



© CC BY Коллектив авторов, 2018
УДК 616.832-002+617.731-07-08-039.3

В. Д. Пивень*, В. С. Краснов, А. С. Новикова, Ф. М. Пивень, Я. Б. Кушнир,
Н. А. Тотолян

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ЗАБОЛЕВАНИЕ СПЕКТРА ОПТИКОНЕЙРОМИЕЛИТА: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ, ОПЫТ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

Резюме

Заболевание спектра оптиконеуромиелиита (СОНМ) — совокупность расстройств центральной нервной системы воспалительной и, наиболее вероятно, аутоиммунной природы, с рецидивирующим, инвалидизирующим течением и преимущественным поражением зрительных нервов, спинного мозга и ствола головного мозга. Выделены два варианта заболевания СОНМ: серопозитивный по антителам к аквапорину-4 (AQP4-IgG) и серонегативный, который отмечается в 25 % случаев. Приведены современные представления о данной патологии, представлен собственный опыт клинических наблюдений пациентов.

Ключевые слова: заболевание спектра оптиконеуромиелиита, рассеянный склероз, антитела к аквапорину-4, антитела к гликопротеину олигодендроцитарного миелина

Пивень В. Д., Краснов В. С., Новикова А. С., Пивень Ф. М., Кушнир Я. Б., Тотолян Н. А. Заболевание спектра оптиконеуромиелиита: диагностика и лечение, опыт клинических наблюдений. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(3):7–13. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-3-7-13.

* **Автор для связи:** Пивень Валентин Дмитриевич, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, д. 6-8. E-mail: conter51@yandex.ru.

© CC BY Composite authors, 2018
UDC 616.832-002+617.731-07-08-039.3

Valentin D. Piven*, Vladimir S. Krasnov, Anna S. Novikova, Faina M. Piven,
Yana B. Kushnir, Natalia A. Totolian

Pavlov University, Russia, St. Petersburg

NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS: DIAGNOSIS AND TREATMENT, THE EXPERIENCE OF CLINICAL OBSERVATIONS

Summary

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is an aggregate of inflammatory and autoimmune disorders of the central nervous system characterized by recurrent, disabling clinical course and damages predominantly targeting optic nerves, brain stem and spinal cord. NMOSD is stratified into two types: seropositive for aquaporin-4 antibodies (AQP4-IgG) and seronegative, which is reported in 25 % of cases. This article presents modern conceptualizations of NMOSD and describes authors' own experience of clinical observation of patients.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum disorder, multiple sclerosis, AQP4-IgG, MO

Piven V. D., Krasnov V. S., Novikova A. S., Piven F. M., Kushnir Ya. B., Totolian N. A. Neuromyelitis optica spectrum disorders: diagnosis and treatment, the experience of clinical observations. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2018;25(3):7–13. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-3-7-13.

* **Corresponding author:** Valentin D. Piven, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: conter51@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Оптиконеуромиелиит (ОНМ) — тяжелое хроническое заболевание, которое известно с 1894 г. [1, 2]. Долгое время ОНМ рассматривался как особая форма рассеянного склероза (РС), пока в

2004 г. в сыворотке крови больных ОНМ не были обнаружены AQP4-IgG — антитела к аквапорину-4 (AQP4) — белку, который образует водные каналы в ножках отростков астроцитов. Данное открытие способствовало определению патогенеза заболе-

вания и позволило выделить ОНМ как самостоятельную нозологическую единицу [3, 4]. Основные клинические синдромы при ОНМ — рецидивирующие одно- или двусторонние невриты зрительного нерва (НЗН) и рецидивирующие миелиты. Однако клинические проявления, ассоциированные с AQP4-IgG, не ограничены ОНМ. В мировой литературе описаны стволовые симптомы, гипоталамический синдром, признаки поражения полушарий головного мозга [5, 6]. Для обозначения всей совокупности расстройств центральной нервной системы (ЦНС), ассоциированных с AQP4-IgG и имеющих характерные клинико-радиологические проявления, был предложен термин «заболевание спектра оптиконейромиелита» (СОНМ). При этом ОНМ стали рассматривать как один из клинических синдромов в составе СОНМ. В 2015 г., согласно обновленным международным диагностическим критериям, выделены серопозитивные и серонегативные по AQP4-IgG формы заболевания СОНМ [7]. Отличительными его клиническими чертами являются высокая вероятность рецидивов, выраженность неврологического дефицита в период обострения, плохое восстановление нарушенных функций после рецидива и, как следствие, тяжелая инвалидизация [8]. Средний возраст дебюта заболевания — от 20 до 40 лет [9]. Однако встречаются случаи начала заболевания в возрасте от 3 до 80 лет [10]. Женщины составляют 70–90 % заболевших [11]. Наибольшая частота встречаемости СОНМ наблюдается в Мартинике (10,0/100 000), Дании (4,4/100 000) и США (3,9/100 000) [12]. Этиология заболевания неясна. Семейные случаи составляют около 3 % от общего числа больных [13]. Отмечено сочетание экспрессии генов *HLADRB1*0301* и *HLADRB1*03* с увеличением риска развития заболевания СОНМ [14]. По данным литературы, у 20–30 % пациентов с заболеванием СОНМ были обнаружены такие аутоиммунные заболевания, как миастения, системная красная волчанка, синдром Шегрена, аутоиммунный тиреоидит и целиакия [15]. Сообщалось, что у 4–5 % больных СОНМ наблюдались злокачественные опухоли молочных желез, легких, матки, щитовидной железы, семиннома, тератома яичника, аденома гипофиза [16].

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез заболевания полностью не ясен. В 1994 г. в ЦНС был обнаружен водный канал AQP4 [17]. AQP4, к которому образуются антитела при заболевании СОНМ, поддерживает водный гомеостаз и участвует в процессах обучения и памяти, миграции астроцитов [18]. Наибольшая экспрессия AQP4 отмечена в спинном мозге, зрительных нервах, *area postrema*, стволе головного мозга, гипоталамусе, перивентрикулярной, периферической и субэпендимальной зонах. Вне ЦНС AQP4 был обнаружен в собирательных канальцах почек, на

париетальных клетках желудка, на эпителиальных клетках слизистых оболочек бронхов, в скелетных мышцах [17]. Неизвестно, почему функция AQP4 в периферических органах не страдает при заболевании СОНМ. Одной из причин может быть отсутствие белков CD46, CD55, CD59 на ножках отростков астроцитов в ЦНС, которые подавляют активность комплемента, и наличие данных белков на мембранах практически всех остальных клеток организма [19]. AQP4-IgG синтезируются плазмобластами вне ЦНС и проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в результате вероятного его повреждения или локального изменения проницаемости [20, 21]. Связываясь с AQP4, AQP4-IgG вызывают комплементзависимую цитотоксичность [22]. Происходят активация комплемента и повреждение астроцитов. Преобладает периваскулярное накопление AQP4-IgG и компонентов комплемента. В очаг поражения мигрируют нейтрофилы, эозинофилы и макрофаги с последующей дегрануляцией и выделением свободных радикалов. Астроциты в очаге поражения теряют AQP4. Это приводит к некрозу астроцитов, развивается вторичная демиелинизация, аксональная дегенерация и некроз нейронов, что объясняет плохое восстановление утраченных функций у пациентов после обострений заболевания [23, 24].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Среди пациентов с заболеванием СОНМ у 90 % отмечается рецидивирующее течение, а у 10 % — монофазное. Симптомы заболевания развиваются остро, часто носят выраженный характер и приводят к инвалидизации пациента, нередко уже после первого клинического проявления. Клинические проявления СОНМ представлены 6 основными синдромами: неврит зрительного нерва (НЗН), острый поперечный миелит (ПМ), синдром поражения *area postrema*, острый стволовой синдром, острый гипоталамический и церебральный синдромы с характерной МРТ-картиной. НЗН может быть односторонним или двусторонним, тяжелой степени выраженности, с неполным восстановлением функций после обострения [25]. ПМ характеризуется тяжелыми, чаще двусторонними, двигательными, чувствительными и вегетативными нарушениями. Синдром поражения *area postrema*, который встречается у 16–43 % больных, развивается при поражении рвотного центра в области дна четвертого желудочка и характеризуется постоянной неукротимой икотой, тошнотой и рвотой [7]. Пациенты с данным клиническим проявлением нередко до постановки диагноза первично госпитализируются в стационар хирургического или терапевтического профиля. Острый стволовой синдром, который встречается у 31 % пациентов, может проявляться диплопией, потерей слуха, парезом лицевого нерва, системным головокружением,

невралгией тройничного нерва и потерей вкуса [27]. Также может встречаться острый гипоталамический синдром, проявляющийся нарколепсией, гипотермией, гиперсомнией, гипотензией, симптомами несахарного диабета, гиперпролактинемией со вторичной аменореей и галактореей, а также различными изменениями поведения [28, 29]. Данные клинические проявления должны подтверждаться специфической МРТ-картиной поражения гипоталамуса, таламуса или периепендимальной области третьего желудочка. Церебральный синдром может проявляться угнетением сознания различной выраженности, геми- или тетрапарезом, дефектами полей зрения и другими очаговыми симптомами в зависимости от локализации очага поражения [27]. Данные клинические проявления должны сопровождаться характерными изменениями на МРТ в виде крупных, сливающихся одно- или двусторонних очагов, расположенных субкортикально или в белом веществе головного мозга, распространенного (более половины длины) гетерогенного поражения мозолистого тела, поражения кортикоспинальных трактов с вовлечением внутренней капсулы и ножек мозга. Также для данного синдрома характерны распространенные периепендимальные очаги, накапливающие контрастное вещество [7].

ДИАГНОСТИКА

Согласно международным критериям 2015 г., наиважнейшее значение в диагностике заболевания СОНМ отводится лабораторной диагностике. Специфичность и чувствительность методик определения AQP4-IgG в сыворотке крови, базирующихся на выявлении антител на культуре клеток (англ. «cell-based assay»), составляют 99 и 75 % соответственно [4]. Отмечена прямая корреляция между титром AQP4-IgG в крови и размерами очагов поражения, тяжестью заболевания и частотой обострений. Также, незадолго до обострения, титр AQP4-IgG в крови может повышаться [29]. Описаны случаи обнаружения AQP4-IgG в крови пациентов за десятки лет до развития клинических проявлений СОНМ [30]. Также описаны случаи конверсии серонегативных случаев СОНМ в серопозитивные, что свидетельствует о необходимости многократного определения или динамического контроля уровня AQP4-IgG при подозрении на СОНМ [31]. Согласно критериям диагностики СОНМ 2015 г., выделены серонегативные и серопозитивные по наличию AQP4-IgG формы заболевания [7]. Для диагностики серопозитивной формы необходимо наличие у пациента проявлений любого из основных синдромов и присутствие в крови AQP4-IgG. При отсутствии AQP4-IgG в сыворотке крови необходимо наличие 2 и более основных синдромов, одним из которых обязательно должен быть НЗН, ПМ или синдром поражения *area postrema*. Обязательно наличие у всех синдромов со-

ответствующей МРТ-картины. МРТ-картина НЗН представлена гиперинтенсивными на T2-взвешенном изображении (T2ВИ) очагами, поражающими более половины длины зрительного нерва или зрительный перекрест, или отсутствием изменений на МРТ. Протяженность поперечного миелита на МРТ должна составлять 3 и более сегмента спинного мозга (продольно распространенный поперечный миелит (ПРПМ)), а очаг поражения должен располагаться большей частью центрально и накапливать контрастное вещество. При поражении *area postrema* на МРТ определяются очаговые изменения в дорзальных отделах продолговатого мозга или очаги, граничащие с верхним шейным отделом спинного мозга, гиперинтенсивные в T2-ВИ. Синдром поражения ствола мозга должен сопровождаться МРТ-картиной поражения периепендимальной области четвертого желудочка [7].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Согласно данным литературы [32], 29 % пациентов с заболеванием СОНМ ошибочно устанавливается диагноз рассеянного склероза (РС). Дифференциальный диагноз между этими заболеваниями наиболее труден и важен, так как некоторые препараты, применяемые для лечения РС, а именно — Интерферон-β, Натализумаб, Алемтузумаб и Финголимод — ухудшают течение СОНМ [33]. Значительные сложности возникают, когда в дебюте заболевания присутствует синдром миелопатии, а AQP4-IgG в сыворотке не определяются. К признакам, которые характерны для РС, можно отнести более полное восстановление функций после обострений, прогрессирующее течение без обострений. Различается и МРТ-картина заболеваний. Так, при РС в спинном мозге определяются единичные или множественные очаги, протяженностью 1–2 позвоночных сегмента, расположенные в белом веществе задних и боковых канатиков, которые обычно не распространяются на центральные отделы поперечника (рис. 1). При заболевании СОНМ на МРТ очаг поперечного миелита имеет, как правило, протяженность 3 и более сегмента, может распространяться на ствол головного мозга, характеризуется признаками выраженного отека, расположен центрально, заполняет более половины поперечника спинного мозга [7] (рис. 2). На МРТ головного мозга при РС выявляются множественные очаги, расположенные юкстакортикально, перивентрикулярно, инфратенториально, перпендикулярно по отношению к мозолистому телу (рис. 3). При заболевании СОНМ на МРТ головного мозга изменений может не быть или обнаруживают высокоспецифичные признаки церебрального поражения. Например, при синдроме поражения *area postrema* выявляют картину поражения дорзальных отделов продолговатого мозга в области дна четвертого желудочка (рис. 4). Олигоклональные антитела



Рис. 1. МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга, сагиттальная проекция, T2-ВИ: множественные очаги гиперинтенсивного сигнала, расположенные в белом веществе спинного мозга, протяженностью 1–2 позвоночных сегмента

Fig. 1. Sagittal T2WI MRI of the cervical spine: multiple hyperdense spinal cord lesions, extending over 1–2 vertebral segments



Рис. 2. МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга, сагиттальная проекция, T2-ВИ: центрально-медуллярный очаг, протяженностью 9 сегментов, сопровождающийся выраженным отеком спинного мозга

Fig. 2. Sagittal T2WI MRI of the cervical spine: central/gray matter lesion extending over 9 vertebral segments accompanied by marked edema of the spinal cord

в ликворе, которые обнаруживаются приблизительно у 80 % пациентов с РС, встречаются и у 15–20 % больных со СОНМ.

Помимо РС, необходимо проведение тщательного дифференциального диагноза с острым диссеминированным энцефаломиелитом (ОДЭМ), саркоидозом нервной системы, васкулитами с поражением ЦНС, аутоиммунными энцефалитами, лимфомой ЦНС и некоторыми инфекционными заболеваниями (ВИЧ, сифилис, клещевой энцефалит, нейробореллиоз).

Определены специальные «симптомы настояренности», наличие которых не характерно для СОНМ. Например, к ним относят скорость развития симптомов обострения менее чем за 4 ч (необходимо исключение заболевания сосудистого генеза) и непрерывное ухудшение состояния в

течение месяца и более с момента первой атаки (необходимо тщательное исключение саркоидоза нервной системы или злокачественного образования ЦНС) [7].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ

У 21 % больных, серонегативных по AQP4-IgG, в крови выявляются антитела к гликопротеину олигодендроцитарного миелина (MOG-AT), который располагается на наружной поверхности миелиновой оболочки. Характерными особенностями СОНМ при наличии MOG-AT являются дебют в более молодом возрасте, меньшая частота обострений и более полное восстановление неврологического дефицита после обострения [34]. Некоторые авторы отмечают преобладание среди больных мужчин [35]. Клинически у серопозитивных по MOG-AT пациентов чаще наблюдается двусторонний НЗН, а также ПРПМ в грудном и поясничном отделах спинного мозга. Поражение полушарий головного мозга, ствола мозга и шейного отдела спинного мозга менее характерно для данной группы пациентов. MOG-AT также обнаружены у некоторых больных с РС и ОДЭМ [36].

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время нет общепринятых стандартов по терапии заболеваний СОНМ из-за отсутствия законченных двойных плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований. Препаратом выбора для купирования обострения заболевания СОНМ является Метилпреднизолон в дозе 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 5 дней. В случае отсутствия ответа на терапию проводят 5–7 процедур плазмафереза [37]. Эксперты условно предлагают выделять две линии терапии для профилактики обострений [33]. К препаратам первой линии относят Азатиоприн (2,5 мг/кг в день), Ритуксимаб (назначается либо в виде 2 инфузий по 1000 мг каждая с интервалом в 14 дней, либо 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель с повторным введением через 6–9 месяцев или по восстановлению уровня CD19+ -лимфоцитов) и Микофенолата мофетил (750–1500 мг 2 раза в день). Так как полный эффект Азатиоприна и Микофенолата мофетила развивается в течение 6 месяцев, рекомендуется применять Преднизолон в дозе 30–60 мг в день в этот период времени. Вторая линия препаратов представлена Метотрексатом (15–25 мг в неделю) и Тоцилизумабом (8 мг/кг каждые 4 недели). Митоксантрон (12 мг/м² каждые 3 месяца до максимальной кумулятивной дозы 140 мг/м²) рекомендован как терапия резерва, используется при неэффективности двух и более препаратов, из-за выраженных побочных реакций в виде кардиомиопатии и лейкоза. В настоящий момент проводятся клинические иссле-

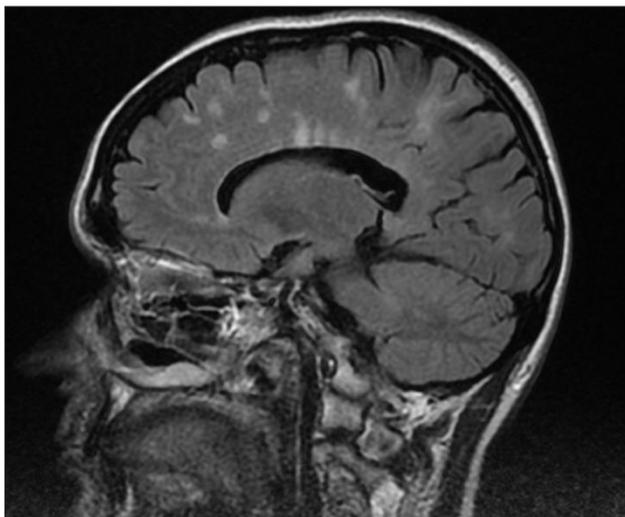


Рис. 3. МРТ головного мозга, сагиттальная проекция, режим FLAIR: множественные очаги демиелинизации в лобной, теменной и затылочной долях, расположенные юкстакортикально, перивентрикулярно и перпендикулярно по отношению к мозолистому телу

Fig. 3. Sagittal fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI of the brain: multiple demyelinating lesions in frontal, parietal and occipital lobes, located juxtacortical, periventricular and perpendicular to the corpus callosum



Рис. 4. МРТ головного мозга, сагиттальная проекция, T1-ВИ после внутривенного контрастирования: очаг патологического накопления контрастного вещества в дорзальном отделе продолговатого мозга с распространением на *area postrema*

Fig. 4. Sagittal T1WI MRI of the brainstem with gadolinium; gadolinium enhancement lesion in dorsal medulla with spread to *area postrema*

дования моноклональных антител: Экулизумаба (к C5-компоненту комплемента), Аквапоринумаба (к AQP4-IgG), SA237 (к рецептору интерлейкина-6) и MEDI-557 (к CD-19-антигену лимфоцитов) [33,38].

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ КАФЕДРЫ НЕВРОЛОГИИ И НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ № 1 НИИ НЕВРОЛОГИИ ПСПбГМУ им. И. П. ПАВЛОВА В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОНМ

В период с 2013 по 2017 г. сотрудниками кафедры неврологии и неврологического отделения № 1 НИИ неврологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова диагноз СОНМ был установлен и подтвержден 20 пациентам. Женщины составили 90 % больных. Медиана возраста дебюта составила 38 [26,5; 51,5] лет. В дебюте заболевания симптомы поперечного миелита наблюдались у 13 (65 %) пациентов, НЗН – у 7 (35 %) пациентов, синдром поражения *area postrema* – у 5 (25 %) пациентов. У 6 (40 %) пациентов определялись симптомы поражения ствола мозга. Ни у одного пациента не были выявлены острый гипоталамический и церебральный синдромы. Медиана длительности первого обострения составила 6 [2,5; 8] недель. При оценке тяжести обострения у 13 (65 %) больных в дебюте наблюдалось тяжелое обострение, а у 6 (30 %) – обострение средней степени выраженности. У 75 % больных обострение регрессировало неполностью. Медиана времени до второго обострения составила 1 [0,5; 1] год. Медиана времени до установления достоверного диагноза составила 3 [1; 4] года. У 16 (80 %) обследуемых были выявлены AQP4-IgG в

крови. Также у 3 (15 %) больных отмечено наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний, таких как миастения, системная красная волчанка и аутоиммунный тиреоидит. Большинство пациентов продолжают динамическое наблюдение в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, получают противорецидивную терапию.

Появление высокоспецифичного лабораторного маркера AQP4-IgG позволило значительно облегчить диагностику серопозитивных форм заболевания СОНМ, определить границы спектра клинических проявлений и создать критерии диагностики. Актуальным вопросом остается сложность установления диагноза серонегативной формы заболевания СОНМ. Низкая доступность, недостаточная точность и высокая сложность методов обнаружения MOG-АТ также затрудняют диагностику. Не менее важным остается вопрос низкой информированности врачей-неврологов об особенностях клинической картины заболевания СОНМ.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wingerchuk D., Lennon V., Lucchinetti C. et al. The spectrum of neuromyelitis optica // The Lancet Neurology. – 2007. – № 6 (9). – 805–815.

2. Jarius S., Wildemann B. On the contribution of Thomas Clifford Allbutt, F.R.S., to the early history of neuromyelitis optica // *Journal of Neurology*. – 2012. – № 260 (1). – P. 100–104.
3. Wingerchuk D., Lennon V., Pittock S. et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica // *American Journal of Ophthalmology*. – 2006. – № 142 (4). – P. 715–716.
4. Lennon V., Wingerchuk D., Kryzer T. et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis // *The Lancet*. – 2004. – № 364 (9451). – P. 2106–2112.
5. Baba T., Nakashima I., Kanbayashi T. et al. Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody // *Journal of Neurology*. – 2009. – № 256 (2). – P. 287–288.
6. Kim W., Kim S., Hyun Lee S. et al. Brain abnormalities as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2011. – № 17 (9). – P. 1107–1112.
7. Wingerchuk D., Banwell B., Bennett J. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders // *Neurology*. – 2015. – № 85 (2). – P. 177–189.
8. Oh J., Levy M. Neuromyelitis Optica: An Antibody-Mediated Disorder of the Central Nervous System // *Neurology Research International*. – 2012. – № 2012. – P. 1–13.
9. Asgari N., Lillevang S., Skejoe H. et al. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians // *Neurology*. – 2011. – № 76 (18). – P. 1589–1595.
10. Etemadifar M., Nasr Z., Khalili B. et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Multiple Sclerosis International*. – 2015. – P. 1–8.
11. Quek A., McKeon A., Lennon V. et al. Effects of Age and Sex on Aquaporin-4 Autoimmunity (S60.002) // *Neurology*. – 2012. – № 78 (Meeting Abstracts 1). – P. S60.002–S60.002.
12. Flanagan E., Cabre P., Weinshenker B. et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum // *Annals of Neurology*. – 2016. – № 79 (5). – P. 775–783.
13. Matiello M., Kim H., Kim W. et al. Familial neuromyelitis optica // *Neurology*. – 2010. – № 75 (4). – P. 310–315.
14. Guimaraes Brum D., Barreira A., dos Santos A. et al. HLA-DRB association in neuromyelitis optica is different from that observed in multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2009. – № 16 (1). – P. 21–29.
15. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica / A. Iyer, L. Elson, R. Appleton, A. Jacob // *Autoimmunity*. – 2014. – № 47 (3). – P. 154–161.
16. Figueroa M., Guo Y., Tselis A. et al. Paraneoplastic Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Associated With Metastatic Carcinoid Expressing Aquaporin-4 // *JAMA Neurology*. – 2014. – № 71 (4). – P. 495.
17. Nagelhus E., Ottersen O. Physiological Roles of Aquaporin-4 in Brain // *Physiological Reviews*. – 2013. – № 93 (4). – P. 1543–1562.
18. Ikeshima-Kataoka H. Neuroimmunological Implications of AQP4 in Astrocytes // *Int. Journ. of Molecular Sciences*. – 2016. – № 17 (12). – P. 1306.
19. Saadoun S., Papadopoulos M. Role of membrane complement regulators in neuromyelitis optica // *Multiple Sclerosis Journ*. – 2015. – № 21(13). – P. 1644–1654.
20. Duvernoy H., Risold P. The circumventricular organs: An atlas of comparative anatomy and vascularization. *Brain Research Reviews*. – 2007. – № 56 (1). – P. 119–147.
21. The blood-spinal cord barrier: Morphology and Clinical Implications / V. Bartanusz, D. Jezova, B. Alajajian, M. Digiçaylioglu // *Annals of Neurology*. – 2011. – № 70 (2). – P. 194–206.
22. Saadoun S., Waters P., Bell B. et al. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice // *Brain*. – 2010. – № 133 (2). – P. 349–361.
23. Marignier R., Nicolle A., Watrin C. et al. Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocyte injury // *Brain*. – 2010. – № 133 (9). – P. 2578–2591.
24. Takano R., Misu T., Takahashi T. et al. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: A clinical CSF biomarker study // *Neurology*. – 2010. – № 75 (3). – P. 208–216.
25. Patterson S., Goglin S. Neuromyelitis Optica // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. – 2017. – № 43 (4). – P. 579–591.
26. Rosales D., Kister I. Common and Rare Manifestations of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2016. – № 16 (6).
27. Nakajima H., Fujiki Y., Ito T. et al. Anti-Aquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Presenting with Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion as an Initial Manifestation // *Case Reports in Neurology*. – 2011. – № 3 (3). – P. 263–267.
28. Poppe A., Lapierre Y., Melançon D. et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement // *Multiple Sclerosis Journ*. – 2005. – № 11 (5). – P. 617–621.
29. Jarius S., Aboul-Enein F., Waters P. et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica // *Brain*. – 2008. – № 131 (11). – P. 3072–3080.
30. Nishiyama S., Ito T., Misu T. et al. A case of NMO seropositive for aquaporin-4 antibody more than 10 years before onset // *Neurology*. – 2009. – № 72 (22). – P. 1960–1961.
31. Kim W., Lee J., Li X. et al. Quantitative measurement of anti-aquaporin-4 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using purified recombinant human aquaporin-4 // *Multiple Sclerosis Journ*. – 2011. – № 18 (5). – P. 578–586.
32. Mealy M., Wingerchuk D., Greenberg B. et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the United States // *Archives of Neurology*. – 2012. – № 69 (9).
33. Weinshenker B., Wingerchuk D. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017. – № 92 (4). – P. 663–679.
34. Kezuka T., Tanaka K., Matsunaga Y. et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders // *Neurology*. – 2014. – № 83 (5). – P. 475–476.
35. Kitley J., Woodhall M., Waters P. et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype // *Neurology*. – 2012. – № 79 (12). – P. 1273–1277.
36. Zamvil S., Slavin A. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? // *Neurology – Neuroimmunology – Neuroinflammation*. – 2015. – № 2 (1). – P. e62.
37. Flanagan E., Weinshenker B. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2014. – № 14 (9).
38. Tradtrantip L., Zhang H., Saadoun S. et al. Anti-Aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica // *Annals of Neurology*. – 2012. – № 71 (3). – P. 314–322.

REFERENCES

1. Wingerchuk D, Lennon V, Lucchinetti C, Pittock S, Weinshenker B. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology*. 2007;6(9):805-815.
2. Jarius S, Wildemann B. On the contribution of Thomas Clifford Allbutt, F.R.S., to the early history of neuromyelitis optica. *Journal of Neurology*. 2012;260(1):100-104.

3. Wingerchuk D, Lennon V, Pittock S, Lucchinetti C, Weinshenker B. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *American Journal of Ophthalmology*. 2006;142(4):715-716.
4. Lennon V, Wingerchuk D, Kryzer T, Pittock S, Lucchinetti C, Fujihara K et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet*. 2004;364(9451):2106-2112.
5. Baba T, Nakashima I, Kanbayashi T, Konno M, Takahashi T, Fujihara K et al. Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with aquaporin-4 antibody. *Journal of Neurology*. 2009;256(2):287-288.
6. Kim W, Kim S, Hyun Lee S, Feng Li X, Jin Kim H. Brain abnormalities as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011;17(9):1107-1112.
7. Wingerchuk D, Banwell B, Bennett J, Cabre P, Carroll W, Chitnis T et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189.
8. Oh J, Levy M. Neuromyelitis Optica: An Antibody-Mediated Disorder of the Central Nervous System. *Neurology Research International*. 2012;2012:1-13.
9. Asgari N, Lillevang S, Skejoe H, Falah M, Stenager E, Kyvik K. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*. 2011;76(18):1589-1595.
10. Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, Taherioun M, Vosoughi R. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Multiple Sclerosis International*. 2015;2015:1-8.
11. Quek A, McKeon A, Lennon V, Mandrekar J, Iorio R, Jiao Y et al. Effects of Age and Sex on Aquaporin-4 Autoimmunity (S60.002). *Neurology*. 2012;78(Meeting Abstracts 1):S60.002-S60.002.
12. Flanagan E, Cabre P, Weinshenker B, Sauver J, Jacobson D, Majed M et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Annals of Neurology*. 2016;79(5):775-783.
13. Matiello M, Kim H, Kim W, Brum D, Barreira A, Kingsbury D et al. Familial neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010;75(4):310-315.
14. Guimaraães Brum D, Barreira A, dos Santos A, Kaimen-Maciel D, Matiello M, Costa R et al. HLA-DRB association in neuromyelitis optica is different from that observed in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2009;16(1):21-29.
15. Iyer A, Elson L, Appleton R, Jacob A. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity*. 2014;47(3):154-161.
16. Figueroa M, Guo Y, Tselis A, Pittock S, Lennon V, Lucchinetti C et al. Paraneoplastic Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Associated With Metastatic Carcinoid Expressing Aquaporin-4. *JAMA Neurology*. 2014;71(4):495.
17. Nagelhus E, Ottersen O. Physiological Roles of Aquaporin-4 in Brain. *Physiological Reviews*. 2013;93(4):1543-1562.
18. Ikeshima-Kataoka H. Neuroimmunological Implications of AQP4 in Astrocytes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(12):1306.
19. Saadoun S, Papadopoulos M. Role of membrane complement regulators in neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;21(13):1644-1654.
20. Duvernoy H, Risold P. The circumventricular organs: An atlas of comparative anatomy and vascularization. *Brain Research Reviews*. 2007;56(1):119-147.
21. Bartanusz V, Jezova D, Alajajian B, Digicaylioglu M. The blood-spinal cord barrier: Morphology and Clinical Implications. *Annals of Neurology*. 2011;70(2):194-206.
22. Saadoun S, Waters P, Bell B, Vincent A, Verkman A, Papadopoulos M. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain*. 2010;133(2):349-361.
23. Marignier R, Nicolle A, Watrin C, Touret M, Cavagna S, Varrin-Doyer M et al. Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocyte injury. *Brain*. 2010;133(9):2578-2591.
24. Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: A clinical CSF biomarker study. *Neurology*. 2010;75(3):208-216.
25. Patterson S, Goglin S. Neuromyelitis Optica. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017;43(4):579-591.
26. Rosales D, Kister I. Common and Rare Manifestations of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2016;16(6).
27. Nakajima H, Fujiki Y, Ito T, Kitaoka H, Takahashi T. Anti-Aquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Presenting with Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion as an Initial Manifestation. *Case Reports in Neurology*. 2011;3(3):263-267.
28. Poppe A, Lapierre Y, Melançon D, Lowden D, Wardell L, Fullerton L et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Multiple Sclerosis Journal*. 2005;11(5):617-621.
29. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain*. 2008;131(11):3072-3080.
30. Nishiyama S, Ito T, Misu T, Takahashi T, Kikuchi A, Suzuki N et al. A case of NMO seropositive for aquaporin-4 antibody more than 10 years before onset. *Neurology*. 2009;72(22):1960-1961.
31. Kim W, Lee J, Li X, Kim S, Han B, Lee B et al. Quantitative measurement of anti-aquaporin-4 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using purified recombinant human aquaporin-4. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011;18(5):578-586.
32. Mealy M, Wingerchuk D, Greenberg B, Levy M. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the United States. *Archives of Neurology*. 2012;69(9).
33. Weinshenker B, Wingerchuk D. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017;92(4):663-679.
34. Kezuka T, Tanaka K, Matsunaga Y, Sato D, Takahashi T, Waters P et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014;83(5):475-476.
35. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite M, Devenney E, Craig J et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology*. 2012;79(12):1273-1277.
36. Zamvil S, Slavin A. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder?. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2015;2(1):e62.
37. Flanagan E, Weinshenker B. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2014;14(9).
38. Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, Phuan P, Lam C, Papadopoulos M et al. Anti-Aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Annals of Neurology*. 2012;71(3):314-322.

Дата поступления статьи 26.04.2018 г.

Дата публикации статьи 30.08.2018 г.