

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

На правах рукописи

СИМАНИВ ТАРАС ОЛЕГОВИЧ

**ОПТИКОМИЕЛИТ И ОПТИКОМИЕЛИТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ
СИНДРОМЫ ПРИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

14.01.11 – Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

М. Н. Захарова

Москва – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. Обзор литературы	10
Оптиконевромиелит	10
Аквапорины и их биологическая функция	13
Патогенез оптиконевромиелита	16
Демиелинизирующие заболевания и окислительный стресс	20
Клиническая картина оптиконевромиелита	22
Антитела к аквапорину-4 при оптиконевромиелите	27
Диагностические критерии оптиконевромиелита	28
Аквапорин-ассоциированные синдромы	30
Глава 2. Общая характеристика материалов и методов исследования	35
Обследованные пациенты	35
Определение антител к аквапорину-4	38
Определение 8-оксо-2'-дезоксигуанозина	42
Определение окисленных липопротеинов низкой плотности	43
Определение малонового диальдегида	44
Статистическая обработка данных	45
Глава 3. Результаты	46
Анализ клинических проявлений демиелинизирующих заболеваний ЦНС	46
Выявление антител к аквапорину-4	54
Определение 8-оксо-2'-дезоксигуанозина	71
Определение окисленных ЛНП	71
Определение малонового диальдегида	71
Глава 4. Обсуждение результатов	73
ВЫВОДЫ	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	88

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы (ЦНС) являются второй по частоте причиной инвалидности у лиц молодого возраста среди неврологических заболеваний (Confavreux, 2006; Мороз, 2008). Поскольку страдает трудоспособное население, демиелинизирующие заболевания являются не только медицинской, но и социально-экономической проблемой, на решение которой привлекаются значительные ресурсы, как в России, так и во всём мире (Спирин, 2015). Демиелинизирующие заболевания являются гетерогенной группой, включающей рассеянный склероз (РС), острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), оптиконевромиелит (ОНМ), идиопатический поперечный миелит, оптический неврит. Оптиконевромиелит является довольно редким заболеванием среди европейцев, тогда как в странах Юго-Восточной Азии частота встречаемости ОНМ среди всех демиелинизирующих заболеваний достигает 20-30% (Kira, 2003). Однако улучшение диагностики, разработка критериев диагноза оптиконевромиелита заставляет по-новому оценить актуальность этой проблемы в современной неврологии.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении патогенеза и семиотики демиелинизирующих заболеваний, число ошибочных диагнозов РС достигает 30%, особенно при изолированных синдромах (оптический неврит, острая трансверсивная миелопатия, псевдотуморозный РС), а также при редких вариантах Марбурга и Бало (Jarius, 2012). Наибольшие трудности в дифференциальной диагностике оптиконевромиелита представляют рассеянный склероз, а также изолированные синдромы: миелит и оптический неврит (Мельников, 2012). Оптиконевромиелит в настоящее время – единственное демиелинизирующее заболевание, при котором идентифицирован молекулярный биомаркер: аутоантитела, высокоспецифичные для оптиконевромиелита (NMO-IgG), мишенью

которых является водный канал аквапорин-4 (Lennon, 2004). Выявление антител к аквапорину-4 включено в диагностические критерии для оптиконевромиелита (Wingerchuk, 2006). Однако частота их выявления при оптиконевромиелите варьирует в различных исследованиях, и, по всей вероятности, зависит в том числе от этнической принадлежности изучаемой группы пациентов. Также было показано, что данные антитела выявляются и при других состояниях: при изолированных синдромах, системных заболеваниях, которые составляют спектр расстройств оптиконевромиелита (Wingerchuk, 2007).

В России в настоящее время данных по встречаемости оптиконевромиелита (ОНМ) и ассоциированных расстройств не представлено; описаны отдельные случаи идиопатического оптиконевромиелита, характеризующегося сочетанием оптического неврита и продольного распространенного миелита, более тяжелым течением и худшим прогнозом по сравнению с рассеянным склерозом (Тотолян, 2009). Кроме того, были описаны случаи выявления оптического неврита и миелита при системных аутоиммунных заболеваниях, манифестировавших с неврологических проявлений (Пизова, 2012), четких данных по этому вопросу в российской популяции нет, а также отсутствует понятие о спектре расстройств оптиконевромиелита. Важным аспектом ведения пациентов с демиелинизирующими заболеваниями является проведение дифференциального диагноза между оптиконевромиелитом и рассеянным склерозом, так как, несмотря на сходную клиническую картину, подходы к лечению принципиально различны, более того, классические препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), могут ухудшить состояние пациента при оптиконевромиелите (Palace, 2010).

Таким образом, исследование диагностической значимости антител к аквапорину-4 имеет большое значение для дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний ЦНС и определения тактики ведения конкретного больного.

Уже на самых ранних этапах демиелинизирующих заболеваний имеет место развитие нейродегенеративного процесса (Vjartmar, 2001). Именно развитие нейродегенерации является основой для формирования стойкого, необратимого неврологического дефицита даже в случае небольшой продолжительности заболевания (Завалишин, 1999, Гусев, 2011). В настоящее время актуальной проблемой в тактике ведения пациентов с демиелинизирующими заболеваниями является оценка темпа прогрессирования и нарастания инвалидизации.

Нейродегенерация при демиелинизирующих заболеваниях не является однородным процессом, в основе её формирования участвуют следующие механизмы: митохондриальная дисфункция (приводит к энергетической недостаточности нейронов из-за повреждения дыхательных комплексов), нарушение работы ионных каналов и обмена глутамата (вызывает повышение уровня кальция и активацию NMDA-рецепторов, что приводит к повреждению клеток по механизму эксайтотоксичности), нарушение баланса между ростовыми факторами и нейромедиаторами, а также непосредственного повреждения тел и аксонов нейронов лимфоцитами и клетками глии (Кротенко, 2009; Jin, 2010; Srinivasan, 2005).

Данные процессы приводят к накоплению большого количества свободных радикалов - активных форм кислорода, которые способствуют деструкции миелина, гибели олигодендроцитов и аксональному повреждению. Повышение уровня активных форм кислорода, которые сами по себе являются повреждающими факторами, приводит к разрушению биологических макромолекул, таких как полиненасыщенные жирные кислоты, белки и нуклеотиды в РНК и ДНК (Захарова, 2001). Важную роль также играет разрушение антиоксидантной системы астроцитов вследствие недостаточности синтеза глутатиона (Williams, 2007).

В результате действия активных форм кислорода образуется множество промежуточных продуктов окислительного стресса: малоновый диальдегид, 4-гидрокси-ноненаль, нитрозотиолы, гидроперекиси липидов и другие,

различающиеся по своему происхождению и стабильности; любые биологические молекулы могут стать объектом повреждения активными кислородными метаболитами (Меньщикова, 2006). В частности, в процессе дисфункции митохондрий окислительному стрессу подвергается митохондриальная ДНК, что приводит к образованию метаболитов – окисленных нуклеотидов (Kasai, 1986). Часть из продуктов окислительного стресса могут быть использованы в качестве биомаркеров, которые бы позволили оценить степень выраженности нейродегенеративного процесса при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС. Поиск таких маркёров позволит уточнить патогенез демиелинизирующих заболеваний, а также помочь в оценке прогрессирования и прогноза у отдельного пациента.

Цель исследования

Изучение особенностей клинической картины оптиконевромиелита в российской популяции и исследование биохимических маркеров при оптиконевромиелите и изолированных синдромах (оптический неврит, продольный распространённый миелит), в том числе при системных аутоиммунных заболеваниях.

Задачи исследования

1. Выявить клинические особенности поражения нервной системы при оптиконевромиелите в российской популяции
2. Изучить клинические особенности поражения нервной системы при оптиконевромиелит-ассоциированных расстройствах (оптическом неврите, поперечном миелите и при системных аутоиммунных заболеваниях).
3. Определить наличие антител к аквапорину-4 в сыворотке крови пациентов с оптиконевромиелитом, рассеянным склерозом, ОРЭМ, оптическом неврите, поперечном миелите, системных аутоиммунных заболеваниях и изучить взаимосвязь антител к аквапорину-4 и клинических и радиологических особенностей при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС.

4. Определить уровни продуктов окисления липидов и нуклеотидов в сыворотке крови пациентов с оптиконевромиелитом, рассеянным склерозом и здоровых добровольцев и сопоставить полученные данные с клинической картиной заболевания.

5. На основании полученных данных определить диагностическую значимость исследованных маркеров.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное клиничко-биохимическое исследование пациентов российской популяции с оптиконевромиелитом и ассоциированными расстройствами, к которым относятся изолированные синдромы (оптический неврит, продольный распространённый миелит) и демиелинизирующие расстройства ЦНС при системных аутоиммунных заболеваниях. Выполнено определение антител к аквапорину-4 в российской группе пациентов с ОНМ и аквапорин-ассоциированными синдромами; проведено сопоставление клинических и нейровизуализационных данных с результатами выявления антител к аквапорину-4. Определена оценка чувствительности и специфичности определения антител к аквапорину-4 методом непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена у пациентов с заболеваниями, относящимися к спектру расстройств оптиконевромиелита. Проведен анализ биомаркеров окислительного стресса у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС и сравнение их концентраций у больных РС и ОНМ и у здоровых добровольцев. Впервые в российской группе пациентов с демиелинизирующими заболеваниями был определён уровень окисленного нуклеотида 8-оксо-2'-дезоксигуанозина.

Практическая значимость

Установлено достоверное выявление антител к аквапорину-4 у пациентов с оптиконевромиелитом и ассоциированными расстройствами (продольным распространённым миелитом, оптическим невритом). Выявлено, что антитела к аквапорину-4 выявляются при демиелинизирующем процессе у пациентов с системной красной волчанкой.

Показано достоверно более частое выявление антител к аквапорину-4 у пациентов с протяжёнными очагами в спинном мозге и отсутствием очагового поражения головного мозга. Показана высокая чувствительность и специфичность выявления антител к аквапорину-4 методом непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена у пациентов с ОНМ, что подтверждает диагностическую ценность данного маркера. Получена тенденция к повышению 8-оксо-2'-дезоксигуанозина у пациентов с РС и ОНМ, что может использоваться в качестве маркера окислительного повреждения нуклеотидов при демиелинизирующем процессе и служить дополнительным подтверждением развития неврологического дефицита.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы отличаются значительной гетерогенностью по клиническим, радиологическим и биохимическим показателям, что свидетельствует о различных механизмах демиелинизации и нейродегенерации.

2. В сыворотке крови выявляются антитела к аквапорину-4 у пациентов с оптиконевромиелитом, а также с изолированными синдромами: оптическим невритом, продольным распространённым миелитом, а также у пациентов с демиелинизирующим поражением центральной нервной системы при системной красной волчанке.

3. Обнаружение антител к аквапорину-4 коррелирует с протяжённостью очага демиелинизации в спинном мозге и отсутствием очагового поражения головного мозга.

4. Метод непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена для определения антител к аквапорину-4 является чувствительным и специфичным в диагностике оптиконевромиелита.

5. Маркер окислительного повреждения нуклеотидов 8-оксо-2'-дезоксигуанозин может служить дополнительным признаком развития патологического процесса (митохондриального поражения) и гибели нейронов и астроцитов при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол №14/12 от 12.12.2012 г.).

Апробация работы:

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на расширенном заседании научных сотрудников 1, 2, 3, 5, 6 неврологических отделений, научно-консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, лаборатории ультразвуковых исследований, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории патологической анатомии, лаборатории клинической фармакокинетики ФГБНУ НЦН 2 июля 2015 г. (протокол №2).

Материалы диссертации были представлены на: VI Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы» (Новосибирск, 2013); XIX Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (Санкт-Петербург, 2013); III Национальном конгрессе «Нейроинфекции» (Москва, 2013); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы» (Ярославль, 2014); Joint Congress of European Neurology (Istanbul, 2014); VII Сибирской всероссийской конференции с международным участием «Аутоиммунные заболевания нервной системы – единство и многообразие» (Новосибирск, 2015); XX Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (Санкт-Петербург, 2015)

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Оптиконевромиелит

Демиелинизирующие заболевания – это группа заболеваний нервной системы, для которых характерно поражение миелина и миелинообразующих клеток в центральной и периферической нервной системе. Основным и наиболее распространенным демиелинизирующим заболеванием ЦНС является рассеянный склероз (РС), распространенность варьирует в зависимости от региона (от 5,2 до 335 на 100000 человек), средняя составляет 112 на 100000 человек (Melcon, 2014), в российской группе пациентов – 34,2-59,9 на 100000 (Гусев, 2004; Малкова, 2004; Спиринов, 2003). Долгое время изучаются клинические проявления РС, формы, этиология, патогенез с целью поиска наиболее оптимальных методов ранней диагностики и более эффективного лечения. При рассеянном склерозе обнаружен целый спектр антигенов, к которым образуются аутоантитела, в частности антинейрональные антитела, антиолигодендроцитарные антитела, антитела к основному белку миелина и антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (Lalive, 2008).

Первым описанием развития оптиконевромиелита, вероятно, следует считать случай болезни маркиза дю Козана (Marquis de Causan), которая дебютировала с развития правостороннего гемипареза, при этом была сохранена возможность передвижения с опорой. Через год у пациента развилось обострение, в результате чего пациент был прикован к постели. Спустя некоторое время он ослеп, впоследствии у больного развились нарушения глотания, дыхания и брадикардия, которые и стали причиной смерти. После вскрытия были обнаружены воспалительные изменения шейного отдела спинного мозга, при этом головной мозг и внутренние органы были практически интактными. Данное описание выполнил французский врач и анатом Antoine Portal (Portal, 1804; Jarius, 2012)

Впервые случай сочетанного развития острого амавроза и шейного миелита у мужчины 42 лет описал Giovanni Battista Pescetto в 1844 году (Pescetto, 1844; Jarius, 2012). В 1870 г британский врач Thomas Clifford Albutt впервые обнаружил связь между оптическим невритом и острым миелитом (Albutt, 1870). 9 лет спустя Erb сообщил о 52-летней женщине с рецидивирующим оптическим невритом и поперечным миелитом, развившемся спустя 3 месяца, с полным восстановлением утраченных функций в течение нескольких месяцев (Erb, 1880).

В 1894 году Eugene Devic и Fernand Gault сообщили о 45-летней женщине, у которой развилось недержание мочи, нижняя параплегия и слепота. Смерть пациентки наступила через 3 недели после появления первых симптомов. При аутопсии было обнаружено грубое некротическое и демиелинизирующее поражение в нижних отделах грудного отдела спинного мозга протяжённостью более 5 см. Очаг затрагивал как белое, так и серое вещество, а также была найдена демиелинизация зрительных нервов (Devic, 1894; Gault, 1894; Jarius, 2013). Данный случай, а также еще 16 подобных эпизодов, собственных наблюдений и описанных в литературе, Devic представил на первом конгрессе внутренних болезней в Лионе, и предложил использовать термин синдром нейрооптикомиелита при одновременном вовлечении в патологический процесс спинного мозга и оптического нерва (Devic, 1895; Jarius, 2012). В 1927 году были описаны случаи рецидивирующего оптиконевромиелита (Beck, 1927).

Оптиконевромиелит (ОНМ) – вторая по частоте форма воспалительного демиелинизирующего заболевания после рассеянного склероза. Заболевание преимущественно распространено среди лиц азиатского и африканского происхождения, среди которых встречаемость рассеянного склероза невысока. В Японии среди всех демиелинизирующих заболеваний частота ОНМ составляет 20-30%, в Юго-Восточной Азии, включая Гонконг и Китай – 36%, в Индии – 10-23%, в Латинской Америке – 15%. В европейских странах и США доля ОНМ среди остальных демиелинизирующих

заболеваний центральной нервной системы составляет 1–5% (Cabrera-Gómez, 2009; Wingerchuk, 2007). Распространенность ОНМ среди представителей европеоидной расы по данным различных эпидемиологических исследований составляет 0,3-4,5 на 100000 населения (Asgari, 2013; Etemadifar, 2015). Однако многие случаи ОНМ нередко ошибочно трактуются как РС, рецидивирующий поперечный миелит, рецидивирующий ретробульбарный неврит (Trebst, 2014), данная проблема особенно актуальна для азиатского, так называемого оптикоспинального варианта РС, для которого также характерно сочетание поражения зрительных нервов и спинного мозга (Eikelenboom, 2004). В отечественной литературе, как правило, встречаются лишь описания отдельных случаев ОНМ (Бойко, 2007; Исайкин, 2014; Попова, 2004; Шахов, 2012; Яхно, 2008, Чекнева, 2001), также была опубликована монография, в которой были обобщены 10 случаев ОНМ, наблюдаемых в клинике нервных болезней СПбГМУ им. И. П. Павлова (Тотолян, 2009).

Возраст начала заболевания варьирует от детского до пожилого, со снижением частоты встречаемости после 50 лет. Недавние исследования показали, что средний возраст начала заболевания в педиатрической практике составил 4,4 года. Средний возраст первой атаки заболевания – 35-41 год при рецидивирующем типе течения заболевания, что приблизительно на 10 лет позже, чем при типичном РС и 29 лет при монофазном течении (Wingerchuk, 1999). С другой стороны, описаны случаи заболевания ОНМ у детей и пациентки 81 года, после иммунизации от гриппа (Barbieri, 1989; Davis, 1996).

Несмотря на вариабельность распределения частоты встречаемости заболевания по половому признаку, описанных в разных исследованиях, женщины болеют гораздо чаще, чем мужчины, и обычно частота заболевания у женщин выше, чем при рассеянном склерозе. Эта тенденция наиболее наглядно проявляется в Китае, где соотношение женщин и мужчин составляет 9:1, в Бразилии – 5:1 (Collongues, 2010; Nagaishi, 2011). Изучение

материалов 71 пациента с ОНМ в клинике Майо показало, что при ремитирующей форме заболевания, которая наблюдается более чем в 80% случаев, соотношение женщин и мужчин составляет 4:1, при монофазной форме 1:1 (Wingerchuk, 1999).

В настоящее время оптиконевромиелит считается спорадическим заболеванием. К середине 2000-х годов было описано всего несколько семейных случаев заболевания, большинство из которых наблюдались у близнецов (Matiello, 2010).

Длительное время велись споры, следует ли считать ОНМ самостоятельным заболеванием, вариантом рассеянного склероза, острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) или других демиелинизирующих заболеваний ЦНС (Brain, 1930). Последние клинические, эпидемиологические, патофизиологические и иммунологические данные свидетельствуют о том, что оптиконевромиелит является отдельной нозологической формой (Fragoso, 2014). Это учтено в международной классификации болезней десятого пересмотра, в которой оптиконевромиелит кодируется как G36.0.

Новым этапом в развитии и понимании патогенеза оптиконевромиелита явилось открытие в 2004 году Lennon и соавторами сывороточных аутоантител, NMO-IgG (neuromyelitis optica – Immunoglobulin G), которые в совокупности с наличием признаков острого миелита и оптического неврита отличали ОНМ от рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний (Lennon, 2004). В последующие годы было показано, что NMO-IgG селективно связывается с аквапорином-4, одним из основных белков водных каналов ЦНС, локализующимся в ножках астроцитов, образующих гематоэнцефалический барьер (Lennon, 2005).

Аквапорины и их биологическая функция

Аквапорины – семейство белков, которые состоят из шести мембранных доменов и имеют молекулярную массу 30 кДа. Все аквапорины имеют повторяющуюся аминокислотную последовательность аспарагин-

пролин-аланин, которая играет ключевую роль в формировании водной поры (Gonen, 2006). В настоящее время описано 13 белков, которые входят в семейство аквапоринов, их можно разделить на три группы: 1) собственно аквапорины (AQP 0, 1, 2, 4, 5, 6 и 8) – селективные транспортёры, избирательно пропускающие только воду, из них AQP 1, 4, 5, 6 и 8 экспрессируются нейронами головного мозга (Yang, 2009). Для AQP 1, 4 и 5 показана возможность транспорта не только воды, но также газов (O₂, CO₂ и NO) и ионов (Herrera, 2011) 2) Акваглицеропорины (AQP 3, 7, 9, 10) проницаемы не только для воды, но и для глицерина, мочевины и лактата. В головном мозге экспрессируются AQP 3 и 9, предполагается, что они могут обеспечивать метаболизм углеводов и энергетический обмен астроцитов (Badaut, 2012). 3) Суперакваоприны (AQP 11 и 12) – водные каналы, расположенные в цитоплазме и поддерживающие водный баланс внутри органелл. В центральной нервной системе экспрессируется лишь AQP12, роль его остаётся до конца не изученной (Badaut, 2014). Среди всех аквапоринов наибольший интерес представляют AQP 1, 4, 9, так как доказана их роль в формировании отёка при различных неврологических заболеваниях (Badaut, 2003). Наиболее изучена роль AQP4 в патогенезе нервных болезней.

Аквапорин-4 (AQP4) – селективный водный транспортер, локализующийся в различных отделах ЦНС, наиболее широко представленный в мембране астроцитарных ножек, в местах их контакта с эндотелием кровеносных сосудов. AQP4 сконцентрирован на поверхностях, контактирующих с цереброспинальной жидкостью (ЦСЖ) субарахноидального пространства и желудочков мозга (Nielsen, 1997). AQP4 был выделен в 1994 году из легкого крысы. В том же году была обнаружена его мРНК в супраоптическом ядре гипоталамуса и периваскулярной нервной ткани (Jung, 1994). AQP4 чаще всего встречается в ЦНС, но находится также в собирательных канальцах почек, париетальных клетках желудка, в

скелетных мышцах, в эпителии дыхательных путей и эпителии различных желез.

Существуют две основные изоформы AQP4, образующиеся в результате альтернативного сплайсинга: относительно длинные M1 изоформы с началом трансляции с Met-1 и короткие M23 изоформы с началом трансляции с Met-23 (Jung, 1994). У крыс также обнаруживается более длинная изоформа Mz, не встречающаяся у людей или мышей. M1 и M23 изоформы AQP4 собираются в мембранах в гетеротетрамеры. Эти гетеротетрамеры аквапорина-4 функционируют как селективный водный канал, у которого проницаемость для воды сравнительно высока по сравнению с другими аквапоринами. Селективность для воды обусловлена стерическими и электростатическими свойствами молекулы AQP4, что было изучено методами рентгеноструктурного анализа и классической молекулярной динамики.

Как и другие аквапорины, AQP4 состоит из мономеров, каждый из которых имеет размер около 30 кДа и содержит 6 внутримембранных доменов и два коротких спиральных сегмента, один из которых окружает цитоплазматические ворота водной поры, а другой – внеклеточные (Verkman, 2011).

Методом замораживания-скалывания и иммунозолотого маркирования было установлено, что молекулы AQP4 формируют в мембранах клеток ортогональные массивы частиц (Landis, 1974; Rash, 2004), причем M23 изоформы образуют большие массивы, тогда как M1 рассеяны по мембране в виде тетрамеров (Furman, 2003).

С самого открытия AQP4 в 1994 году известна его роль в регуляции водного баланса ЦНС. Существует несколько типов отека ГМ: цитостатический, вазогенный и интерстициальный. При цитотоксическом (клеточном) отеке мозга, вода движется в мозг через интактный ГЭБ в ответ на осмотические движущие силы. Основной пример цитотоксического отека – гипергидратация, например, при ишемическом инсульте или при

бактериальном менингите. При этом острая гипонатриемия приводит к отеку мозга посредством простого осмотического механизма. Аквапорин-4 способствует дополнительному току жидкости в головной мозг, тем самым усиливая отек (Matsushita, 2009; Saini, 2010). При вазогенном отеке мозга, вода массивным потоком проникает через проницаемый ГЭБ, и выходит из мозга через богатую аквапорином-4 пограничную глиальную мембрану, выстилающую желудочки мозга (McKeon, 2009). Причиной интерстициального отека служит обструктивная гидроцефалия. При этом блокируются пути оттока жидкости через желудочки мозга, и становится более значимый отток жидкости через каналы AQP4 в капилляры ГЭБ (Takahashi, 2007). Таким образом, AQP4 способствует устранению избытка воды в мозге при вазогенном и интерстициальном отеке.

В исследовании ангиогенеза при опухолях мозга, было установлено, что AQP4 принимает участие в миграции астроцитов. Миграция астроцитов играет важную роль в образовании глиального рубца, формирование которого может быть как благоприятным фактором, за счет ограничения острого воспалительного повреждения (например, при черепно-мозговой травме), так и неблагоприятным, из-за торможения регенерации нейронов и аксонального прорастания. AQP4 сосредоточен в кромке миграционных клеток и способствует образованию ламеллоподий. Было предположено, что AQP4-облегченная миграция клеток заключается в усиленном движении воды в плазматической мембране в выступах ламеллоподий (Verkman, 2011; Wingerchuk, 1999).

Патогенез оптиконевромиелита

Более чем в 50% случаев началу развития ОНМ предшествуют вирусные инфекции, такие как вирус Эпштейна-Барр, вирус Herpes zoster, ОРВИ и особенно часто – вирус эпидемического паротита. Часто острые вирусные инфекции встречались у тех пациентов, у которых была сравнительно короткая история заболевания ОНМ или неполная клиническая картина, т.е. только оптический неврит или только миелит. У другой группы

пациентов с выраженным ОНМ и длительной историей заболевания, предшествующие вирусные инфекции выявлены не были. Эти наблюдения позволяют предположить, что как правило, вирусные инфекции ассоциированы с ОНМ на ранних стадиях заболевания и могут служить триггером развития ОНМ (Koga, 2011).

Наиболее вероятный механизм – повреждение гематоэнцефалического барьера, в результате чего антитела к аквапорину-4 проникают в головной мозг и связываются со своей мишенью. Однако это не объясняет, почему эти антитела вырабатываются в организме. Вероятнее всего, имеет место молекулярная мимикрия, но убедительных доказательств, подтверждающих данную теорию, в настоящее время не обнаружено. Выявлено сходство между эпитопами AQP4 (207-232) и белка растительного происхождения ZmTIP4-1 (196-221), содержащегося в кукурузе (Vaishnav, 2013).

В основе ОНМ лежит аутоиммунный процесс, начинающийся с активной продукции специфических антител на периферии (NMO-IgG), с последующим проникновением их через ГЭБ и связыванием с белком аквапорином-4. Причем связывание происходит не с отдельными тетрамерами AQP4, а с ортогональными массивами частиц, которые состоят преимущественно из M23-изоформы AQP4 (Crane, 2011). Это приводит к интернализации рецептора внутрь клетки, развитию воспалительной реакции, активации системы комплемента, повышенной продукции воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-17 (IL-17), интерлейкин-8 (IL-8), гранулоцит-колониестимулирующий фактор. Нарушение клеточных механизмов транспорта воды, повреждение ГЭБ и активная инфильтрация периваскулярного пространства клеточными элементами крови (нейтрофилами, эозинофилами) способствует развитию демиелинизации, сосудистой гиперплазии с гиалинизацией стенок капилляров, некрозу олигодендроцитов и нейронов и образованию специфических полостей как в белом, так и в сером веществе спинного мозга. Также в периваскулярном пространстве обнаруживают небольшое количество CD3⁺ и CD8⁺ Т-клеток.

Большое значение имеют В-клеточно-индуцированные реакции, что не характерно для обычного течения РС, но наблюдается при тяжелых его формах (Lucchinetti, 2002). Клиническим проявлением гибели нейронов является выраженная неврологическая симптоматика, плохо поддающаяся восстановлению (Wingerchuk, 2007). До сих пор не выяснены механизмы избирательности поражения зрительного нерва и спинного мозга.

Причины быстрой демиелинизации нервных проводников в зоне иммунологического конфликта не вполне ясны; вероятно, это происходит вследствие непосредственной близости места протекания иммунопатологических реакций к перехватам Ранвье, где аксоны и паранодальный миелин олигодендроцитов находятся в тесном контакте с AQP4-содержащими участками ножек астроцитов; в свою очередь нарушение ионного микроокружения также приводит к повреждению аксона и вторичной демиелинизации.

Таким образом, ОНМ стал первым заболеванием центральной нервной системы из нового класса аутоиммунных каналопатий, которое имеет гуморально-опосредованный механизм развития, в отличие от преимущественно клеточных механизмов развития РС (Lucchinetti, 2014). В плазме крови больных оптиконевромиелитом концентрация антител к аквапорину-4 в 500 раз выше, чем в ЦСЖ. Это позволяет предположить, что образование NMO-IgG происходит на периферии, а в ЦНС они попадают вторично (Jarius, 2010). Но циркулирующих в крови антител для формирования повреждений, характерных для ОНМ недостаточно, это подтверждается тем, что антитела к аквапорину-4 обнаруживаются в сыворотке крови пациентов не только во время обострений заболевания, но и в период ремиссии. Вместе с тем, в ЦСЖ были выявлены плазматические клетки, секретирующие NMO-IgG. Потенциально они могут создавать в тканях ЦНС патогенетически значимый источник продукции NMO-IgG (Jarius, 2010).

В зрительных нервах и в спинном мозге уже на ранних стадиях болезни аквапорин-4 не идентифицируется, так как образует комплексы с иммуноглобулинами. В патогенезе ОНМ имеют значение и аутоантитела, направленные к белкам миелина, в первую очередь, к гликопротеину олигодендроцитов (МОГ), что подтверждается созданием трансгенных моделей мышей с экспериментальным аутоиммунным оптикоспинальным энцефаломиелитом. У этих животных имеет место повышенная продукция В-лимфоцитов, экспрессирующих анти-МОГ антитела, сходное с ОНМ заболевание развивается на 8 неделе жизни (Kezuka, 2012).

Демиелинизация, некроз и образование полостей при ОНМ затрагивает как белое, так и серое вещество спинного мозга, а также оптический нерв. В отличие от РС в воспалительных инфильтратах активных очагов чаще встречаются эозинофилы и нейтрофилы. Пенетрирующие спинальные сосуды часто истончены и гиалинизированы. Было показано, что очаги в головном мозге имеют сходную патоморфологическую картину со спинальными очагами. В активных очагах иммуноглобулины и компоненты комплемента располагаются в характерных васкулоцентричных «ободках и розетках» (Pradhan, 2004). Такая морфологическая картина напоминает аутоиммунное воспаление при васкулитах. Существует мнение, что при оптиконевромиелите и заболеваниях соединительной ткани имеют место схожие патогенетические механизмы (O’Riordan, 1996). Часто при оптиконевромиелите выявляют различные аутоантитела, такие как антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, антитела к тиреоглобулину, что усложняет дифференциальную диагностику ОНМ с системными заболеваниями, при которых также возможно поражение ЦНС (Pittock, 2008).

Патоморфологические находки подтверждают основную на сегодняшний день гипотезу патогенеза ОНМ, а именно – роль нарушений гуморального иммунитета.

Демиелинизирующие заболевания и окислительный стресс

Помимо классического каскада патологических реакций при оптиконевромиелите, описанных выше, обнаружены и другие патологические механизмы:

1) активация клеточного иммунитета, когда в очаг поражения под действием воспалительных цитокинов инфильтрируются гранулоциты и происходит гибель астроцитов, сопровождающаяся потерей аквапорина-4 и олигодендроцитов и, в конечном счете, демиелинизация и гибель нейрональных клеток. При этом может происходить повреждение аквапорина-4 и без активации системы комплемента и накопления иммуноглобулинов (Lucchinetti, 2002; Wrzos, 2014).

2) Нарушение транспорта и утилизации глутамата, поскольку с аквапорином-4 тесно связаны транспортеры возбуждающих аминокислот (Excitatory amino acid transporter) 1 и 2 (EAAT1, EAAT2). При действии антител к аквапорину-4 происходит уменьшение EAAT1 и EAAT2, что нарушает транспорт глутамата. При специфическом окрашивании в зоне очага демиелинизации отмечено отсутствие и переносчика глутамата (Fujihara, 2011). Кроме того, показано снижение синтеза фермента глутаминсинтетазы, превращающей глутамат в глутамин, в пораженных астроцитах, что приводит к нарушению утилизации глутамата. Таким образом происходит высвобождение глутамата из астроцитов, внеклеточное накопление глутамата с последующей гибелью олигодендроцитов по типу эксайтотоксичности (Jacob, 2013).

Таким образом, в настоящее время оптиконевромиелит представляется как астроцитопатия, возникающая в результате множественных механизмов, в частности активации системы комплемента после связывания NMO-IgG с аквапорином-4. Под действием факторов гуморального и клеточного иммунитета, вследствие эксайтотоксичности астроциты подвергаются воздействию активных форм кислорода (Kurien, 2008). В данном процессе важную роль играет разрушение антиоксидантной системы астроцитов, что

способствует деструкции миелина, гибели олигодендроцитов и аксональному повреждению (Peng, 2012).

Повышение уровня АФК приводит к разрушению биологических макромолекул, таких как полиненасыщенные жирные кислоты, белки и нуклеотиды в РНК и ДНК. Одним из основных патохимических механизмов демиелинизации является перекисное окисление липидов (ПОЛ), из-за которого изменяются свойства миелина, в результате чего миелин становится более уязвимым для протеолитических ферментов. В результате повреждения воздействия АФК на белки последние становятся неактивными, что приводит к их утилизации протеолитическими ферментами (Pentón-Rol, 2009).

Митохондриальная ДНК, в отличие от ядерной, сильнее подвержена свободнорадикальному повреждению ввиду низкой активности систем восстановления и меньшего содержания гистоновых белков, обеспечивающих стабильность ДНК (Fraga, 1990). Данное повреждение способствует нарушению нормального функционирования митохондрий и к энергетической недостаточности астроцитов (Junod, 1987). Повреждение ДНК было продемонстрировано в глиальных клетках сетчатки при оптиконевромиелите (Pannicke, 2010).

Воздействие АФК на липиды, белки, нуклеиновые кислоты приводит к накоплению различных промежуточных метаболитов, наиболее стабильные из которых могут служить биологическими маркерами. Повышенный уровень маркеров окислительного стресса обнаруживается в крови и ЦСЖ больных РС в стадии активного обострения, а также при гистологическом исследовании образцов бляшек РС. В частности, в различных исследованиях было показано повышение концентраций акролеина, малонового диальдегида, 4-гидрокси-2-ноненаля, производных тиобарбитуровой кислоты, гидроперекисей липидов, эфиров холестерина, антител к окисленным ЛПНП в плазме и ЦСЖ больных РС в сравнении со здоровыми добровольцами (Gilgun-Sherki, 2004). Также была показана зависимость

между тяжестью заболевания (по шкале EDSS) и концентрацией гидроперекисей эфиров холестерина (Tasset, 2012). Перспективным маркером повреждения ДНК может служить окисленный нуклеотид 8-оксо-2'-дезоксигуанозин (Невредимова, 2014), повышенный уровень которого выявлен в том числе при нейродегенеративном заболевании – болезни Паркинсона (Sato, 2005).

Была продемонстрирована специфичность отдельных показателей антиоксидантной защиты в зависимости от типа течения РС, в частности, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы повышалась при ремиттирующем типе течения РС и снижалась при переходе во вторично-прогредиентное течение (Кротенко, 2011).

Продукты окисления биологических макромолекул имеют самостоятельное патогенетическое значение - они вызывают клеточную гибель, модулируют сигнал трансдукции и обладают провоспалительными свойствами, вызывают увеличение образования цитокинов и молекул адгезии, активацию и миграцию лейкоцитов, формируя, таким образом, порочный круг (Smiley, 1991).

Клиническая картина оптиконевромиелита

На протяжении длительного времени считалось, что оптиконевромиелит характеризуется монофазным течением, проявляющимся появлением одновременно или через короткий срок двустороннего поражения зрительных нервов и поперечного миелита. В настоящее время выделяют две формы оптиконевромиелита – монофазную, возникающую в 10-20% случаев, и ремиттирующую (80-90%).

При монофазном течении симптомы оптического неврита (ОН) и продольного распространенного миелита (ПРМ) возникают одновременно или последовательно, но не более чем через 30 дней. Рецидивов при этом не наблюдается (Wingerchuk, 1999).

При ремиттирующей форме рецидивы возникают рано, кластерно и с непредсказуемыми интервалами. В течение первого года рецидив случается у

60% больных, в течение 3х лет – у 90%. На наличие ремиттирующей формы указывают следующие факторы: длительные интервалы между первыми двумя эпизодами заболевания, поздний возраст манифестации, женский пол и менее тяжелые двигательные нарушения, чем при монофазном течении. Ремитирующее течение ОНМ, высокая частота обострений в первые два года после первого проявления болезни, тяжесть первой атаки и сопутствующие аутоиммунные заболевания являются предикторами неблагоприятного прогноза. Пятилетняя выживаемость при оптиконевромиелите составляет 68%. (Wingerchuk, 2003).

Клинически не существует ОНМ-специфических проявлений. Болезнь начинается с оптического неврита и/или продольно-поперечного миелита и может проявляться разнообразными симптомами. Поражения зрительных нервов и спинного мозга в некоторых случаях могут возникать одновременно, но чаще – с временным интервалом, который может составлять месяцы, годы и даже десятилетия. Симптоматика нарастает в течение нескольких дней, а регрессирует неделями и месяцами, и зачастую полного восстановления функций не происходит. С каждой последующей атакой неврологический дефицит накапливается и приводит к тяжелейшим нарушениям со стороны двигательной, чувствительной, зрительной и вегетативной систем (Pradhan, 2004).

Оптический неврит характерен как для оптиконевромиелита, так и для рассеянного склероза, но при ОНМ симптомы ОН намного выраженнее (Merle, 2007). Симптомами ОН являются:

- Потеря зрения, которая может быть полной или частичной; односторонней или двусторонней.
- Болевой синдром в области орбит.
- Позитивные зрительные феномены (мерцающие огни, пятна или линии).

Возникновение неврита зрительного нерва одновременно с двух сторон или последовательного с одной и другой стороны в короткий срок свидетельствует о высокой вероятности наличия оптиконевромиелита.

Атаки оптического неврита нередко (по некоторым данным почти в 80% случаев) являются первым проявлением заболевания, предшествуя миелиту. Поражение зрительных нервов обычно тяжелое, может быть одно-, либо двусторонним. Слепота, по крайней мере, на один глаз развивается у 60% пациентов с рецидивирующим и у 22% с монофазным течением заболевания (Pandit, 2015). В редких случаях имеется асимптомное поражение зрительных нервов, которое обнаруживается на аутопсии либо регистрируется путем исследования зрительных вызванных потенциалов на ранних стадиях болезни.

При офтальмоскопии обнаруживается либо нормальная картина глазного дна, либо небольшая ступенчатость дисков зрительных нервов и отек, в хронических случаях – атрофия и бледность дисков (Шмидт, 2012). Исследование полей зрения обычно выявляет не центральную и парацентральную скотому, как при РС, а другие проявления: квадрантную, триквадрантную или битемпоральную гемианопсию, периферическую скотому, утрату цветовосприимчивости. Оптическая когерентная томография показывает истончение ретинальных волокон, степень выраженности которого выше, чем при рассеянном склерозе, что говорит о более широком и грубом аксональном повреждении (Bennett, 2015; Naismith, 2009). При исследовании ЗВП в ряде случаев не удается получить ответ, что также свидетельствует об аксональном поражении зрительного нерва. Морфологическое исследование выявляет демиелинизацию и некроз, в основном в центральной части нерва; иногда – образование кист.

Вовлечение спинного мозга при ОНМ обычно представляет собой полный поперечный миелит протяженностью 3 и более вертебральных сегмента. Миелит, в отличие от наблюдаемого при типичном РС, является обычно более тяжелым, с острым (на протяжении часов – дней) развитием

симметричных грубых двигательных (пара- и тетрапарезы), чувствительных и сфинктерных нарушений («полный поперечный миелит») (Asgari, 2013), тогда как при РС расстройства асимметричные, преимущественно либо двигательные, либо чувствительные, с негрубым нарушением функции тазовых органов (неполное поперечное поражение спинного мозга) (Sellner, 2008). У 77–88% больных после атаки миелита имеет место частичное восстановление двигательных функций, однако полный регресс не характерен. При рецидивирующем миелите в трети случаев типичными симптомами являются пара- либо тетрапарез, пароксизмальные мышечные спазмы, корешковая боль, симптом Лермитта. При монофазном же течении эти явления редки или отсутствуют.

Непрекращающаяся икота, тошнота и неукротимая рвота обнаруживаются у 17% больных ремиттирующим ОНМ вследствие распространения цервикального очага на продолговатый мозг (Patel, 2012). Другими симптомами поражения ствола мозга являются головокружение, потеря слуха, слабость лицевой мускулатуры, тригеминальные боли, диплопия, птоз и нистагм (Misu, 2005).

В 15% случаях ОНМ в случае поражения головного мозга (гипоталамус, околотоводопроводное вещество) развивается энцефалопатия, эндокринопатии. Сочетание эндокринных нарушений с ОНМ носит название синдром Вернанта. Наиболее часто (в 70% случаев) встречается аменорея. В 30% - галакторея и гиперпролактинемия (Stübgen, 2012; You, 2011).

Среди инструментальных методов диагностики наибольшую значимость при ОНМ имеет МРТ спинного мозга. В 80% случаев миелит поражает грудной отдел спинного мозга. У пациентов, с отсутствием NMO-IgG миелитический очаг чаще локализован в шейном отделе спинного мозга. У большей части пациентов МРТ, выполненная в острую фазу миелита, выявляет обширный непрерывный очаг поражения спинного мозга, который распространяется по длиннику более чем на 3 позвоночных сегмента, однако отсутствие очага или короткие очаги (менее 2 сегментов) могут определяться

в периоды ремиссий или в отдалённые периоды заболевания, когда формируется атрофия спинного мозга. В острый период спинной мозг набухший и отечный, очаг может накапливать контрастное вещество, иногда в течение нескольких месяцев. На более поздних этапах заболевания обнаруживается атрофия спинного мозга. В отличие от ОНМ, при РС очаги демиелинизации в спинном мозге по длине обычно не превышают одного-двух позвоночных сегментов (Paul, 2015).

На начальных стадиях заболевания нормальная картина в головном мозге наблюдается у 55-84% пациентов с ОНМ, однако возможно появление очагов в белом веществе в течение развития заболевания. Действительно, очаги демиелинизации могут встречаться до 84,8% у пациентов с ОНМ. Церебральные очаги по своей локализации имеют предрасположенность к тем участкам головного мозга, где отмечается высокий уровень иммунореактивности к аквапорину-4 (гипоталамус, ствол головного мозга, 3,4 желудочки). В 68% выявляются перивентрикулярные очаги. Изменения в головном мозге чаще наблюдаются у детей, чем у взрослых больных. В большинстве случаев очаги являются асимптомными, однако симптомные очаги также не исключают диагноза ОНМ (Cheng, 2013; Weier, 2015).

В случае наличия очагов в головном мозге и затруднения дифференциального диагноза дополнительно может применяться МР-спектроскопия. Так, для ОНМ характерно преобладание снижения миоинозитола (маркёр нарушения функции астроцитов) по сравнению с N-ацетиласпартатом, в отличие от РС, для которого характерно преимущественное снижение N-ацетиласпартата (маркёр повреждения аксонов), а снижение миоинозитола выражено в меньшей степени (Ciccarelli, 2013).

В цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у 14-79% пациентов наблюдается плеоцитоз (>50 клеток в 1 мм³) с наличием моноцитов и лимфоцитов. Нейтрофилы, иногда эозинофилы, встречаются у трети больных. Такая картина наблюдается при РС очень редко. В некоторых

случаях плейоцитоз достигает 1000 и более клеток. Повышение уровня белка встречается в 45-75%, степень повышения вариабельна. Олигоклональные комплексы при анализе ЦСЖ, встречаемые при РС в 90% случаях, обнаруживаются при ОНМ лишь в 20–40% случаев (Zaffaroni, 2004).

Нейрофиламенты появляются в ЦСЖ вследствие аксонального повреждения. Уровень тяжёлых цепей нейрофиламентов в ЦСЖ больных с ОНМ значительно выше, чем при РС (Wang, 2012).

Антитела к аквапорину-4 при оптиконевромиелите

Принципиально новым шагом на пути к диагностике ОНМ стало обнаружение в 2004 г. в плазме крови этих больных аутоантител – маркеров данного заболевания, названных NMO-IgG. NMO-IgG – первый специфический биологический маркер демиелинизирующего заболевания; поскольку чувствительность и специфичность его весьма высоки (75% и 85-99% соответственно), их выявление у пациентов с зрительно-спинальным паттерном демиелинизирующего заболевания позволяет проводить дифференциальный диагноз между ОНМ и РС, идиопатическим поперечным миелитом, рекуррентным или билатеральным невритом зрительного нерва (Lennon, 2005).

NMO-IgG могут выявляться у пациентов задолго до формирования целостной картины оптиконевромиелита. По всему миру проводятся исследования для выявления связи между клинической картиной и регистрацией антител в сыворотке крови. Данные этих исследований в разных странах несколько отличаются. Во Франции не установлено связи между количеством обострений, длительностью заболевания, наличием патологических очагов в головном мозге и изменениями в ЦСЖ с выявлением антител в крови (Marignier, 2008). В исследовании, проводившемся на Кубе, установили, что у пациентов, имеющих положительный NMO-IgG статус, обострения более частые и более выражен неврологический дефицит. Также в этом исследовании было показано, что вероятность ассоциации с NMO-IgG повышалась при наличии >3

перивентрикулярных очагов в головном мозге, очагов в белом веществе головного мозга и при более длинных очагах демиелинизации в спинном мозге в течение ремиссии (J A Cabrera-Gómez, 2009). В европейских исследованиях выявлено, что уровень антител к аквапорину-4 коррелирует с активностью заболевания и снижается при лечении ритуксимабом, азатиоприном, циклофосфамидом (Jarius, 2008; Nakashima, 2011). Титры антител также снижались при лечении метилпреднизолоном и оставались низкими в течение ремиссии. Наиболее высокие титры антител определялись у пациентов с полной потерей зрения и выраженными поражениями головного мозга. Также было выявлено, что титры NMO-IgG коррелировали с длиной очага в спинном мозге в период ремиссии при минимуме неврологической симптоматики (Takahashi, 2007). В Японии показали корреляцию титра антител с длиной очагов в спинном мозге, показали связь с тяжестью зрительных нарушений (Matsushita, 2009).

Диагностические критерии оптиконевромиелита

Клиническая комбинация неврита зрительных нервов и миелита может наблюдаться при типичном РС, при системных аутоиммунных заболеваниях (например, системная красная волчанка, синдром Шегрена), в качестве параинфекционного феномена, в ассоциации с инфекционными процессами (туберкулез легких, различные вирусные заболевания). Однако на основании только клинических данных достоверно судить о наличии или отсутствии ОНМ невозможно. В 2006 г., после открытия биомаркера заболевания, NMO-IgG, были предложены современные диагностические критерии: для постановки диагноза ОНМ (Wingerchuk, 2006): требовалось наличие у пациента оптического неврита, острого миелита и, как минимум, двух из трех подтверждающих критериев:

(1) непрерывный очаг поражения спинного мозга по данным МРТ, который распространяется по длиннику более чем на 3 позвоночных сегмента;

(2) МРТ-данные, не соответствующие диагностическим критериям McDonald для рассеянного склероза;

(3) NMO-IgG позитивный статус (наличие антител к аквапорину-4).

Уточнение данных критериев было проведено в 2008 г. национальным обществом рассеянного склероза США и международной рабочей группой. Эти критерии включают в себя 3 больших критерия, которые должны присутствовать обязательно, но их появление может быть разделено неопределенным промежутком времени и малые критерии, из которых должен быть выявлен хотя бы один (Miller, 2008).

Основные критерии:

1. Оптический неврит с поражением одного или обоих глаз.
2. Поперечный миелит с клинической картиной полного или частичного поражения поперечника спинного мозга и гиперинтенсивным очагом в T2-режиме, распространенным на 3 и более сегмента спинного мозга;
3. Отсутствие данных за саркоидоз, васкулиты, клиническую манифестацию системной красной волчанки (СКВ), и другие возможные причины синдрома.

Малые критерии:

1. МРТ головного мозга в норме или с изменениями, не удовлетворяющие полностью критериям Barkhof, отраженным в критериях McDonald (2005): отсутствие изменений при МРТ головного мозга при дебюте заболевания (характерное для рассеянного склероза):
 - a. Неспецифические изменения в режиме T2, не удовлетворяющие критериям;
 - b. Повреждение дорсального отдела продолговатого мозга, смежное или не смежное с повреждением спинного мозга;
 - c. Очаги повреждения в гипоталамусе и/или стволе мозга;

d. «линейные» перивентрикулярные очаги или очаги в бледном шаре, не круглой формы и не распространяющиеся в паренхиму гемисфер в форме пальцев Доусона.

2. Положительный тест на обнаружение антител к аквапорину-4 в сыворотке крови или цереброспинальной жидкости.

Диагностические критерии оптиконевромиелита продолжают уточняться по настоящее время (Sellner, 2010; Wingerchuk, 2015).

Аквапорин-ассоциированные синдромы

Антитела к аквапорину 4 встречаются не только при типичном ОНМ, но также и при ОНМ-ассоциированных заболеваниях, имеющих картину, не совсем типичную для ОНМ: наличие очагов поражения головного мозга, наличие сопутствующих заболеваний нервной системы или системных заболеваний, оптикоспинальный или азиатский рассеянный склероз.

Было показано, что если у пациентов в крови обнаруживали антитела к аквапорину-4, то у них с высокой вероятностью впоследствии развивался оптиконевромиелит (Jacob, 2013). Это послужило причиной объединения вышеперечисленных состояний под термином «спектр оптиконевромиелит-ассоциированных расстройств». В настоящее время к оптиконевромиелит-ассоциированным расстройствам относят: ограниченные формы оптиконевромиелита, а именно «идиопатический» продольно-распространенный миелит (очаг в спинном мозге ≥ 3 позвоночных сегментов) и билатеральный единичный или повторный оптический неврит; азиатский оптикоспинальный рассеянный склероз (АОСРС); оптический неврит или продольно-распространенный миелит, ассоциированный с системными аутоиммунными заболеваниями; оптический неврит или миелит, ассоциированный со «специфическими» для ОНМ повреждениями головного мозга (гипоталамус, перивентрикулярное пространство, ствол головного мозга).

Ограниченные формы оптиконевромиелита, включающие рецидивирующий миелит без признаков оптического неврита и

рецидивирующий неврит, без признаков миелита. Наличие IgG-NMO у пациентов с ремиттирующим миелитом позволяет диагностировать у них ОНМ (Matiello, 2008; Weinshenker, 2006). В проспективных исследованиях в клинике Мейо были обследованы пациенты с однократным эпизодом поперечного идиопатического миелита. 50% из них были серопозитивными. Среди пациентов с однократным или рецидивирующим ОН 25% имели NMO-IgG. В течение последующего года у половины из них отмечался повторный эпизод миелита, или развился оптический неврит. Эти сведения подтверждают, что изолированный или рецидивирующий миелит, билатеральный ОН, рецидивирующий ОН являются в ряде случаев неполным, или незавершенной формой ОНМ. Обнаружение этих антител определяет прогноз заболевания и повышает вероятность конверсии заболевания в оптиконевромиелит. Выявление NMO-IgG в сыворотке крови пациентов с изолированным ОН ассоциировано с более тяжелыми первоначальными проявлениями оптического неврита. Так, из девяти NMO-IgG-положительных пациентов с продольным распространенным миелитом у пятерых (65%) наблюдался в течение года повторный эпизод миелита или оптического неврита (Weinshenker, 2006). Вероятность обнаружения NMO-IgG у пациентов с частичным поперечным миелитом, при котором длина очагов менее 3 вертебральных сегментов, очень мала. Только у 1 из 22 пациентов (4,5%) с миелитом, поражающем менее 3 сегментов впоследствии развился продольный распространенный миелит (Scott, 2006).

Миелит, оптический неврит, или их сочетание является хорошо известными осложнениями СКВ и Синдрома Шегрена, хотя эти пациенты могут и не иметь достаточного количества критериев для точного диагноза СКВ или Синдрома Шегрена. Половина из этих пациентов с СКВ и треть с Синдромом Шегрена являются серопозитивными по NMO-IgG, тогда как пациенты без проявлений миелита и ОН являлись серонегативными. Также у серопозитивных пациентов с Синдромом Шегрена значимо чаще выявлялись признаки поражения зрительного нерва и спинного мозга по данным МРТ. У

NMO-IgG положительных пациентов чаще выявлялись антиядерные антитела и SS-A/B-антитела (Sjögren syndrome autoantibody), чем у NMO-IgG отрицательных (Pittock, 2008). Есть мнение, что пациенты, позитивные по NMO-IgG, имеют 2 параллельно текущих аутоиммунных заболевания, а неврологические симптомы являются не осложнением основного заболевания, а проявлением ОНМ (Estiasari, 2012). Также антитела NMO-IgG и клиника оптического миелита могут выявляться при аутоиммунном тиреоидите и ANCA-ассоциированных васкулитах (микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера и синдром Чарга-Стросса). При выявлении положительного титра антиядерных антител или SSA/SSB при отсутствии клинических данных системных заболеваний нельзя исключать оптиконевромиелит. На терапию глюкокортикостероидами системных заболеваний с неврологическими проявлениями лучше отвечали пациенты, серопозитивные по NMO-IgG (Jarius, 2011; Závada, 2013).

Описано 26 случаев сочетания миастении (в 17 случаях генерализованной формы) с оптиконевромиелитом или поперечным миелитом, при этом у 24 больных выявлены антитела к ацетилхолиновому рецептору. 20 пациентов исследовались на наличие антител к аквапорину-4, у 17 пациентов результат был положительным (85%). В 96% случаев клиника миастении предшествовала оптиконевромиелиту или поперечному миелиту. Средняя длительность между началом миастении и оптиконевромиелита/поперечного миелита составила 15 лет. У 20 пациентов (80%) проводилась тимэктомия или лучевая терапия тимуса до развития оптиконевромиелита или поперечного миелита. Сочетание развивалось преимущественно у женщин с ювенильной формой или ранним началом миастении. В данном сочетании обнаруживалось мягкое течение миастении. У 15 пациентов была достигнута полная ремиссия миастении без иммуносупрессивной терапии, еще у 3 пациентов течение миастении успешно контролировалось антихолинэстеразными препаратами. Таким образом, рекомендовано исследование антител к аквапорину-4 у пациентов с

миастенией в случае наличия атипичных зрительных или двигательных нарушений (Jarius, 2012; McKeon, 2009).

Несмотря на сходные с ОНМ клинические проявления, азиатский оптико-спинальный РС (АОСРС) традиционно считается отдельной формой заболевания вследствие более мягкого течения и чаще обнаруживаемых очагов в головном мозге. Японские исследователи пытались выявить «чистые формы» АОСРС без очагов в головном мозге и с продольным поперечным миелитом. Слепленное исследование плазмы крови этих пациентов не выявило разницы между АОСРС и ОНМ. 60% с АОСРС были серопозитивными по NMO-IgG и не отличались от ОНМ, где количество серопозитивных пациентов составило 73%. Некоторые из пациентов с АОСРС вероятно являлись больными с типичным «европейским» РС, и это объясняет несколько более низкие показатели серопозитивной реакции в некоторых японских и азиатских исследованиях (J. I. Kira, 2011).

У 10-40% пациентов с клиническими проявлениями, характерными для ОНМ, антитела к аквапорину-4 не обнаруживаются. Причин этому может быть несколько. Доказано, что чаще всего серонегативным бывает монофазный оптиконевромиелит, нередко постинфекционный, при котором нет превалирования женщин среди больных. Частота встречаемости монофазного ОНМ варьирует в различных в разных странах, поэтому различается и процент серонегативного ОНМ в зависимости от национальности пациента. Однако, несмотря на отсутствие антител к аквапорину-4, у данных больных обнаружена потеря аквапорина за счет других патогенетических механизмов, в первую очередь вследствие активации гранулоцитарного воспаления (Jiao, 2013). Зачастую у данных пациентов определяются антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ) и к аквапорину-1 (Kitley, 2014).

На наличие антител к аквапорину-4 может также влиять и иммуносупрессивная терапия, на фоне которой титр антител может снижаться или исчезать, поэтому важно исследовать уровень NMO-IgG до

начала лечения либо во время ремиссии для определения антительного статуса. Другим фактором, влияющим на чувствительность, является сама методика определения антител. Так, у одного и того же больного при использовании разных методов исследования, антитела могут выявляться либо не выявляться. По мнению некоторых авторов, причиной отрицательных результатов на выявление NMO-IgG при оптиконевромиелите может служить низкая концентрация антител в плазме, которой не достаточно для преодоления нижнего порога чувствительности доступных методов (Marignier, 2013).

ГЛАВА 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованные пациенты

Настоящая работа основана на исследовании, выполненном на когорте пациентов с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы в России. В период с 2011 по 2015 годы было обследовано 233 пациента, обратившихся в ФГБНУ «Научный центр неврологии».

В исследование включались пациенты с достоверным рассеянным склерозом (ремиттирующий тип течения), дебютом рассеянного склероза, оптиконевромиелитом, острым рассеянным энцефаломиелитом, поперечным миелитом, оптическим невритом, а также с системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, болезнь Шегрена).

Диагноз рассеянного склероза устанавливался в соответствии с критериями McDonald, 2005 (Polman, 2005). При включении в исследование предпочтение отдавалось пациентам с вовлечением в патологический процесс зрительного нерва и/или спинного мозга.

Диагноз дебют рассеянного склероза был установлен пациентам с демиелинизирующим поражением головного и спинного мозга с типичной неврологической и радиологической картиной, которая, однако, не удовлетворяла критериям McDonald, 2005 (что по данным зарубежной литературы соответствует клинически изолированному синдрому).

Диагноз оптической невропатии был установлен пациентам с односторонним или двусторонним поражением зрительного нерва, при этом исключались другие этиологические причины оптической невропатии: ишемической, токсической, метаболической, вирусной, эндокринной, а также случаи новообразований.

Диагноз миелит был установлен пациентам с изолированным поражением спинного мозга в соответствии с критериями рабочей группы по поперечному миелиту (Transverse Myelitis Consortium Working Group, 2002),

т.е. в исследование не включались пациенты с новообразованиями спинного мозга, компрессионной миелопатией, ишемией спинного мозга, наличием сосудистых мальформаций спинного мозга, инфекционными заболеваниями с поражением спинного мозга, а также с облучением или травмой вертебральной зоны в анамнезе.

Диагноз острого рассеянного энцефаломиелита был установлен на основании диагностических критериев ОРЭМ, разработанных на заседании Международной группы экспертов по дифференциальной диагностике рассеянного склероза 2008 года (Marchioni, 2008).

Диагноз оптиконевромиелита был установлен на основании диагностических критериев оптиконевромиелита 2008 года (Miller, 2008). При этом один из малых критериев: положительный результат анализа сыворотки крови или ЦСЖ на NMO-IgG (антитела к аквапорину-4) не принимался в расчёт, т. к. данный критерий являлся объектом настоящего исследования.

Диагноз системных заболеваний соединительной ткани был установлен в соответствии с диагностическими критериями (Petri, 2012; Vitali, 2002), при этом, в первую очередь в исследование были включены пациенты с воспалительным поражением зрительного нерва и/или спинного мозга. В качестве группы сравнения в исследование также были включены пациенты с системной красной волчанкой и болезнью Шегрена, у которых поражение центральной нервной системы отсутствовало.

Кроме того, в исследование были включены здоровые добровольцы, у которых отсутствовали заболевания центральной нервной системы, а также системные заболевания соединительной ткани.

Проведение настоящего исследования получило одобрение на заседании локального этического комитета ФГБНУ НЦН. Все пациенты ознакомились с условиями исследования, подписали установленную форму информированного согласия на участие в нём.

В исследуемые группы были включены 233 пациента: 75 пациентов с рассеянным склерозом, 14 с дебютом рассеянного склероза, 30 с оптиконевромиелитом, 10 с ОРЭМ, 49 с миелитом, 39 с оптическим невритом, 8 с СКВ с неврологическими проявлениями. В группу сравнения были включены 8 пациентов с системными заболеваниями без поражения ЦНС. В группу контроля были включены 10 здоровых добровольцев.

Характеристика групп исследуемых пациентов приведена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

	Количество пациентов	Пол женщины/мужчины	Возраст М [Q1; Q2]
РС	75	54/21	29,5 [23,5; 36,5]
Дебют РС	14	11/3	25 [21; 35]
ОРЭМ	10	8/2	33 [22; 56]
ОМ	30	25/5	36 [30; 55]
Миелит	49	31/18	29 [21; 38]
Оптический неврит	39	28/11	29 [21; 42]
Системные заболевания	16	12/4	37 [32; 42]
Всего пациентов	233	169/64	32 [23; 42]
Добровольцы	10	6/4	28 [25; 33]
Всего	243	175/68	32 [24; 40]

Группы пациентов были сопоставимы по половому составу и возрасту.

Все участники исследования принадлежали к европейской этнической группе.

Критерием оценки неврологического дефицита являлся балл по расширенной шкале оценки степени инвалидизации EDSS (Kurtzke, 1983).

Всем пациентам, которые были включены в исследование, проводился неврологический осмотр, а также выполнялась МРТ головного и спинного мозга до включения в исследование.

Определение антител к аквапорину-4

Анализ сыворотки крови на антитела к аквапорину-4 выполнялся на базе лаборатории хламидиозов отдела медицинской микробиологии ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» МЗ РФ. Определение производилось методом непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена (cell-based assay). Для проведения исследования проводился однократный забор 5 мл венозной крови у всех обследованных пациентов.

Подготовка образцов.

Образцы были аликвотированы по 100 мкл сыворотки. Для дальнейшего качественного анализа образцы разводились фосфатно-солевым буфером (ФСБ) в соотношении 1:10 и тщательно перемешивались. Для полуколичественного анализа отдельных образцов были произведены дальнейшие разведения в соотношении 1:100 и 1:1000.

Для проведения анализа сыворотки крови на антитела к аквапорину-4 использовались тест-наборы FA-1128 производства EUROIMMUN AG (Германия). В данных наборах использован стандартный субстрат с трансфицированными и нетрансфицированными клетками (EU 90). Процедура исследования выполнена согласно технике TITERPLANE, которая состоит из следующих основных этапов:

1. 30 мкл разведённого образца наносятся на реакционную зону шаблона-подложки
2. Предметные стёкла с биочипами помещаются на шаблон-подложку таким образом, чтобы каждый образец контактировал с биочипом на предметном стекле. Время инкубации – 30 мин. При этом имеющиеся

в положительных образцах специфические антитела связались с антигенами базальной мембраны.

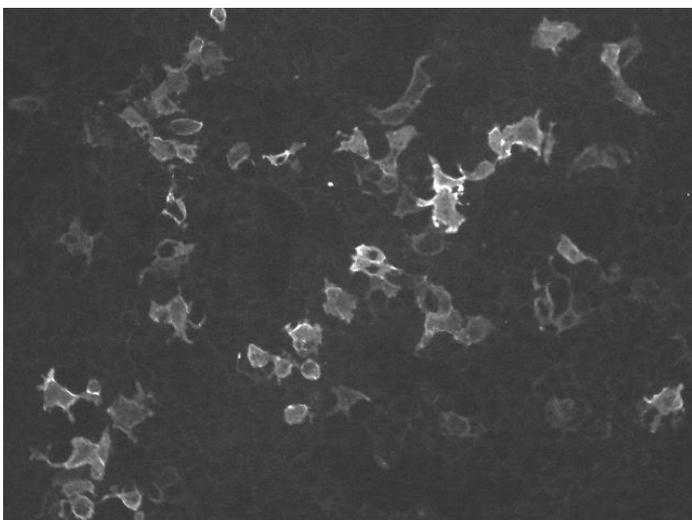
3. Промывка предметных стёкол ФСБ.
4. 25 мкл конъюгата (меченых флуоресционом антител к глобулинам человека) наносятся на реакционную зону чистого шаблона-подложки.
5. Предметные стёкла с биочипами помещаются на шаблон-подложку таким образом, чтобы конъюгат контактировал с биочипом на предметном стекле.
6. Промывка предметных стёкол и сопоставление их с покровными стёклами (на которое предварительно нанесена среда для заливки на основе глицерина).

Учёт результатов производился с помощью флуоресцентного микроскопа Nikon Eclipse Ni-U; фильтр возбуждения 488 нм, цветоделительное устройство: 510 нм, блокирующий фильтр – 520 нм.

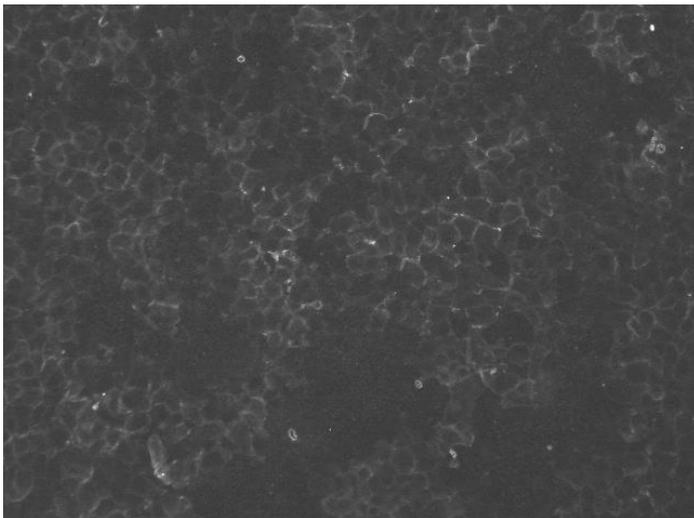
В случае наличия в сыворотке антител к аквапорину-4, они реагируют с трансфицированными клетками субстрата, что приводит к формированию равномерного свечения (Рисунок 1).

Рисунок 1 Выявление антител к аквапорину-4 методом иммуофлуоресценции с клеточной презентацией антигена: А) Положительный результат; Б) отрицательный результат.

А)



Б)



При полуколичественном анализе титр антител был определён как последнее разведение образца, при котором специфическая флуоресценция еще вполне отчетлива. Титр антител оценивался по результатам флуоресценции, полученным при различных разведениях образца, критерии оценки отражены в таблице 2.

Таблица 2. Оценка титра антител

Флуоресценция при разведении образца				Титр антител
1:10	1:100	1:1000	1:10000	
Слабая	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	1:10
Умеренная	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	1:32
Сильная	Слабая	Отсутствует	Отсутствует	1:100
Сильная	Умеренная	Отсутствует	Отсутствует	1:320
Сильная	Сильная	Слабая	Отсутствует	1:1000
Сильная	Сильная	Умеренная	Отсутствует	1:3200
Сильная	Сильная	Сильная	Слабая	1:10000

Определение чувствительности и специфичности определения антител к аквапорину-4 методом непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена.

Оценка чувствительности, специфичности метода непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена для выявления антител к аквапорину-4, а также его прогностической ценности проводилась с помощью методов доказательной медицины (evidence-based medicine). Чувствительность и специфичность метода определялась отдельно для группы оптиконевромиелита и для группы ОНМ-ассоциированных заболеваний. В последнюю группу были включены пациенты с продольным распространённым миелитом и оптическим невритом, а также пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани с неврологическими проявлениями.

Определялась претестовая вероятность заболевания - вероятность наличия заболевания, прежде чем станут известны результаты диагностического теста; чувствительность – отношение положительных по антителам к аквапорину-4 пациентов к общему числу больных оптиконевромиелитом, специфичность – отношение отрицательных по антителам к аквапорину-4 пациентов к общему числу больных, у которых диагноз оптиконевромиелита был отвергнут.

Также было определено отношение правдоподобия – отношение вероятностей ожидаемых результатов диагностического теста у пациентов с заболеванием ОНМ и без него. Данное отношение характеризует, во сколько раз вероятность получить данный результат теста у пациентов выше, чем в группе сравнения.

Прогностическая ценность определялась как вероятность наличия (отсутствия) заболевания при известном результате исследования: прогностическая ценность положительного результата – вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста;

прогностическая ценность отрицательного результата – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста.

Определение 8-оксо-2'-дезоксигуанозина

Определение содержания 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в плазме крови выполнялось на базе лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ. Для проведения исследования проводился однократный забор 5 мл венозной крови у всех обследованных пациентов. Образцы были аликвотированы по 100 мкл сыворотки.

Для проведения анализа сыворотки крови на 8-оксо-2'-дезоксигуанозин использовался тест-набор HT 8-охо-dG ELISA Kit производства Trevigen, Inc. (США).

Образы сыворотки разводились в буферном растворе в соотношении 1:20. Стандартный раствор 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в буферном растворе последовательно был разведён до достижения концентраций 60 нг/мл, 30 нг/мл, 15 нг/мл, 7,5 нг/мл, 3,75 нг/мл, 1,875 нг/мл, 0,94 нг/мл.

В ячейки планшета для анализа последовательно добавлены растворы 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в вышеуказанных концентрациях; буферный раствор (соответствует концентрации 0 нг/мл) и разведённые образцы сыворотки крови. В каждую ячейку добавлены моноклональные антитела anti-8-охо-dG с последующей инкубацией в течение 1 часа при комнатной температуре. После завершения инкубации произведена отмывка, после чего в каждую ячейку добавлены антитела, конъюгированные с HRP (пероксидаза хрена), с последующей инкубацией в течение 1 часа при комнатной температуре. После завершения инкубации произведена отмывка, после чего в каждую ячейку добавлен тетраметилбензидин, а через 15 минут – стоп-раствор (серная кислота в концентрации 0,5 моль/л).

После завершения реакции планшет был помещён в флуориметр Perkin Elmer 2030 Victor TMX3 multilabel rider (Финляндия) с длиной волны 450 нм,

с помощью чего была определена абсорбция. На основании результатов абсорбции прореагировавших стандартных растворов 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в программе Microsoft Excel была построена калибровочная кривая, при помощи которой была определена концентрация 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в каждом образце сыворотки.

Определение окисленных липопротеинов низкой плотности

Определение содержания окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в плазме крови выполнялось на базе лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ. Для проведения исследования проводился однократный забор 5 мл венозной крови у всех обследованных пациентов. Образцы были аликвотированы по 100 мкл сыворотки.

Для проведения анализа сыворотки крови на окисленные липопротеины использовался тест-набор Mercodia Oxidized LDL ELISA производства Mercodia AB (Швеция).

Образы сыворотки разводились в буферном растворе в соотношении 1:6561.

В ячейки планшета для анализа последовательно добавлены калибровочные растворы (концентрации ЛНП в которых составляли 0 мЕд/л, 1,8 мЕд/л, 3,6 мЕд/л, 6,7 мЕд/л, 14 мЕд/л и 28 мЕд/л) и разведённые образцы сыворотки крови. В каждую ячейку добавлен буфер для анализа с последующей инкубацией на шейкере (800 оборотов в минуту) в течение 2 часов при комнатной температуре. После завершения инкубации произведена отмывка, после чего в каждую ячейку добавлен раствор моноклональных антител anti-ApoB, конъюгированные с HRP (пероксидаза хрена) с последующей инкубацией на шейкере в течение 1 часа. После завершения инкубации произведена отмывка, после чего в каждую ячейку добавлен тетраметилбензидин, а через 15 минут – стоп-раствор (серная кислота в концентрации 0,5 моль/л).

После завершения реакции планшет был помещён в флуориметр Perkin Elmer 2030 Victor TМХ3 multilabel rider (Финляндия) с длиной волны 450 нм, с помощью чего была определена абсорбция. На основании результатов абсорбции прореагировавших стандартных растворов была построена калибровочная кривая, при помощи которой была определена концентрация окисленных ЛНП в каждом образце сыворотки.

Определение малонового диальдегида

Определение содержания малонового диальдегида (МДА) в плазме крови выполнялось на базе лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ. Для проведения исследования проводился однократный забор 5 мл венозной крови у всех обследованных пациентов. Образцы были аликвотированы по 100 мкл сыворотки.

Содержание малонового диальдегида оценено по реакции с тиобарбитуровой кислотой, в результате которой образуется триметиновый комплекс, содержащий одну молекулу МДА и две молекулы тиобарбитуровой кислоты (Владимиров, 1972).

К 0,1 мл плазмы добавлялось 0,02 мл соляной кислоты (HCl) в концентрации 0,6 моль/л и 0,08 мл тиобарбитуровой кислоты. Реакционная смесь нагревалась в течение 10 минут при температуре 100°C.

Количество образовавшегося триметинового комплекса оценивалось по регистрации оптической плотности при длине волны 532 нм на спектрофотометре Hitachi-557 (Япония). Концентрация МДА выражалась в нмоль на 1 мл плазмы.

Статистическая обработка данных

Описательная статистика данных включала в себя следующие параметры: общее количество пациентов, среднее, стандартное отклонение, медиана (M), 25 и 75 процентиля (M [Q1; Q2]).

Сравнение двух групп по количественному признаку выполнено с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, множественное сравнение – с использованием непараметрического критерия Крускалла-Уоллиса.

Корреляционный анализ выполнен с использованием теста ранговой корреляции Спирмена.

Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Расчет данных выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel 2013 и пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., USA).

ГЛАВА 3

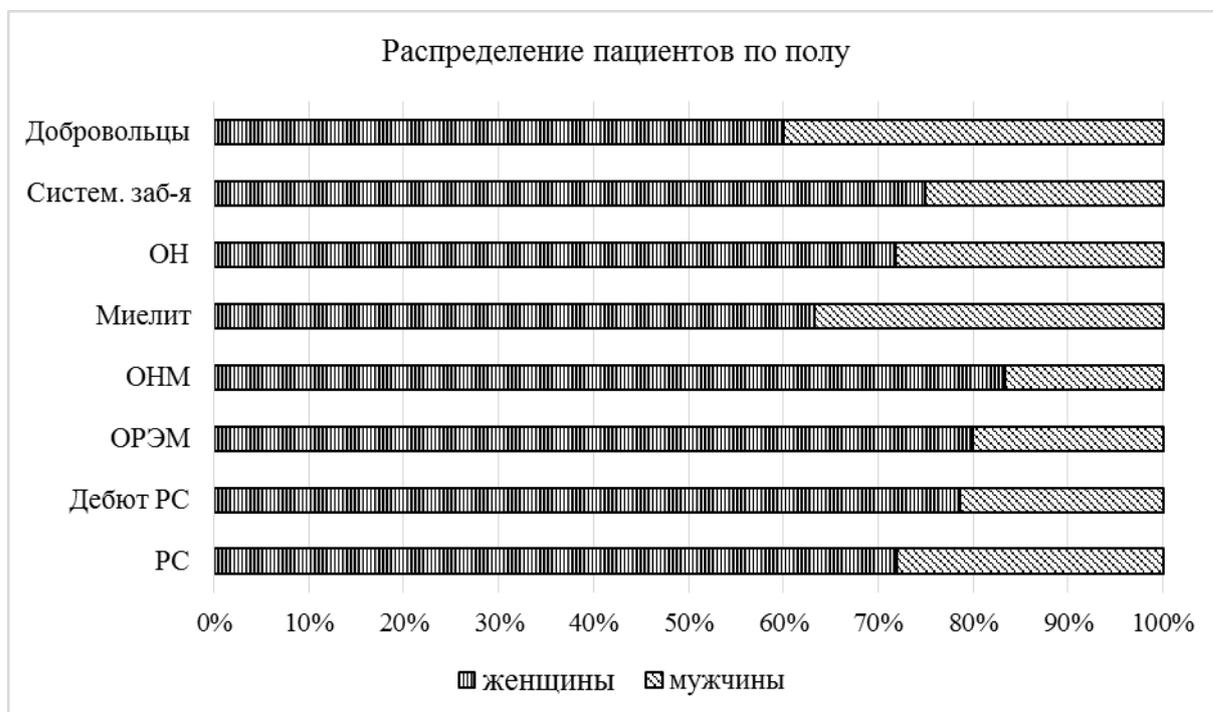
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинических проявлений демиелинизирующих заболеваний ЦНС

Нами были исследованы 225 пациентов с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы, клиническая симптоматика которых включала в себя зрительные нарушения и/или поражение спинного мозга: 75 пациентов с рассеянным склерозом, 14 с дебютом рассеянного склероза, 30 с оптиконевромиелитом, 10 с ОРЭМ, 49 с миелитом, 39 с оптическим невритом, 8 с СКВ с неврологическими проявлениями.

Несмотря на то, что все пациенты были сопоставимы между собой по полу и возрасту, группу оптиконевромиелита составили больные более старшего возраста, по сравнению с РС. Кроме того, в данной группе отмечено преобладание женщин, что отражено на рисунке 2.

Рисунок 2. Сопоставление пациентов по полу.



Группа пациентов, в клинической картине которых наблюдались зрительные нарушения и/или поражения спинного мозга, являлась клинически неоднородной, а также отличалась по данным нейровизуализации.

Среди пациентов с оптиконевромиелитом у 6 пациентов (4 женщины, 2 мужчин) отмечено монофазное течение (20% пациентов).

Среди пациентов с миелитом у 5 пациентов (3 женщины) отмечены рецидивы заболевания (10% пациентов).

Среди пациентов с оптическим невритом у 3 пациентов (3 женщины) отмечены рецидивы заболевания (7,7% пациентов).

Пациенты с первым эпизодом оптического неврита или миелита, которым впоследствии был установлен диагноз РС, в группу дебюта РС не включались.

Данные по клинической картине заболеваний: количеству обострений, степени выраженности неврологического дефицита приведены в таблице 3.

Таблица 3. Клиническая характеристика больных

	Количество обострений М [Q1; Q2]	Балл по шкале EDSS М [Q1; Q2]	Длительность течения, месяцы М [Q1; Q2]
РС	4 [2; 5]	3 [2; 3,5]	22 [12; 36]
Дебют РС	1 [1; 1]	2 [1,5; 3,5]	2 [1; 3,5]
ОРЭМ	1 [1; 1]	3 [2,5; 4]	1,5 [1; 2]
ОНМ	2,5 [2; 4]	4 [3; 5,5]	24 [5; 72]
Миелит	2 [1; 2]	4,5 [3; 6,0]	12 [8; 26]
Оптический неврит (ОН)	1 [1; 3]	1 [0; 2]	12 [8; 18]
СКВ с проявлениями миелита или оптического неврита	2 [1; 4]	2,5 [2; 4]	10 [2; 12]

Сложность проведения дифференциальной диагностики дебюта демиелинизирующего заболевания иллюстрируется клиническим примером 1.

Клинический пример 1.

Пациент Ф., 31 года.

Госпитализация в научный центр неврологии – апрель 2014 г.

Жалобы на момент поступления: на онемение правой ноги и правой половины живота.

Анамнез: Заболел за 11 дней до госпитализации, когда после физической нагрузки появилось онемение правой ноги, распространившееся через 3 дня на правую половину живота.

Неврологический статус: сознание ясное, менингеальных знаков нет. Патологии черепных нервов нет. Мышечная сила достаточная в руках и ногах. Тонус мышц не изменён. Сухожильные рефлексы в руках и в правой ноге живые, в левой – высокие, с расширением рефлексогенных зон. Рефлекс Бабинского слева. Гипестезия по проводниковому типу с уровня Th6 справа. Глубокая чувствительность, координация, тазовые функции не нарушены.

EDSS: Функции зрения – 0; Пирамидная система – 1; Мозжечковые функции – 0; Стволовые функции – 0; Чувствительность – 2; Функции тазовых органов – 0; Функции мышления – 0; Ходьба > 500 м без опоры. EDSS=2.0

Лабораторные и инструментальные методы исследования:

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – без патологии;

Исследование ликвора: цитоз – 40/3, общий белок 0,461 г/л, глюкоза 3,1 ммоль/л;

Диагностика системных аутоиммунных заболеваний (АНФ, Антитела к двуспиральной ДНК) – без отклонений от нормы;

Иммунохимическое исследование ликвора и сыворотки крови: **интенсивный интрацеллюлярный синтез олигоклональных IgG;**

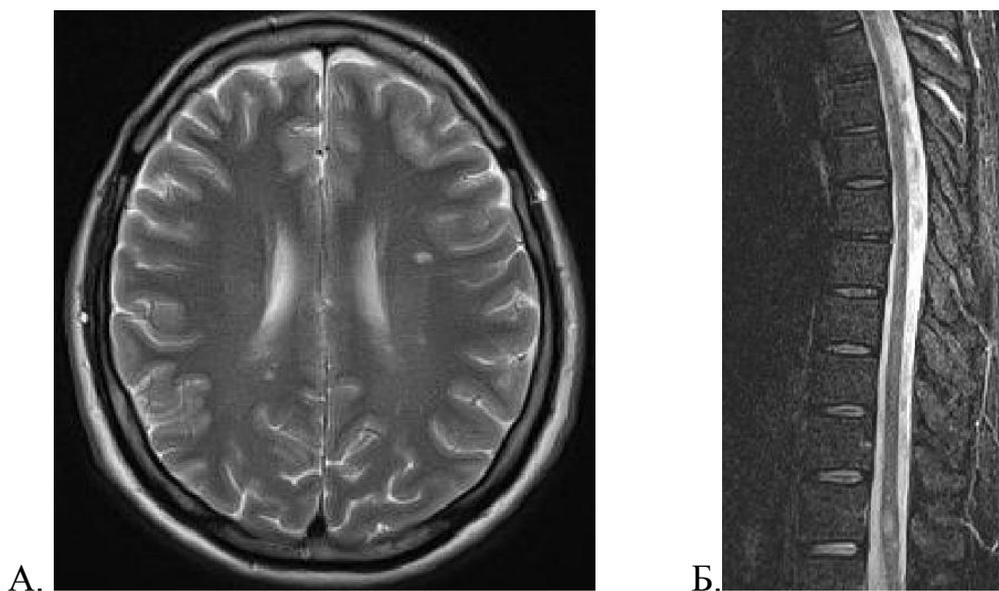
NMO-IgG: не выявлены

МРТ: очаги в головном мозге – перивентрикулярные (один из них – Gd+), в мозолистом теле, в среднем мозге; очаги в спинном мозге – на уровне Th5 и Th12 (Gd+) Томограммы приведены на рисунке 3.

Диагноз: Дебют РС. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в курсовой дозе 6 г с положительным эффектом. Рекомендован приём ПИТРС.

Рисунок 3. МРТ пациента Ф. (клинический пример 1).

А – головной мозг. Б – Спинной мозг.



Была проанализирована структура неврологических нарушений по функциональным системам у обследованных пациентов. Данные по неврологическим проявлениям приведены в таблице 4.

Таблица 4. Распределение неврологических нарушений у пациентов

	РС	ОНМ	ОРЭМ	Миелит	ОН	СКВ
Функции зрения	69,7%	100%	60%	0%	100%	12,5%
Мозжечковые функции	65,3%	16,6%	70%	0%	0%	12,5%
Стволовые функции	45,8%	13,3%	80%	0%	0%	37,5%
Пирамидная система	73%	100%	90%	77,6%	0%	87,5%
Чувствительность	60,6%	100%	40%	59,1%	0%	87,5%
Функции тазовых органов	35,9%	100%	20%	42,9%	0%	87,5%

Церебральные функции	12,3%	0%	100%	0%	0%	0%
----------------------	-------	----	------	----	----	----

У обследованных пациентов дополнительно отмечены следующие клинические особенности:

А. особенности течения миелита

1) Наличие либо отсутствие поперечного миелита – поражения спинного мозга с развитием центральных парезов, расстройств чувствительности по проводниковому типу и нарушением функций тазовых органов.

2) локализация поражения по данным МРТ: шейный или грудной отдел

3) монофазное либо рецидивирующее течение

Б. особенности течения оптического неврита

1) одностороннее или двустороннее поражение

2) монофазное либо рецидивирующее течение

Данные особенности течения приведены в таблице 5 и проиллюстрированы рисунками 4-8.

Таблица 5. Особенности течения оптического неврита и миелита в исследуемых группах пациентов.

		РС	ОНМ	ОРЭМ	Миелит	ОН	СКВ
миелит	поперечный	10,1%	100%	0%	30,6%		62,5%
	без поперечного поражения	73%	0%	40%	69,4%		25%
	шейный	64%	26,6%	30%	24,5%		37,5%
	грудной	5,6%	30%	0%	61,2%		12,5%
	шейный+грудной	13,5%	43,3%	10%	14,3%		37,5%
	монофазный	52,8%	33,3%	40%	89,8%		62,5%
	рецидивирующий	30,3%	66,7%	0%	10,2%		25%
оптический неврит	односторонний	50,6%	26,6%	60%		74,4%	0%
	двусторонний	19,1%	73,3%	0%		25,6%	12,5%
	монофазный	43,8%	63,3%	60%		92,3%	0%
	рецидивирующий	25,8%	36,7%	0%		7,7%	12,5%

Рисунок 4. Поперечный миелит при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС.

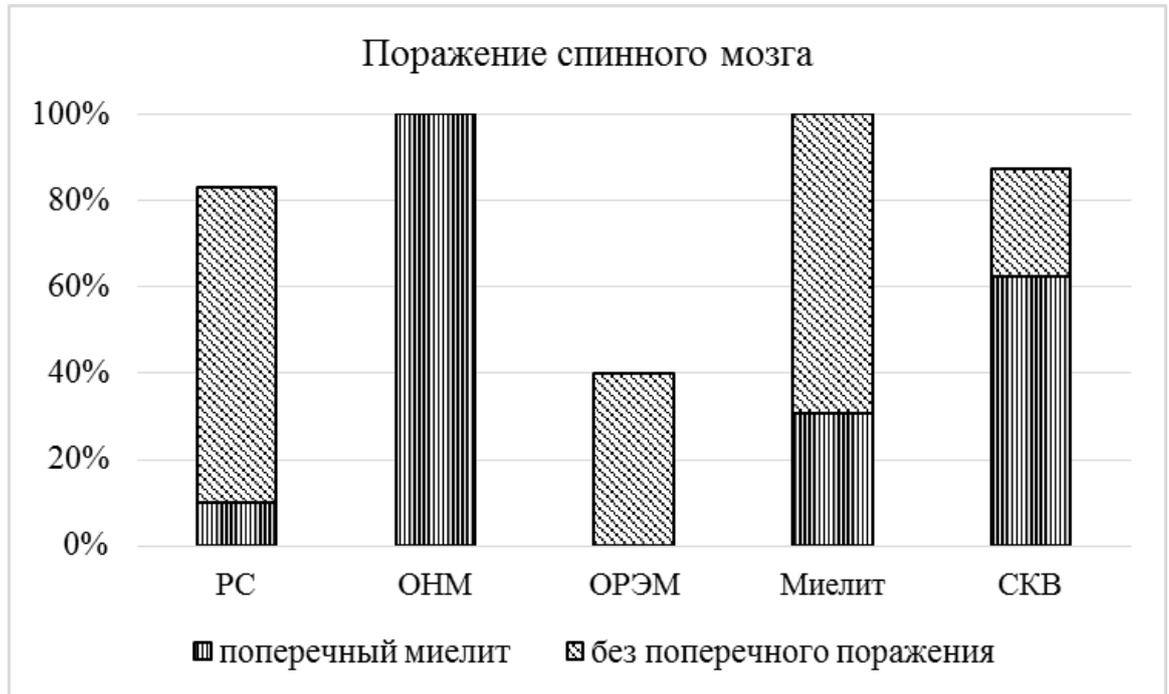


Рисунок 5. Уровень поражения спинного мозга при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС.

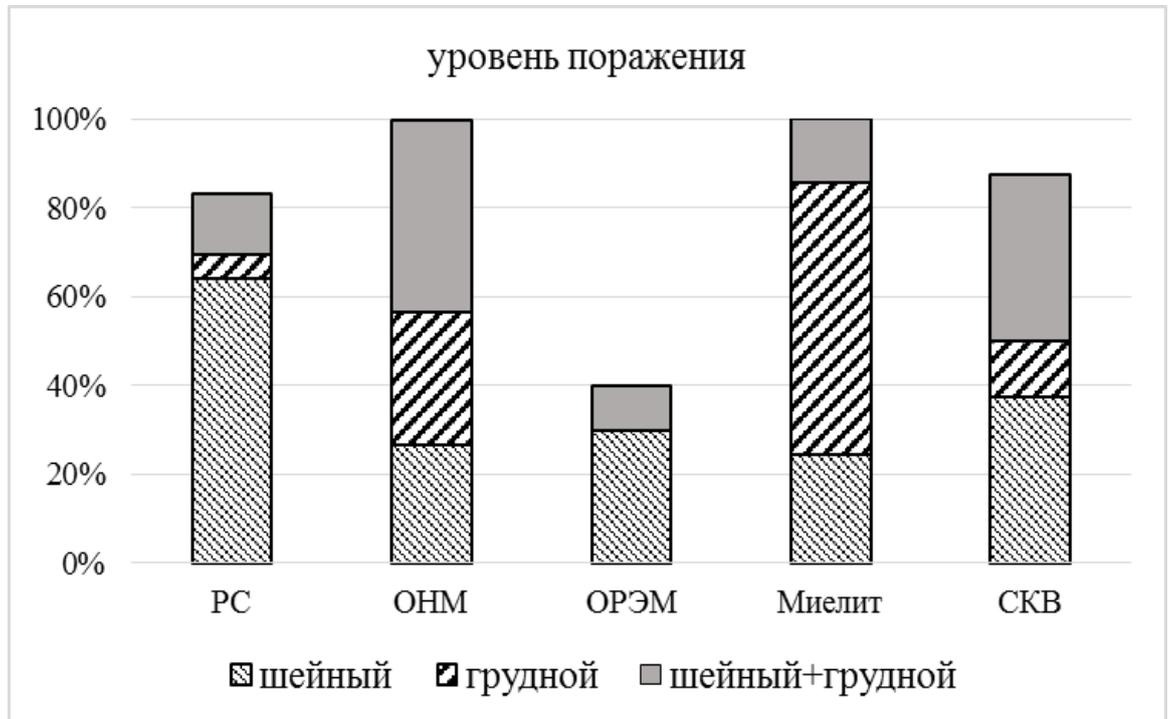


Рисунок 6. Течение миелита при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС.

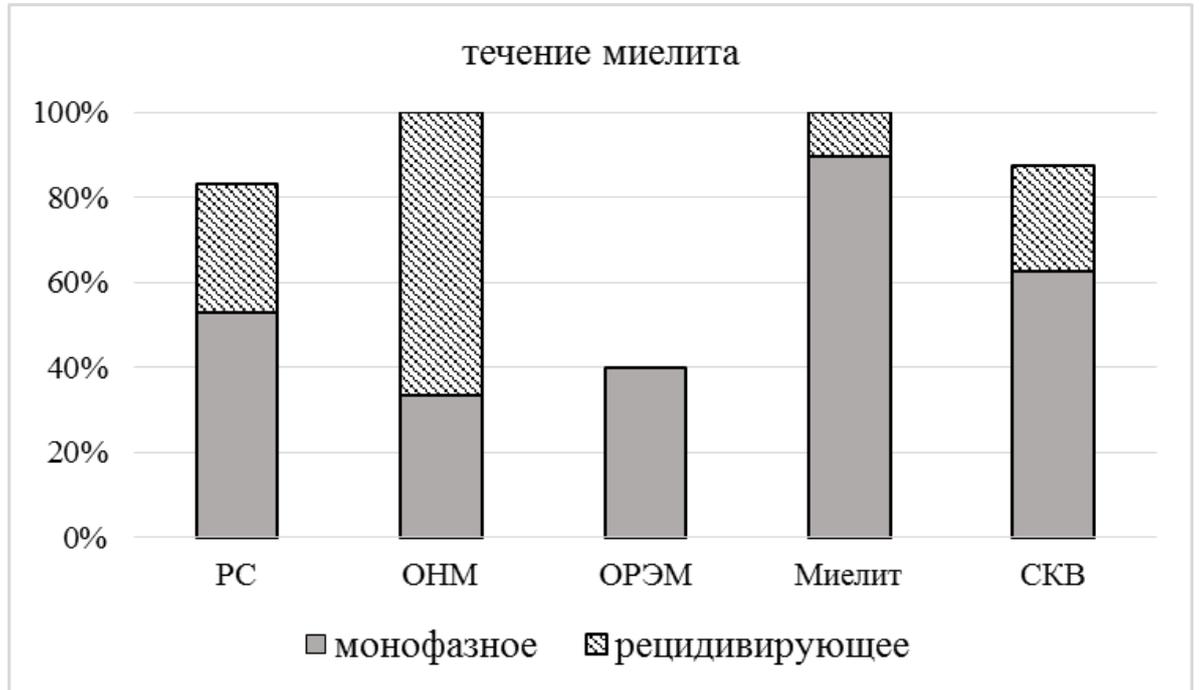


Рисунок 4. Поражение зрительных нервов при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС.

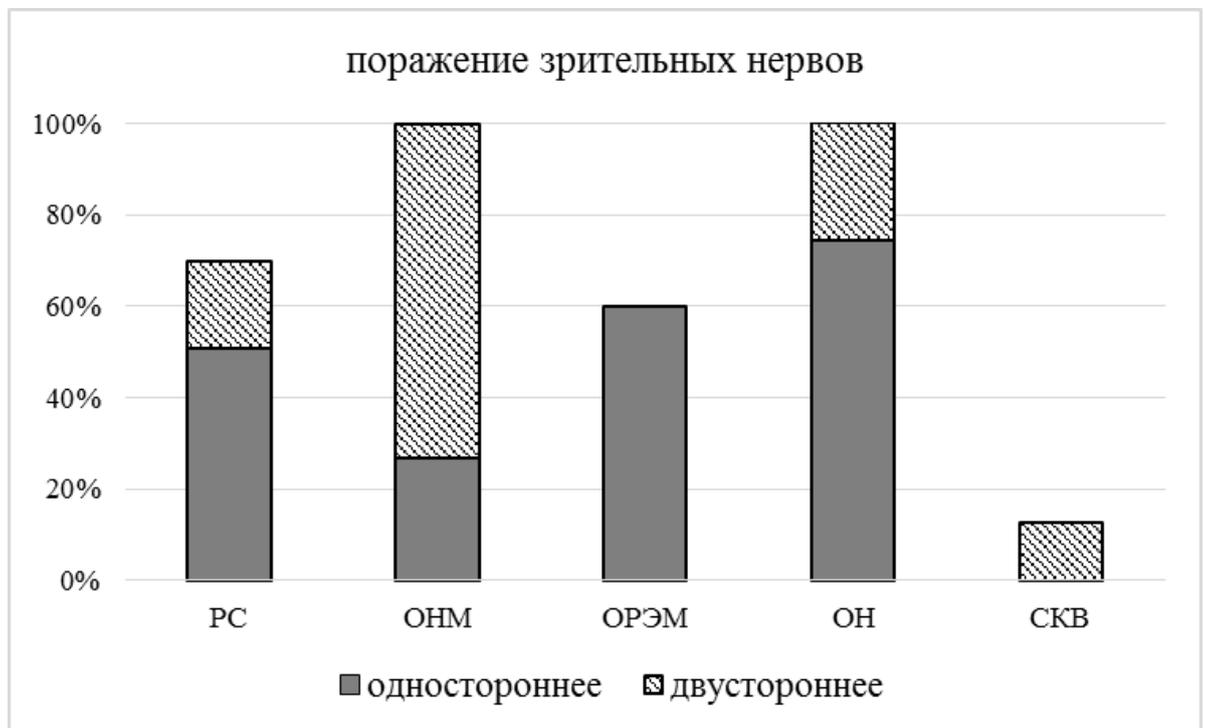
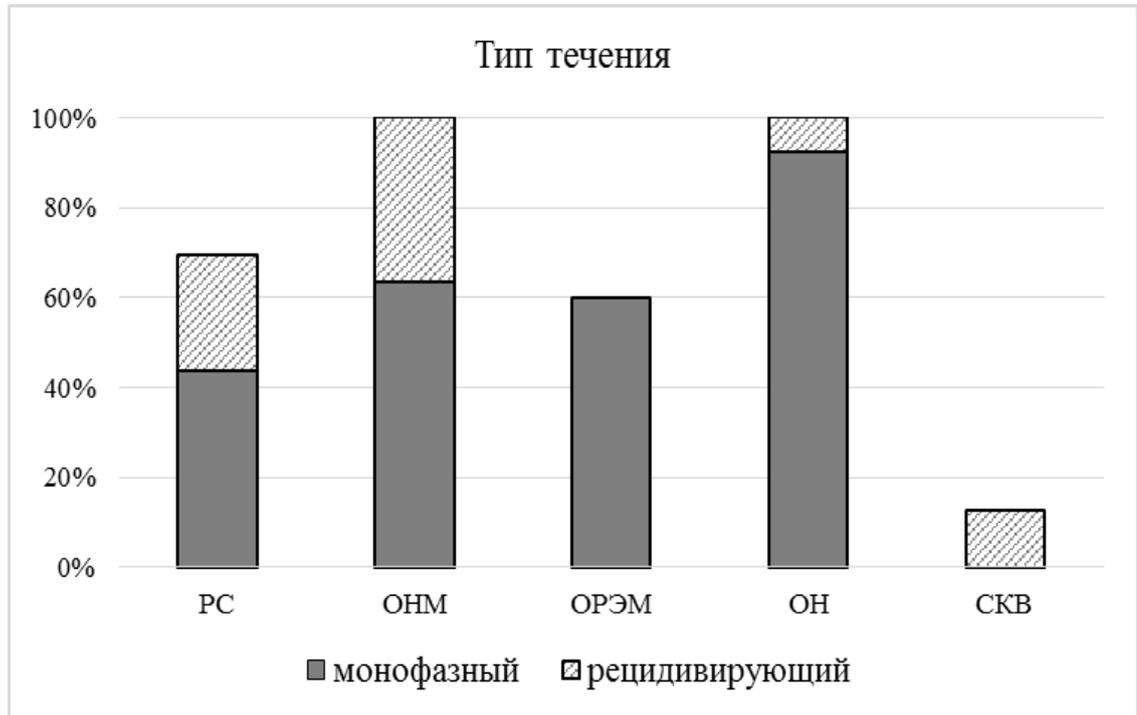


Рисунок 8. Течение оптического неврита при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС.



Среди обследованных пациентов отдельно была выделена группа высокого риска ОНМ; в неё вошли пациенты с миелитом, очаг демиелинизации в спинном мозге у которых составлял три и более позвоночных сегмента; пациенты с изолированным оптическим невритом, у которых в патологический процесс были вовлечены оба зрительных нерва или пациенты с рецидивирующим оптическим невритом, а также пациенты с СКВ с проявлениями миелита или оптического неврита. Остальные пациенты, соответственно, составили группу низкого развития оптиконевромиелита.

Данные по распределению пациентов с оптическим невритом и миелитом, которые вошли в группы высокого и низкого риска, приведены в таблице 6.

Таблица 6. Распределение пациентов с высоким и низким риском развития ОНМ

	Высокий риск	Низкий риск
Оптический неврит	11	28
Миелит	21	28

Выявление антител к аквапорину-4

Нами проведено выявление антител в сыворотке пациентов во всех клинических группах.

Среди пациентов с оптиконевромиелитом в 26 случаях определены антитела к аквапорину-4, что составило 86,7% (26/30). У 4 пациентов с ОНМ не выявлены NMO-IgG; что характерно, в данной группе пациентов соотношение мужчин и женщин было одинаковым, а клиническая картина характеризовалась одновременным вовлечением в патологический процесс поражения зрительного нерва и спинного мозга (Симанив, 2015).

В подгруппе пациентов высокого риска развития оптиконевромиелита получены следующие распределения по статусу наличия NMO-IgG:

У пациентов с продольным миелитом, очаг демиелинизации в спинном мозге которых был 3 и более сегмента, антитела к аквапорину-4 были обнаружены у 3 из 21 пациентов (14,2 %).

У пациентов с двусторонним и/или рецидивирующим оптическим невритом антитела к аквапорину-4 были выявлены у 1 из 11 больных (9 %).

Среди пациентов с системной красной волчанкой антитела к аквапорину-4 были выявлены у всех 8 пациентов (100%) с неврологическими проявлениями с синдромом продольного распространённого миелита (7 больных) и двустороннего рецидивирующего оптического неврита (1 пациент).

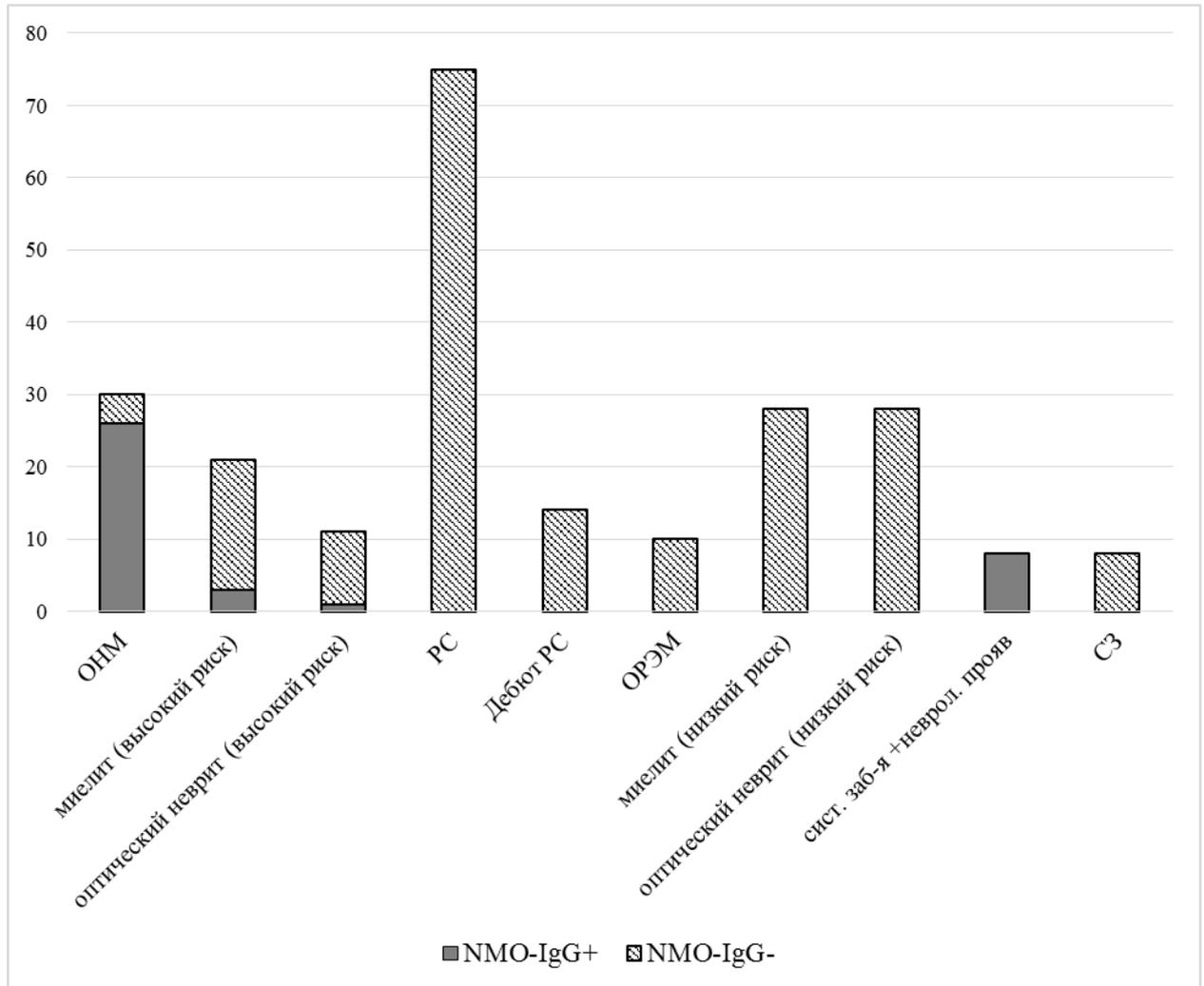
В подгруппе пациентов низкого риска развития ОНМ, у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани без неврологических проявлений, а также у здоровых добровольцев антитела к аквапорину-4 обнаружены не были.

Распределение пациентов по статусу обнаружения антител к аквапорину-4 представлено в таблице 7.

Таблица 7. Выявление NMO-IgG у исследуемых пациентов.

Группа	Диагноз	Результат (положительные/всего, процент положительных)
ОНМ		26/30, 86,7%
Высокий риск ОНМ	Продольный миелит	3/21, 14,2%
	оптический неврит	1/11, 9%
Низкий риск ОНМ	РС	0/75
	ОРЭМ	0/10
	миелит	0/28
	оптический неврит	0/28
	дебют РС	0/14
Системные заболевания	С неврологическими проявлениями	8/8
	Без неврологических проявлений	0/8
Здоровые добровольцы		0/10

Рисунок 9. Антитела к аквапорину-4 при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС.



Классический пример развития оптиконевромиелита описан в клиническом примере 2.

Клинический пример 2.

Пациентка С., 23 лет

Госпитализация в научный центр неврологии – июль 2013 г.

Жалобы на момент поступления: на слабость в ногах, неустойчивость при ходьбе, онемение с уровня пояса, снижение зрения на оба глаза.

Анамнез: Начало заболевания с середины апреля 2013 г. с постепенного снижения зрения на левый глаз в течение 5 дней. Госпитализирована в микрохирургию глаза, проведена терапия дексаметазоном парабульбарно без эффекта. МРТ головного мозга (08.05.2013): очаговой патологии не выявлено. В середине июня 2013 г. после перенесенной ОРВИ возникла

слабость в ногах, онемение с уровня пояса, задержки мочеиспускания, в конце июня 2013 г. резкое снижение зрения на правый глаз.

Неврологический статус: Сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Глазные щели, зрачки равные, объём движений глазных яблок полный. Ограничение полей зрения OS, преимущественно справа и сверху; снижение остроты зрения на оба глаза. Болезненность при пальпации глазных яблок. Патологии остальных черепных нервов не выявлено. Симптом Лермитта. Нижний парапарез со снижением силы в проксимальных отделах левой ноги – 2 б., правой ноги – 3 б. Мышечный тонус повышен в лёгкой степени по центральному типу. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук низкие, симметричные, с ног - оживлены с расширением зон. Патологические рефлексы Бабинского с двух сторон. Болевая гипестезия с уровня Th8 по проводниковому типу, гиперпатия стоп. Глубокая чувствительность снижена в стопах, хуже справа. ПНП выполняет удовлетворительно, ПКП с дисметрией. В пробе Ромберга пошатывается. Походка паретико-атаксическая, без опоры. Задержки мочеиспускания.

EDSS: Функции зрения – 3; Пирамидная система – 4; Мозжечковые функции – 1; Стволовые функции – 0; Чувствительность – 2; Функции тазовых органов – 2; Функции мышления – 0; Ходьба > 500 м без опоры. EDSS=4.5

Лабораторные и инструментальные методы исследования:

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – без патологии;

Исследование ликвора: цитоз 83/3, лимфоциты – 50, нейтрофилы – 33, белок – 0,369 г/л. Иммунохимическое исследование ликвора и сыворотки крови: интратекального синтеза олигоклональных IgG не выявлено.

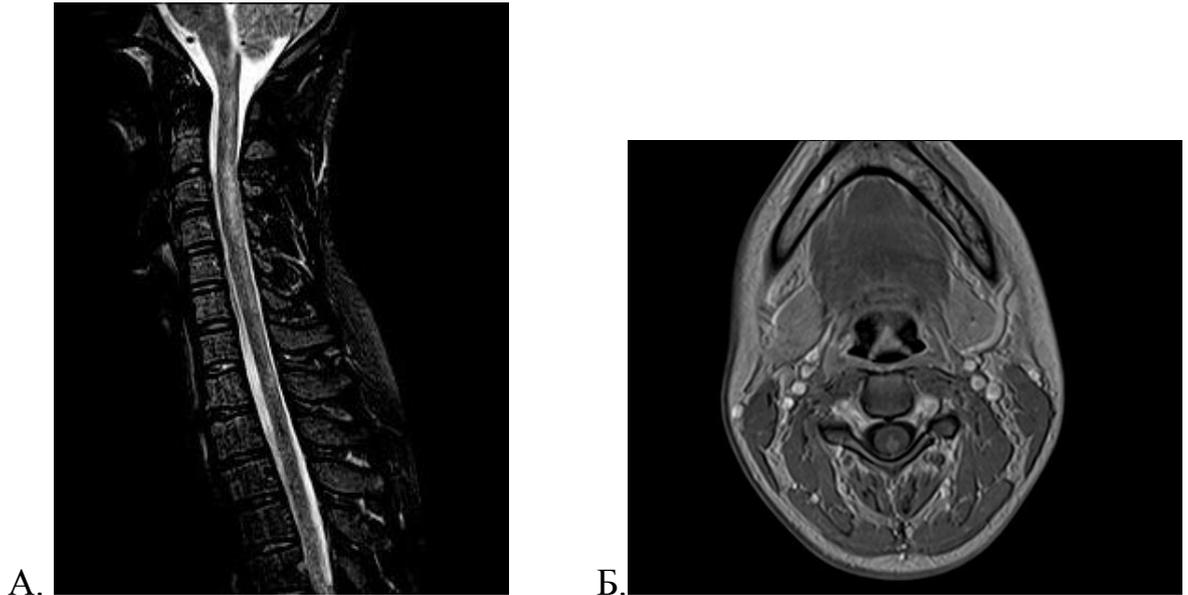
Диагностика системных аутоиммунных заболеваний (антитела к фосфолипидам, к кардиолипину, двуспиральной ДНК, антитела к бета-2-гликопротеину, антитела к цитоплазме нейтрофилов, антинуклеарный фактор - в пределах нормальных значений) – без отклонений от нормы;

NMO-IgG: выявлены, титр 1:320

МРТ: головной мозг – без очаговых изменений; спинной мозг – интрамедуллярный очаг с каудальных отделов продолговатого мозга до С7. После введения контрастного вещества получено слабое, неравномерное накопление на уровне С2-С4 (Gd+). Томограммы приведены на рисунке 10.

Рисунок 10. МРТ пациентки С. (клинический пример 2).

А – сагиттальный срез. Б – аксиальный срез на уровне С4 (Gd+).



Диагноз: Оптиконевромиелит. Проведены 2 сеанса плазмафереза с суммарным удалением 4400 мл плазмы и введением метилпреднизолона в курсовой дозе 2 г с положительным эффектом в виде восстановления зрения на правый глаз, объёма движения в ногах и глубокой чувствительности в них, сохраняется болевая гипестезия справа с Th7. Рекомендован приём таблетированного преднизолона и азатиоприна.

Проблема дифференциальной диагностики миелита заключается в том, что этиологических факторов, приводящих к воспалительному повреждению спинного мозга – множество, что требует дополнительного лабораторного подтверждения и дальнейшего наблюдения. В том числе существует и идиопатический поперечный миелит, диагноз которого устанавливается после исключения других причин миелита, что продемонстрировано в клиническом примере 3.

Клинический пример 3.

Пациентка М., 50 лет

Госпитализация в научный центр неврологии – сентябрь 2013 г.

Жалобы на момент поступления: на выраженную слабость и онемение в ногах, невозможность мочеиспускания.

Анамнез: Начало заболевания за 7 дней до госпитализации с интенсивного болевого синдрома в области спины (грудной уровень) с иррадиацией в ноги, через 2 дня – онемение левой стопы, слабость в правой ноге и задержка мочеиспускания, еще через день – нарастание слабости в правой ноге, присоединение слабости в левой ноге, невозможность самостоятельного мочеиспускания (произведена катетеризация).

Неврологический статус: Сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Патологии черепных нервов не выявлено. Тетрапарез со снижением силы в проксимальных отделах рук до 4 б., в проксимальных отделах левой ноги – 4 б., правой ноги – 3 б., в дистальных отделах правой ноги – 2 б. Мышечный тонус в руках низкий, в ногах повышен в лёгкой степени по центральному типу. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук низкие, симметричные, с ног - оживлены с расширением зон. Патологические рефлексы Бабинского с двух сторон. Болевая гипестезия с уровня Th7 по проводниковому типу, более выраженная слева. Глубокая чувствительность не нарушена. ПНП выполняет удовлетворительно, ПКП не выполняет из-за пареза. Ходьба возможна только с опорой. Мочеиспускание по катетеру.

EDSS: Функции зрения – 0; Пирамидная система – 4; Мозжечковые функции – 0; Стволовые функции – 0; Чувствительность – 3; Функции тазовых органов – 5; Функции мышления – 0; Ходьба = 100 м с опорой. EDSS=6.0

Лабораторные и инструментальные методы исследования:

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма – без патологии;

Исследование ликвора: цитоз – 7/3, общий белок 0,264 г/л, глюкоза 3,3 ммоль/л. Иммунохимическое исследование ликвора и сыворотки крови: интратекального синтеза олигоклональных IgG не выявлено.

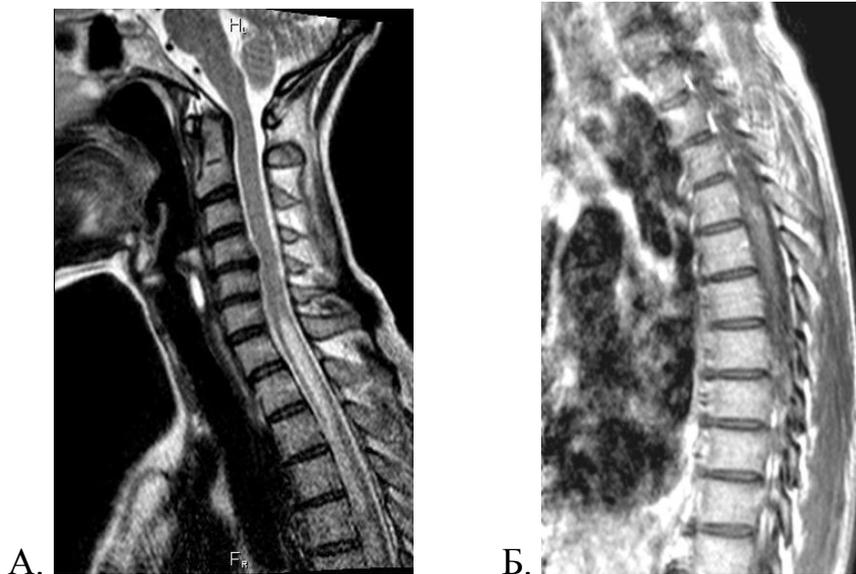
Серологическое исследование ликвора: антитела к *Treponema pallidum*, герпесвирусам (вирус простого герпеса 1 и 2 типов, варицелла-зостер, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус), *Borrelia* spp. - значения в пределах нормы
 Диагностика системных аутоиммунных заболеваний (антитела к фосфолипидам, к кардиолипину, двуспиральной ДНК, антитела к бета-2-гликопротеину, антитела к цитоплазме нейтрофилов, антинуклеарный фактор - в пределах нормальных значений) – без отклонений от нормы;

NMO-IgG: не выявлены

МРТ: головной мозг – без очаговых изменений; спинной мозг – зона повышенной интенсивности МР-сигнала на уровне С6-Th9. После введения контрастного вещества получено локальное накопление на уровне Th5-Th6 (Gd⁺). Томограммы приведены на рисунке 11.

Рисунок 11. МРТ пациентки М. (клинический пример 3).

А – сагиттальный срез. Б – сагиттальный срез (Gd⁺).



Диагноз: Идиопатический острый поперечный миелит. Проведены 2 сеанса плазмафереза с суммарным удалением 3200 мл плазмы и введением метилпреднизолона в курсовой дозе 7 г с положительным эффектом в виде неполного восстановления объема движений в правой ноге; полного – в

левой ноге; восстановлено самостоятельное мочеиспускание. Рекомендован приём таблетированного преднизолона.

Дифференциальная диагностика оптического неврита осложнена тем, что структурные изменения зрительных нервов не всегда удаётся выявить методами нейровизуализации, в связи с чем для установки диагноза необходимо использовать функциональные методы и оптическую когерентную томографию (ОКТ). В клиническом примере 4 описан случай диагностики изолированного оптического неврита.

Пациентка Н., 41 года

Госпитализация в научный центр неврологии – октябрь 2014 г.

Жалобы на момент поступления: на снижение зрения на правый глаз, боль в правом глазном яблоке.

Анамнез: Начало заболевания за 2 дня до госпитализации с резкого снижения зрения на правый глаз и общей слабости. Снижение зрения сопровождалось болью в глазном яблоке.

Неврологический статус: Сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Снижение зрения на правый глаз (различимы движения перед правым глазным яблоком), очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

EDSS: Функции зрения – 5; Пирамидная система – 0; Мозжечковые функции – 0; Стволовые функции – 0; Чувствительность – 0; Функции тазовых органов – 0; Функции мышления – 0; Ходьба > 500 м. EDSS=3.0

Лабораторные и инструментальные методы исследования:

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма – без патологии;

Исследование ликвора: цитоз – 5/3, общий белок 0,319 г/л, глюкоза 2,8 ммоль/л. Иммунохимическое исследование ликвора и сыворотки крови: интратекального синтеза олигоклональных IgG не выявлено.

Серологическое исследование ликвора: антитела к *Treponema pallidum*, герпесвирусам (вирус простого герпеса 1 и 2 типов, варицелла-зостер, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус), *Borrelia* spp. - значения в пределах нормы

Диагностика системных аутоиммунных заболеваний (антитела к фосфолипидам, к кардиолипину, двуспиральной ДНК, антитела к бета-2-гликопротеину, антитела к цитоплазме нейтрофилов, антинуклеарный фактор - в пределах нормальных значений) – без отклонений от нормы;

NMO-IgG: не выявлены

МРТ: головной мозг – без очаговых изменений; спинной мозг – без очаговых изменений.

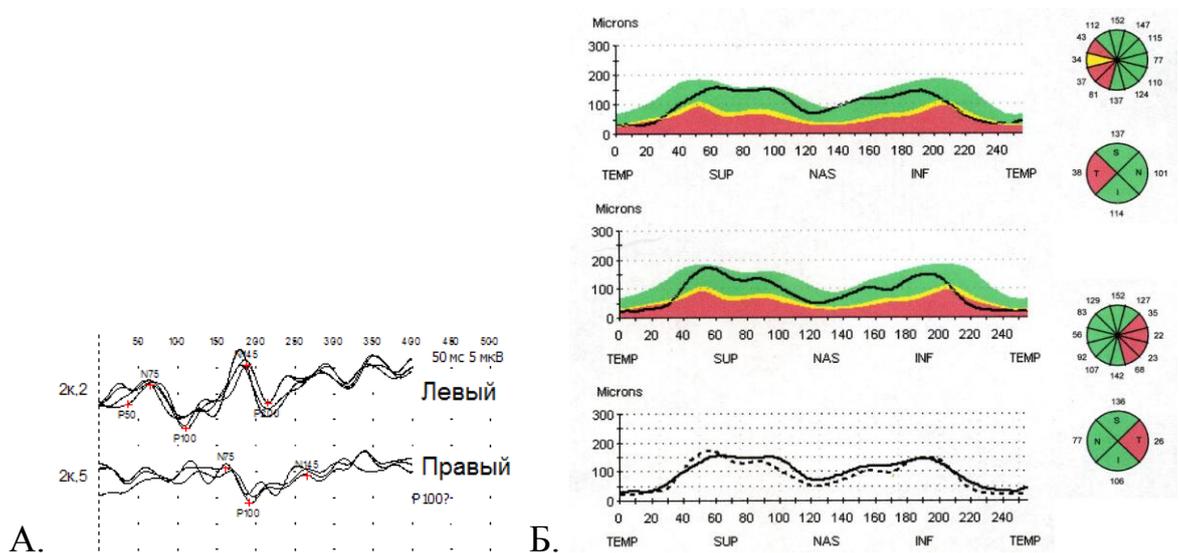
Консультация офтальмолога: Острота зрения 0,02-0,03 справа и 1,0 слева; побледнение диска зрительного нерва справа.

Зрительные вызванные потенциалы: Справа: значительное ухудшения проведения и снижение амплитуды корковых ответов; Слева: признаки ухудшения проведения зрительной афферентации в кору.

Оптическая когерентная томография: истончение слоя нервных волокон в перипапиллярной области в височных отделах (Нероев, 2014).

Рисунок 12. ЗВП и ОКТ пациентки Н. (клинический пример 4).

А – ЗВП. Б – ОКТ.



Диагноз: Оптический неврит. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в курсовой дозе 5 г с положительным эффектом в виде восстановления зрения.

В случае подозрения на демиелинизирующий процесс при системном аутоиммунном заболевании необходимо тщательного сбора анамнеза и

соматического обследования для выявления системного поражения, а также подтверждение при помощи серологических исследований. Описание случая СКВ с неврологическими проявлениями приведено в клиническом примере 5.

Клинический пример 5.

Пациентка Я., 50 лет

Госпитализация в научный центр неврологии – сентябрь 2013 г.

Жалобы на момент поступления: на слабость в ногах; онемение в ногах; недержание мочи; опоясывающие боли в верхней трети живота.

Анамнез: Начало заболевания с конца июля 2013 г. с интенсивного болевого синдрома в области спины (нижнегрудной уровень) с иррадиацией в область живота, с диагнозом обострение хронического сальпингоофорита госпитализирована в гинекологическое отделение. 20 августа возникла и стала нарастать слабость в ногах, появилось недержание мочи, в связи с чем пациентка переведена в научный центр неврологии.

Из общего анамнеза: хроническая анемия, 3 родоразрешения путем кесарева сечения (по причине отслойки плаценты), 3 выкидыша; тромбоз глубоких вен голеней.

Неврологический статус: Сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Патологии черепных нервов не выявлено. Тетрапарез. Снижение силы в проксимальных отделах рук до 4 б., в сгибателях бедра справа до 2 б., слева до 1 б., в разгибателях бедра – справа 3 б., слева 2 б., в сгибателях голени справа и слева – 1 б., в сгибателях тыла стопы справа – 1,5 б., слева – 1 б., в подошвенных сгибателях справа и слева до 2 б. Рефлексы с ног оживлены, выше справа, на руках - симметричные, живые. Мышечный тонус снижен в ногах. Патологических рефлексов нет. Пальце-носовую пробу выполняет с атаксией слева. Снижение болевой чувствительности по проводниковому типу с уровня Th4-Th5, более выраженное справа. Гиперпатия стоп. Глубокая чувствительность не нарушена. Недержание мочи.

EDSS: Функции зрения – 0; Пирамидная система – 5; Мозжечковые функции – 1; Стволовые функции – 0; Чувствительность – 3; Функции тазовых органов – 3; Функции мышления – 0; Ходьба = 20 м с двусторонней помощью. EDSS=6.5

Лабораторные и инструментальные методы исследования:

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма – снижение гемоглобина, гематокрита;

Исследование ликвора: цитоз – 11/3, общий белок 0,285 г/л, глюкоза 3,1 ммоль/л. Иммунохимическое исследование ликвора и сыворотки крови: синтез олигоклональных IgG в сыворотке и ликворе.

Серологическое исследование ликвора: антитела к *Treponema pallidum*, герпесвирусам (випрус простого герпеса 1 и 2 типов, варицелла-зостер, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус), *Borrelia* spp. - значения в пределах нормы
Диагностика системных аутоиммунных заболеваний: антитела к двуспиральной ДНК – 77,8 Ед/л (превышение верхней границы нормы в 8 раз), Антинуклеарный фактор – 12,9 Ед (превышение верхней границы нормы в 12 раз);

NMO-IgG: 1:100

MPT: головной мозг – без очаговых изменений; спинной мозг – зона повышенной интенсивности МР-сигнала на уровне С3-Th1. После введения контрастного вещества накопления не получено Томограммы приведены на рисунке 13.

Рисунок 13. МРТ пациентки Я. (клинический пример 5).

Диагноз: Системная красная волчанка с синдромом миелита. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в курсовой дозе 7 г с положительным эффектом в виде восстановления силы в руках и в ногах, восстановления мочеиспускания. Впоследствии пациентка обследована ревматологом, назначена длительная терапия циклофосфаном.

Сопоставление демографических, клинических и радиологических данных с результатами исследования сыворотки пациентов на антитела к аквапорину-4.

По результатам исследования на наличие антител к аквапорину-4 все пациенты были разделены на две группы: положительные, в сыворотке которых обнаружены NMO-IgG и отрицательные. У данных групп пациентов сравнивались демографические показатели: пол и возраст; клинические характеристики: количество обострений и степень инвалидизации по шкале EDSS, а также изменения, выявленные на МРТ: наличие очагов в головном мозге, длина очагов в спинном мозге (по позвоночным сегментам), а также наличие протяжённых очагов в спинном мозге, то есть длина которых составила три и более сегментов.

Данные показатели приведены в таблице 8.

Таблица 8. Сопоставление пациентов с положительными и отрицательными антителами к аквапорину-4

Критерий	NMO-IgG+	NMO-IgG–	Статистическая значимость, p
Количество пациентов	38	195	
Пол (жен./муж.)	33/4	136/60	0,1984
Возраст M [Q1; Q2]	36 [29,5;49]	32 [23;43]	0,2442
Количество обострений M [Q1; Q2]	3,5 [2;4]	2,5 [1;3]	0,1654
EDSS M [Q1; Q2]	3,75 [3;4,5]	3 [2;3,5]	0,1838
Очаги в головном мозге (есть/нет)	7/31	132/63	0,0106
Очаги в спинном мозге протяжённостью 3 и более сегмента (есть/нет)	33/5	41/154	0,0001
Длина очагов в спинном мозге M [Q1; Q2]	4 [3;6]	1 [0;2]	0,0002

В обеих группах, как среди положительных, так и отрицательных по наличию антител к аквапорину-4 преобладают женщины; также группы серопозитивных и серонегативных пациентов были сопоставимы между собой по возрасту. По количеству обострений и степени инвалидизации также не было статистически значимых различий между группами пациентов.

Были выявлены статистически значимые различия между группами пациентов по МР-картине: так, у положительных по наличию антител к аквапорину-4 пациентов, чаще выявляются более протяжённые очаги в спинном мозге, а также реже выявляются очаговые изменения в головном мозге. Длина очага (в сегментах) в спинном мозге у пациентов, в сыворотке

которых выявлялись антитела к аквапорину-4, была статистически значимо выше по сравнению с пациентами без данных антител (рисунки 14-16).

Рисунок 14. Поражение спинного мозга (данные МРТ) и наличие антител к аквапорину-4.

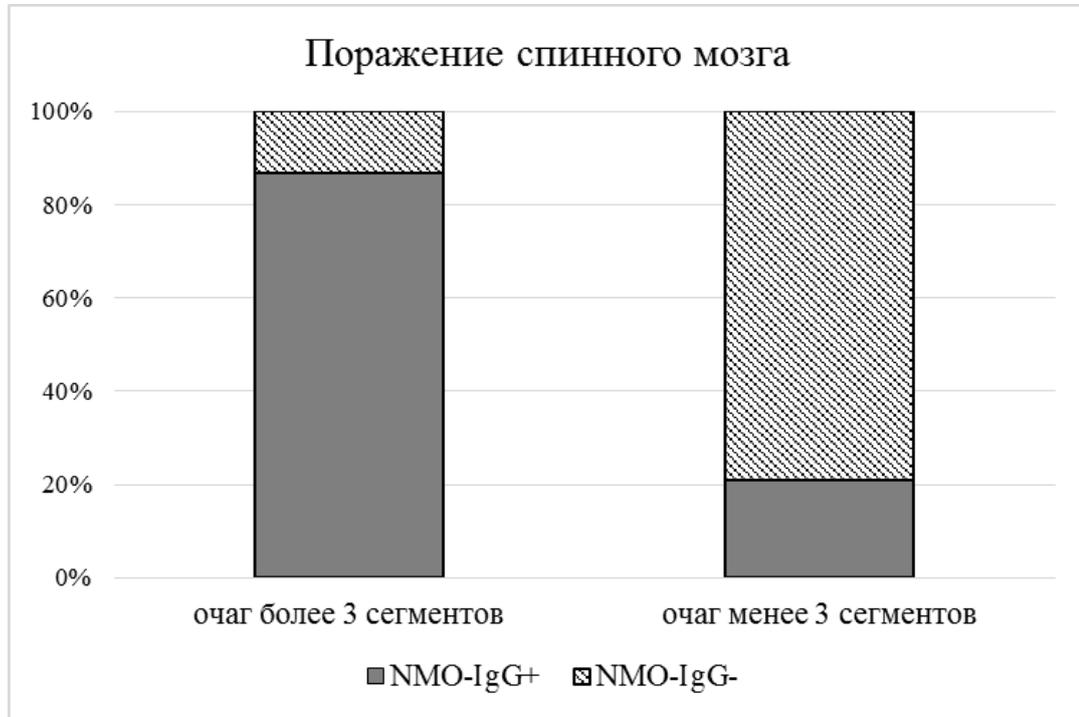


Рисунок 15. Поражение головного мозга (данные МРТ) и наличие антител к аквапорину-4.

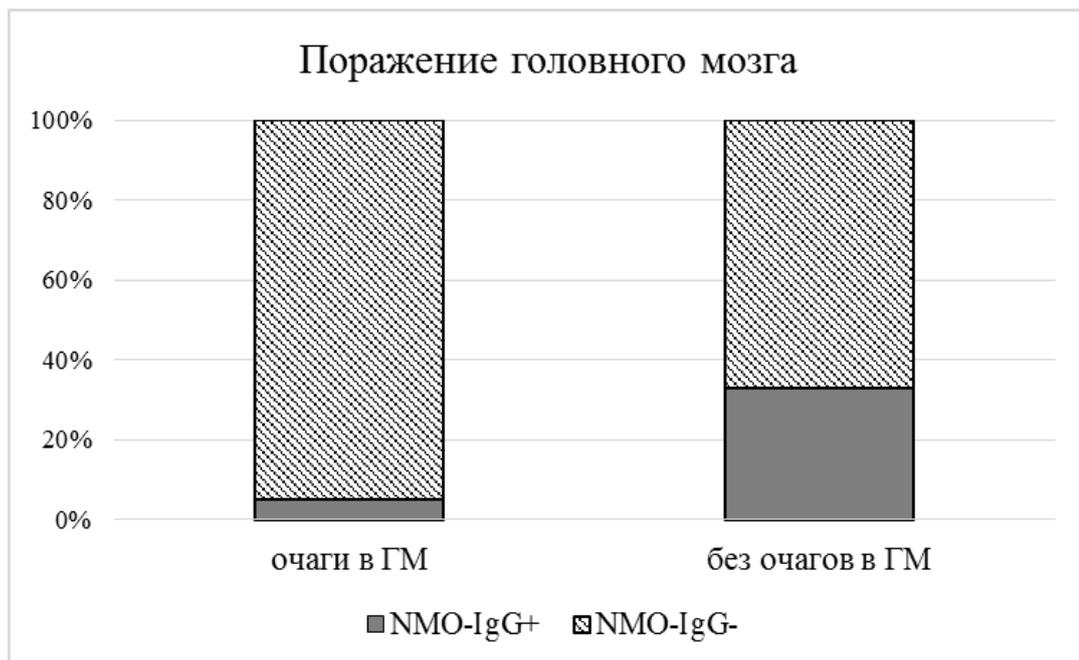
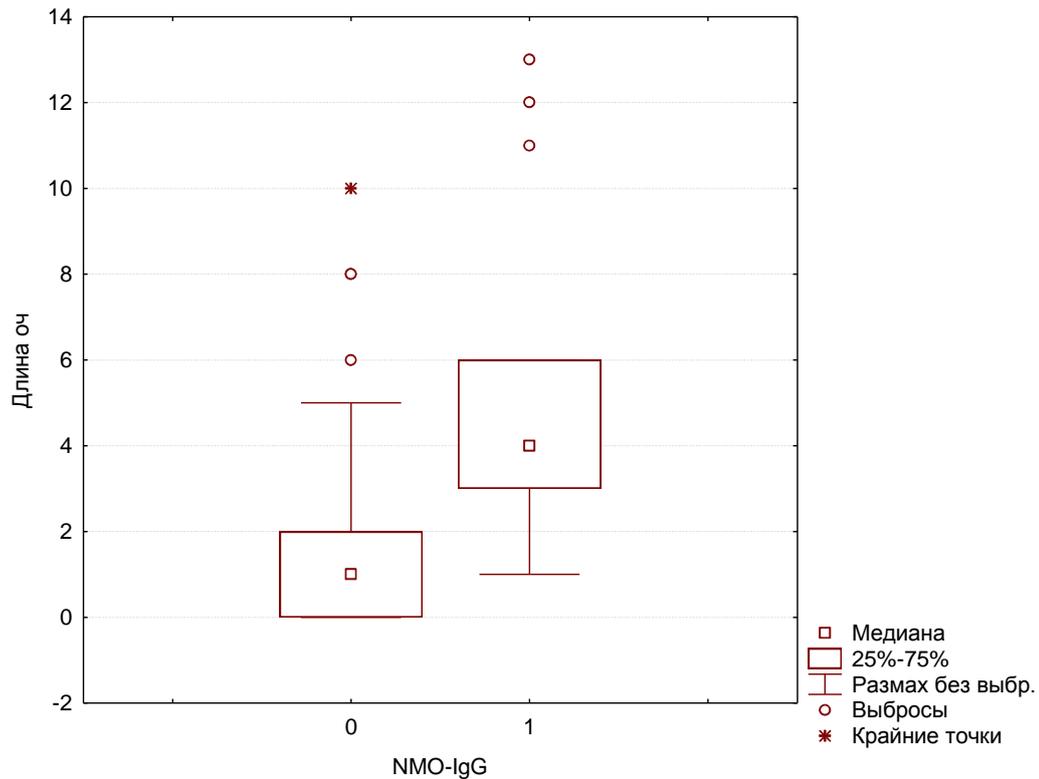


Рисунок 16. Длина очага в спинном мозге (данные МРТ) и наличие антител к аквапорину-4.



Полуколичественное определение антител к аквапорину-4.

У отдельной группы пациентов с оптиконевромиелитом, с положительными NMO-IgG произведен полуколичественный анализ антител. В группу вошли 11 больных, в каждом случае произведено определение антител в различных разведениях сыворотки. Клинические и радиологические данные пациентов приведены в таблице 9 (Симанив, 2013).

Таблица 9. Полуколичественное определение титра NMO-IgG

№	Длительность заболевания (месяцы)	EDSS	Количество обострений	Длина очага в спинном мозге (сегменты)	Титр антител
1	13	3	1	4	1:10
2	134	8	9	1	1:320
3	10	3	2	6	1:10
4	41	1	4	4	1:32
5	11	4,5	2	4	1:100
6	22	3	3	6	1:10
7	14	3,5	1	11	1:32
8	28	4,5	3	4	1:10
9	20	2,5	4	6	1:10
10	33	3	5	8	1:10
11	19	2,5	2	5	1:320

Проведён корреляционный анализ между титром антител и показателями: длиной очага в спинном мозге, длительностью заболевания и степенью инвалидизации, выраженной в балле по шкале EDSS. Статистически значимых корреляций в данном исследовании выявлено не было.

- 1) корреляция между титром NMO-IgG и количеством обострений:
R=0,14; p=0,68;
- 2) Корреляция между титром NMO-IgG и тяжестью заболевания по шкале EDSS: R=0,18; p=0,59
- 3) Корреляция между титром NMO-IgG и длиной очага: R=0,02; p=0,95.
- 4) Корреляция между титром NMO-IgG и длительностью заболевания:
R=0,39; p=0,22.

Определение чувствительности и специфичности выявления антител к аквапорину-4.

Пре-тестовая вероятность в нашем исследовании составила 12,88% (доля установленного диагноза ОНМ среди всех испытуемых).

Расчет чувствительности и специфичности приведен в таблице 10.

Таблица 10. Определение чувствительности и специфичности метода непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена для определения NMO-IgG

	ОНМ+	ОНМ-	N	
Положительные NMO-IgG	26	12	38	+PV=26/38 =0,68
Отрицательные NMO-IgG	4	191	195	-PV= 191/195 =0,98
N	30	203	233	
	Se=26/30=0,867	Sp=191/203=0,941	P=30/233=0,1288	
	+LR= (26/30)/(12/203) =14,69	-LR= (4/30)/(191/203) =0,141		

Чувствительность (Se) метода непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена составила 86,7%. Специфичность (Sp) составила 94,1%.

Отношение правдоподобия для положительного результата (+LR) составило 14,69, т.е. вероятность диагноза ОНМ при положительном результате исследования выше в 14,69 раз, чем у пациентов с отсутствием ОНМ. Для отрицательного результата отношение правдоподобия 0,141, т.е. у пациентов без ОНМ вероятность отрицательного анализа на наличие антител к аквапорину-4 в 7 раз выше, чем у пациентов с данным диагнозом (Симанив, 2014).

Прогностическая ценность (PV) положительного результата, т.е. доля правильных положительных результатов диагностического теста составила 68%. Прогностическая ценность отрицательного результата – 98%.

Определение 8-оксо-2'-дезоксигуанозина

Данное исследование выполнялось у 39 человек: у 12 пациентов с ОНМ, все из которых были положительные по антителам к аквапорину-4, у 19 пациентов с РС и у 8 здоровых добровольцев. Концентрации 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в крови больных оптиконевромиелитом, РС и здоровых добровольцев составили $84,49 \pm 18,82$; $80,06 \pm 15,15$ и $69,56 \pm 11,54$ нмоль/л соответственно. Статистически значимых различий между исследуемыми группами по данному параметру выявлено не было, однако имелась тенденция к более низкой концентрации 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в крови здоровых добровольцев (в сравнении с РС $p=0,09$; в сравнении с оптиконевромиелитом – $p=0,07$).

Также был проведен корреляционный анализ со степенью инвалидизации по шкале EDSS, корреляции выявлено не было (Симанив, 2015).

Определение окисленных ЛНП

Данное исследование выполнялось у 39 человек: у 12 пациентов с ОНМ, все из которых были положительные по антителам к аквапорину-4, у 19 пациентов с РС и у 8 здоровых добровольцев. Концентрации окисленных ЛНП в крови больных оптиконевромиелитом, РС и здоровых добровольцев составили $49,83 \pm 17,55$; $53,33 \pm 18,67$; $55,37 \pm 10,81$ Ед/л соответственно. Статистически значимых различий между исследуемыми группами по данному параметру выявлено не было, также не выявлены статистически значимые различия между совокупной группой пациентов с демиелинизирующими заболеваниями и здоровыми добровольцами.

Определение малонового диальдегида

Данное исследование выполнялось у 19 пациентов с РС и у 8 здоровых добровольцев. Концентрации малонового диальдегида в крови больных РС и

здоровых добровольцев составили $2,945 \pm 0,47$ и $3,180 \pm 0,66$ ммоль/л соответственно. Статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было.

Также проведен корреляционный анализ между концентрациями 8-оксо-2'-дезоксигуанозина и окисленных ЛНП, а также окисленных ЛНП и малонового диальдегида в соответствующих группах по нозологиям. Корреляции между этими маркерами выявлено не было.

Результаты исследования маркеров окислительного стресса у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы и у здоровых добровольцев приведены в таблице 11.

Таблица 11. Показатели окислительного стресса при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС.

	РС	ОНМ	Здоровые добровольцы	Значимость
Малоновый диальдегид, ммоль/л	$2,945 \pm 0,47$	Не определялся	$3,180 \pm 0,66$	$p=0.81$
Окисленные ЛНП, Ед/л	$53,33 \pm 18,67$	$49,83 \pm 17,55$	$55,37 \pm 10,81$	$p=0.67$ (ОНМ) $p=0.91$ (РС)
8-оксо-2'-дезоксигуанозин, нмоль/л	$80,06 \pm 15,15$	$84,49 \pm 18,82$	$69,56 \pm 11,54$	$p=0.07$ (ОНМ) $p=0,09$ (РС)

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Дифференциальная диагностика демиелинизирующих заболеваний нервной системы, особенно на ранних стадиях заболевания, в случае моносимптомного дебюта остаётся актуальной проблемой неврологии, так как от этого зависит выбор тактики ведения пациента и профилактика рецидивов, что, в конечном итоге влияет на качество жизни больного (Carroll, 2013).

Данная работа была выполнена на самой крупной выборке (на настоящий момент) российских пациентов с оптиконевромиелитом (30 пациентов), оптическим невритом (39 пациентов), миелитом (49 пациентов); у которых был оценена диагностическая значимость клинических, радиологических и биохимических показателей.

При оценке клинических проявлений установлено, что у всех пациентов с оптиконевромиелитом наблюдались чувствительные, двигательные и тазовые нарушения, то есть формировался синдром поперечного поражения спинного мозга, что отличает его от РС, при котором нарушение данных систем не является облигатным, что соотносится с литературными данными (Karussis, 2014).

Существенных отличий в клинике оптического неврита у пациентов с рассеянным склерозом и оптиконевромиелитом в нашем исследовании выявлено не было. Более информативным методом является оптическая когерентная томография, по данным международных исследований в случае оптиконевромиелита выявляется более грубое поражение ганглиозных клеток сетчатки и истончения ретинальных волокон (Fernandes, 2013). Оптическая когерентная томография была выполнена лишь отдельным пациентам из нашей выборки с рассеянным склерозом и изолированным оптическим невритом, при этом у больных РС наблюдалось истончение слоя нервных волокон сетчатки по всем квадрантам, а у пациентов с оптическим невритом только по темпоральному.

В нашем исследовании антитела к аквапорину-4 в сыворотке крови выявлены у 26 пациентов с ОНМ из 30. У остальных 4 пациентов отсутствие NMO-IgG может быть объяснено недостаточной чувствительностью метода непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена, либо низкой концентрацией антител в сыворотке данных пациентов. Однако, что более вероятно, данные случаи относятся к так называемым серонегативным формам оптиконевромиелита (Levy, 2014). Стоит отметить, что у пациентов с отсутствием NMO-IgG было монофазное течение оптиконевромиелита. Данный феномен описан в литературе, однако его причина на настоящий момент остаётся невыясненной. Есть мнение, что монофазный оптиконевромиелит ассоциирован с инфекционными заболеваниями, однако в нашей работе данная связь не прослеживалась (Ketelslegers, 2011).

По данным литературы доля серонегативных форм составляет до 20-30%, таким образом, отрицательный результат на антитела к аквапорину-4 не позволяет исключить диагноз оптиконевромиелита (Jiao, 2013). У данных пациентов определяются другие биомаркёры: антитела к аквапорину-1 или антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ) (Kitley, 2012). Данные маркёры также могут быть выявлены при особой форме РС – концентрическом склерозе Бало, для которого характерно чередование «колец» демиелинизации, при этом между ними располагается зона сохранённого миелина. Концентрический склероз Бало, как и оптиконевромиелит, в настоящее время расценивается как астроцитопатия, а в его патогенезе также играет роль активация системы комплемента, что подтверждается данными патоморфологических исследований (Kira, 2011).

Необходимым условием определения антител к аквапорину-4 является взятие образца сыворотки крови до начала лечения: так, в одном из наблюдаемых случаев выполнено обнаружение антител к аквапорину-4 до и после сеансов плазмафереза, в образце сыворотке крови, взятом после двух сеансов плазмафереза, антитела к аквапорину-4 обнаружены не были. На подобные моменты стоит обращать внимание при ведении данных

пациентов, в противном случае это может затруднить диагностический поиск и отсрочить назначение патогенетической терапии. Отсутствие обнаружения NMO-IgG после сеансов плазмафереза описаны и в мировой практике (Watanabe, 2007)

Также антитела к аквапорину-4 в нашем исследовании были выявлены ещё у 12 пациентов, состояние которых можно отнести к оптиконевромиелит-ассоциированным расстройствам. Это 3 пациента с продольным распространённым миелитом, 1 пациент с билатеральным рецидивирующим оптическим невритом, 8 пациентов с системной красной волчанкой, у которых были неврологические проявления, характерные для ОНМ: у 7 пациентов была клиническая картина продольного распространённого миелита, у 1 – рецидивирующий оптический неврит.

Встречаемость антител к аквапорину-4 среди пациентов с изолированными формами достаточно низкая, возможно, это связано с малым количеством наблюдений и недостаточной для ОНМ выраженностью клинических проявлений. Что же касается пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, NMO-IgG выявлялись только в случае наличия соответствующих неврологических проявлений, что подтверждает роль данных антител в развитии патологического процесса. Так как в нашем исследовании была настороженность у пациентов в отношении наличия системных аутоиммунных заболеваний, было рекомендовано серологическое исследование на маркёры данных заболеваний всем больным. У пациентов с оптическим невритом/продольным распространённым миелитом, ассоциированным с системной красной волчанкой, были выявлены антинуклеарный фактор и антитела к двуспиральной ДНК. Согласно литературным данным встречаемость этих маркёров у пациентов с расстройствами из спектра оптиконевромиелита гораздо выше, чем у пациентов с РС, что может говорить об общих патогенетических процессах ОНМ и системных заболеваний (Wu, 2014)

По данным литературы к оптиконевромиелит-ассоциированным расстройствам относят: ограниченные формы ОНМ: «идиопатический» продольно-распространенный миелит; билатеральный единичный или повторный оптический неврит; азиатский оптикоспинальный рассеянный склероз; оптический неврит или миелит, ассоциированный со «специфическими» для ОНМ повреждениями головного мозга (гипоталамус, перивентрикулярное пространство, ствол головного мозга); оптический неврит или продольно-распространенный миелит, ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями (Sato, 2013). В настоящее время описано 22 нозологические формы, ассоциированные с наличием антител к аквапорину-4 (Yuerg, 2014), наиболее часто встречаемые из них: болезнь Шегрена, системная красная волчанка, целиакия и миастения. Считается, что у таких пациентов высок риск развития ОНМ.

Остаётся открытым вопрос о нозологической принадлежности ОНМ при системных заболеваниях: это единый патологический процесс либо коморбидное состояние, при котором есть два заболевания. Вероятнее всего последнее, так как далеко не во всех случаях у таких пациентов развивается полная клиническая картина ОНМ, что, безусловно, не отменяет необходимости проведения соответствующего лечения у данных пациентов. С другой стороны, описаны случаи выявления антинуклеарных антител у пациентов с клинической картиной оптиконевромиелита, при этом они не соответствовали диагностическим критериям СКВ и других системных аутоиммунных заболеваний (Pittock, 2008).

В нашем исследовании NMO-IgG не были обнаружены ни у одного пациента из группы низкого риска развития ОНМ. Большую часть данной группы составляли пациенты с рассеянным склерозом. Это соотносится с данными литературы по европейской популяции по РС, таким образом, подтверждается роль антител к аквапорину-4 для проведения дифференциального диагноза (Misu, 2007).

Различий по демографическим показателям между пациентами, с положительным результатом на антитела к аквапорину-4 и отрицательным, выявлено не было. Однако, в группе NMO-IgG+, основную часть которой составляли пациенты с оптиконевромиелитом, значительно преобладали женщины, также отмечена тенденция к большему возрасту пациентов в данной группе.

По количеству атак и общему баллу по шкале EDSS также не было выявлено различий между пациентами с положительным и отрицательным результатом на антитела к аквапорину-4, что может быть объяснено тем, что пациенты обращались к нам на достаточно ранних стадиях заболевания, когда удавалось эффективно купировать обострения оптиконевромиелита.

Достоверно чаще у NMO-IgG+ положительных пациентов обнаруживались более длинные очаги в спинном мозге, а также, у этой группы пациентов очаги в головном мозге встречались достоверно реже. Таким образом, это даёт основания считать пациентов с продольным распространённым миелитом и относительной сохранностью головного мозга как возможных кандидатов на диагноз оптиконевромиелит. Таким пациентам в обязательном порядке показано проведение анализа на антитела к аквапорину-4, кроме того, должна сохраняться настороженность в отношении ОНМ и в случае отрицательного результата. Согласно данным литературы в 6,5% случаев не удаётся найти иную причину развития продольного распространённого миелита в случае отрицательного анализа на антитела к аквапорину-4 (Kitley, 2013)

В нашем исследовании взаимосвязи между титром антител к аквапорину-4 и клиническими характеристиками (длина очага в спинном мозге, длительность заболевания, количество обострений, степень инвалидизации по шкале EDSS) получено не было. Скорее всего, это объясняется малой выборкой пациентов, которым была произведена полуколичественная оценка титра антител к аквапорину-4. По данным других исследований с участием большего количества пациентов также

отсутствуют данные о взаимосвязи концентрации NMO-IgG и наличия обострения/ремиссии и степени выраженности неврологического дефицита у больных с оптиконевромиелитом (Chanson, 2013; Isobe, 2012). Однако, можно сделать вывод о том, что выявление антител к аквапорину-4 в любом титре является подтверждающим критерием оптиконевромиелита и основанием для проведения патогенетической терапии.

По данным нашего исследования чувствительность метода непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена составила 86,7%, а специфичность - 94,1%.

Первоначально антитела к аквапорину-4 были обнаружены методом непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) (Lennon, 2004). Однако в дальнейшем были разработаны и другие методы определения антител к аквапорину-4. На настоящий момент существуют различные методы выявления NMO-IgG из сыворотки крови больных оптиконевромиелитом. Все методы обладают высокой специфичностью (98-100%), но отличаются по своей чувствительности, что отражено в таблице 12.

Таблица 12. Методы выявления антител к аквапорину-4

Метод	Чувствительность метода (%)	Специфичность метода (%)
Реакция непрямой иммунофлуоресценции (Lennon, 2005)	54-73	91-100
Радиоиммунопреципитация (Paul, 2007)	57	98
Флуороиммунопреципитация (Waters, 2008)	76	100
Иммуноферментный анализ (ИФА) (Nayakawa, 2008)	71	98
РНИФ с клеточной презентацией антигена (Takahashi, 2006; Waters, 2008)	80-91	100
Проточная цитометрия (Kira, 2011)	77	100

Если в нашем исследовании оценивать специфичность не для оптиконевромиелита, а для всего спектра оптиконевромиелит-ассоциированных расстройств, то специфичность данного метода составит 100%. Таким образом, положительная предсказуемая ценность исследования сыворотки крови на антитела к аквапорину-4 методом непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена для диагноза ОНМ-ассоциированного расстройства также составит 100%, что позволяет рекомендовать данный метод для практического применения.

Выявление антител к аквапорину-4 является принципиальным для дальнейшего ведения пациентов. Несмотря на то, что лечение обострений как рассеянного склероза, так и оптиконевромиелита проводится по сходной схеме (пульс-терапия высокими дозами метилпреднизолона и/или выполнение сеансов плазмафереза) (Watanabe, 2007), для профилактики последующих атак применяются разные группы препаратов.

Лечение препаратами, изменяющими течение РС, при оптиконевромиелите неэффективно (за исключением глатирамера ацетата, доказавшего свою эффективность в единичных исследованиях на малых группах пациентов). Так, интерфероны-бета 1a и 1b могут провоцировать развитие атак оптиконевромиелита, на фоне их применения увеличивается частота обострений, количество и объём очагов, а также нарастание титра антител к аквапорину-4 (Kimbrough, 2012). Также на данный момент имеются сообщения, что препараты второй линии ПИТРС: финголимод и натализумаб (Воробьёва, 2014) вызывают тяжелые обострения у больных с оптиконевромиелитом (Lee, 2014; Min, 2012).

Препаратами первой линии для предупреждения атак оптиконевромиелита являются азатиоприн (в комбинации с преднизолоном) и ритуксимаб (Trebst, 2014). При их неэффективности, плохой переносимости или наличии противопоказаний могут быть применены иммуноглобулины для внутривенного введения, циклофосфамид, митоксантрон, микофенолат мофетил и другие цитостатические препараты (Jacob, 2009; Kim, 2011;

Kowarik, 2014). В настоящее время проводятся клинические исследования гуманизированных моноклональных антител: тоцилизумаба (антитела к рецепторам IL-6, приводящие к нарушению активации В- и Т-лимфоцитов и дифференцировки Т-хелперов 17 типа), экулизумаба (антитела к компоненту C5 системы комплемента, предотвращающие активацию данного компонента), в перспективе терапевтическим средством может стать также аквапорумаб – препарат моноклональных антител, блокирующих NMO-IgG (Araki, 2014; Pittock, 2013; Tradtrantip, 2012). При этом NMO-IgG по-прежнему связываются с аквапорином-4, но активации системы комплемента не происходит. Информация о препаратах, применяемых для предупреждения обострений ОНМ, обобщена в таблице 13.

Таблица 13. Препараты, применяемые для терапии ОНМ

	Наименование препарата
Первая линия	Азатиоприн (в комбинации с преднизолоном) Ритуксимаб
Вторая линия	Микофенолат мофетил Циклофосфамид Митоксантрон Внутривенные иммуноглобулины Метотрексат
Клинические исследования	Тоцилизумаб Экулизумаб
Перспективные препараты	Аквапорумаб

Следует отметить, что организация клинических исследований препаратов для лечения ОНМ связана с рядом ограничений: малое количество участников исследования ввиду низкой абсолютной распространённости заболевания; невозможность назначения плацебо в соответствии с принципами биоэтики, так как без лечения риск новых обострений и неврологического дефицита значительно нарастает; отсутствие «золотого стандарта» терапии (Weinshenker, 2015).

В первых исследованиях, посвящённых лечению ОНМ, пятилетняя выживаемость составляла 68% при рецидивирующем типе и 90% при монофазном. Чаще всего причиной смерти при ОНМ являлась дыхательная недостаточность нейрогенного характера при распространении поражения на продолговатый мозг (Kitley, 2012). Однако современные подходы к терапии данного заболевания приводят к снижению процента тяжелой инвалидизации и смертности при данном заболевании. Так, на фоне лечения удалось достичь снижения пятилетней смертности до 5-9% (Jarius, 2012).

Пациентам-участникам нашего исследования, которым был установлен диагноз оптиконевромиелит, а также пациентам, с изолированными синдромами, у которых были обнаружены антитела к аквапорину-4, назначалась терапия азатиоприном в сочетании с преднизолоном (с постепенным снижением дозы последнего). Пациентам, у которых демиелинизирующее поражение ЦНС было в рамках системного заболевания соединительной ткани, проводилось лечение циклофосфамидом и микофенолатом мофетилом. На фоне проведения терапии зафиксирован только один летальный исход, по причине, не связанной с ОНМ (оперативное вмешательство, осложнившееся кровотечением).

В отношении маркёров окислительного стресса, в отличие от литературных данных, статистически значимых различий по исследуемым показателям в группах ОНМ, РС и в группе здоровых добровольцев выявлено не было. Возможно, это связано, во-первых, с небольшой выборкой пациентов. Во-вторых, с локализацией патологического процесса в центральной нервной системе, в связи с чем целесообразным представляется исследование данных показателей в ЦСЖ. В-третьих, концентрация метаболитов – маркёров окислительного стресса в сыворотке крови весьма низка, возможно, интерес будет представлять их определение в моче и слюне.

На настоящий момент отсутствуют многочисленные литературные сведения о маркёрах окислительного стресса при ОНМ, отмечены лишь

более низкие концентрации молекул-маркёров антиоксидантной защиты (мочевая кислота, билирубин, альбумин) у данных больных по сравнению с РС и здоровыми лицами (Peng, 2012). Также было продемонстрировано повышение метаболитов – продуктов окисления вследствие воздействия активных форм кислорода (малоновый диальдегид, общее количество гидроперекисей) и ферментов (супероксиддисмутаза 1, каталаза) у пациентов с ОНМ по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом корреляции между степенью выраженности неврологического дефицита по шкале EDSS и уровнем вышеперечисленных биохимических показателей не выявлено (Pentón-Rol, 2009).

В свою очередь на экспериментальной модели демиелинизирующих заболеваний – аллергическом энцефалите – накоплено множество данных об роли окислительного стресса, в частности активных форм кислорода в гибели астроцитов и развитии демиелинизации (Новом, 2004). Продемонстрирована корреляция между повышением окисленных нитритов и активностью демиелинизирующего процесса при РС (Danilov, 2003), однако впоследствии эти данные не подтвердились. Пероксинитрит, как и АФК вызывает повреждение митохондрий, что является одним из звеньев нейродегенеративного процесса (Di Filippo, 2010). Повреждение митохондриальной ДНК является возможной причиной нарушения ремиелинизации и гибели нейронов (Campbell, 2011). Показателем окислительного повреждения ДНК является 8-оксо-2'-дезоксигуанозин (van Horssen, 2011), концентрация которого повышается в крови пациентов ремиттирующим рассеянным склерозом, а также имеется тенденция к его нарастанию в зависимости от степени выраженности неврологического дефицита (Tasset, 2012).

В нашем исследовании выявлена тенденция к повышению концентрации 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в группах пациентов с ОНМ и РС по сравнению с добровольцами. Это может косвенно свидетельствовать о преобладании митохондриального повреждения при демиелинизирующих заболеваниях

ЦНС, то есть гибели нейронов и астроцитов. Хотя в данном исследовании не обнаружено взаимосвязи между клиническими данными и концентрацией 8-оксо-2'-дезоксигуанозина, он может являться маркёром нейродегенерации и требует дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. Впервые установлено, что особенностями оптиконевромиелита в российской популяции являются: преобладание женщин, относительно поздний возраст дебюта, развитие полного поперечного миелита с поражением шейного и грудного отделов спинного мозга, рецидивирующего течения, а также наличие двустороннего оптического неврита с монофазным течением.

2. Впервые выявлена группа высокого риска развития оптиконевромиелита у больных с изолированным продольным распространённым миелитом и двусторонним и рецидивирующим оптическим невритом. Впервые выявлена и охарактеризована группа пациентов с аквапорин-ассоциированными синдромами при системных заболеваниях соединительной ткани.

3. Антитела к аквапорину-4 выявляются при оптиконевромиелите и заболеваниях из спектра оптиконевромиелит-ассоциированных расстройств (продольный распространённый миелит, оптический неврит, в том числе ассоциированный с системными аутоиммунными заболеваниями), при этом они отсутствуют в сыворотке пациентов с рассеянным склерозом и острым рассеянным энцефаломиелитом. Данные антитела ассоциированы с более протяженными очаговыми изменениями (3 и более позвоночных сегмента) в спинном мозге ($p=0,0001$) и отсутствием очагового поражения головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии ($p=0,0106$). Уровень антител к аквапорину-4 не коррелирует с длительностью заболевания, количеством обострений, степенью инвалидизации и изменениями по данным магнитно-резонансной томографии.

4. Уровни продуктов окисления липидов в сыворотке пациентов с оптиконевромиелитом, рассеянным склерозом и здоровых добровольцев достоверно не различались. Уровни продукта окисления нуклеотидов (8-оксо-2'-дезоксигуанозина) в сыворотке пациентов с оптиконевромиелитом, рассеянным склерозом и здоровых добровольцев достоверно не различались,

однако имеется тенденция к повышению данного показателя у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями. Корреляции между уровнем маркёров окислительного стресса и клинической картиной заболевания выявлено не было.

5. Определение антител к аквапорину-4 является чувствительным (86,7%) и специфичным (94,1%) маркёром оптиконевромиелита и ассоциированных заболеваний.

Практические рекомендации

1. Определение антител к аквапорину-4 является рекомендуемым методом при дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. Целесообразно проведение данного исследования всем пациентам со зрительными нарушениями, поражением спинного мозга, а также при изолированных синдромах и при отсутствии типичных клинических и нейровизуализационных проявлений рассеянного склероза.

2. Необходимо быть настороженным в отношении неврологических проявлений системных заболеваний соединительной ткани и в случае выявления антител к аквапорину-4 проводить поиск маркёров системных заболеваний соединительной ткани.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОСРС – азиатский оптикоспинальный рассеянный склероз
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЛНП – липопротеины низкой плотности
ОКТ – оптическая когерентная томография
ОН – оптический неврит
ОНМ – оптиконевромиелит
ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит
ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
ПРМ – продольный распространённый миелит
РС – рассеянный склероз
РНК – рибонуклеиновая кислота
мРНК – Матричная РНК
СКВ – системная красная волчанка
ФСБ – фосфатно-солевой буфер
ЦНС – центральная нервная система
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
AQP - Аквапорин
AQP4 – Аквапорин-4
EAAT - Excitatory amino acid transporter
EDSS - Expanded Disability Status Scale
HRP – horseradish peroxidase
NMO – Neuromyelitis optica
NMO-IgG – Антитела к аквапорину-4

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойко А.Н., Журавлёв М.Н., Сиверцева С.А., Закатей И.Г., Молокова М.Ю., Проскурякова И.А. (2007) Оптикомиелит, или болезнь Девика: патогенез, клиника, диагностика и опыт лечения с использованием бетаферона и митоксантрона. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Рассеянный склероз, N 4.-С.106-112
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. (1972) Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Москва, Наука.
3. Гусев Е. И., Завалишин И.А., Бойко А. Н. (2004). Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Монография. Москва, Миклош
4. Гусев Е. И., Завалишин И.А., Бойко А. Н. (2011). Рассеянный склероз. Клиническое руководство. Москва, Реал Тайм.
5. Завалишин И.А., Захарова М.Н. (1999) «Гибель нейрона – кардинальная проблема неврологии и психиатрии». Вестник Российской Академии медицинских наук, № 1 – С. 28-33.
6. Захарова М.Н. (2001) Боковой амиотрофический склероз и окислительный стресс. Дисс. доктора мед. наук; Москва.
7. Исайкин А.И., Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., Кавелина А.В., Фатеева Т.Г. (2014) Оптикомиелит. Неврологический журнал, № 5.-С.43-51
8. Кротенко Н.В., Алифирова В.М., Иванова С.А. (2009) «Параметры антиоксидантной протекции при рассеянном склерозе». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Т.109, № 7, С. 53-56
9. Кротенко Н.В. (2011) «Показатели окислительного стресса при различных типах течения рассеянного склероза». Автореферат дисс. канд. мед. наук; Москва.
10. Малкова Н.А., Шперлинг Л.П. (2004) Основные эпидемиологические показатели рассеянного склероза в г. Новосибирске за 20 лет. Сборник материалов Сибирской межрегиональной научно-практической конференции. С. 12-14

11. Мельников М. В., Бойко О. В., Лащ Н. Ю., Попова Е. В., Мартынов М. Ю., Бойко А.Н. (2012) Острый рассеянный энцефаломиелит и рассеянный склероз: открытые вопросы дифференциальной диагностики на примере клинического случая. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. Рассеянный склероз: приложение к журналу. Т. 112, вып. 2, № 9. - С. 52-58.
12. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. (2006). Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Монография. Москва, Фирма «Слово».
13. Мороз Н.Г. (2008). Инвалидность вследствие болезней нервной системы у лиц молодого возраста и медико-социальная экспертиза и реабилитация. Автореферат дисс. канд. мед. наук; Москва.
14. Невредимова Т.С., Мармий Н.В., Есипов Д.С., Есипова О.В., Швец В.И. (2014) 8-Оксо-2'-дезоксигуанозин – биомаркер окислительного стресса. Вестник МИТХТ Т. 9 № 5 С. 3-10
15. Пизова Н.В. (2012) Демиелинизирующий процесс при системных ревматических заболеваниях (обзор литературы). Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. Рассеянный склероз: приложение к журналу. Т. 112, вып. 2, № 9. - С. 64-72.
16. Попова Н.А., Матвеева Т.В., Хафизова И.Ф., Ибатуллин М.М. (2004) Практическая медицина № 3(8) – С. 11-13
17. Спирин Н.Н., Бойко А.Н., Степанова О.И., Шмидт Т.Е. (2015) Ведение больных с рассеянным склерозом. Методические рекомендации. Москва, РООИ «Здоровье человека».
18. Спирин Н. Н., Качура Д.А.; Качура, А.Н.; Бойко, А.Н. (2003) Влияние экологических факторов на заболеваемость и распространенность рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. Спецвыпуск: Рассеянный склероз. № 2. - С. 111-113.
19. Тотолян Н.А., Прахова Л.Н., Софиенко Л.Ю., Катаева Г.В., Ильвес А.Г., Столяров И.Д., Скоромец А.А. (2009) Оптиконейромиелит: вопросы

гетерогенности и систематизации. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. Рассеянный склероз: приложение к журналу. Т. 109: вып. 2, № 7. С. 57-74.

20. Тотолян Н.А., Скоромец А.А. (2009) Оптиконеуромиелит: учебное пособие. Санкт-Петербург, Изд-во НИИЭМ им. Пастера.

21. Шахов Б.Е., Белова А.Н., Шаленков И.В., Шакурова Д.Н. (2012) Оптикомиелит Девика: вопросы диагностики и описание случая из практики Медицинский альманах. № 1 (20). С. 165–170.

22. Шмидт Т. Е. (2012) Дифференциальный диагноз оптического неврита (обзор литературы) Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. Рассеянный склероз: приложение к журналу. Т. 112, вып. 2, № 9. - С. 5-9.

23. Чекнева Н.С., Ерохина Л.Г., Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Морозов П.Е., Швецов Г.И. (2001) Случай редкого демиелинизирующего заболевания — оптиконеуромиелита (болезни Девика): клиника и патоморфология. Неврологический журнал, № 1.-С.25-30

24. Яхно Н.И., Мозолевский Ю.В., Голубева В.В. Оптикомиелит Девика (2008) Неврологический журнал. Т. 13, № 2. С. 27–32

25. Allbutt, T. C. (1870). On the ophthalmoscopic signs of spinal disease. The Lancet, 1(2420), 76–78.

26. Araki, M., Matsuoka, T., Miyamoto, K., Kusunoki, S., Okamoto, T., Murata, M., Yamamura, T. (2014). Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. Neurology, 82(15), 1302–6.

27. Asgari, N. (2013). Epidemiological, clinical and immunological aspects of neuromyelitis optica (NMO). Danish Medical Journal, 60(10), 1–19.

28. Asgari, N., Skejoe, H. P. B., Lillevang, S. T., Steenstrup, T., Stenager, E., & Kyvik, K. O. (2013). Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study. BMC Neurology, 13, 33.

29. Badaut, J., Brunet, J. F., Grollmund, L., Hamou, M. F., Magistretti, P. J., Villemure, J. G., & Regli, L. (2003). Aquaporin 1 and aquaporin 4 expression in

human brain after subarachnoid hemorrhage and in peritumoral tissue. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 86, 495–8.

30. Badaut, J., Brunet, J.-F., Guérin, C., Regli, L., & Pellerin, L. (2012). Alteration of glucose metabolism in cultured astrocytes after AQP9-small interference RNA application. *Brain Research*, 1473, 19–24.

31. Badaut, J., Fukuda, A. M., Jullienne, A., & Petry, K. G. (2014). Aquaporin and brain diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1840(5), 1554–65.

32. Barbieri, F., & Buscaino, G. A. (1989). Neuromyelitis optica in the elderly. *Acta Neurologica*, 11(4), 247–51.

33. Beck, G. M. (1927). A case of diffuse myelitis associated with optic neuritis. *Brain : A Journal of Neurology*, 50(3-4), 687–703.

34. Bennett, J. L., de Seze, J., Lana-Peixoto, M., Palace, J., Waldman, A., Schippling, S., Paul, F. (2015). Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(6), 678–688.

35. Bjartmar, C., Kinkel, R. P., Kidd, G., Rudick, R. A., & Trapp, B. D. (2001). Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurology*, 57(7), 1248–52.

36. Brain WR: Critical review: disseminated sclerosis. *QJM* 1930, 23:343–391.

37. Cabrera-Gómez, J. A., Bonnan, M., González-Quevedo, A., Saiz-Hinarejos, A., Marignier, R., Olindo, S., Cabre, P. (2009). Neuromyelitis optica positive antibodies confer a worse course in relapsing-neuromyelitis optica in Cuba and French West Indies. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(7), 828–33.

38. Cabrera-Gómez, J. A., Kurtzke, J. F., González-Quevedo, A., & Lara-Rodríguez, R. (2009). An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *Journal of Neurology*, 256(1), 35–44.

39. Campbell, G. R., Ziabreva, I., Reeve, A. K., Krishnan, K. J., Reynolds, R., Howell, O., Mahad, D. J. (2011). Mitochondrial DNA deletions and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 69(3), 481–92.

40. Carroll, W. M., Saida, T., Kim, H. J., Kira, J., Kermode, A. G., Tsai, C. P., Bates, D. (2013). A guide to facilitate the early treatment of patients with idiopathic demyelinating disease (multiple sclerosis and neuromyelitis optica). *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 19(10), 1371–80.
41. Chanson, J.-B., Alame, M., Collongues, N., Blanc, F., Fleury, M., Rudolf, G., Vincent, T. (2013). Evaluation of clinical interest of anti-aquaporin-4 autoantibody followup in neuromyelitis optica. *Clinical & Developmental Immunology*, 2013, 146219.
42. Cheng, C., Jiang, Y., Chen, X., Dai, Y., Kang, Z., Lu, Z., Hu, X. (2013). Clinical, radiographic characteristics and immunomodulating changes in neuromyelitis optica with extensive brain lesions. *BMC Neurology*, 13, 72.
43. Ciccarelli, O., Thomas, D. L., De Vita, E., Wheeler-Kingshott, C. A. M., Kachramanoglou, C., Kapoor, R., Thompson, A. J. (2013). Low myo-inositol indicating astrocytic damage in a case series of neuromyelitis optica. *Annals of Neurology*, 74(2), 301–5.
44. Collongues, N., Marignier, R., Zéphir, H., Papeix, C., Blanc, F., Ritzler, C., de Seze, J. (2010). Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology*, 74(9), 736–42.
45. Confavreux, C., & Vukusic, S. (2006). Natural history of multiple sclerosis: A unifying concept. *Brain*, 129(3), 606–616.
46. Crane, J. M., Lam, C., Rossi, A., Gupta, T., Bennett, J. L., & Verkman, A. S. (2011). Binding affinity and specificity of neuromyelitis optica autoantibodies to aquaporin-4 M1/M23 isoforms and orthogonal arrays. *The Journal of Biological Chemistry*, 286(18), 16516–24.
47. Danilov, A. I., Andersson, M., Bavand, N., Wiklund, N. P., Olsson, T., & Brundin, L. (2003). Nitric oxide metabolite determinations reveal continuous inflammation in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 136(1-2), 112–8.
48. Davis, R., Thiele, E., Barnes, P., & Riviello, J. J. (1996). Neuromyelitis optica in childhood: case report with sequential MRI findings. *Journal of Child Neurology*, 11(2), 164–7.

49. Devic E. Myélite aiguë dorso-lombaire avec névrite optique, autopsie. Congrès français de médecine (Première Session, Lyon); 1895. p. 434–9. Lyon.
50. Devic E: Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. *Le Bulletin Médicale* 1894, 8: 1033–1034.
51. Di Filippo, M., Chiasserini, D., Tozzi, A., Picconi, B., & Calabresi, P. (2010). Mitochondria and the link between neuroinflammation and neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 20 Suppl 2, S369–79.
52. Eikelenboom, M. J., Killestein, J., Uitdehaag, B. M., & Polman, C. H. (2004). Opticospinal multiple sclerosis: a pathogenetically distinct form? *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 10(3), 334–5.
53. Erb W. Ueber das Zusammenvorkommen von Neuritis optica und Myelitis subacuta. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1880;10:146–57.
54. Estiasari, R., Matsushita, T., Masaki, K., Akiyama, T., Yonekawa, T., Isobe, N., & Kira, J. (2012). Comparison of clinical, immunological and neuroimaging features between anti-aquaporin-4 antibody-positive and antibody-negative Sjogren's syndrome patients with central nervous system manifestations. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 18(6), 807–16.
55. Etemadifar, M., Nasr, Z., Khalili, B., Taherioun, M., & Vosoughi, R. (2015). Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Multiple Sclerosis International*, 2015, 1–8.
56. Fernandes, D. B., Raza, A. S., Nogueira, R. G. F., Wang, D., Callegaro, D., Hood, D. C., & Monteiro, M. L. R. (2013). Evaluation of inner retinal layers in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica using optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 120(2), 387–94.
57. Fraga, C. G., Shigenaga, M. K., Park, J. W., Degan, P., & Ames, B. N. (1990). Oxidative damage to DNA during aging: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(12), 4533–7.
58. Fragoso, Y. D. (2014). The story of neuromyelitis optica continues to be written. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(6), 403–404.

59. Fujihara, K. (2011). Neuromyelitis optica and astrocytic damage in its pathogenesis. *Journal of the Neurological Sciences*, 306(1-2), 183–187.
60. Furman, C. S., Gorelick-Feldman, D. A., Davidson, K. G. V, Yasumura, T., Neely, J. D., Agre, P., & Rash, J. E. (2003). Aquaporin-4 square array assembly: opposing actions of M1 and M23 isoforms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(23), 13609–14.
61. Gault F. De la neuromyéélite optique aiguë. Thèse: Faculté de Médecine et de Pharmacie; 1894
62. Gilgun-Sherki, Y., Melamed, E., & Offen, D. (2004). The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *Journal of Neurology*, 251(3), 261–8.
63. Gonen, T., & Walz, T. (2006). The structure of aquaporins. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 39(4), 361–96.
64. Hayakawa, S., Mori, M., Okuta, A., Kamegawa, A., Fujiyoshi, Y., Yoshiyama, Y., Kuwabara, S. (2008). Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Neuroimmunology*, 196(1-2), 181–7.
65. Herrera, M., & Garvin, J. L. (2011). Aquaporins as gas channels. *Pflügers Archiv : European Journal of Physiology*, 462(4), 623–30.
66. Hobom, M., Storch, M. K., Weissert, R., Maier, K., Radhakrishnan, A., Kramer, B., Diem, R. (2004). Mechanisms and time course of neuronal degeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 14(2), 148–57.
67. Isobe, N., Yonekawa, T., Matsushita, T., Kawano, Y., Masaki, K., Yoshimura, S., Kira, J. (2012). Quantitative assays for anti-aquaporin-4 antibody with subclass analysis in neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(11), 1541–51.
68. Iyer, A., Elson, L., Appleton, R., & Jacob, A. (2014). A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity*, 47(3), 154–61.

69. Jacob, A., Matiello, M., Weinshenker, B. G., Wingerchuk, D. M., Lucchinetti, C., Shuster, E., Pittock, S. J. (2009). Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Archives of Neurology*, 66(9), 1128–33.
70. Jacob, A., McKeon, A., Nakashima, I., Sato, D. K., Elson, L., Fujihara, K., & de Seze, J. (2013). Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(8), 922–30.
71. Jarius, S., Aboul-Enein, F., Waters, P., Kuenz, B., Hauser, A., Berger, T., ... Kristoferitsch, W. (2008). Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain : A Journal of Neurology*, 131(Pt 11), 3072–80.
72. Jarius, S., Franciotta, D., Paul, F., Ruprecht, K., Bergamaschi, R., Rommer, P. S., Wildemann, B. (2010). Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *Journal of Neuroinflammation*, 7, 52.
73. Jarius, S., Jacobi, C., de Seze, J., Zephir, H., Paul, F., Franciotta, D., Wildemann, B. (2011). Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin-4 in neurological patients with rheumatic disorders. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(9), 1067–73.
74. Jarius, S., Paul, F., Franciotta, D., de Seze, J., Münch, C., Salvetti, M., Wildemann, B. (2012). Neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with myasthenia gravis: ten new aquaporin-4 antibody positive cases and a review of the literature. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(8), 1135–43.
75. Jarius, S., Ruprecht, K., Wildemann, B., Kuempfel, T., Ringelstein, M., Geis, C., Paul, F. (2012). Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *Journal of Neuroinflammation*, 9, 14.

76. Jarius, S., & Wildemann, B. (2010). AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nature Reviews. Neurology*, 6(7), 383–92.
77. Jarius, S., & Wildemann, B. (2012). “Neuromyelitis optica” accompanied by acute amaurosis (1844). An early case of neuromyelitis optica. *Journal of the Neurological Sciences*, 313(1-2), 182–4.
78. Jarius, S., & Wildemann, B. (2012). The case of the Marquis de Causan (1804): An early account of visual loss associated with spinal cord inflammation. *Journal of Neurology*, 259(7), 1354–1357.
79. Jarius, S., & Wildemann, B. (2013). The history of neuromyelitis optica. *Journal of Neuroinflammation*, 10(1), 8.
80. Jiao, Y., Fryer, J. P., Lennon, V. A., Jenkins, S. M., Quek, A. M. L., Smith, C. Y., Pittock, S. J. (2013). Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology*, 81(14), 1197–204.
81. Jin, Y. N., & Johnson, G. V. W. (2010). The interrelationship between mitochondrial dysfunction and transcriptional dysregulation in Huntington disease. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 42(3), 199–205.
82. Jung, J. S., Bhat, R. V, Preston, G. M., Guggino, W. B., Baraban, J. M., & Agre, P. (1994). Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(26), 13052–6.
83. Junod, A. F. (1987). Effects of oxygen intermediates on cellular functions. *The American Review of Respiratory Disease*, 135(6 Pt 2), S32–4.
84. Karussis, D. (2014). The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. *Journal of Autoimmunity*, 48-49, 134–142.
85. Kasai, H., Crain, P. F., Kuchino, Y., Nishimura, S., Ootsuyama, A., & Tanooka, H. (1986). Formation of 8-hydroxyguanine moiety in cellular DNA by agents producing oxygen radicals and evidence for its repair. *Carcinogenesis*, 7(11), 1849–51.

86. Ketelslegers, I. a., Modderman, P. W., Vennegoor, a., Killestein, J., Hamann, D., & Hintzen, R. Q. (2011). Antibodies against aquaporin-4 in neuromyelitis optica: distinction between recurrent and monophasic patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(12), 1527–1530.
87. Kezuka, T., Usui, Y., Yamakawa, N., Matsunaga, Y., Matsuda, R., Masuda, M., Goto, H. (2012). Relationship between NMO-antibody and anti-MOG antibody in optic neuritis. *Journal of Neuro-Ophthalmology : The Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 32(2), 107–110.
88. Kim, S.-H., Kim, W., Park, M. S., Sohn, E. H., Li, X. F., & Kim, H. J. (2011). Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Archives of Neurology*, 68(4), 473–9.
89. Kimbrough, D. J., Fujihara, K., Jacob, A., Lana-Peixoto, M. A., Leite, M. I., Levy, M., Wingerchuk, D. M. (2012). Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 1(4), 180–187.
90. Kira, J. (2003). Multiple sclerosis in the Japanese population. *The Lancet. Neurology*, 2(2), 117–27.
91. Kira, J. (2011). Astrocytopathy in Balo's disease. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(7), 771–9.
92. Kira, J. I. (2011). Autoimmunity in neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: Astrocytopathy as a common denominator in demyelinating disorders. *Journal of the Neurological Sciences*, 311(1-2), 69–77.
93. Kitley, J., Leite, M. I., Küker, W., Quaghebeur, G., George, J., Waters, P., Palace, J. (2013). Longitudinally extensive transverse myelitis with and without aquaporin 4 antibodies. *JAMA Neurology*, 70(11), 1375–81.
94. Kitley, J., Leite, M. I., Nakashima, I., Waters, P., McNeillis, B., Brown, R., Palace, J. (2012). Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain : A Journal of Neurology*, 135(Pt 6), 1834–49.

95. Kitley, J., Waters, P., Vincent, A., & Palace, J. (2014). Features of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders With Aquaporin-4 and Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies. *JAMA Neurol*, 71(7), 923–924.
96. Kitley, J., Woodhall, M., Waters, P., Leite, M. I., Devenney, E., Craig, J., Vincent, A. (2012). Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology*, 79(12), 1273–7.
97. Koga, M., Takahashi, T., Kawai, M., Fujihara, K., & Kanda, T. (2011). A serological analysis of viral and bacterial infections associated with neuromyelitis optica. *Journal of the Neurological Sciences*, 300(1-2), 19–22.
98. Kowarik, M. C., Soltys, J., & Bennett, J. L. (2014). The treatment of neuromyelitis optica. *Journal of Neuro-Ophthalmology: The Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 34(1), 70–82.
99. Kurien, B. T., & Scofield, R. H. (2008). Autoimmunity and oxidatively modified autoantigens. *Autoimmunity Reviews*, 7(7), 567–73.
100. Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444–52.
101. Lalive, P. H. (2008). Autoantibodies in inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Swiss Medical Weekly*, 138(47-48), 692–707.
102. Landis, D. M., & Reese, T. S. (1974). Arrays of particles in freeze-fractured astrocytic membranes. *The Journal of Cell Biology*, 60(1), 316–20.
103. Lee, D.-H., Laemmer, A. B., Waschbisch, A., Struffert, T., Maihöfner, C., Schwab, S., & Linker, R. A. (2014). Neuromyelitis optica presenting with relapses under treatment with natalizumab: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 8, 155.
104. Lennon, V. A., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Verkman, A. S., & Hinson, S. R. (2005). IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *The Journal of Experimental Medicine*, 202(4), 473–7.
105. Lennon, V. A., Wingerchuk, D. M., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F., Fujihara, K., Weinshenker, B. G. A serum autoantibody marker of

- neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 364(9451), 2106–12.
106. Levy, M. (2014). Does aquaporin-4-seronegative neuromyelitis optica exist? *JAMA Neurology*, 71(3), 271–2.
107. Lucchinetti, C. F., Guo, Y., Popescu, B. F. G., Fujihara, K., Itoyama, Y., & Misu, T. (2014). The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 24(1), 83–97.
108. Lucchinetti, C. F., Mandler, R. N., McGavern, D., Bruck, W., Gleich, G., Ransohoff, R. M., Lassmann, H. (2002). A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain: A Journal of Neurology*, 125(Pt 7), 1450–61.
109. Marchioni, E., Bono, G., Tavazzi, E., Antinori, A., Minoli, L., & Ceroni, M. (2008). Recruitment criteria for acute disseminated encephalomyelitis studies: the need for consensus. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 29(4), 203–4.
110. Marignier, R., Bernard-Valnet, R., Giraudon, P., Collongues, N., Papeix, C., Zéphir, H., Confavreux, C. (2013). Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology*, 80(24), 2194–200.
111. Marignier, R., De Sèze, J., Vukusic, S., Durand-Dubief, F., Zéphir, H., Vermersch, P., Confavreux, C. (2008). NMO-IgG and Devic's neuromyelitis optica: a French experience. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(4), 440–5.
112. Matiello, M., Kim, H. J., Kim, W., Brum, D. G., Barreira, a. a., Kingsbury, D. J., Weinshenker, B. G. (2010). Familial neuromyelitis optica. *Neurology*, 75(4), 310–315.
113. Matiello, M., Lennon, V. A., Jacob, A., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F., Wingerchuk, D. M., & Weinshenker, B. G. (2008). NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology*, 70(23), 2197–200.

114. Matsushita, T., Matsuoka, T., Isobe, N., Kawano, Y., Minozono, M., Shi, N., Kira, J. (2009). Association of the HLA-DPB1*0501 allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens*, 73(2), 171–6.
115. McKeon, A., Fryer, J. P., Apiwattanakul, M., Lennon, V. A., Hinson, S. R., Kryzer, T. J., Pittock, S. J. (2009). Diagnosis of neuromyelitis spectrum disorders: comparative sensitivities and specificities of immunohistochemical and immunoprecipitation assays. *Archives of Neurology*, 66(9), 1134–8.
116. McKeon, A., Lennon, V. A., Jacob, A., Matiello, M., Lucchinetti, C. F., Kale, N., Pittock, S. J. (2009). Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle & Nerve*, 39(1), 87–90.
117. Melcon, M. O., Correale, J., & Melcon, C. M. (2014). Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? *Journal of the Neurological Sciences*, 344(1-2), 171–81.
118. Merle, H., Olindo, S., Bonnan, M., Donnio, A., Richer, R., Smadja, D., & Cabre, P. (2007). Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. *Ophthalmology*, 114(4), 810–5.
119. Miller, D. H., Weinshenker, B. G., Filippi, M., Banwell, B. L., Cohen, J. a., Freedman, M. S., Polman, C. H. (2008). Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(9), 1157–1174.
120. Min, J.-H., Kim, B. J., & Lee, K. H. (2012). Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(1), 113–5.
121. Misu, T., Fujihara, K., Kakita, A., Konno, H., Nakamura, M., Watanabe, S., Itoyama, Y. (2007). Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, 130(Pt 5), 1224–34.

122. Misu, T., Fujihara, K., Nakashima, I., Sato, S., & Itoyama, Y. (2005). Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology*, 65(9), 1479–82.
123. Nagaishi, A., Takagi, M., Umemura, A., Tanaka, M., Kitagawa, Y., Matsui, M., Tanaka, K. (2011). Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(12), 1360–4.
124. Naismith, R. T., Tutlam, N. T., Xu, J., Klawiter, E. C., Shepherd, J., Trinkaus, K., Cross, A. H. (2009). Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology*, 72(12), 1077–82.
125. Nakashima, I., Takahashi, T., Cree, B. A. C., Kim, H. J., Suzuki, C., Genain, C. P., Bar-Or, A. (2011). Transient increases in anti-aquaporin-4 antibody titers following rituximab treatment in neuromyelitis optica, in association with elevated serum BAFF levels. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 18(7), 997–8.
126. Nielsen, S., Nagelhus, E. A., Amiry-Moghaddam, M., Bourque, C., Agre, P., & Ottersen, O. P. (1997). Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(1), 171–80.
127. O’Riordan, J. I., Gallagher, H. L., Thompson, A. J., Howard, R. S., Kingsley, D. P., Thompson, E. J., Miller, D. H. (1996). Clinical, CSF, and MRI findings in Devic’s neuromyelitis optica. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 60(4), 382–7.
128. Palace, J., Leite, M. I., Nairne, A., & Vincent, A. (2010). Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Archives of Neurology*, 67(8), 1016–7.

129. Pandit, L., Asgari, N., Apiwattanakul, M., Palace, J., Paul, F., Leite, M. I., Chitnis, T. (2015). Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 21(7), 845–853.
130. Pannicke, T., Wurm, A., Iandiev, I., Hollborn, M., Linnertz, R., Binder, D. K., Bringmann, A. (2010). Deletion of aquaporin-4 renders retinal glial cells more susceptible to osmotic stress. *Journal of Neuroscience Research*, 88(13), 2877–88.
131. Patel, V., Griffith, N. C., Blackwood, E., Dias, M., & Cordato, D. J. (2012). Spectrum disorder of neuromyelitis optica in a patient presenting with intractable vomiting and hiccups, transverse myelitis and acute encephalopathy. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 19(11), 1576–8.
132. Paul, F., Jarius, S., Aktas, O., Bluthner, M., Bauer, O., Appelhans, H., Zipp, F. (2007). Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Medicine*, 4(4), e133.
133. Paul, F., Lana-peixoto, M. A., Klawiter, E. C., Sato, D. K., & Wuerfel, J. (2015). MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder.
134. Pescetto GB. Storia di un caso di noteomielite acuta, accompagnata da amaurosi. *Giornale delle Scienze Mediche della Società Medico-Chirurgica di Torino*; 1844. p. 311–24
135. Peng, F., Yang, Y., Liu, J., Jiang, Y., Zhu, C., Deng, X., Zhong, X. (2012). Low antioxidant status of serum uric acid, bilirubin and albumin in patients with neuromyelitis optica. *European Journal of Neurology*, 19(2), 277–283.
136. Pentón-Rol, G., Cervantes-Llanos, M., Martínez-Sánchez, G., Cabrera-Gómez, J. A., Valenzuela-Silva, C. M., Ramírez-Nuñez, O., López-Saura, P. A. (2009). TNF-alpha and IL-10 downregulation and marked oxidative stress in Neuromyelitis Optica. *Journal of Inflammation* (London, England), 6, 18.
137. Petri, M., Orbai, A.-M., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., Magder, L. S. (2012). Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 64(8), 2677–86.

138. Pittock, S. J., Lennon, V. A., de Seze, J., Vermersch, P., Homburger, H. A., Wingerchuk, D. M., Weinshenker, B. G. (2008). Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Archives of Neurology*, 65(1), 78–83.
139. Pittock, S. J., Lennon, V. A., McKeon, A., Mandrekar, J., Weinshenker, B. G., Lucchinetti, C. F., Wingerchuk, D. M. (2013). Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *The Lancet. Neurology*, 12(6), 554–62.
140. Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.-P., Kappos, L., Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Annals of Neurology*, 58(6), 840–6.
141. Portal A (1804) *Cours d’anatomie medicale, ou elemens de l’anatomie de l’homme. Avec des remarques physiologiques et pathologiques, et les resultats de l’observation sur le siege et la nature des maladies, d’apres l’ouverture des corps.* Tome quatrieme Baudoin, Laporte. Bertrand, Paris
142. Pradhan, S., & Mishra, V. N. (2004). A central demyelinating disease with atypical features. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 10(3), 308–15.
143. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. (2002). *Neurology*, 59(4), 499–505.
144. Rash, J. E., Davidson, K. G. V, Yasumura, T., & Furman, C. S. (2004). Freeze-fracture and immunogold analysis of aquaporin-4 (AQP4) square arrays, with models of AQP4 lattice assembly. *Neuroscience*, 129(4), 915–34.
145. Saini, H., Fernandez, G., Kerr, D., & Levy, M. (2010). Differential expression of aquaporin-4 isoforms localizes with neuromyelitis optica disease activity. *Journal of Neuroimmunology*, 221(1-2), 68–72.
146. Sato, D. K., Lana-Peixoto, M. A., Fujihara, K., & de Seze, J. (2013). Clinical spectrum and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: evolution and current status. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 23(6), 647–60.

147. Sato, S., Mizuno, Y., & Hattori, N. (2005). Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine levels as a biomarker for progression of Parkinson disease. *Neurology*, 64(6), 1081–3.
148. Scott, T. F., Kassab, S. L., & Pittock, S. J. (2006). Neuromyelitis optica IgG status in acute partial transverse myelitis. *Archives of Neurology*, 63(10), 1398–400.
149. Sellner, J., Boggild, M., Clanet, M., Hintzen, R. Q., Illes, Z., Montalban, X., Hemmer, B. (2010). EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *European Journal of Neurology*, 17(8), 1019–1032.
150. Sellner, J., Lüthi, N., Bühler, R., Gebhardt, A., Findling, O., Greeve, I., & Mattle, H. P. (2008). Acute partial transverse myelitis: risk factors for conversion to multiple sclerosis. *European Journal of Neurology : The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 15(4), 398–405.
151. Smiley, P. L., Stremler, K. E., Prescott, S. M., Zimmerman, G. A., & McIntyre, T. M. (1991). Oxidatively fragmented phosphatidylcholines activate human neutrophils through the receptor for platelet-activating factor. *The Journal of Biological Chemistry*, 266(17), 11104–10.
152. Srinivasan, R., Sailasuta, N., Hurd, R., Nelson, S., & Pelletier, D. (2005). Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Brain : A Journal of Neurology*, 128(Pt 5), 1016–25.
153. Stübgen, J.-P. (2012). Subacute encephalopathy associated with aquaporin-4 autoantibodies: a report of 2 adult cases. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 114(7), 1110–3.
154. Takahashi, T., Fujihara, K., Nakashima, I., Misu, T., Miyazawa, I., Nakamura, M., Itoyama, Y. (2006). Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 210(4), 307–13.
155. Takahashi, T., Fujihara, K., Nakashima, I., Misu, T., Miyazawa, I., Nakamura, M., Itoyama, Y. (2007). Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the

- pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain : A Journal of Neurology*, 130(Pt 5), 1235–43.
156. Tasset, I., Agüera, E., Sánchez-López, F., Feijóo, M., Giraldo, A. I., Cruz, A. H., Túnez, I. (2012). Peripheral oxidative stress in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clinical Biochemistry*, 45(6), 440–4.
157. Tradtrantip, L., Zhang, H., Saadoun, S., Phuan, P.-W., Lam, C., Papadopoulos, M. C., Verkman, A. S. (2012). Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Annals of Neurology*, 71(3), 314–22.
158. Trebst, C., Jarius, S., Berthele, A., Paul, F., Schippling, S., Wildemann, B., Kümpfel, T. (2014). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *Journal of Neurology*, 261(1), 1–16.
159. Vaishnav, R. A., Liu, R., Chapman, J., Roberts, A. M., Ye, H., Rebolledo-Mendez, J. D., Friedland, R. P. (2013). Aquaporin 4 molecular mimicry and implications for neuromyelitis optica. *Journal of Neuroimmunology*, 260(1-2), 92–98.
160. Van Horssen, J., Witte, M. E., Schreibelt, G., & de Vries, H. E. (2011). Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1812(2), 141–50.
161. Verkman, A. S., Ratelade, J., Rossi, A., Zhang, H., & Tradtrantip, L. (2011). Aquaporin-4: orthogonal array assembly, CNS functions, and role in neuromyelitis optica. *Acta Pharmacologica Sinica*, 32(6), 702–10.
162. Vitali, C., Bombardieri, S., Jonsson, R., Moutsopoulos, H. M., Alexander, E. L., Carsons, S. E., Weisman, M. H. (2002). Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(6), 554–8.
163. Wang, H., Wang, K., Zhong, X., Qiu, W., Dai, Y., Wu, A., & Hu, X. (2012). Cerebrospinal fluid BAFF and APRIL levels in neuromyelitis optica and multiple

- sclerosis patients during relapse. *Journal of Clinical Immunology*, 32(5), 1007–1011.
164. Watanabe, S., Nakashima, I., Misu, T., Miyazawa, I., Shiga, Y., Fujihara, K., & Itoyama, Y. (2007). Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 13(1), 128–32.
165. Waters, P., Jarius, S., Littleton, E., Leite, M. I., Jacob, S., Gray, B., Vincent, A. (2008). Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Archives of Neurology*, 65(7), 913–9.
166. Weier, K., Eshaghi, A., Magon, S., Andelova, M., Radue, E.-W., Kappos, L., ... Sprenger, T. (2015). The role of cerebellar abnormalities in neuromyelitis optica - a comparison with multiple sclerosis and healthy controls. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 21(6), 757–66.
167. Weinshenker, B. G., Barron, G., Behne, J. M., Bennett, J. L., Chin, P. S., Cree, B. A. C., Wasiewski, W. (2015). Challenges and opportunities in designing clinical trials for neuromyelitis optica.
168. Weinshenker, B. G., Wingerchuk, D. M., Vukusic, S., Linbo, L., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F., & Lennon, V. A. (2006). Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Annals of Neurology*, 59(3), 566–9.
169. Williams, A., Piaton, G., & Lubetzki, C. (2007). Astrocytes--friends or foes in multiple sclerosis? *Glia*, 55(13), 1300–12.
170. Wingerchuk, D. M., Banwell, B., Bennett, J. L., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T., Weinshenker, B. G. (2015). International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*.
171. Wingerchuk, D. M., Hogancamp, W. F., O'Brien, P. C., & Weinshenker, B. G. (1999). The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, 53(5), 1107–14.

172. Wingerchuk, D. M., Lennon, V. a, Lucchinetti, C. F., Pittock, S. J., & Weinshenker, B. G. (2007). The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurology*, 6(September).
173. Wingerchuk, D. M., Lennon, V. A., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F., & Weinshenker, B. G. (2006). Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, 66(10), 1485–9.
174. Wingerchuk, D. M., & Weinshenker, B. G. (2003). Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*, 60(5), 848–53.
175. Wrzos, C., Winkler, A., Metz, I., Kayser, D. M., Thal, D. R., Wegner, C., Stadelmann, C. (2014). Early loss of oligodendrocytes in human and experimental neuromyelitis optica lesions. *Acta Neuropathologica*, 127(4), 523–38.
176. Wu, L., Huang, D., Yang, Y., & Wu, W. (2014). Combined Screening for Serum Anti-Nuclear and Anti-Aquaporin-4 Antibodies Improves Diagnostic Accuracy for Distinguishing Neuromyelitis Optica from Multiple Sclerosis. *European Neurology*, 72(1-2), 103–108.
177. Yang, M., Gao, F., Liu, H., Yu, W. H., & Sun, S. Q. (2009). Temporal changes in expression of aquaporin-3, -4, -5 and -8 in rat brains after permanent focal cerebral ischemia. *Brain Research*, 1290, 121–32.
178. You, X.-F., Qin, W., & Hu, W.-L. (2011). Aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*, 16(1), 68–71.
179. Zaffaroni, M. (2004). Cerebrospinal fluid findings in Devic's neuromyelitis optica. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 25 Suppl 4, S368–70.
180. Závada, J., Nytrová, P., Wandinger, K. P., Jarius, S., Svobodová, R., Probst, C., Vencovský, J. (2013). Seroprevalence and specificity of NMO-IgG (anti-aquaporin 4 antibodies) in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*, 33(1), 259–63.

Работы, опубликованные автором

181. Симанив Т.О., Второва Н.В., Воробьева А.А., Зигангирова Н.А., Захарова М.Н. (2014) Диагностическое значение антител к аквапорину – 4 при заболеваниях центральной нервной системы. *Нейрохимия*. №3. – С. 246–253.
182. Симанив Т.О., Воробьева А.А., Смирнова Н.В., Зигангирова Н.А., Захарова М.Н. (2015) Оптикомиелит и аквапорин-ассоциированные синдромы. *Журнал неврологии и психиатрии*, №2, Вып. 2, С. 31-37
183. Нероев В.В., Елисеева Е.К., Зуева М.В., Лысенко В.С., Захарова М.Н., Цапенко И.В., Семенова Н.А., Симанив Т.О. (2014) Демиелинизирующий оптический неврит: Корреляция данных оптической когерентной томографии и мультифокальной электроретинографии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. Т. 8. № 2. С. 22-26.
184. Симанив Т.О., Васильев А.В., Воробьева А.А., Захарова М.Н., Переседова А.В. (2014) Алгоритм диагностики оптиконевромиелита (болезнь Девика). *Нервные болезни*. № 2. С. 6-11.
185. Воробьева А.А., Симанив Т.О., Захарова М.Н., Завалишин И.А., Переседова А.В. (2014) Опыт применения натализумаба (Тизабри) в Научном центре неврологии. *Эффективная фармакотерапия*. № 58. С. 4-11.
186. Васильев А.В., Симанив Т.О., Захарова М.Н. (2014) Оптиконевромиелит. Глава в книге «Аутоиммунные заболевания в неврологии». Клиническое руководство Том. 1. М.:РООИ «Здоровье человека», С. 30-47.
187. Захарова М.Н., Симанив Т.О., Васильев А.В., Воробьева А.А. (2015) Оптикомиелит. Глава в книге «Неврология и нейрохирургия». Клинические рекомендации, 2-е изд., М.: ГЭОТАР-Медиа, С. 173-187.
188. Симанив Т.О., Захарова М.Н., Зигангирова Н.А., Завалишин И.А. (2013) Оптикомиелит Девика: клинические и патогенетические аспекты. Сборник материалов III всероссийской конференции с международным участием «Нейроинфекции». Москва, С. 34-36. (тезисы).

189. Симанив Т. О., Воробьева А. А., Второва Н. В., Зигангирова Н. А., Захарова М. Н. (2013) Оптикомиелит и аквапорин-ассоциированные синдромы. Нейроиммунология. Том XI, №1-2, С. 118-119 (тезисы XIX Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз»).
190. Симанив Т. О., Коновалова Г. Г., Ланкин В. З., Захарова М. Н. (2015) Биомаркеры окислительного стресса при рассеянном склерозе и оптиконевромиелите. Нейроиммунология. Том XII, №1-2, с. 85-86 (тезисы XX Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз»).