

Токарева Ю.В., Котов А.С., Пантелеева М.В., Бунак М.С.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
Москва, Россия
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Расстройства из спектра оптиконевромиелита у пациентов детского возраста

Расстройства из спектра оптиконевромиелита (ОНМ – neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) – воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС с избирательным поражением зрительных нервов и спинного мозга. В основе патогенеза заболевания лежит образование аутоантител NMO-IgG к белку водопроводящих каналов клеточных мембран аквапорину 4 (AQP4). В статье описана клиническая картина заболевания у пациентов детского возраста, находившихся под наблюдением авторов. Представлены критерии диагностики расстройств из спектра ОНМ и схемы их терапии.

Ключевые слова: болезнь Девика; оптиконевромиелит; расстройства из спектра оптиконевромиелита.

Контакты: Алексей Сергеевич Котов; alex-013@yandex.ru

Для ссылки: Токарева ЮВ, Котов АС, Пантелеева МВ, Бунак МС. Расстройства из спектра оптиконевромиелита у пациентов детского возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):60–64.

Neuromyelitis optica spectrum disorders in pediatric patients

Tokareva Yu. V., Kotov A. S., Panteleeva M. V., Bunak M. S.

*M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
61/2, Shchepkin St., Moscow 129110*

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system with a selective injury of the optic nerves and spinal cord. The formation of neuromyelitis optica ((NMO)-IgG autoantibodies against the cell membrane water channel protein aquaporin 4 (AQP4) underlies the pathogenesis of the disease.

The article describes the clinical presentation of the disease in pediatric patients followed up by the authors. It presents the criteria for diagnosing NMOSDs and their therapy regimens.

Keywords: Devic disease; neuromyelitis optica; neuromyelitis optica spectrum disorders.

Contact: Aleksey Sergeevich Kotov; alex-013@yandex.ru

For reference: Tokareva YuV, Kotov AS, Panteleeva MV, Bunak MS. Neuromyelitis optica spectrum disorders in pediatric patients. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018; 10(1):60–64.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-60-64>

Расстройства из спектра оптиконевромиелита (ОНМ – neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) – воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС с избирательным поражением зрительных нервов и спинного мозга. Ранее расстройство носило название «оптиконевромиелит» (neuromyelitis optica, NMO), или «болезнь Девика» [1].

Распространенность и эпидемиология. Расстройства из спектра ОНМ занимают 2-е место по частоте среди воспалительных демиелинизирующих заболеваний после рассеянного склероза (РС). Заболевание распространено преимущественно среди лиц азиатского и африканского происхождения, у которых встречаемость РС невысока. Средний возраст начала заболевания – 39 лет, однако описаны случаи в разных возрастных группах, включая детей и пожилых людей [2]. В Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) наблюдаются 3 пациента детского возраста с подтвержденным диагнозом «расстройство из спектра оптиконевромиелита»: у одной пациентки заболевание дебютировало в возрасте 6 лет, у другой – в 12 лет и еще у одного ребенка – в 16 лет [3]. По данным эпидемиологических исследований, среди заболев-

ших преобладают девочки (соотношение – 9:1) и, как показано в недавнем исследовании, больные до 18 лет составляют всего 5% серопозитивных по NMO-IgG пациентов. Средний возраст начала заболевания у детей – 12–14 лет [4], однако описан случай его дебюта в возрасте до 2 лет [5]. В европейских странах и США доля ОНМ среди демиелинизирующих заболеваний ЦНС составляет 1–5% [2, 6]. Распространенность ОНМ у представителей европеоидной расы, по данным различных эпидемиологических исследований, – от 0,3 до 4,5 на 100 тыс. населения [7]. Однако многие случаи ОНМ нередко ошибочно трактуются как РС, рецидивирующий поперечный миелит, рецидивирующий ретробульбарный неврит [8]. Данная проблема особенно актуальна для азиатского (так называемого оптикоспинального) варианта РС, для которого также характерно сочетание поражения зрительных нервов и спинного мозга [9].

Патогенез. В основе патогенеза заболевания лежит образование аутоантител NMO-IgG к белку водопроводящих каналов клеточных мембран аквапорину 4 (AQP4). Он представляет собой гомотетрамерный белок, экспрессированный вентрикулярной эпендимой и межнейронным синап-

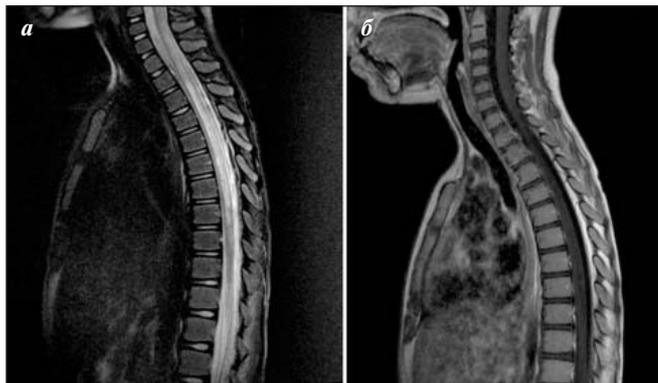


Рис. 1. Контрольная МРТ головного мозга, шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника с внутривенным контрастным усилением, выполненная у пациентки К., 6 лет

сом в поляризованной плазматической мембране астроцитарного нервного окончания, связанного с микрососудами ЦНС [10]. AQP4 активно выделяется астроцитарным нервным окончанием, образующим вместе с базальной оболочкой эндотелия гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). NMO-IgG, которые продуцируются периферическими плазмодитами, проникают через ГЭБ, вызывают эндоцитоз и направление антигена по эндолизосомальному пути (антигенная модуляция). В результате модуляции разрушается транспортер глутамата, что ведет к нейротоксичности. NMO-IgG активируют каскад реакций комплемента, в результате чего нарушаются осморегуляция, функция ГЭБ, захват гранулоцитов. Проникновение воспалительных клеток через поврежденный ГЭБ приводит к повреждению нейронов, демиелинизации и некрозу [11]. NMO-IgG выявляются у 73–91% пациентов с ОНМ [12].

Более чем в 50% случаев развитию ОНМ предшествуют инфекции, вызванные вирусом эпидемического паротита (особенно часто), Эпштейна–Барр, *Herpes zoster*, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Перенесенные ОРВИ отмечались также и у наших пациентов перед дебютом заболевания (в 2 случаях заболевание дебютировало через 7 дней после перенесенного ОРВИ) или очередным его обострением. По данным М. Кога и соавт. [13], острые вирусные инфекции встречались у пациентов со сравнительно небольшими сроками заболевания или неполной клинической картиной (только оптический неврит или только миелит). У пациентов с выраженным и длительно существующим ОНМ предшествующие вирусные инфекции не выявлены. Эти наблюдения позволяют предположить, что, как правило, вирусные инфекции ассоциированы с ранними стадиями заболевания и могут служить триггером развития ОНМ.

Клиническая картина. Клиническая картина ОНМ наиболее часто представлена оптическим невритом, обширным поперечным миелитом (>3 сегментов спинного мозга) или эпизодом икоты, тошноты и рвоты (синдромом *area postrema*). Однако у 60% пациентов также наблюдается поражение головного мозга, которое локализуется чаще перивентрикулярно, в таламусе, гипоталамусе или в мозолистом теле.

Поражение спинного мозга возникает остро, во многих случаях с развитием полного поперечного миелита, сопровождается грубыми двигательными, чувствительными и сфинктерными нарушениями. Нередко отмечается кореш-

ковая боль, симптом Лермитта, тонические мышечные спазмы, которые в большей степени характерны для рецидивирующего течения. Протяженность поражения вещества спинного мозга при ОНМ обычно определяется на уровне трех и более сегментов шейного или грудного отделов спинного мозга [12].

Клинические наблюдения

Мы наблюдали **пациентку К.**, 6 лет, поступившую в реанимационное отделение МОНИКИ 30.01 2016 г. с диагнозом: «*Поперечный миелит на уровне Т_{II}–L_I. Нижний парапарез. Нарушение функции тазовых органов по типу задержки мочи и кала*». После перенесенного ОРВИ у ребенка появились резкая слабость в ногах, затруднение мочеиспускания и дефекации. На следующий день температура тела поднялась до 37,8 °С. По месту жительства проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) грудного и поясничного отделов позвоночника, выявлена картина миелита на уровне грудного отдела. Из анамнеза известно, что пациентка длительно наблюдалась у офтальмолога по поводу сходящегося косоглазия, в декабре 2015 г. развилась атрофия диска зрительного нерва слева.

Неврологический статус при поступлении в реанимационное отделение: сходящееся косоглазие, активные движения ограничены в ногах, больше в проксимальных отделах, в ответ на болевые раздражители подтягивала ноги к туловищу, положение тела — на спине в позе «лягушки». Отмечались снижение силы мышц ног до 1 балла, высокие симметричные коленные и ахилловы рефлексы, двусторонний стопный рефлекс Бабинского, без чувствительных нарушений. При осмотре офтальмологом выявлены частичная атрофия зрительного нерва и непостоянное сходящееся косоглазие левого глаза.

При выписке 04.02 проведена контрольная МРТ головного мозга, шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника с внутривенным контрастным усилением: в режиме T2 с жироподавлением визуализируется протяженная патологическая зона повышенного МР-сигнала в веществе спинного мозга (5 сегментов; рис 1, а). На T1-взвешенных изображениях с контрастным усилением (рис. 1, б) признаков нарушения ГЭБ не выявлено.

2.10 на фоне благополучия в обоих глазах возникло резкое снижение зрения до светоощущения, различала лишь контуры предметов. Консультирована офтальмологом: частичная атрофия зрительного нерва справа, полная атрофия зрительного нерва слева, VIS OD=0,02 эксцентрично, OS — 0.

6.10 при МРТ в сравнении с исследованием от 11.08 2015 г. отмечено появление очага в правом зрительном нерве, накапливающего контрастный препарат.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) выявила уменьшение толщины перипапиллярных волокон во всех квадрантах левого глаза.

Был проведен анализ крови на антитела к AQP4: их титр составил 1:160 (при норме <1:10).

Больная была выписана из неврологического стационара 11.10 с диагнозом: «*Оптикомиелит Девика. Частичная атрофия зрительного нерва справа, полная атрофия зрительного нерва слева*».

Этот случай демонстрирует достаточно типичную картину ОНМ: острый поперечный миелит на большом протяжении, не менее острая симптоматика двустороннего оптического неврита, промежуток в несколько месяцев между описанными эпизодами [3].

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

В 80% случаев заболевание начинается с поражения зрительных нервов, что проявляется одно- или двусторонним снижением остроты зрения и болезненностью при движении глазных яблок. Оптический неврит характерен как для ОНМ, так и для РС, но при ОНМ симптомы оптического неврита намного выраженнее: потеря зрения, полная или частичная, односторонняя или двусторонняя; болевой синдром в области орбит; позитивные зрительные феномены (мерцающие вспышки, пятна, линии) [14].

Пациентка П., 12 лет, заболевание дебютировало с оптического неврита. В октябре 2016 г. девочка отметила болезненность при прикосновении к левому глазу, желто-белые вспышки, отклонение глазного яблока кнаружи, через день в левом глазу резко снизилась острота зрения до светоощущения, возникла болезненность при движении глазом. Эпизод нарушения зрения в виде вспышек перед левым глазом отмечался годом ранее, когда после курса сосудистой терапии через 1,5 мес зрение восстановилось.

Осмотрена офтальмологом: острота зрения правого глаза — 1,0, на левом глазу определялось только светоощущение, справа выявлена деколорация диска зрительного нерва (ДЗН), слева ДЗН деколорирован, границы несколько ступеваны, артерии сужены, вены полнокровны, макулярный рефлекс сохранен в обоих глазах. В неврологическом статусе отмечались отклонение левого глазного яблока кнаружи, а также разница в фотореакциях — OD прямая и содружественная живые, OS прямая и содружественная практически отсутствуют.

20.10 проведена МРТ головного мозга и орбит с внутривенным введением контрастного вещества: выявлялось очаговое поражение левого зрительного нерва с нарушением целостности ГЭБ (рис. 2).

Для более детальной оценки офтальмологического статуса 21.10 выполнены статическая компьютерная периметрия и ОКТ, а также проверены острота зрения и состояние глазного дна в динамике. Острота зрения в правом глазу не изменилась — 1,0, в левом глазу оставалась низкой — неправильная светопроекция. На глазном дне в динамике сохранялась легкая ступеванность границ ДЗН слева. По данным компьютерной периметрии левым глазом пациентка не отметила ни одного из 113 объектов.

При ОКТ выявлено уменьшение толщины перипапиллярных нервных волокон во всех квадрантах правого глаза и височном, нижнем и носовом квадрантах левого глаза. При оценке макулярной области определялось уменьшение толщины внутренних слоев сетчатки с обеих сторон, в частности комплекса ганглиозных клеток.

Амбулаторно проведен анализ на антитела к NMO: титр 1:80 (норма <1:10).

В конце ноября 2016 г. ребенок госпитализирован повторно: вновь появились яркие серо-белые вспышки перед глазами и болезненность в области правого глазного яблока при движении,

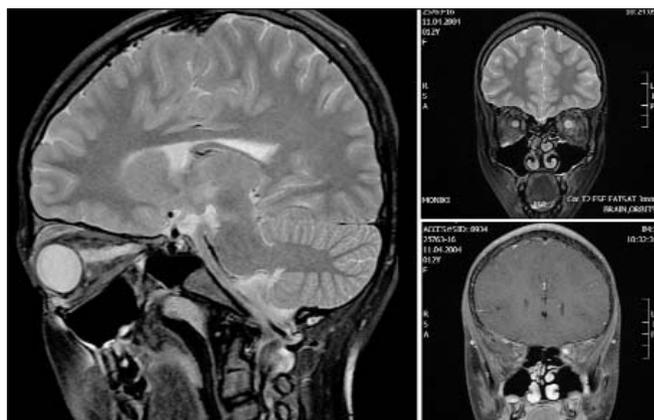


Рис. 2. МРТ головного мозга и орбит с внутривенным введением контрастного вещества, выполненная у пациентки П., 12 лет

на следующий день значительно снизилась острота зрения правого глаза.

Повторно проведена МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов позвоночника с внутривенным введением контрастного вещества: картина очагового поражения правого зрительного нерва с нарушением целостности ГЭБ и протяженного очага в структуре спинного мозга шейного отдела позвоночника без нарушения целостности ГЭБ.

При офтальмологическом осмотре выявлено выраженное снижение остроты зрения правого глаза до 0,01 эксцентрично и левого глаза до 0,02 эксцентрично. При осмотре глазного дна отека ДЗН не отмечено, ДЗН были деколорированы с четкими границами в обоих глазах. В сравнении с данными ОКТ от 21.10 общая толщина перипапиллярных нервных волокон увеличилась на 7 мк на правом глазу и на 20 мк на левом глазу (рис. 3).

Диагностика. На основании только клинических данных достоверно судить о наличии или отсутствии ОНМ невозможно. В 2006 г., после открытия биомаркера заболевания NMO-IgG, были впервые предложены современные диагностические критерии ОНМ, пересмотренные Национальным обществом рассеянного склероза США и Международной рабочей группой в 2008 г., а затем в 2010 и 2015 гг.

Последние включают в себя основные и дополнительные характеристики.

Основные клинические характеристики:

1. Неврит зрительного нерва.
2. Острый миелит.

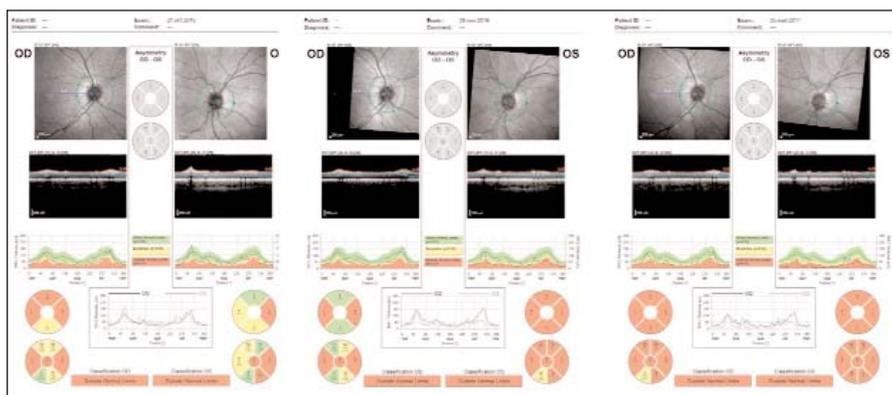


Рис. 3. ОКТ, выполненная у пациентки П., 12 лет

3. Синдром *area postrema* (эпизод иначе не объяснимой икоты, тошноты и рвоты).

4. Острый стволовой синдром.

5. Симптоматическая нарколепсия или острый дизэнцефальный клинический синдром с типичным дизэнцефальным поражением, выявляемым при МРТ.

6. Симптоматический церебральный синдром с типичными поражениями головного мозга.

Дополнительные требования к МРТ для NMOSD без AQP4-IgG и NMOSD с неизвестным статусом AQP4-IgG:

1. Острый неврит зрительного нерва: необходима МРТ головного мозга, показывающая: а) нормальные результаты или только неспецифическое (резидуально-органическое) поражение белого вещества и б) гиперинтенсивный очаг на T2-взвешенных изображениях или поражение зрительного нерва на протяжении более 1/2 длины зрительного нерва или с участием области хиазмы на T1-взвешенных гадолиний-контрастируемых изображениях.

2. Длинные очаги в спинном мозге, занимающие ≥ 3 сегментов и обнаруживаемые на T2-взвешенных изображениях, отражающие относительно большое вовлечение вещества спинного мозга;

3. Синдром поражения *area postrema*: очаговое поражение продолговатого мозга в *area postrema*.

4. Острый стволовой синдром: признаки периепендимального поражения ствола мозга.

При положительном тесте на AQP4-IgG для установления диагноза необходимо наличие как минимум 1 из абсолютных критериев, а также отсутствие данных, указывающих на другие заболевания.

В случае, если тест на AQP4-IgG оказался отрицательным, для установления диагноза NMOSD необходимо наличие как минимум 2 ключевых клинических критериев, возникших в результате ≥ 1 обострений, причем одним из двух критериев обязательно должен быть либо неврит, либо миелит с выраженным поражением спинного мозга или синдром *area postrema*. Обязательное условие – распространенное поражение; диагностике помогают также наличие дополнительных МР-критериев и отсутствие данных, указывающих на другие заболевания [15]. В настоящее время диагностические критерии ОНМ продолжают уточняться.

Дифференциальная диагностика. Клиническая комбинация неврита зрительных нервов и миелита может наблюдаться при типичном РС, при системных аутоиммунных заболеваниях (например, системной красной волчанке, синдроме Шёгрена), в качестве параинфекционного феномена, в ассоциации с инфекционными процессами (туберкулез легких, различные вирусные заболевания). Дифференциальный диагноз следует проводить также с ишемическим и токсическим поражением, болезнью Лебера, токсической и травматической оптической невропатией.

Дифференциальная диагностика расстройств спектра ОНМ с другими формами демиелинизирующих заболеваний ЦНС – актуальная проблема. Дифференциальную диагностику РС и расстройств спектра ОНМ значительно облегчает идентификация аутоантител к AQP4-Ab в сыворотке большинства пациентов с NMOSD. Однако аутоантитела обнаруживаются у 73–91% пациентов, что не исключает этого диагноза в остальных случаях, так как существуют критерии диагностики серонегативного NMOSD [3].

Как потенциальный биомаркер у пациентов с воспалительными демиелинизирующими заболеваниями ЦНС недавно стали рассматривать антитела к гликопротеину миелина олигодендроцитов (MOG-Ab). Гликопротеин миелина олигодендроцита (MOG) является компонентом миелина и встречается исключительно в ЦНС. Он локализуется на внешней поверхности миелина и плазматической мембраны олигодендроцитов и, следовательно, является подходящей антигенной мишенью для аутоантител.

Антитела обнаруживались в сыворотке детей и взрослых с различными формами демиелинизирующих заболеваний, включая серонегативный NMOSD, острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM), идиопатический зрительный неврит, идиопатический миелит и атипичный РС [16].

Возможность рутинного использования MOG-Ab в дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний ЦНС в настоящее время продолжает активно изучаться. К сожалению, в нашей стране анализ на эти антитела не проводится по техническим причинам.

Лечение. Правильная диагностика ОНМ принципиально важна для определения тактики ведения пациента. У таких пациентов терапия препаратами, изменяющими течение РС, не только неэффективна, но и может вызвать ухудшение состояния. В качестве поддерживающего лечения используют ритуксимаб, микофенолата мофетил, азатиоприн и другие иммуносупрессивные препараты [3].

Основой лечения острых эпизодов NMOSD являются высокие дозы глюкокортикоидов (ГК). Как правило, назначают метилпреднизолон внутривенно 1000 мг в течение 3–5 дней на основе стандартной терапии других острых клинических проявлений демиелинизации. ГК оказывают иммуносупрессивный и противовоспалительный эффект за счет уменьшения уровня периферических лимфоцитов и провоспалительных цитокинов [17]. Пульс-терапия метилпреднизолоном обычно переносится хорошо, но важно обеспечить профилактику язвенной болезни желудка и мониторинг общих психических побочных эффектов, таких как бессонница и возбуждение.

Для купирования болевого симптома при движении глазного яблока нашим пациентам проводилась парабульбарная инъекция бетаметазона. Кроме того, терапия оптического неврита включала пульс-терапию метилпреднизолоном, ретробульбарные инъекции триамцинолона – у всех пациентов отмечалась положительная динамика в виде улучшения остроты зрения, восстановления фотореакций.

Пациентка К., у которой заболевание дебютировало в виде поперечного миелита, получала комплексное лечение: пульс-терапию метилпреднизолоном, ступенчатую поддерживающую терапию преднизолоном, цефалоспорины и антимикотический препарат, а также препараты тиоктовой кислоты, витамины группы В, курсы физиотерапии, гипербарической оксигенации и лечебной физкультуры. На фоне обширной терапии отмечалась положительная динамика: сила мышц в ногах выросла до 4 баллов, восстановились тазовые функции; больная смогла стоять и ходить с поддержкой.

При неэффективности пульс-терапии рекомендовано проведение плазмафереза (курс из 5 процедур, выполняемых через день). При очагах в шейном отделе спинного мозга из-за риска дыхательных нарушений рекомендуется начинать терапию с плазмафереза. В некоторых публикациях послед-

них лет предлагается изначально проводить плазмаферез наряду с терапией ГК, особенно у пациентов с рецидивом после предыдущего хорошего ответа на плазмаферез [17].

Для поддерживающей терапии используется ритуксимаб — химерные мышиные/человеческие моноклональные антитела к CD-20 антигену В-лимфоцитов и их предшественников. Терапию начинают с 1000 мг 1 раз в неделю в течение 2 нед или 375 мг/м² еженедельно в течение 4 нед, с последующим приемом 375 мг/м² или 1000 мг/нед в течение 2 нед, пока содержание CD-19-лимфоцитов не превысит 1% по данным проточной цитометрии. Возможен вариант применения ритуксимаба в качестве терапии первого ряда у пациентов с более агрессивным течением заболевания, чтобы предотвратить развитие стойкой инвалидизации. Ритуксимаб противопоказан при тяжелых заболеваниях печени, предшествующей химиотерапии или прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) в анамнезе. К основным побочным эффектам терапии относятся: сепсис, инфекции, лейкопения, повышение уровня трансаминаз, редко — ПМЛ.

Микофенолата мофетил назначается в дозе 1000–2000 мг/сут с одновременным приемом преднизолона (5–60 мг/сут), механизм действия препарата основан на ингибировании инозин-монофосфат-дегидрогеназы, что ухуд-

шает синтез Т- и В-лимфоцитов. Азатиоприн применяется в дозе 2–3 мг/кг/сут с сопутствующей терапией преднизолоном (5–60 мг/сут) в течение 6–12 мес, он представляет собой антагонист эндогенных пуринов в ДНК и РНК, препятствует пролиферации лимфоцитов.

Терапия требует контроля с помощью проточной цитометрии лимфоцитов, в показаниях к назначению некоторых препаратов (например, азатиоприна) отсутствуют расстройства спектра ОНМ, что тоже потенциально может вызывать значительные трудности.

Прогноз при NMOSD переменный, при развитии заболевания в детском возрасте отмечается преимущественно монофазное течение без повторных рецидивов. При своевременном назначении ГК и иммуносупрессивной терапии прогноз ОНМ более благоприятный [18].

Заключение. Расстройства из спектра ОНМ являются актуальной проблемой современной неврологии, встречаются в различных возрастных группах, распространены во всем мире и требуют дифференциальной диагностики с нозологиями различного генеза. Особенно важно отличать ОНМ от РС для выбора оптимальной тактики поддерживающей терапии. Возможность определения антител к AQP4 и наличие современных критериев диагностики значительно упрощают диагностику ОНМ и улучшают прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

- Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system. *Neurol Res Int.* 2012;2012:460825. doi: 10.1155/2012/460825. Epub 2012 Jan 29.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007 Sep;6(9):805-15.
- Луцик ВН, Котов АС, Борисова МН и др. Оптикомиелит Девика у ребенка. Неврологический журнал. 2017;(4):205-10. [Lutsik VN, Kotov AS, Borisova MN, et al. Devic's neuromyelitis optica in child. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2017;(4):205-10. (In Russ.)].
- Banwell B, Tenenbaum S, Lennon VA, et al. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology.* 2008 Jan 29;70(5):344-52. Epub 2007 Dec 19.
- Yuksel D, Senbil N, Yilmaz D, et al. Devic's neuromyelitis optica in an infant case. *J Child Neurol.* 2007 Sep;22(9):1143-6.
- Cabrera-Gomez JA, Kurtzke JF, Gonzalez-Quevedo A, Lara-Rodriguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol.* 2009 Jan;256(1):35-44. doi: 10.1007/s00415-009-0009-0. Epub 2009 Feb 9.
- Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, Taherioun M, Vosoughi R. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mult Scler Int.* 2015;2015:174720. doi: 10.1155/2015/174720.
- Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol.* 2014 Jan;261(1):1-16. doi: 10.1007/s00415-013-7169-7. Epub 2013 Nov 23.
- Eikelenboom MJ, Killestein J, Uitdehaag BM, Polman CH. Opticospinal multiple sclerosis: a pathogenetically distinct form? *Mult Scler.* 2004 Jun;10(3):334-5.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG-merker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.* 2005 Aug 15;202(4):473-7. Epub 2005 Aug 8.
- Satoh J, Obayashi S, Misawa T, et al. Neuromyelitis optica/Devic's disease: gene expression profiling of brain lesion. *Neuropathology.* 2008 Dec;28(6):561-76. doi: 10.1111/j.1440-1789.2008.00915.x. Epub 2008 Apr 7.
- Matiello M, Jacob A, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Opin Neurol.* 2007 Jun;20(3):255-60. doi: 10.1097/WCO.0b013e32814f1c6b
- Koga M, Takahashi T, Kawai M, et al. A serological analysis of viral and bacterial infections associated with neuromyelitis optica. *J Neurol Sci.* 2011 Jan 15;300(1-2):19-22. doi: 10.1016/j.jns.2010.10.013. Epub 2010 Nov 5.
- Pandit L. Neuromyelitis optica spectrum disorders: An update. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015;18(Suppl S1):11-5.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.
- Mariotto S, Ferrari S, Monaco S. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated syndromes: a multicenter study. *J Neurol.* 2017 Dec;264(12):2420-30. doi: 10.1007/s00415-017-8635-4. Epub 2017 Oct 23.
- Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Mar 15;335(1):2-13. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.005. Epub 2010 Apr 10.
- Котов АС, Андрияшина ОМ, Матюк ЮВ и др. Оптический неврит и миелит у подростка: оптикомиелит Девика или рассеянный склероз? Неврологический журнал. 2015;(6):37-42. [Kotov AS, Andryukhina OM, Matyuk YuV, et al. Optic neuritis and myelitis in teenager: Devic's neuromyelitis optica or multiple sclerosis? *Nevrologicheskii zhurnal.* 2015;(6):37-42. (In Russ.)].

Поступила 15.12.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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