской генетики с курсом нейрохирургии Ярославского государственного медицинского университета.

## СОДЕРЖАНИЕ

---

Авторский коллектив .....	4
Сокращения .....	7
Предисловие .....	9
1. Эндокринно-метаболический принцип пролонгации ремиссии рассеянного склероза .....	11
<i>Головкин В.И., Лобзин С.В.</i>	
2. Радиологически и клинически изолированные синдромы как фазы клинически достоверного рассеянного склероза .....	41
<i>Кула И.И., Лобзин С.В.</i>	
3. Новые аспекты дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. МОГ-ассоциированные синдромы .....	70
<i>Спирин Н.Н., Шипова Е.Г., Киселева Е.В.</i>	
4. Фокальная, экстрафокальная и диффузная демиелинизация .....	90
<i>Головкин В.И.</i>	
5. Демиелинизация, эпипептизация и пароксизмальность ...	101
<i>Василенко А.В., Фоминцева М.В.</i>	
6. Аутоиммунные энцефалиты .....	129
<i>Скулябин Д.И., Бардаков С.Н.</i>	
7. Значение трансплантации стволовых кроветворных клеток при рассеянном склерозе .....	149
<i>Бисага Г.Н.</i>	
8. Внутривенные иммуноглобулины в лечении пациентов с рассеянным склерозом .....	176
<i>Бисага Г.Н.</i>	
9. Тяжелая спастичность при рассеянном склерозе. Инtrateкальное введение баклофена .....	201
<i>Агафьина А.С.</i>	
Заключение .....	225
Приложения .....	228

## ПРЕДИСЛОВИЕ

---

В настоящее время сохраняется представление о рассеянном склерозе (РС) как о гетерогенном хроническом воспалительном демиелинизирующем заболевании, характеризующемся комплексом аутоиммунных и нейродегенеративных процессов, приводящих к прогрессированию очагового или диффузного поражения центральной нервной системы (ЦНС) и инвалидизации пациентов трудоспособного возраста.

Но сначала в конце XIX в. Жан-Мартен Шарко выделил это заболевание в отдельную нозологическую форму из группы дрожательного паралича и назвал его «склерозом в бляшках», т.е. фокальным процессом. Однако примерно в то же время (1894 г.) Евгений Девик описал случай заболевания женщины с поражением обоих глаз (слепотой) и поражением спинного мозга (параплегией) со смертельным исходом. Оптикомиелит Девика долгое время считался вариантом РС, пока в 2004 г. не обнаружили антитела к аквапорину (AQP) астроцитов (NMO-IgG, анти-AQP4), что позволило считать оптикомиелит Девика отдельной нозологической формой. Более того, в дальнейшем были найдены оптикоспинальный РС, оптический неврит или продольно-распространенный миелит, ассоциированный с системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, синдром Шегрена); оптический неврит или миелит, ассоциированный со «специфическими» повреждениями головного мозга (гипоталамус, перивентрикулярное пространство, ствол головного мозга), серонегативные (по антителам к AQP4) случаи оптикомиелита, что позволило составить группу заболеваний, ассоциированных с оптиконеуромиелитом (*neuromyelitis optica spectrum disorders* – NMOSD).

Высокотехнологические лабораторные тесты в настоящее время позволяют дифференцировать вклад различных антигенов миелина в развитие разных вариантов демиелинизации.

Известно, что основной белок миелина (ОБМ), ответственный за развитие экспериментального варианта РС, составляет только 30% белков миелина. Кроме ОБМ важными антигенными свойствами обладают миелин-ассоциированный гликопротеин (МАГ), миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (МОГ), протеолипид Фолча–Лиза, ответственный за поражение мозжечка и др.

Моноклональные анти-МАГ-иммуноглобулины класса М, как считается, оказывают патологическое действие, известное как IgM-невропатия. Клиническая картина характеризуется дистальной и симметричной, в основном сенсорной, невропатией. Причиной демиелинизации может быть и наличие антител к миелиновому гликопротеину олигодендроцитов (МОГ), что может фенотипически проявляться рядом состояний, включая острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), оптический неврит (ОН), миелит, в том числе и тяжелый поперечный миелит с выраженным продольным поражением спинного мозга, захватывающим несколько спинномозговых сегментов (*longitudinally extensive transverse myelitis* – LETM), и энцефалит. Эти энцефалиты могут обуславливать диффузную демиелинизацию с эпилептиками, психозами и летальным исходом (вариант РС Марбурга, лейкоэнцефалит Бало, аутоиммунный энцефалит с антителами к рецептору NMDA [анти-NMDA-рецепторный энцефалит] и энцефалит Бикерстаффа [синдром CLIPPERS – *chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids* – хроническое лимфоцитарное воспаление с поражением моста, контрастным усилением периваскулярных пространств варолиевого моста при магнитно-резонансной томографии (МРТ), реагирующее на терапию глюкокортикостероидами]).

Все это позволяет говорить о группе заболеваний, ассоциированных с названием «рассеянный склероз», но значительно расширяющих понятие демиелинизации. Можно считать, что мы продолжаем учение о РС, начатое нашими талантливыми предшественниками.

*Проф. С.В.Лобзин и проф. В.И.Головкин*

Наше изучение роли иммунных реакций показало, что только 1/3 случаев РС связана с клеточной (39,6% положительных результатов в реакции бласстрансформации лейкоцитов с ОБМ) и гуморальной (31,25% случаев выявления антител к ОБМ: 16,95% IgM и 20,33% IgG) сенсбилизацией к мозго-специфическим белкам (Фоминцева М.Ф., 2016).

Иммунологические исследования (HLA-типирование у 40 человек и определение свободных легких цепей иммуноглобулинов [СЛЦ] каппа и лямбда в ликворе у 56 человек) показали неоднозначные результаты. Так, наличие аллеля DRB1\*15 обнаружено только у 30% обследованных, DRB1\*01 – у 10%, DRB1\*17 не обнаружено вообще, т.е. гаплотип прогрессивного течения РС Dr2–Dr3 у данных пациентов отсутствовал. Выявление в 30% случаев гистотипирования характерного для РС аллеля хоть и укладывается в «норматив» 20–60%, приводимый в литературе, но относится лишь к одному из 3 HLA-DRB1-показателей связи РС с фенотипической рестрикцией. Да и вклад этих генов в развитие РС меньше, чем в случаях других аутоиммунных заболеваний, а аллель главного провоспалительного цитокина РС ФНО $\alpha$  не входит в единый гаплотип с аллелем DRB\*1501. Все это говорит о слабой генетической ассоциации с клинически определяемым РС. Роль олигоклонального IgG в патогенезе РС до конца неясна. Известно только, что иммуноглобулины синтезируются В-лимфоцитами в областях, прилегающих к зонам демиелинизации, но это происходит и при любых васкулитах. Если при расчете результатов лабораторных анализов использовать не просто концентрацию СЛЦ в мкг/мл, а коэффициент их асинхронного синтеза ( $\kappa/\lambda$ ) (Fischer C. et al., 2004), то частота выявления интратекального присутствия СЛЦ каппа составит только 43%, а не 93%, как это обычно приводится в литературе (Самойлович М.П. и др., 2016).

У тех же больных в 75% случаев позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга обнаружены зоны пониженного тканевого захвата радиофармпрепарата 2-фтор-2-



дезоксид-D-глюкозы – так называемый гипометаболизм глюкозы в корковых и мозжечковых нейронах, т.е. в основных структурно-функциональных элементах, связанных с развитием ведущего пирамидно-мозжечкового синдрома в клинической картине РС. Специальные ПЭТ-исследования показали более чем 8–10-кратное превышение зон гипометаболизма глюкозы по сравнению с очаговым поражением мозга, выявляемым при МРТ-морфометрии (Головкин В.И. и др., 1997). Это значит, что сначала развивается энергодефицит, а потом демиелинизация. Все вышеизложенное делает необходимым изучение других (неиммунных) факторов патогенеза и возможностей других (неиммунотропных) путей лечения и профилактики РС.

### **1.1. Эндокринно-метаболические девиации**

Энергодефицит, или гипозергоз, у молодых людей эволюционного периода жизни (РС – болезнь 20-летнего возраста, «молодых, красивых и талантливых») – это прежде всего эндокринно-метаболическая дизадаптация взросления в физиологическом смысле или преодоление энтропии сложных систем в биофизическом смысле.

Заболевание развивается, как правило, на фоне несовершенного стероидогенеза, т.е. в период полового созревания. До полового созревания функцию адаптации организма выполняет щитовидная железа, а после – надпочечники. Практически у всех, кто обращается к неврологу в дебюте заболевания, особенно часто у девушек-старшекласниц, в анамнезе выявляются эндокринно-метаболические и нейротрансмиттерные (недостаточность норадреналина – главного антиноцицептора) нарушения: артериальная гипотензия, вплоть до обморочных состояний, головные боли, головокружение, дисменорея; отмечается лечение у эндокринолога тироксином по поводу гипofункции щитовидной железы. Частота эндокринных девиаций при РС значительно превышает популяционную. Наиболее изучены колебания на оси гипоталамус–гипофиз–надпочеч-

ники как в сторону «гиперадаптоза молодых» – 37,5% случаев, так и в сторону дизадаптоза – 62,5% случаев (гипокортицизм при повышенном содержании кортикотропина крови). Естественно, что при гипокортизолемии иммунная система реагирует Т-лимфоцитозом хелперного типа, аллергическими проявлениями с повышенным уровнем IgE, а при гиперкортизолемии – Т-лимфопенией супрессорного типа (достоверный коэффициент ранговой корреляции Спирмена [ρ]). Установлена также связь кортизолемии и пролактинемии (ρ=0,35). Высокий абсолютный уровень пролактина у юношей сопровождается снижением андрогенных гормонов (тестостерона). Гиперпролактинемия у женщин имеет клиническое отражение в виде персистирующей галактореи-аменореи (синдром Киари–Фромеля) или дисменореи с маммодинией, а также в виде синдрома поликистозных яичников (Штейна–Левенталя), мастопатии, фиброаденоматоза и пр. Пептидный и стероидный типы эндокринной регуляции осуществляются по принципу качелей, поэтому при гиперадаптозе наблюдается гипотиреоз и наоборот. В первые годы заболевания преобладает симпатико-адреналовое напряжение, а после 7–12-летнего периода болезни – вагоинсулярное. Такой же переход вегетативного обеспечения происходит и при естественном старении организма.

По мере увеличения биологического возраста отчетливо прослеживается тенденция к снижению основного обмена и падению скорости метаболических превращений. Исходя из представлений о нейровегетативных взаимодействиях, эндокринным органом, противодействующим функциональным изменениям и дисбалансу функции надпочечников, считают щитовидную железу. Довольно часто при РС встречаются такие симптомы гипотиреоидного состояния, как повышенная утомляемость, снижение памяти и сообразительности, сонливость, сухость во рту, запоры, дисменорея, гирсутизм, пре-тибиальная микседема, прибавка в весе, гипохромная анемия (у 14,3% мужчин и у 16,7% женщин), гиперлипидемия. Главная «территория» влияния щитовидной железы – тканевое дыхание

и окислительные процессы в тканях. Около 10% больных РС женщин лечатся по поводу заболеваний щитовидной железы, сахарного диабета, синдрома Штейна–Левенталья, галактореи-аменореи, что значительно превышает частоту эндокринной патологии у женщин в популяции. При сборе углубленного анамнеза те или иные эндокринные девиации, особенно овариально-менструальные дисфункции, выявлены у каждой второй женщины с РС. Известно стимулирующее влияние пролактина на макрофагальное воспаление, а, как показали наши исследования, именно макрофагальная депрессия (не Т- и не В-лимфоцитарная) ускоряет развитие экспериментального аллергического энцефаломиелита. Незавершенность фагоцитоза способствует недостаточной элиминации продуктов распада миелина и персистенции его антигенов в организме больных РС.

Гипофункция щитовидной железы сопровождается гиперфункцией паращитовидных желез, что может инициировать декальцинирование костной ткани и накопление кальция в мягких тканях, особенно в стенках артерий, так называемых клетках-мишенях. К сожалению, часто встречается раннее назначение тироксина. В то же время лимфодренаж, фукус и препараты циклической АМФ повышают функцию щитовидной железы и влияют на ответ клеток на полипептидные гормоны. Известно, что цАМФ – это термостабильный мембранный фактор клеточной активации, выполняющий роль «вторичного мессенджера» для пептидных гормонов (тироксин, АКТГ и др.), которые не в состоянии сами проникнуть сквозь клеточную мембрану.

У 10 больных РС в возрасте от 19 до 35 лет с длительностью болезни от 2 до 12 лет нами (Головкин В.И., Пономарева Т.А., 2006) проведено тестирование на компьютеризированной лечебно-диагностической системе «Странник» 60 соматических показателей. Наиболее часто из тестируемых показателей и с большими значениями компенсаторного (60–70%) и патологического (70%) сигналов выявлялись нарушения кальци-

евого обмена (табл. 1.1). У одной из этих больных в возрасте 25 лет произошел перелом внутренней лодыжки правого голеностопного сустава при обычной ходьбе на каблуках. У нее же на МРТ шейного отдела позвоночника обнаружено выпрямление физиологического лордоза, левосторонний сколиоз с ротацией позвонков, дорсальная диффузная протрузия дисков С5/6 до 0,3 см. В грудном отделе – усиление кифоза, снижение высоты межпозвонковых дисков, множественные грыжи Шморля и клиновидная деформация тел Th7–L2.

Выявление эндокринно-метаболических нарушений, условно обозначаемых как «паратиреоз» и «полиартрит», соответствует снижению минеральной плотности костной ткани (остеопорозу, остеопении), что заставляет назначать дополнительные мероприятия по вторичной профилактике заболевания, а именно препараты, влияющие на минеральную плотность кости, тиреотропные средства и биорегуляторы взаимодействующей пары «надпочечники–щитовидная железа».

По нашим данным гипотиреоидный тип нейроэндокринной регуляции при РС встречается у 1/3 больных: содержание

**Таблица 1.1.** Компьютерная биорезонансная диагностика состояния кальциевого обмена у больных РС

Пациенты	Компенсаторный/ патологический сигнал «паратиреоз»	Компенсаторный/ патологический сигнал «полиартрит»
И-ва	8/59	87/184
За-а	25/3	
Гр-ч	64/31	84/175
Гр-а	10/6	
Б-ва	4/1	87/185
К-ва	66/26	
П-ва	3/23	23/49
Р-ва	4/28	39/85
К-ва	37/17	49/105
П-ди	11/77	112/233

*Примечание:* минимальное диагностическое значение – 7 усл. ед.

в крови трийодтиронина снижено у 37,5% пациентов, тироксина – у 31,25% и тиреотропина – в 18,75% случаев. В то же время в группе сравнения (боковой амиотрофический склероз [БАС] – 20 чел.) преобладал гипертиреоидный тип регуляции: повышение содержания гормонов наблюдалось в 60, 30 и 20% случаев соответственно. Естественно, состояние тиреоидных и стероидных гормонов должно корреспондировать друг другу, что и было обнаружено в результате радиоизотопного анализа (РИА) этих гормонов при РС и БАС (табл. 1.2).

При сопоставлении количественных и функциональных характеристик щитовидной железы и надпочечников при РС получено совпадение трендов: гипотиреоидное состояние (по данным РИА гормонов) и гиперкортицизм (по данным дексаметазонового теста) встречаются одинаково часто – в 37,5% случаев. Естественно, эндокринный тип регуляции отражается и на состоянии иммунной системы. Так, хелперно-супрессорный индекс ( $T_4/T_8$ ) при гипотиреоидно-гиперкортикоидном типе регуляции составлял  $6,42 \pm 1,49$ , а при гипертиреоидно-гипокортикоидном –  $2,67 \pm 0,4$  (Головкин В.И. и др., 1990). При этом чем меньше супрессорная активность Т-лимфоцитов, тем больше сенсбилизация иммунокомпетентных клеток к ОБМ, т.е. тем активнее процесс демиелинизации. Так, при индексе  $T_4/T_8$ , равном 7,9, реакция торможения миграции лимфоцитов с ОБМ составила 133, а при индексе 2,17 – 60.

Таким образом, при РИА гормонов крови, проведении эндокринологических и иммунологических функциональных

**Таблица 1.2.** Гипотиреоидно-гиперкортикоидный тип регуляции при РС по данным РИА

Группа анализа	$T_3$ , нмоль/л	$T_4$ , нмоль/л	ТТГ, МЕ/мл	Кортизол, нмоль/л
РС	$1,34 \pm 0,18$	$85,75 \pm 12,3$	$1,05 \pm 0,44$	$890,0 \pm 70,0$
БАС	$2,29 \pm 0,5$	$115,47 \pm 12,33$	$2,42 \pm 0,85$	$241,95 \pm 80,0$
Пределы нормы	1,17–2,18	62–141	0,3–3,8	230–750

Примечание: критерии Стьюдента  $t > 3,63$ ,  $p < 0,001$  во всех группах.

тестов получены достоверные данные, указывающие на нарушение как центральных, так и периферических механизмов иммунно-эндокринной регуляции. Понятно, что коррекция девиационных проявлений возможна в первые месяцы и/или годы заболевания, до формирования устойчивого патологического состояния. Когда оно уже сформировано, можно только сохранять функционирование организма на новом, сниженном энергетическом уровне (Крыжановский Г.Н., 1980; Бехтерева Н.П. и др., 1978).

С термодинамической точки зрения биологические объекты далеки от равновесия и характеризуются неустойчивостью и колебаниями. С одной стороны, это может быть условием поломки (болезни), но с другой стороны, неравновесность определяет возможность возникновения когерентных очагов возбуждения в разных структурах, что может быть началом самоорганизации системы. Ремиттирующее течение РС (РРС) представляет собой спонтанную (эндогенную) и индуцированную (экзогенную) смену тонического и фазического типов функционирования нервной системы (Скупченко В.В., 1994). Профессор из Штутгарта Г.Хакен вслед за бельгийцем русского происхождения И.Пригожиным и английским физиологом Чарльзом Шеррингтоном обратил внимание на общность процессов самоорганизации в самых различных явлениях и выделил наиболее общее качество самоорганизующихся и самоструктурирующихся систем: взаимосогласованность поведения составляющих их элементов (Хакен Г., 1980).

Надо выиграть время в дебюте РС и тем более на стадии клинически (КИС) и рентгенологически (РИС) изолированных синдромов для этой самоорганизации и не назначать агрессивные препараты: митоксантрон, циклофосфан,  $\beta$ -интерфероны (IFN- $\beta$ ) и т.п., приводящие к истощению эндогенного реаниматора биоэнергетики клеток левокарнитина (Lebrum C. et al., 2004).

### **3. НОВЫЕ АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. МОГ-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИНДРОМЫ**

---

*Спирин Н.Н., Шипова Е.Г., Киселева Е.В.*

Воспалительные демиелинизирующие заболевания ЦНС – гетерогенная группа фокальных, мультифокальных и диффузных заболеваний. После начала использования критериев McDonald 2017 г. точность постановки диагноза РС возросла, однако 10% случаев представляют трудности для диагностики. В процесс дифференциальной диагностики обычно включают ОНМ, ОРЭМ, атипичные синдромы с демиелинизацией и др.

В последние годы в группе NMOSD выделяют случаи с антителами к AQP-4 и без антител к AQP-4, но с наличием антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ), что позволяет называть их МОГ-ассоциированными синдромами (МОГ-АС), кроме того, ОНМ может быть и серонегативным. Такая классификация была предложена R.Narayan и соавт. (2018). Заболевания различаются по клинической картине, антигенному спектру и требуют специальных подходов к лечению. МОГ-АС иногда обозначают аббревиатурой MONEM (МОГ, оптический неврит, энцефалит, миелит) (Di Pauli F., Berger T., 2018).

МОГ – это компонент миелина, он содержит 245 аминокислот, имеет молекулярную массу 26–28 кД. Кодирующий ген расположен на 6-й хромосоме внутри комплекса HLA. МОГ располагается на наружной поверхности мембраны миелиновой оболочки олигодендроцитов, начинает продуцироваться в конце процесса миелинизации и может служить маркером

зрелости олигодендроцитов. МОГ имеется только в ЦНС (в отличие от молекулы AQP-4, которая присутствует в слизистой оболочке желудка и в почечных канальцах). Функция МОГ исследована не полностью. Возможно, МОГ играет роль рецептора на поверхности клетки, работает как молекула адгезии, способствует уплотнению и поддержанию формы миелиновой оболочки, служит мишенью аутоантител при воспалительных демиелинизирующих заболеваниях (Narayan R. et al., 2018).

Очевидны сложности дифференциальной диагностики РС и МОГ-АС. Их объединяет не только сходная клиническая симптоматика и ремиттирующее течение, но и сходная МРТ-картина и наличие олигоклональных антител в ликворе. 33% больных МОГ-энцефаломиелитом соответствуют критериям McDonald, а 15% – критериям Barkhof.

Однако между РС и МОГ-АС имеются и различия, влияющие на лечение (Jarius S. et al., 2018):

1) некоторые ПИТРС, эффективные при РС, оказываются бесполезными при МОГ-АС из-за разного патогенеза заболеваний;

2) отмена лечения кортикостероидами при МОГ-энцефаломиелите может вызвать обострение, поэтому требуется медленное снижение дозировки (step down) после пульс-терапии;

3) у пациентов с высоким титром антител к МОГ есть вероятность получить хороший эффект от плазмафереза или иммуносорбции, а также внутривенной терапии иммуноглобулинами (ВВИГ) во время обострения.

M.Spadao и соавт. (2016) выделяют следующие клинические особенности РС у больных, имеющих антитела к МОГ:

- дебют с миелита;
- двусторонний оптический неврит;
- признаки поражения мозжечка;
- тяжелый или возвратный миелит;
- частые обострения;
- множественные и/или длинные очаги в спинном мозге по данным МРТ;



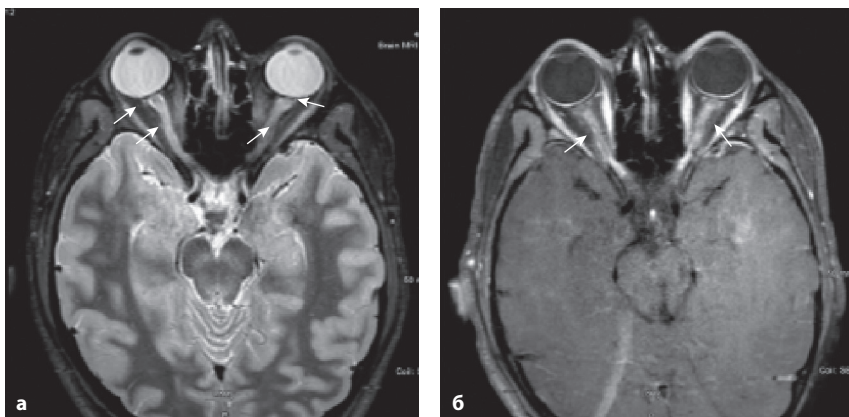
- очаги в мосту, мозжечке;
- сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями (увеит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса);
- большая скорость прогрессирования заболевания.

Клиническая картина МОГ-АС меняется с возрастом: у детей до 9 лет чаще возникает картина по типу ОРЭМ, у детей старше 9 лет и взрослых – по типу оптикомиелита (Reindl M., Waters P., 2018).

В дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний существенно помогают результаты лабораторных исследований (Weber M.S. et al., 2018):

- при РС в ликворе выявляются (в 80% случаев) олигоклональные IgG или IgM и возможна (в 78%) положительная реакция MRZ (антител к возбудителям кори, краснухи и герпетических инфекций); при этом антитела к AQP-4 или МОГ в крови отсутствуют;
- при оптикомиелите Девика в крови выявляются антитела к AQP-4, не выявляются антитела к МОГ, в ликворе редко обнаруживаются олигоклональные иммуноглобулины (в 28% случаев), а реакция MRZ практически всегда бывает отрицательной, за исключением 1–2% больных;
- при МОГ-ассоциированном ОНМ в крови всегда выявляются антитела к МОГ, не выявляются антитела к AQP, в ЦСЖ олигоклональные иммуноглобулины выявляются крайне редко (6–12%), и реакция MRZ практически всегда бывает отрицательной, за исключением 1–2% больных.

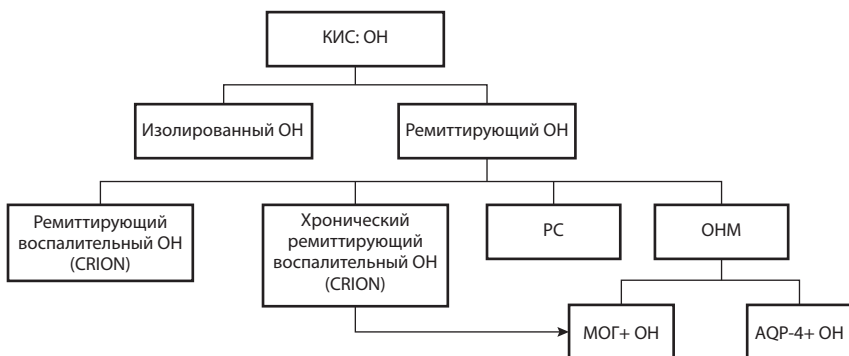
**ОН** с антителами к МОГ характеризуется более частым двусторонним вовлечением зрительных нервов. При наличии односторонней клинической картины ОН отмечается субклиническая атрофия зрительного нерва другого, «интактного», глаза. Чаще поражается ретробульбарная часть зрительного нерва, в отличие от заболеваний с антителами к AQP-4, при которых очаги располагаются в интракраниальном и хиазмальном сегментах зрительного нерва. В жировой ткани, окружающей пораженный зрительный нерв, выявляется накопление



**Рис. 3.1.** МРТ головного мозга (а – Т2-ВИ, б – Т1-ВИ) 18-летнего пациента, МОГ IgG+. Двусторонний ОН, распространенное поражение передних сегментов зрительных нервов. Периневральный отек, извитость и скручивание обоих зрительных нервов (цит. по: Zabad R.K. et al., 2017).

контрастного средства, нередко регистрируется периневральный отек, в ряде случаев – извитость и скручивание зрительных нервов (рис. 3.1).

При катamnестическом наблюдении за пациентами с диагнозом «КИС: ОН» выявляется несколько сценариев развития клинической симптоматики (рис. 3.2). Ремиттирующий ОН может развиваться в структуре РС, ОНМ с антителами к AQP-4 или МОГ либо остаться самостоятельным состоянием (табл. 3.1).



**Рис. 3.2.** Варианты трансформации КИС в форме ОН.

**Таблица 3.1.** Дифференциальная диагностика ОН

Признаки по данным МРТ	РС	ОНМ АQP-4+	ОНМ МОГ+
ОН	Односторонний	Двусторонний	Двусторонний
Длина пораженного отрезка ЗН	Средняя длина – 13 мм (8–36 мм)	LEON – средняя длина – 26 мм (14–46 мм)	LEON
Число вовлеченных сегментов ЗН	1	3	3
Преимущественно поражаемые сегменты		Задние сегменты ЗН, а также хиазма и зрительный тракт	Передние сегменты ЗН
Выраженность отека		Легкий отек	Значительный периневральный отек
Извитость		Редко	Извитость и перекручивание ЗН

*Примечание:* LEON (longitudinally extensive optic neuritis) – продольно-распространенный ОН; ЗН – зрительный нерв.

**Поперечный миелит** встречается у 50% пациентов с антителами к МОГ, протекает с типичными симптомами (нижний парапарез, проводниковые чувствительные нарушения, тазовые расстройства). Особенности МОГ-ассоциированного миелита являются локализация очагов в нижних отделах спинного мозга, в том числе в конусе, отсутствие некроза спинного мозга, отсутствие полостей, вследствие чего у пациентов отмечается хорошее восстановление после обострения. Дифференциальная диагностика КИС в форме миелита представлена в таблице 3.2 (Zabad R.K. et al., 2017).

**Стволовой синдром** при МОГ-АС имеется у 1/3 пациентов и характеризуется развитием поражения area postrema (неукротимая икота, тошнота), появлением межъядерной офтальмоплегии, дизартрии, дисфагии, дыхательных нарушений, онемения лица. У пациентов со стволовым синдромом балл EDSS выше, требуется раннее и активное лечение. Двустороннее

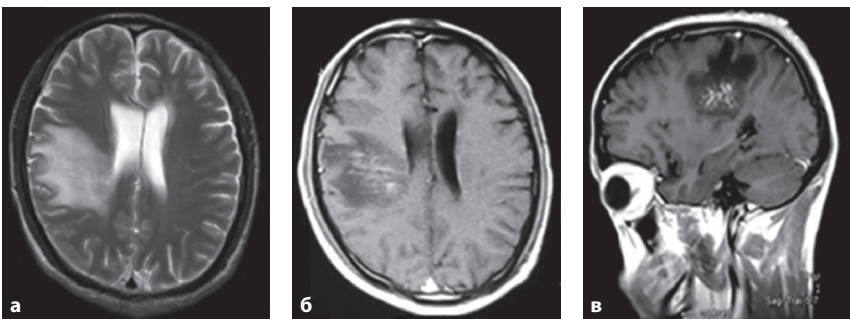
**Таблица 3.2.** Дифференциальная диагностика миелита

Признаки по данным МРТ	РС	ОНМ АQP-4+	ОНМ MOG+
Очаг в спинном мозге	Поражение 1–2 сегментов, реже LETM	LETM, реже поражение 1–2 сегментов	LETM, реже поражение 1–2 сегментов
Расположение на поперечном срезе	Дорсолатеральные очаги	Центральные очаги	Центральные очаги
		Полный регресс очагов	Полный регресс очагов
		«Яркие» пятнистые очаги	«Яркие» пятнистые очаги?
		Линейные очаги	Линейные очаги

*Примечание:* LETM (longitudinally extensive transverse myelitis) – продольно-распространенный поперечный миелит.

поражение ствола на уровне среднего мозга полностью регрессирует через 2 нед.

**Церебральный синдром** клинически протекает по типу ОРЭМ или энцефалита, часто сопровождается эпилептическими приступами. На МРТ визуализируется крупный очаг в правой теменной доле с пятнистым накоплением контрастного средства (рис. 3.3).



**Рис. 3.3.** МРТ головного мозга пациента с MOG-AC (а – T2-ВИ, б – T1-ВИ). Крупный очаг в правой теменной доле. Пятнистое накопление контрастного средства (в – T1-ВИ).

При МОГ-АС выявляются следующие особенности МРТ:

- накопление контрастного средства в зрительных нервах, вовлечение более половины длины прехиазмальной части зрительного нерва;
- у 30% пациентов инфратенториальные очаги (ствол, мозжечок);
- у 50% больных супратенториальные очаги;
- 27% пациентов с церебральными очагами соответствуют МРТ-критериям Barkhof;
- нехарактерны овалы перивентрикулярные очаги, «пальцы Доусона», юстакортикальные очаги, «черные дыры»;
- чаще встречаются очаги с нечеткими контурами (по типу ОРЭМ);
- малое число церебральных очагов (3 и меньше);
- часто очаги в таламусе и мосту;
- очаги в коре у 16% пациентов;
- возможно накопление контрастного средства в оболочках (выявлено у 6% больных);
- у 2/3 пациентов имеются продольно-распространенные спинальные очаги.

Две группы исследователей предложили **диагностические критерии** демиелинизирующих заболеваний, ассоциированных с МОГ (Lopez-Chiriboga A.S. et al., 2018; Jarius S. et al., 2018).

1. Лабораторное подтверждение:
  - МОГ-IgG в сыворотке крови (транзиторное повышение антител указывает на низкую вероятность обострения; при отсутствии антител в крови необходимо выявить антитела в ЦСЖ).
2. Хотя бы один из следующих клинических синдромов:
  - ОРЭМ;
  - ОН, в том числе хроническая рецидивирующая воспалительная оптическая невропатия (CRION);

- в раннем возрасте наблюдается дебют в виде энцефалопатии с наличием на МРТ обширных очагов с нечеткими контурами, в старшем возрасте дебют чаще в виде ОН, возможна нормальная картина МРТ;
- у детей возможно агрессивное течение, в отличие от более благоприятного течения у взрослых;
- в ЦСЖ выявляется плеоцитоз;
- нехарактерны очаги в мозолистом теле и грудном отделе спинного мозга.

Значимые для дифференциальной диагностики признаки МОГ-АС суммированы в таблицах 3.3 и 3.4.

**Лабораторные исследования.** Антитела к МОГ выявляются преимущественно в сыворотке крови, интратекальный синтез не обнаружен. Возможно их вторичное проникновение через гематоэнцефалический барьер при высоких уровнях МОГ в крови. В крови регистрируется повышенная активность цитокинов Т-хелперов 17 (при РС более активны цитокины Т-хелперов 1). Антитела к МОГ были обнаружены в сыворотке крови пациентов с изолированным ОН или с сочетанием ОН и миелита. У пациентов с изолированным миелитом антитела к МОГ выявляются гораздо реже. В ЦСЖ у 55–70% пациентов при МОГ-АС имеется плеоцитоз, в половине случаев нейтрофильный, причем уровень плеоцитоза выше, чем при РС. Олигоклональные антитела выявляются редко (10% случаев).

**Течение заболевания.** Пациенты с МОГ-АС имеют более благоприятное течение болезни, реже возникают двигательные нарушения, меньше баллов EDSS по окончании обострения. Пациенты с МОГ+ поперечным миелитом лучше восстанавливаются после обострения. МОГ+ ОН сопровождается выраженным снижением зрения во время обострения и хорошим восстановлением функции, хотя описаны случаи атрофии зрительного нерва. При дебюте заболевания по типу ОРЭМ частота обострений зависит от наличия антител к МОГ, при постоянном повышении уровня антител частота обострений составляет 88%, при транзиторном повышении – 12%. Мар-

Таблица 3.3. Дифференциальная диагностика МОР-АС, ОНМ (АОР-4+ ОНМ) и РС

Признак	МОР-АС	АОР-4+ ОНМ	РС
<b>Демографические характеристики</b>			
Женщины	63–74%	~90%	70–75%
Ж:М	1–2:1	8–9:1	3:1
Возраст дебюта	Чаше в детстве, чем у взрослых	35–45	20–30
<b>Клинические проявления в дебюте</b>			
ОН	60–74%	~45%	15–20%
Двусторонний ОН	35–41%	8–14%	0–1%
Миелит	18–23%	~47%	Редко
Другие ауто-иммунные болезни	Редко	Часто	Редко
Течение	Монофазное или возвратное (обострение в виде ОН)	Чаше возвратное	Ремиттирующее или прогрессирующее
<b>Характерные клинические проявления</b>			
	По типу ОРЭМ (ОРЭМ, мультифазный рассеянный энцефаломиелит, ОРЭМ-ОН), оптикостипальный синдром, стволовой энцефалит	ОН, миелит, синдром area postrema, стволовой синдром, нарколепсия, острый дизцефальный синдром, церебральный синдром с типичными для ОНМ очагами	ОН, миелит, стволовой или церебральный синдром, когнитивная дисфункция, другие типичные симптомы РС
ОН	Одно- или двусторонний, хиазма интактна, часто возвратный	Одно- или двусторонний, тяжелый, часто возвратный	Чаше односторонний

## ПРИЛОЖЕНИЯ

---

### Биография Жана-Мартена Шарко

Жан-Мартен Шарко (Jean-Martin Charcot) родился в Париже 29 ноября 1825 г. в семье каретника. Старший брат Жана унаследовал дело отца. Два младших ушли добровольцами в армию. Жан в 19 лет стал изучать медицину.

Он быстро стал госпитальным экстерном, а в 1848 г. сдал экзамен в интернатуру Сальпетриера. Выполнив работу по дифференциальной диагностике подагры и хронического ревматизма, он в 1853 г. стал доктором медицины, что позволяло иметь самостоятельную врачебную практику. Два года он работал старшим врачом на медицинском факультете, затем год – в городской больнице, а в 1857 г. Шарко был назначен на должность профессора в Сальпетриере. Эта огромная больница на 5000 коек имела длинную историю и сначала (1565 г.) была военным арсеналом. После гражданской войны между сторонниками Людовика XIII и кардинала Мазарини (1648–1653 гг.) ее превратили в женский приют для нищих, престарелых, убогих и умалишенных. В течение следующих столетий Сальпетриер постепенно становится учебным и медицинским научным учреждением.

Шарко писал, что к началу его работы в Сальпетриере под призреванием находились люди всех возрастов: от детей до глубоких старух. Большинство из них были неизлечимо больны, и особенно много было заболеваний нервной системы. Это был целый музей живой патологии, ждущей своего описания и классификации.

Годы с 1862-го по 1879 были самыми плодотворными для Шарко. В это время им были впервые описаны такие забо-



левания, как РС, табетическая артропатия, БАС, очаговые поражения спинного мозга. На основе изучения аутопсийного материала и клинического наблюдения в 1868 г. Шарко дал исчерпывающую картину нового заболевания, которое он назвал «склероз в форме рассеянных бляшек». Изучение этого заболевания было начато Шарко вместе с его другом и сотрудником Вульпианом с методического осмотра всех пациентов больницы, имеющих отчетливые симптомы дрожания. Часть этих пациентов соответствовала описанному в 1817 г. Джемсом Паркинсоном дрожательному параличу, другие были отнесены к РС. В 1866 г. на заседании Медицинского общества Вульпианом был представлен один и Шарко два случая особенностей дрожания при РС. Шарко продемонстрировал и другие симптомы РС: спастическую параплегию, атаксию, интенционный тремор, нистагм, зрительные и речевые нарушения. В лекциях и печатных трудах Шарко постоянно подчеркивал наличие легких случаев РС и его фрустрированных форм со средней степенью выраженности симптоматики, а также преимущественно спинальных форм заболевания, описанных Вульпианом. В 1872 г. за эти исследования Вульпиан получил звание профессора экспериментальной патологии, а Шарко – профессора патологической анатомии.

В Германии это заболевание позже стали называть множественным склерозом, в Великобритании Уолтер Моксон в 1873 г. описал случаи РС под названием «островковый склероз». Этот термин в дальнейшем использовал и Вильямс Говерс. Впервые же эти островки дегенерации и изменений вещества мозга серого цвета описали в 1835 г. работавшие в Париже профессор патанатомии медицинского факультета Жан Крювелье и шотландец Роберт Карсвел (госпиталь Ля Пти).

Шарко преподавал курс патологической анатомии, который был очень популярен среди студентов. Позже он стал читать лекции по клинической неврологии и получил признание первого профессора-клинициста по нервным болез-